



HAL
open science

Le transsexualisme : les différentes stratégies médicamenteuses, modalités pratiques, efficacité, effets indésirables

Hélène Isselin

► **To cite this version:**

Hélène Isselin. Le transsexualisme : les différentes stratégies médicamenteuses, modalités pratiques, efficacité, effets indésirables. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297582

HAL Id: hal-03297582

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297582>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 25/09/2018, sur un sujet dédié à :

**LE TRANSSEXUALISME : LES DIFFERENTES STRATEGIES
MEDICAMENTEUSES, MODALITES PRATIQUES, EFFICACITE,
EFFETS INDESIRABLES.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par ISSELIN Hélène

né(e) 23/03/1992

Membres du Jury

Président :	Mme. LEININGER-MULLER Brigitte	Professeur des universités
Juges :	M. DUPUIS François	Pharmacien, maître de Conférences
	M. SANNER Loïc	Pharmacien
	Mme. GANNE-DEVONEC Marie-Odile	Psychiatre

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL ☞	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR ☞	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☞ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Liste des abréviations

- MtF : (MaleToFemale), abréviation pour évoquer les patients passant du sexe masculin au féminin.
- FtM : (FemaleToMale), abréviation pour évoquer les patients passant du sexe féminin à masculin.
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
- HAS : Haute Autorité de Santé.
- ALD : Affection Longue Durée.
- DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- DHT : Dihydrotestostérone
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- AVK : Anti-Vitamine K
- AINS: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- SERT : Transporteur de la sérotonine
- SHBG : Sex Hormon Binding Globulin
- TBG : Thyroid hormone-Binding Globulin
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CNCDH : Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme
- AMP : Assistance Médicale à la Procréation
- GPA : Gestation Pour Autrui
- SOFECT : Société Française d'Etudes et de prise en Charge du Transsexualisme
- WPATH : World Professional Association for Transgender Health
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

-LH : Hormone Lutéinisante

-FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

-T₃ et T₄ : Hormones thyroïdiennes, Triiodothyronine (T₃) et Thyroxine (T₄)

Sommaire

I. La dysphorie du genre	19
A. Généralités.....	19
1. Définitions et clinique.....	19
2. Données épidémiologiques	19
3. Hypothèses étiologiques	20
B. Le parcours de soin et recommandations	20
1. Le psychiatre : Le début du parcours de soin	21
2. L'endocrinologue : la deuxième étape	22
3. Chirurgies.....	23
a) Généralités.....	23
b) Les chirurgies de réassignation sexuelle.....	24
c) Suivi postopératoire.....	25
C. Droit français.....	25
1. Etat-civil	25
2. Reproduction	26
II. Les traitements hormonaux.....	29
A. Agonistes et antagonistes hormonaux	29
1. Le traitement des personnes MtF	29
a) Les anti-androgènes.....	29
b) Les Estrogènes.....	33
2. Le traitement des personnes FtM	34
a) Les androgènes	34
b) Progestatifs de synthèse	36
B. Analogues de la GnRH.....	37
1. Les agonistes de la GnRH.....	37
2. Les antagonistes de la GnRH	38
C. Tableau récapitulatif du traitement hormonal	40
D. Stratégies thérapeutiques, modalités du traitement hormonal	41

E.	Les études sur les traitements hormonaux	46
1.	Effets psychologiques	46
2.	Les effets biologiques	46
a)	Effets sur les hormones métaboliques	46
b)	Effets sur les hormones sexuelles	48
c)	Effets sur l'hémoglobine et l'hématocrite	48
d)	Tableau récapitulatif des effets biologiques à partir des études mentionnées	49
3.	Les effets physiologiques.....	49
a)	La modification de la répartition des graisses	49
b)	Le risque cardiovasculaire.....	51
c)	Le cancer de la prostate chez les personnes MtF.....	53
4.	Le traitement par lynestrénol chez les personnes FtM (Belgique)	53
5.	Etude sur la mortalité dans la population transidentitaire	54
III.	<i>Le trouble du genre en Lorraine et le rôle du pharmacien</i>	57
A.	La pratique au CHU de Nancy	57
B.	Etat des connaissances du pharmacien sur le trouble du genre en 2017 en Lorraine ..	58
1.	Sujet.....	58
2.	Matériel et Méthodes.....	59
3.	Résultats	60
a)	Résultats globaux.....	60
b)	Comparaison des deux populations de pharmaciens.....	62
4.	Discussion	64
5.	Conclusion	65
C.	Fiche Récapitulative pour les pharmaciens d'officines	65
D.	Quel rôle pour le pharmacien dans la prise en charge?	67

Table des illustrations

Figure 1 : Inhibition des cytochromes p450 par la spironolactone ¹⁴	33
Figure 2 : Synthèse d'œstradiol à partir de testostérone par l'aromatase ²²	35
Figure 3 : Récepteur de la GnRH de type 1 et sa cascade de signalisation ²⁹	39
Figure 4 : Connaissance estimée sur les médicaments du traitement hormonal par les pharmaciens n=54.....	60
Figure 5 : Recommandation estimée de l'espace de confidentialité pour la prise en charge d'un patient transidentitaire selon les pharmaciens n=95.....	61
Figure 6 : Besoin d'information estimé par les pharmaciens sur la prise en charge des patients transidentitaires n=95.....	61
Figure 7 : Répartition de la perception de la prise en charge de patients transidentitaires par les pharmaciens n=95	62
Figure 8 : Connaissance du parcours de soins chez les pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 9 : Connaissance du traitement hormonal chez les pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 10 : Confiance des pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27	64

Index des tableaux

Tableau 1 : Déclaration de cas d'hépatotoxicité potentiellement liés aux anti-androgènes au Canada au 31 Mars 2012 ¹⁷	31
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des voies d'administration de la testostérone	36
Tableau 3 : Tableau exhaustif des différents traitements hormonaux	40
Tableau 4 : Exemple de posologie du traitement hormonal MtF ²⁷	42
Tableau 5 : Exemple de posologie du traitement hormonal FtM ²⁷	42
Tableau 6 : Effets attendus du traitement masculinisant (WPATH) ⁶	43
Tableau 7 : Effets attendus du traitement féminisant (WPATH) ⁶	44
Tableau 8 : Effets indésirables du traitement hormonal (WPATH) ⁶	45
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des effets du traitement hormonal sur les constantes biologiques	49
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des risques des estrogènes selon la voie d'administration d'après les études précédentes	52

Introduction

Le transsexualisme n'est guère un sujet récent, bien que prenant de l'ampleur dans l'actualité par le nombre d'informations, séries TV, reportages sur le sujet. La première personne rapportée ayant eu recours à une opération de réassignation sexuelle, une certaine Lili Elbe (MtF), a bénéficié de cette opération chirurgicale en 1930 en Allemagne. Depuis, par le nombre d'informations grandissantes, la demande est plus importante et devient un véritable sujet d'actualité.

Défini comme "désir de vivre et d'être accepté en tant que personne appartenant au sexe opposé" par l'OMS dans le cadre des troubles de l'identité sexuelle, le transsexualisme pourrait apparaître comme une maladie psychiatrique. Cependant il n'est plus reconnu comme tel depuis 2010 en France malgré sa présence dans le DSM "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", dans le but de faire reculer la transphobie et ne plus considérer les transsexuels comme des "malades mentaux". Tout ceci n'exclut pas pour autant une prise en charge par l'assurance maladie car le transsexualisme nécessite un parcours médical bien qu'il ne soit plus considéré comme une pathologie mentale. Une expertise psychiatrique reste nécessaire, puis le passage par un endocrinologue et éventuellement le chirurgien par la suite. Le parcours est long et encadré et nécessite donc un traitement médicamenteux adapté, comme précisé dans la définition de l'OMS : "Ce désir s'accompagne habituellement [...] du souhait de subir une intervention chirurgicale ou un traitement hormonal afin de rendre son corps aussi conforme que possible au sexe désiré."

L'étiologie du transsexualisme reste compliquée et inconnue, elle repose principalement sur plusieurs hypothèses couvrant les trois domaines : l'environnement (aspect social notamment le facteur psycho-familial), la biologie et la psychologie. Certaines hypothèses évoquent l'hérédité, d'autres des anomalies durant la période foétale ou encore des expositions chimiques prénatales... Les hypothèses sont donc nombreuses et parfois contradictoires. L'absence d'étiologie exacte définit un diagnostic fortement basé sur la clinique par le psychiatre.

Le diagnostic repose sur différents éléments du DSM IV, et de la nomenclature CIM-10 (Classification Internationale des Maladies). A ces derniers s'ajoutent aussi un diagnostic différentiel par rapport à d'éventuelles pathologies mentales, comme une psychose par exemple. On retrouve des notions comme l'identification à l'autre sexe, un inconfort du sexe actuel... Le diagnostic est posé par le psychiatre au bout de plusieurs séances selon la situation.

Bien que l'étiologie reste inconnue, et le diagnostic crucial pour démarrer le parcours de soin, le traitement médicamenteux reste un élément important dans la prise en charge. Les médicaments utilisés font partie des traitements hormonaux. Le traitement répond au principe simple de retirer les hormones du sexe non désiré pour ajouter celles du sexe désiré et apporter les modifications recherchées par le patient : majoritairement les modifications corporelles.

Le but de cette thèse est d'évoquer le trouble lui-même, le parcours de soin associé et un aperçu des prises en charges y compris au CHU de Nancy. D'autre part, cette thèse s'intéresse aussi à tous les médicaments en question, leurs risques, leur efficacité, les différentes stratégies proposées.... Enfin, il est intéressant d'étudier le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et en tant qu'expert du médicament. En effet, on évoque souvent les trois grands rôles dans le parcours de soin : Psychiatre, endocrinologue et chirurgien, mais la question sur le rôle du pharmacien reste à aborder.

I. La dysphorie du genre

A. Généralités

1. Définitions et clinique

La dysphorie du genre ou transsexualisme se caractérise principalement par un sentiment, un désir d'appartenir au sexe opposé. Ce sentiment s'accompagne d'une souffrance psychologique. Cette souffrance est l'élément le plus important de la prise en charge et caractérisant le trouble lui-même. La souffrance naît de la non conformité entre le sexe réel et celui désiré, voire vécu par le patient. Le besoin d'appartenir à l'autre sexe inclut la nécessité d'interventions visant à modifier le corps : traitement hormonal et/ou opérations chirurgicales.

Une différence importante existe entre le genre et le sexe. Le sexe concerne uniquement le physique et le corps, il s'agit du sexe anatomique. Le genre possède un aspect plus psychologique et social. Il s'agit du sexe ressenti et vécu socialement pouvant être, ou non, en adéquation avec le sexe anatomique.

Le terme de transsexualité est le plus souvent utilisé pour ce trouble, mais est progressivement remplacé par le terme de transidentité. En effet, le terme transsexualité possède une connotation psychiatrique et pathologique pouvant être mal perçue. Qui plus est le terme transsexualité peut faire songer à une question de sexualité par sa structure alors qu'il est question de sexe vécu et de sexe désiré, ressenti au niveau social et psychologique. Il s'agit donc d'une question de genre et non de sexe ou de sexualité.

Le terme transgenre est plus large que celui de transsexualité ou transidentité. La notion de transgenre regroupe les personnes dont le comportement et le genre diffèrent du sexe anatomique sans pour autant éprouver le besoin de traitement hormonal ou chirurgical. La personne peut se considérer comme étant homme, femme, ou ni l'un ni l'autre.

La dysphorie du genre peut concerner des patients de tout âge, y compris des enfants ou adolescents. La prise en charge de cette population est possible, cependant la question du traitement hormonal est plus complexe.

2. Données épidémiologiques

Les données les plus récentes de la HAS concernant l'épidémiologie du trouble du genre proviennent du rapport de 2009 sur le sujet¹. Aucune donnée épidémiologique n'est malheureusement disponible en France, aucune étude n'ayant été réalisée sur le sujet. Une approximation du nombre de demandes d'opérations de réassignation sexuelle est cependant disponible mais cette valeur n'est pas fiable pour estimer le nombre de cas : Toutes les personnes transidentitaires ne finissent pas leur parcours par une chirurgie.

Plusieurs études ont été réalisées à l'étranger, apportant chacune des statistiques très variées sur le sujet. Cependant, une estimation tend vers une prévalence entre 1/10 000 et 1/50 000 avec un sexe ratio entre 2.5 : 1 et 3 : 1 entre homme (MtF Male to Female) et femme (FtM Female to Male).¹

Au CHU de Nancy on compte environ 200 patients dont 150 ayant un suivi médical régulier. Ceci est le nombre de patient suivant le parcours de soin en Lorraine principalement, le CHU de Nancy étant le centre de soin régional pour le traitement hormonal mais aussi de la prise en charge pluridisciplinaire. La population de la Lorraine étant de 2.3M d'habitants on peut estimer la prévalence de la Lorraine autour de 0.87/10 000 habitants ce qui correspond aux moyennes attendues proches de 1/10 000.

3. Hypothèses étiologiques

De nombreuses hypothèses sont évoquées dans la littérature scientifique pour expliquer les origines de la dysphorie du genre, mais aucune ne fait consensus. L'origine de ce trouble serait plurifactorielle, impliquant des facteurs aussi bien sociaux, psychologiques que biologiques. Un facteur héréditaire est aussi avancé au sein de la littérature.¹

La première hypothèse est celle de l'éducation de l'enfant et donc de la dimension familiale. L'éducation de l'enfant joue un rôle important dans le développement de l'identité et donc dans l'identité de genre. L'acceptation et la tolérance des parents d'un comportement transgenre de l'enfant aurait un effet de consolidation sur le trouble.¹ Une éducation de l'enfant par les parents ayant désiré un enfant de l'autre sexe pourrait influencer aussi sur le développement : les parents éduquant l'enfant comme étant de l'autre sexe, renforcerait le trouble. Ces facteurs familiaux influent sur la construction de l'identité du genre de l'enfant et sa psychologie, pouvant expliquer une origine, ou du moins, un facteur à la survenue du trouble.

D'autres hypothèses sont soulevées du côté de la biologie, en évoquant des troubles pendant la période fœtale. Cette hypothèse de trouble durant la vie fœtale fait référence à une potentielle exposition anormale aux hormones sexuelles, ou aussi une insensibilité du cerveau à ces hormones. Dans le cadre de l'insensibilité aux hormones sexuelles, on parle aussi du syndrome d'insensibilité aux androgènes (modification du récepteur par mutation du gène).² Ce syndrome induit une absence de réponse aux androgènes de la part du fœtus, ou d'une partie de ses organes. Ce syndrome peut engendrer des troubles de la masculinisation du fœtus mais aussi toucher des structures cérébrales au niveau de l'hypothalamus. Ce dernier point, en l'absence d'impact sur la masculinisation, est évoqué comme pouvant être une source du trouble du genre MtF.

Toujours dans la structure du cerveau, une autre hypothèse s'intéresse aux neurones à la somatostatine et leur densité supérieure au niveau frontal et cérébral chez l'homme (environ le double chez l'homme par rapport à la femme).³ Cette hypothèse a comparé les valeurs de densité de ces neurones à celle retrouvée dans la population MtF et FtM. La population MtF présentait une valeur similaire à celle des femmes. De même pour la population FtM vis-à-vis des hommes. Les facteurs influant donc sur le développement de ces neurones sont donc supposés comme étant une potentielle source du trouble de l'identité de genre. L'impact de ces facteurs demande confirmation. Les hormones prises au cours du traitement hormonal n'influent pas sur le nombre de ces neurones.³ La structure et le développement cérébral constituent une source d'hypothèses sur l'étiologie du trouble.

Enfin, l'exposition à certaines molécules pendant la gestation pourraient aussi influencer sur le développement de l'enfant et la différenciation sexuelle en affectant les hormones sexuelles. Dans cette hypothèse, seuls le phénobarbital et la phénytoïne ont été rapportés au cours d'une étude rétrospective.⁴

B. Le parcours de soin et recommandations

Le parcours de soin dans le cadre de la prise en charge de la dysphorie du genre est long et fait intervenir plusieurs professionnels de santé pour coordonner les soins. La démarche de transition demande souvent du temps, plusieurs années entre les premières consultations et l'opération finale -si opération il y a-. Le traitement hormonal, lui, est à vie. Cependant, toutes les personnes transidentitaires ne suivent pas toujours ce parcours de soin... souvent jugé trop médicalisé. L'absence de parcours de soin comporte des risques comme le manque de suivi, les risques liés à des doses trop élevées d'hormones (risques

thromboemboliques), médicaments achetés sur internet (sous-dosés, sur-dosés, absence de principe actif).

Tous les actes médicaux reliés à ce parcours de soin (consultations, chirurgies) sont remboursables par la sécurité sociale à l'exception du traitement hormonal (selon le régime du patient). Le trouble du genre est pris en charge au titre d'ALD (Affection Longue Durée) exonérante, cependant, depuis le décret du 8 février 2010, les conditions de prises en charge ont changé. L'ALD n'est plus admise sous l'ALD 23 (Affection psychiatrique de longue durée) mais par l'ALD 31 "Affection hors liste".⁵ La demande d'ALD peut être faite par le médecin traitant. Cette ALD permet le remboursement intégral des actes médicaux, comme les consultations mais aussi les chirurgies esthétiques (Augmentation mammaire, chirurgie de réassignation sexuelle, mammectomie...) après une demande d'entente préalable à la sécurité sociale (certificat tripartite psychiatre-endocrinologue-chirurgien). Ces dossiers sont souvent longs à traiter par la sécurité sociale mais permettent le remboursement de l'acte chirurgical et des consultations.

Le parcours de soin sera décrit selon les recommandations de la World Professional Association for Transgender Health (WPATH)⁶ et de la Société Française d'Etudes et de prise en Charge du Transsexualisme (SOFECT).⁷

La WPATH est une association internationale, professionnelle et surtout multidisciplinaire centrée sur la dysphorie du genre. Cette association s'intéresse principalement à la prise en charge de ces patients, mais aussi la recherche, la formation des soignants... Le but principal est le respect de ces patients tout en offrant des soins de qualité via des Standards de Soins soutenus par des preuves scientifiques.

La SOFECT a pour but d'améliorer la qualité des soins tout en permettant la formation des professionnels, l'enseignement et la coordination des soins via la création de réseau (plus particulièrement un réseau national). La SOFECT a été fondée en 2010, elle a créé ensuite un document de propositions sur la prise en charge de la dysphorie du genre.⁷ La SOFECT est la référence (pluridisciplinaire) nationale concernant la prise en charge des patients concernés par un trouble du genre, ce qui permet une prise en charge uniformisée sur le territoire français.

En utilisant les demandes de remboursements de la sécurité sociale et le nombre de patients pris en charge dans les centres, la SOFECT estime à 350 nouveaux patients dans une démarche de changement de genre par an en France.

1. Le psychiatre : Le début du parcours de soin

En premier point de la prise en charge possible se trouve l'aide psychologique que le patient peut suivre selon ses besoins comme gérer la souffrance et la détresse dues au trouble, explorer l'identité et l'expression du genre, etc. L'aide peut se faire au patient lui-même, mais aussi au couple ou à la famille si besoin. De préférence, le professionnel de santé de cette prise en charge doit posséder certaines qualifications décrites dans le Standard de Soins de la WPATH.⁶ Cependant, ce n'est pas une obligation. Concernant les "novices" dans le domaine, ils doivent être encadrés par des professionnels ayant une expérience dans ce genre de prise en charge. Un spécialiste au sein d'une équipe pluridisciplinaire est préférable.

Le "diagnostic" se base principalement sur le vécu du patient, son ressenti... ce qui donne un caractère très subjectif. Mais à ceci s'ajoutent les critères du DSM 5 pouvant aider au diagnostic (Désir d'appartenir à l'autre sexe, d'avoir les caractéristiques correspondantes, être traité comme tel, de ne plus avoir les caractéristiques du genre non désiré... ainsi qu'une répercussion dans la vie sociale, ou professionnelle).⁸

L'autre rôle du professionnel de santé mentale, selon la WPATH, sera un rôle d'information très important puisqu'il permettra d'orienter et d'informer le patient sur les interventions médicales possibles, mais aussi les autres moyens d'exprimer son genre comme l'orientation vers des ressources communautaires. Ce devoir d'information permet au patient d'être éclairé dans ses futurs choix. De ce fait, le professionnel en question possède un rôle aidant à préparer psychologiquement le patient dans ses choix comme celui d'entamer un traitement hormonal. Les choix sont faits par le patient, le rôle du professionnel est de guider et éclairer le patient dans ses choix et ainsi le préparer. Le professionnel de santé mentale s'occupera des courriers de recommandations envers les autres professionnels pour les traitements (hormonaux et chirurgicaux).

Le professionnel de santé mentale doit aussi vérifier la présence ou non d'autres troubles présents pouvant impacter la prise en charge ou le bien-être du patient comme l'abus de substance, existence d'une dépression, troubles de la personnalité, pathologies (psychoses), etc. Le but est de les intégrer dans la prise en charge et les traiter pour éviter des complications liées à ces troubles.

Concernant le traitement hormonal et les opérations chirurgicales, seule une évaluation du trouble est requise, la psychothérapie n'est pas obligatoire, elle reste au choix du patient s'il en éprouve ou non le besoin.⁶ La psychothérapie porte un but centré sur le bien-être et la qualité de vie du patient. Cette thérapie peut intervenir à n'importe quel moment de la prise en charge ou de la vie du patient selon ses besoins.

La SOFECT et la WPATH recommandent une expérience en vie réelle pour les patients pour s'affirmer et avoir une conformité entre le sexe désiré et son apparence. Ceci permettant, de plus, l'acceptation par l'entourage.

2. L'endocrinologue : la deuxième étape

Après la recommandation et l'évaluation par le professionnel de santé mental, un traitement hormonal peut être envisagé suite à un consentement éclairé (bénéfices, risques, impact psychologique, social...). Le traitement hormonal est individualisé selon le patient, ses antécédents et ses attentes. Le traitement hormonal peut être contre-indiqué dans certains cas selon la santé du patient.

Le prescripteur veillera à l'absence de troubles hormonaux existants mais aussi à l'absence de trouble du caryotype pour écarter des sources potentielles du trouble (anomalies chromosomiques)⁸. Le traitement hormonal aura pour but de bloquer les hormones du sexe non désiré et d'ajouter celle du sexe désiré. Cependant, le premier point n'est pas obligatoire, cela reste au choix du patient de supprimer ou non les hormones non désirées. Le traitement hormonal va permettre ainsi le développement de caractères sexuels secondaires du sexe désiré, mais aussi, une amélioration du bien-être psychologique du patient (augmentation de la qualité de vie, diminution de l'anxiété sociale... etc.).⁹ Certains patients arrêtent le parcours de soin au niveau du traitement hormonal et de ne poursuivent pas jusqu'à la chirurgie de réassignation sexuelle.

Le traitement est prescrit initialement par un spécialiste, mais il peut être poursuivi par un professionnel de santé non spécialiste avec, de préférence, une formation sur les traitements hormonaux féminisant et masculinisant. Il n'existe pas de programme de formation à l'heure actuelle dans le traitement hormonal pour personne transidentitaire.⁶

Dans certains cas, le patient présente déjà un traitement hormonal dans son entrée dans le parcours de soin (médicaments achetés sur internet, autre prescripteur), auquel cas, le spécialiste doit étudier le traitement en cours et changer les médicaments et posologies si nécessaire pour la sécurité du patient (interactions médicamenteuses, posologie trop élevée,

etc.).La SOFECT décrit un nombre d'environ 40% de patients présentant une automédication ou incorrectement traités.⁷

Un suivi biologique régulier et une surveillance médicale est nécessaire au cours du traitement. Une évaluation des risques de la prise du traitement hormonal sur la santé du patient est nécessaire avant l'instauration du traitement (principalement le risque cardiovasculaire et thromboembolique). La prise d'hormones du sexe désiré se fait tout au long de la vie du patient sauf en cas de contre-indication, avec des adaptations de la posologie, notamment après la chirurgie de réassignation.

Pour le cas des enfants ou adolescents, des critères sont retenus par le WPATH pour l'initiation du traitement par l'endocrinologue. Le patient doit présenter un trouble du genre intense et de longue durée, de plus, ce dernier doit s'être intensifié à l'apparition de la puberté. Il doit être vérifié que le patient ne présente pas de troubles médicaux, sociaux ou psychologiques pouvant interférer avec le traitement. Enfin, il faut s'assurer du consentement (libre et éclairé) des représentants légaux selon l'âge du patient : En France, selon l'article 371-2 du code civile¹⁰:

«Chacun des parents contribue à l'entretien et à l'éducation des enfants à proportion de ses ressources, de celles de l'autre parent, ainsi que des besoins de l'enfant. Cette obligation ne cesse pas de plein droit lorsque l'enfant est majeur.»

Bien que le consentement du mineur soit recherché, le consentement des représentants légaux est donc indispensable avant la majorité, soit à 18ans.

3. Chirurgies

a) Généralités

Après le traitement hormonal vient la chirurgie de réassignation sexuelle pratiquée par un chirurgien ayant été formé à cette procédure. Ces derniers sont peu nombreux en France, ce qui amène souvent le patient à devoir se rendre dans d'autres régions pour parfois obtenir ce service. Certains décident de partir à l'étranger pour cette opération¹, partant pour le Brésil ou encore la Thaïlande. Ces prestations à l'étranger ne sont soumises à aucun remboursement, tout est au frais du patient, de même en cas de soucis post-chirurgicaux. Les opérations à l'étranger sont moins "médicalisées", n'incluant peu ou pas de suivi psychiatrique ou d'accompagnement administratif. La démarche est alors plus rapide. En France, cette opération nécessite un certificat tripartite, comme pour les autres opérations, permettant ainsi sa prise en charge par la sécurité sociale, totale en cas d'ALD.

Tous les patients ne recourent pas à la chirurgie mais, pour certains, la réassignation sexuelle est le seul "traitement" pour soulager leur dysphorie du genre (détresse, souffrance, etc.).Les chirurgies lors du parcours de soin nécessitent pour certaines une évaluation préalable par un professionnel de santé mentale (chirurgie génitale principalement, chirurgie de la poitrine). Un dialogue entre le patient et le chirurgien est nécessaire pour que ce dernier connaisse le parcours et les raisons du patient pour avoir recours à la chirurgie. Ceci est facilité par les soins et par une équipe pluridisciplinaire.⁶ Le chirurgien délivre aussi des informations au patient concernant la ou les techniques possibles, les risques et complications ainsi que les limites par rapport au résultat final attendu (via des photographies de préférence). Ces informations permettent un consentement éclairé du patient dans sa démarche. Les chirurgies possibles sont nombreuses comprenant aussi bien les chirurgies de la poitrine (mammoplastie, mastectomie), génitale, autres chirurgies (voix, féminisation faciale pour les patients MtF, réduction du cartilage thyroïdien, augmentation glutéale, implants capillaires, implants pectoraux...)

Parmi ces chirurgies, la différence entre chirurgie esthétique et chirurgie réparatrice est difficilement cernable. En effet, pour des patients non atteints de trouble du genre ces opérations sont plutôt esthétiques, mais pour des patients transidentitaires, certaines de ces opérations impactent la qualité de vie et la souffrance ressentie par ces patients, donnant ainsi un caractère réparateur à ces chirurgies.⁶ Concernant la chirurgie génitale et la mastectomie, un consensus est établi pour les considérer comme étant réparatrices.

Pour les chirurgies génitales principalement, un consensus d'experts (WPATH) recommande une expérience du patient d'un an dans le sexe désiré en vie réelle. Cette expérience permet au patient d'exprimer et d'ajuster son genre social et d'expérimenter avant une chirurgie irréversible. Ceci permet aussi au patient de s'affirmer dans le genre désiré. La SOFECT recommande une durée variable, au cas par cas. L'absence d'expérience en vie réelle ne peut pas être un motif de refus du traitement hormonal ou chirurgical par l'équipe soignante.

b) Les chirurgies de réassignation sexuelle

Les chirurgies génitales comportent plusieurs techniques regroupant plusieurs actes chirurgicaux pour aboutir à la réassignation sexuelle. Dans le cadre d'une chirurgie pour un patient MtF, plusieurs actes sont possibles et/ou nécessaires pour aboutir au sexe féminin :

- L'orchidectomie : Ablation des testicules
- Pénectomie : Ablation du pénis
- Vaginoplastie : Création d'un néo-vagin par chirurgie
- Clitoroplastie : Création d'un clitoris par chirurgie via l'utilisation d'une partie du gland du pénis
- Labioplastie : Création des lèvres par greffe de peau.

Deux techniques sont utilisées pour aboutir à la vaginoplastie : L'inversion du pénis ou la transplantation d'un morceau du colon sigmoïde. L'objectif de l'opération est l'aboutissement d'un néo-vagin fonctionnel, esthétique et possédant une sensation sexuelle (conservation des nerfs).

Certaines complications postopératoires sont possibles comme une nécrose du vagin ou des lèvres, apparition de fistules (vésicales ou intestinales avec le néo-vagin), sténose de l'urètre (difficulté à uriner, jet faible, douleur à la miction possible). Une anorgasmie peut être possible aussi en guise de complication.

Du côté de la chirurgie pour un patient FtM les actes possibles et/ou nécessaires pour aboutir au sexe masculin sont :

- Hystérectomie : Ablation de l'utérus
- Ovariectomie : Ablation des ovaires
- Salpingo-ovariectomie : Ablation des trompes et des ovaires
- Métoïdioplastie : Création d'un néo-pénis à partir du clitoris (suite à un clitoromégalie par le traitement hormonal)
- Scrotoplastie : Création d'un néo-scrotum à partir des grandes lèvres
- Uréthroplastie : Allongement de l'urètre par formation d'un canal à l'aide de tissu vaginal ou buccal (si le tissu vaginal est trop fragile suite au traitement par testostérone)
- Ajout de prothèses testiculaires
- Ajout de prothèse érectile: Prothèse pénienne permettant l'érection
- Phalloplastie : Création d'un néo-pénis par greffe de peau

Différentes techniques sont utilisées pour obtenir le néo-pénis, comme la métoïdioplastie ou la phalloplastie, chacune présentant ses avantages et inconvénients. La métoïdioplastie présente les avantages d'être une opération plus courte, permettant une érection (pas de prothèse érectile) cependant il ne permet pas d'uriner debout. La phalloplastie est une opération plus longue, nécessitant une prothèse pour permettre l'érection, mais permet d'uriner debout et d'avoir des rapports sexuels par pénétration plus facilement que la métoïdioplastie (érection plus faible).

Les complications postopératoires peuvent être une nécrose du néo-pénis, des fistules au niveau des voies urinaires, sténose de l'urètre, présence d'une large cicatrice sur le lieu de prélèvement de peau pour la création du néo-pénis dans le cadre de la phalloplastie.

c) Suivi postopératoire

Une continuité des soins après l'opération est nécessaire pour le suivi de la santé mentale et physique du patient. Le suivi doit être personnalisé et dans le cas de patient venant de loin (car l'accès à un chirurgien demande parfois de longs déplacements.) un suivi local doit être disponible et assuré.⁶ Le traitement hormonal est aussi modifié suite à l'opération. Les doses sont diminuées et les médicaments diminuant les hormones non désirées, arrêtés.

Les soins de poursuivent aussi après l'opération, ainsi que la prévention tout au long de la vie du patient selon son âge (cardiovasculaire, ostéoporose, dépistage de cancer par exemple.). Concernant les cancers, aucune étude ne permet une estimation de l'augmentation de risque et du type de cancer. Des soins gynécologiques sont aussi recommandées pour les patients MtF (soins postopératoires, conseils d'hygiène génitale, dilatations vaginales, prévention infections urinaires) mais aussi pour les patients FtM n'ayant pas eu de chirurgie génitale.

La SOFECT insiste aussi sur le suivi postopératoire et le suivi du traitement hormonal, ce dernier étant à vie. Ces suivis sont souvent oubliés par les patients.

C. Droit français

1. Etat-civil

La législation est une part très importante dans la démarche des personnes transidentitaires, qui pose souvent de nombreux problèmes (état-civil différent entre le physique et la carte d'identité pour les contrôles, documents administratifs...) parfois pouvant entraîner des difficultés sociales (transphobie, regard des autres, rejet.) pouvant impacter aussi l'offre d'emploi. En effet, durant la démarche de changement de genre, il existe un décalage entre le genre déclaré à état civil, et le genre vécu par la personne. Ce décalage difficile à vivre est source de difficultés dans le quotidien.

En effet, pour le changement de sexe sur l'état civil, il est nécessaire de passer par un juge de tribunal de grande instance.¹¹ La procédure est longue, et demande un investissement de la part du demandeur. Cette procédure peut se complexifier davantage selon le juge - entraînant une inégalité entre les demandes- pouvant demander des expertises médicales, notamment concernant les modifications irréversibles de l'apparence physique. Qui plus est, cette demande nécessite le diagnostic d'un syndrome de dysphorie de genre. Bien que le trouble du genre ne soit plus considéré comme une pathologie depuis 2010, cette obligation est toujours présente dans le changement de sexe de l'état civil. Le diagnostic est nécessaire et obligatoire pour les démarches médicales, mais dans le cadre juridique, cette obligation devient "contradictoire" avec le texte de février 2010. En effet, en ne considérant plus la dysphorie du genre comme une maladie et en demandant un diagnostic de trouble

pouvant être compris comme une pathologie, l'obligation devient contradictoire et nécessite des modifications.

La Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme (CNCDH) s'est penchée sur la question et a donné son avis en 2013 concernant les démarches des personnes transidentitaires¹¹ et les problèmes et limites du droit français en s'appuyant sur les textes internationaux visant à changer le droit français sur cette question. Les textes internationaux, en effet, incitent à lever les obligations médicales (obligation de stérilité ou de changements irréversibles) pour permettre le changement d'état civil... Mais la solution n'est pas aussi évidente en France.

Un premier pas, cependant, a été fait, mais ne touche que le changement de prénom, pas le changement d'état civil. Depuis le 20 Novembre 2016, le changement de prénom peut se faire en mairie, à la place d'un tribunal de grande instance, facilitant ainsi grandement la procédure. Cette procédure est d'ailleurs gratuite et entraîne un changement de l'acte de naissance où l'ancien prénom n'apparaît plus. Elle est d'ailleurs rapide à faire, et ne demande aucune expertise médicale.

Cependant, il reste la question du genre de l'état civil, plus délicate. Selon l'avis de la CNCDH ayant étudié le sujet, il n'est pas envisageable pour le droit français de faire une déjudiciarisation totale du changement de sexe (ne pas avoir recours à un tribunal de grande instance). Une déjudiciarisation partielle, par contre serait envisageable et faciliterait un peu plus la procédure.¹¹ La CNCDH reconnaît que ces lois encore en vigueur aujourd'hui, nécessitent des changements pour un meilleur respect des personnes transidentitaires. Elle recommande aussi une démedicalisation concernant ces démarches de changement d'état civil.

Concernant les modifications irréversibles de l'apparence physique, elles incluent aussi bien les opérations chirurgicales que les traitements hormonaux pouvant avoir un effet de stérilisation sur le long terme.¹¹ Cependant, l'effet varie d'un patient à l'autre, aussi bien en terme de durée que d'intensité. Il est souvent difficile à évaluer et demande une expertise médicale (rallongeant la procédure et augmentant encore le coût pour la personne). La CNCDH dénonce d'ailleurs un nombre trop important d'expertises médicales pour ces demandes, dénigrant ainsi les personnes transidentitaires. Ceci est souvent vécu comme un déni d'identité par les personnes transidentitaires. Cette différence les bloque dans une situation inconfortable socialement et professionnellement par la différence entre le sexe de l'état civil et le genre vécu de la personne. La démedicalisation de la demande, incitée par les textes internationaux, apporterait donc un allègement sur une procédure longue et difficile à vivre pour les personnes transidentitaires.

Au niveau juridique, la SOFECT propose une simplification des procédures juridiques de changement d'état civil, ainsi qu'une accélération de ces procédures.

2. Reproduction

La conservation des gamètes avant tout traitement hormonal ou chirurgical possède aussi ses propres textes en vigueur. Ces derniers peuvent potentiellement évoluer dans le futur, notamment avec l'autorisation du Comité d'éthique sur l'autorisation de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) pour les couples homosexuels.

La première partie de l'article L.2141-11 du code de la santé publique exprime la possibilité de conservation des gamètes dès lors "qu'une personne subie une prise en charge susceptible d'altérer la fertilité".¹² La prise en charge d'une personne transidentitaire entrerait donc dans cette possibilité. Cependant, la suite du texte interroge notamment sur la finalité de la conservation des gamètes. La finalité, selon ce texte, est l'AMP permettant de palier à

l'infertilité due à la prise en charge. Hors l'AMP n'est actuellement pas possible dans certains cas décrit ci-après, expliquant ainsi les refus de conservation de gamètes.¹²

En dehors de l'AMP, il faut aussi regarder la législation concernant la Gestation Pour Autrui (GPA), actuellement interdite en France. En effet, si la conservation des gamètes est en théorie possible d'autres textes, comme celui de l'interdiction de la GPA entre en compte.¹² Pour un couple d'une personne MtF et d'un homme, seule la GPA reste possible pour l'utilisation des gamètes du couple, que cela soit celles conservées de la personne transidentitaire ou non.

Dans le cadre d'un couple d'une personne MtF et d'une femme, la loi interdisant l'AMP pour les couples de même sexe, la procédure est impossible. Cependant, le comité d'éthique étant favorable à cette autorisation en 2017, une éventuelle évolution de la pratique est envisageable. Si l'AMP devient possible, alors l'autorisation de conservation de gamète deviendrait autorisée aussi car l'AMP est la source du refus de conservation des gamètes.

Concernant un couple FtM et une femme, l'utilisation de la fécondation in vitro des ovocytes de la personne transidentitaire est envisageable, mais le transfert de l'embryon à la femme du couple est contre les bonnes pratiques car ce ne sont pas les ovocytes de la femme recevant l'embryon. L'insémination artificielle par un donneur est cependant possible et autorisée par la loi.

Pour un couple FtM et un homme, l'utilisation des ovocytes de la personne transidentitaire demanderait une GPA, ce qui est interdit en France. De même pour un couple FtM et MtF, MtF et MtF ainsi que FtM et FtM, un recours à la GPA serait nécessaire.

De ce fait, sans évolution des textes en vigueur, la conservation des gamètes n'est envisageable qu'en cas d'une AMP possible. Cependant une évolution de la pratique et des textes pourraient faire changer cette possibilité.

Le parcours d'une personne transidentitaire est long et complexe, regroupant aussi bien un côté médical que social possédant chacun leurs propres difficultés : Accessibilité à un groupe pluridisciplinaire, non correspondance entre l'état-civil et le sexe vécu, transphobie, etc.

Dans ce parcours de soin, l'une des étapes la plus importante pour le patient est celle du traitement hormonal, car il va débiter les changements corporels. Ce traitement possède de nombreuses caractéristiques et plusieurs médicaments possibles, ainsi que des effets indésirables à explorer. Aucun médicament à l'heure actuelle ne possède une AMM pour la dysphorie du genre, les molécules utilisées sont cependant tolérées.

II. Les traitements hormonaux

A. Agonistes et antagonistes hormonaux

1. Le traitement des personnes MtF

Dans le cadre du traitement hormonal pour les personnes MtF, le traitement hormonal se résume à deux principes : la diminution des caractères masculins, souvent mal perçus par l'individu, et le développement des caractéristiques féminines souhaitées. Les médicaments concernés appartiennent donc à la famille des anti-androgènes pour les premiers et des estrogènes pour les seconds. Parmi ces familles, plusieurs choix sont possibles selon le patient, les contre-indications et le recul par rapport aux études. Le traitement est souvent initialisé par l'endocrinologue en l'absence de contre-indication. Le traitement hormonal nécessite un suivi biologique régulier.

a) Les anti-androgènes

Dans un premier temps, les anti-androgènes utilisés sont divisés en trois parties :

- Les inhibiteurs de la 5- α réductase, comme le Finastéride
- Les anti-androgènes non-stéroïdiens, comme le Flutamide par exemple
- Les anti-androgènes stéroïdiens avec l'acétate de cyprotérone

A ces trois classes s'ajoutent aussi la possibilité d'utiliser la spironolactone pour son effet anti-androgène connu dans la littérature.^{13 14}

Les effets observés de ce traitement peuvent être une diminution de la pilosité, une baisse de libido, diminution de la masse musculaire, redistribution des graisses, développement mammaire... Ces effets sont induits par la modification des taux hormonaux, la réponse étant variable entre les différents patients. Le traitement par anti-androgène entraîne un risque d'ostéoporose selon sa durée, ce risque peut être suivi par densitométrie osseuse.¹⁵

(1) Les inhibiteurs de la 5- α réductase

Biologiquement, la testostérone de l'organisme est transformée en dihydrotestostérone (DHT), ce qui est catalysé par la 5- α réductase. La DHT possède une plus grande affinité que la testostérone sur les récepteurs nucléaires, ce qui détermine un effet plus important de la DHT.¹⁶

L'intérêt des inhibiteurs de la 5- α réductase est de bloquer et empêcher cette transformation et ainsi de réduire l'efficacité globale des androgènes. Cependant l'activité de la testostérone non transformée reste présente : seule celle de la DHT se retrouve diminuée. Ceci induit une diminution importante de l'activité androgénique mais pas entièrement.¹⁶

Les inhibiteurs de la 5- α réductase sont utilisés couramment dans le cadre de l'hypertrophie bénigne de la prostate et dans la prise en charge de l'alopecie androgénique.

Les effets indésirables les plus courants regroupent l'impuissance et la diminution de la libido comme tous les anti-androgènes. Une gynécomastie est aussi possible sous ce traitement avec ou sans douleurs mammaires. En inhibant la transformation de la DHT, ces molécules possèdent aussi un impact sur la pilosité et sur l'alopecie, réduisant ces deux dernières ce qui possède donc un intérêt dans la prise en charge du trouble du genre par diminution des caractères sexuels secondaires non désirés.

En pratique, c'est plutôt le Finastéride qui est utilisé dans cette famille, surtout pour son effet sur l'alopecie ou la pilosité. Cette famille de molécule ne possède pas d'interactions médicamenteuses et de contre-indication, ce qui les rend plus pratique à utiliser.

Les contre-indications ne prennent en compte que la grossesse et le risque de cette dernière... ce qui ne concerne pas la population visée ici. Cependant, aucune étude n'a été faite en cas d'insuffisance hépatique : la prudence est recommandée (Métabolisme hépatique par les cytochromes p450 3A4 principalement).

(2) Les anti-androgènes non stéroïdiens

La famille des anti-androgènes non stéroïdiens vise à bloquer directement l'action de la testostérone et de son métabolite la DHT par effet antagoniste. Cet effet s'obtient par une compétition sur les récepteurs aux androgènes, empêchant ainsi sa translocation dans le noyau. De plus, le blocage des récepteurs se fait aussi au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, inhibant ainsi le rétrocontrôle négatif de la testostérone sur cet axe. Une production accrue de LH (hormone lutéinisante) et une stimulation de la sécrétion de la testostérone peuvent donc être observées.¹⁶

Ces molécules sont utilisées dans la pratique dans la prise en charge du cancer de la prostate. La liste des molécules sera décrite dans le tableau 3, page 36.

Parmi les effets indésirables, le plus important à surveiller reste l'hépatotoxicité de ces molécules, notamment de la Flutamide d'après le Bulletin canadien des effets indésirables (tableau 1).¹⁷Le Flutamide possède une hépatotoxicité supérieure à l'acétate de cyprotérone (qui sera détaillé dans le paragraphe 3). Ce risque est moins important pour les autres molécules de cette famille, mais reste cependant présent. Il est important donc de surveiller le bilan hépatique (transaminase) avec ce traitement.

Tableau 1 : Déclaration de cas d'hépatotoxicité potentiellement liés aux anti-androgènes au Canada au 31 Mars 2012¹⁷

Antiandrogène	N ^{bre} total de cas [†]	N ^{bre} de cas graves [‡]	Issue des cas graves [§]			
			Rétablis	Non rétablis	Décès	Inconnue
Bicalutamide	2	2	0	1	0	1
Acétate de cyprotérone	9	9	2	1	6	0
Flutamide	15	14	7	1	6	0
Total¶	25	24	9	3	11	1

- * On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients ni de la durée de commercialisation du médicament.
- † Aucun cas impliquant le nilutamide n'a été déclaré au 31 mars 2012.
- ‡ La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues définissent un EI grave comme : « Une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».
- § Au moment de la déclaration.
- ¶ Le nombre total de cas, de cas graves et de décès n'est pas égal à la somme de leur colonne respective, car une déclaration impliquait un patient utilisant l'acétate de cyprotérone et le flutamide et dont l'issue a été le décès.

Cependant, pour le Nilutamide d'autres effets indésirables sont à noter notamment sur la vision : perturbation de la vision des couleurs, de la tolérance à la lumière ou encore de la vision dans l'obscurité. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Le Nilutamide présente aussi des propriétés antabuse chez certains patients. Des cas rares de pneumopathie interstitielle ont été aussi rapportés concernant cette molécule : amélioration favorable à l'arrêt du traitement.

Les patients sous Flutamide peuvent expérimenter une cyanose engendrée par une méthémoglobinémie.

Les autres effets indésirables principaux en dehors de ces particularités concernent principalement l'effet anti-androgène comme la diminution de la libido ou l'altération de la fonction érectile. Des bouffées de chaleurs sont possibles, ainsi qu'une gynécomastie recherchée dans le cadre du trouble du genre mais qui sera bien plus apportée par les estrogènes.

Ces médicaments sont contre-indiqués dans les cas d'hépatites sévères ou en cas d'antécédents d'hépatite due au médicament. Le Nilutamide présente aussi une contre-indication en cas d'insuffisance respiratoire sévère à cause du risque de pneumopathie interstitielle.

(3) Les anti-androgènes stéroïdiens

Cette famille est représentée principalement par l'acétate de cyprotérone. Ses propriétés ressemblent à celles des anti-androgènes non stéroïdiens, mais à ces dernières s'ajoute aussi une propriété progestative de part sa structure. Comme les anti-androgènes non stéroïdiens, l'acétate de cyprotérone vient bloquer les récepteurs aux androgènes de manière compétitive. Il empêche donc l'action de la testostérone de la même façon.

Cependant un effet progestatif vient s'ajouter aussi à cet effet entraînant un rétrocontrôle négatif au niveau central. Ceci a pour effet d'engendrer un effondrement de la LH et de la FSH (hormone folliculo-stimulante) induisant donc une chute de la production de testostérone.¹⁶

L'acétate de cyprotérone est utilisé dans la pratique dans la prise en charge de l'hirsutisme féminin d'origine non tumorale, le cancer de la prostate ou pour réduire les pulsions sexuelles dans le cadre des déviations sexuelles. Il est utilisé pour traiter l'acné chez la femme en association avec l'éthinyl estradiol (hors AMM) et peut servir aussi de contraceptif (hors AMM). Avec du valérate d'œstradiol, il est indiqué dans la prise en charge des carences estrogéniques de la ménopause et l'ostéoporose post-ménopausique.

Comme les anti-androgènes non stéroïdiens, l'acétate de cyprotérone demande une surveillance de la fonction hépatique (transaminases) à cause du risque d'hépatotoxicité présent.¹⁷ Les effets indésirables sont d'ailleurs proches aussi par le mode d'action similaire : diminution de la libido, dysfonction érectile, gynécomastie possible...

L'acétate de cyprotérone est aussi associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire par un risque thrombotique rare (inférieur à 5%).¹⁸ Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du LDL, des triglycérides et la diminution du HDL. Cette molécule nécessite une surveillance aussi en cas de diabète, car elle peut augmenter la glycémie. Elle peut donc interagir avec le traitement antidiabétique.

Cette molécule est donc contre-indiquée en cas d'antécédent thromboembolique et d'hépatite sévère de ce fait. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'antécédent de méningiome : en cas d'apparition de méningiome en cours de traitement, il devra être arrêté. L'acétate de cyprotérone est aussi contre-indiqué en cas d'anémie falciforme, de dépression sévère, de tuberculose ou autres maladies provoquant une forte altération de l'état général.

En pratique, c'est la molécule la plus utilisée dans la dysphorie du genre. Une grande partie des études concernant le traitement hormonal concerne l'acétate de cyprotérone en ce qui concerne l'anti-androgène. Malgré ses contre-indications ou effets indésirables, elle reste la molécule avec le plus de recul dans cette indication et la plus couramment utilisée.

(4) Le cas de la spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone ce qui lui confère un effet diurétique épargnant le potassium. En diminuant la fixation de l'aldostérone sur son récepteur par compétition, la spironolactone va induire une augmentation de l'excrétion de sodium et une augmentation de la réabsorption du potassium au niveau rénal. Cette principale action lui confère donc des propriétés anti-hypertensives, ou contre l'hyperaldostéronisme. La spironolactone est aussi utilisée dans l'insuffisance cardiaque.¹⁴

Cependant, la spironolactone possède un effet indésirable qui est recherché dans le cadre du trouble du genre. En effet la spironolactone possède des propriétés anti-androgènes à deux niveaux : d'une part sur les récepteurs aux androgènes eux-mêmes, d'autre part sur la production de la testostérone par la glande surrénale et les testicules. La spironolactone inhibe les cytochromes p450 permettant la synthèse de testostérone (Cytochrome p450 17 α -hydroxylase et cytochrome p450 C17, 20-lyase, figure 1).¹⁴

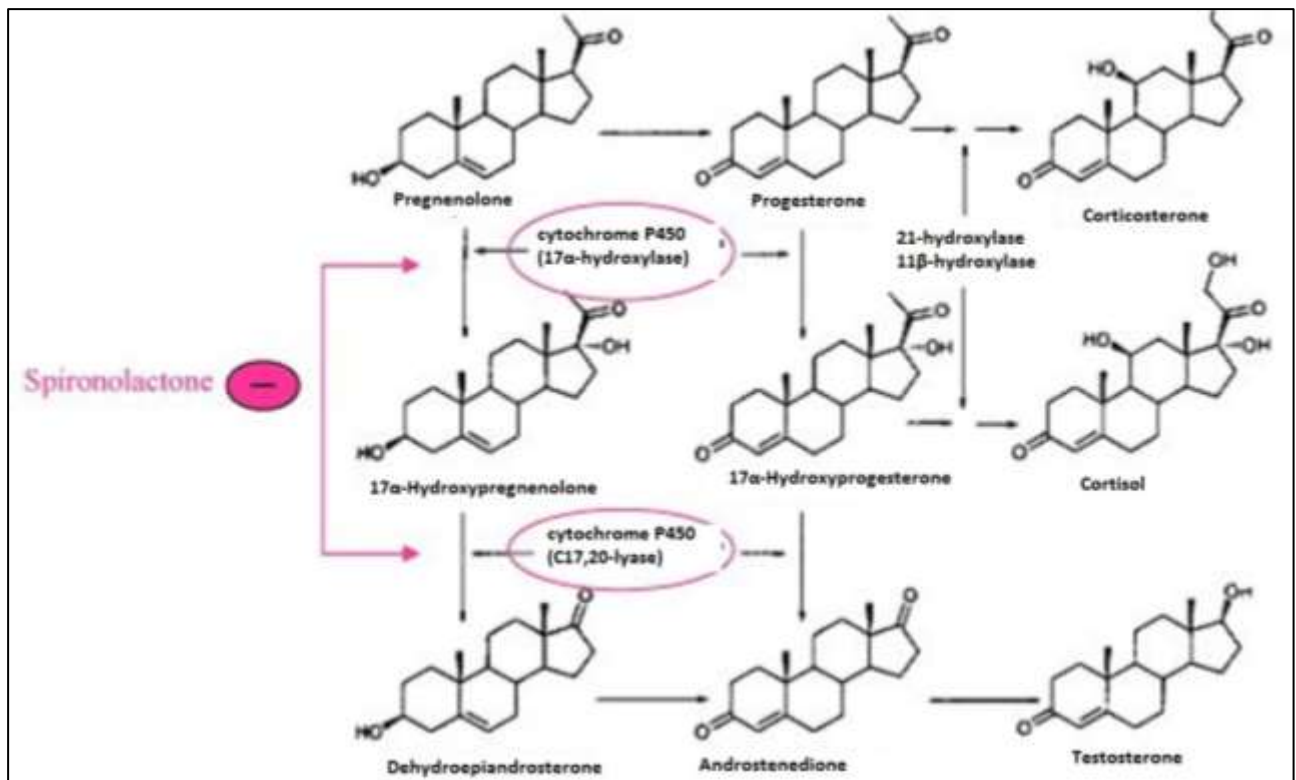


Figure 1 : Inhibition des cytochromes p450 par la spironolactone¹⁴

En plus de cet effet sur la synthèse de la testostérone, la spironolactone possède aussi une propriété antagoniste envers les récepteurs aux androgènes, venant empêcher le rôle des androgènes par compétition. Ces deux effets sur les androgènes sont responsables donc de gynécomasties dose-dépendantes et recherchées dans le cadre de dysphorie du genre.¹⁴

De part les effets principaux de la molécule, la surveillance concerne surtout la kaliémie (risque d'hyperkaliémie). Etant un traitement antihypertenseur, la pression artérielle peut être à surveiller aussi selon le patient. De plus, la spironolactone est contre-indiquée dans les cas d'insuffisance rénale sévère, d'hyperkaliémie ainsi que certaines associations (IEC, ARA II, potassium en triple association pour le risque d'hyperkaliémie).

Ses interactions médicamenteuses concernent principalement aussi le risque d'hyperkaliémie, majoré en cas d'insuffisance rénale. Les médicaments concernés sont la ciclosporine, le tacrolimus par exemple, mais aussi les AINS (risque d'insuffisance rénale aiguë). A ceci s'ajoute aussi une interaction avec le lithium par diminution de son excrétion rénale et donc un risque de surdosage : cette association est à éviter de préférence, sinon une surveillance est nécessaire pour éviter le surdosage en lithium (marge thérapeutique étroite).

b) Les Estrogènes

Après la suppression des caractères androgènes par la diminution des hormones masculines, vient l'ajout des hormones du sexe désiré, donc, pour les MtF les estrogènes. Les estrogènes peuvent être pris par voie orale ou transdermique, ceci ayant un impact sur certains effets des estrogènes.

Ces molécules sont indiquées dans la pratique pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et pour la prévention du risque d'ostéoporose post-ménopausique.

Biologiquement, les estrogènes se fixent sur leurs récepteurs endogènes et sont actifs au niveau du noyau des cellules. La fixation au récepteur entraîne une modification de l'expression des gènes et donc de la synthèse protéique. Il existe des récepteurs de type α et de type β . Les estrogènes ont aussi des récepteurs membranaires¹⁹.

Les estrogènes sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires féminins recherchés dans le cadre du traitement hormonal des MtF. Leurs effets physiologiques sont nombreux, comme l'impact sur la régulation du système hypothalamo-hypophysaire avec un rétrocontrôle négatif sur la production de LH et FSH. Ce rétrocontrôle change au milieu du cycle menstruel chez la femme, augmentant la production de LH et FSH par rétrocontrôle positif des estrogènes.²⁰

Les estrogènes possèdent aussi un effet au niveau du cartilage de conjugaison, augmentation sa soudure. Un effet anabolisant est présent comme la testostérone, mais reste inférieur à cette hormone. Les estrogènes possèdent un effet protecteur contre l'ostéoporose, cependant chez les MtF, un risque d'ostéoporose est présent suite au traitement anti-androgène. Les estrogènes entraînent aussi une diminution des facteurs anticoagulants notamment l'antithrombine et la protéine S.²⁰

L'effet indésirable cependant le plus important à prendre en compte est le risque thrombotique veineux. Ce risque dépend de la voie d'administration des estrogènes et de l'estrogène lui-même. Cet effet se retrouve principalement par voie orale et non transdermique suite à un premier passage hépatique. Ce passage hépatique induit une augmentation des lipides, des facteurs de coagulation et de l'angiotensinogène. Tout ceci favorise donc la production d'athérome et donc de risque d'accident thrombotique. Le développement des caractères sexuels secondaires peut être la source de tension mammaire en effet indésirable.

2. Le traitement des personnes FtM

Le traitement hormonal des personnes FtM est différent dans son principe à celui des MtF : l'ajout des hormones pour développer les caractères sexuels secondaires souhaités est similaire. Cependant, la suppression des caractères féminins par traitement hormonal est cependant plus rare dans la pratique, mais possible et parfois utilisée. Les médicaments utilisés sont donc à la fois des androgènes avec ou sans progestatifs de synthèse. Le traitement est souvent initialisé aussi par l'endocrinologue, après la vérification de l'absence de contre-indication.

Les effets de ce traitement regroupent une augmentation de la pilosité, de la libido, arrêt des menstruations, augmentation de la masse musculaire et redistribution des graisses. Une polycythémie est possible, ainsi qu'une augmentation du volume du clitoris et l'apparition d'une calvitie androgénique. La testostérone modifie aussi l'INR (interaction avec les AVK).

a) Les androgènes

Dans le traitement des FtM, l'androgène le plus utilisé est la testostérone. L'administration des androgènes permettra le développement des caractères sexuels secondaires masculins, comme la pilosité, la modification de la voix mais certains de ces effets sont irréversibles (sur la voix notamment).

La testostérone est utilisée en pratique dans le traitement du déficit androgénique.

La testostérone agit en se fixant sur les récepteurs nucléaires aux androgènes, engendrant une modification de la transcription de certains gènes et donc de la synthèse protéique. La testostérone possède un effet anabolisant avec augmentation de la masse musculaire et du

poids. La testostérone joue aussi un rôle sur la minéralisation des os, augmentant cette dernière.²¹

A ceci s'ajoute une stimulation de l'érythropoïèse et une augmentation de l'hématocrite, à surveiller à cause du risque de polycythémie. Cet effet est dû à une stimulation de la synthèse d'érythropoïétine par la dihydrotestostérone principalement. On peut aussi observer un effet sur la calcémie (augmentation) et une rétention sodée.²¹

De plus, la testostérone possède un impact sur la peau, rendant cette dernière plus grasse favorisant ainsi l'apparition d'acné chez le patient traité pouvant être mal tolérée. La testostérone possède aussi un effet sur la psychologie, pouvant renforcer l'agressivité. Elle peut aussi affecter le sommeil avec l'apparition d'apnée du sommeil. A ceci s'ajoute aussi une croissance du clitoris et l'apparition possible d'une calvitie irréversible.

Biologiquement, la testostérone possède un effet de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, diminuant ainsi la production de LH et de FSH et donc des hormones sexuelles. Cependant, la testostérone est aussi métabolisée en œstradiol dans le foie par une aromatasase. Il s'agit d'un cytochrome p450 couplé à une NADPH réductase. La réaction engendre une aromatisation et une déméthylation (figure 2).²²

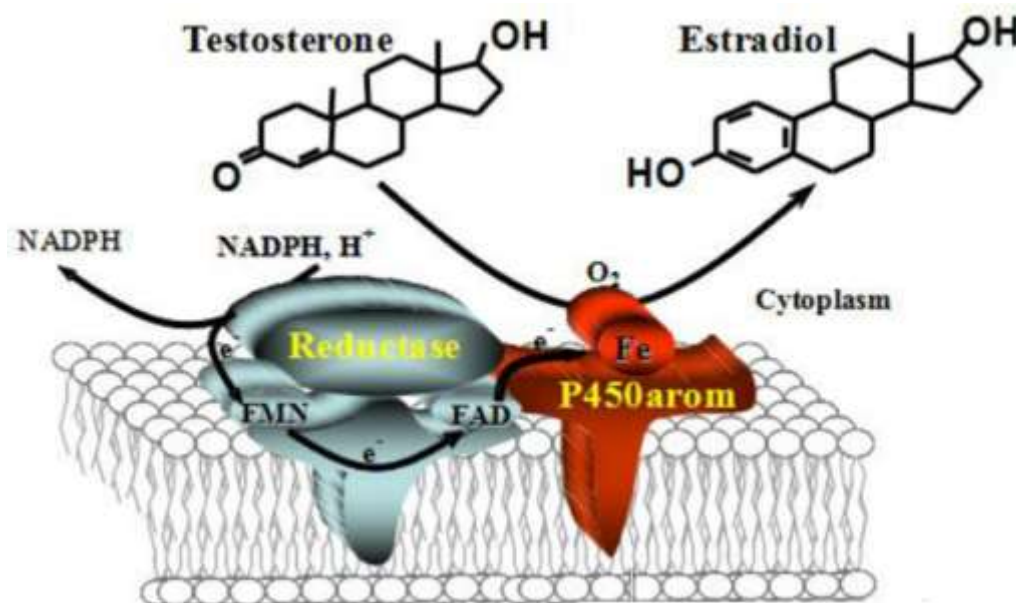


Figure 2 : Synthèse d'œstradiol à partir de testostérone par l'aromatase²²

De nombreuses spécialités sont disponibles avec de nombreuses voies d'administration différentes, ce qui permet une bonne adaptation du traitement au patient. Les voies possibles sont la voie IM, sous-cutanée, orale et transdermique (gel ou patch). Les médicaments utilisés présentent plusieurs contre-indications ou précautions d'emploi décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des voies d'administration de la testostérone

Voie d'administration	Hypertension artérielle	Hypercalcémie d'origine tumorale	Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique	Particularités
Transdermique (gel)	Augmentation de la pression artérielle (Précaution)	Augmentation de la calcémie (Précaution)	Précaution	Eviction de contact physique prolongé avec la zone d'application, lavage des mains
Transdermique (patch)	Précaution	Précaution	Précaution (Risque d'œdème)	Contre-indication en cas d'antécédent de tumeur hépatique
Injectable	Précaution	Contre-indication	Contre-indication risque d'œdème (Précaution pour la testostérone undécanoate) ²³	Contre-indication en cas d'antécédent de tumeur hépatique
Orale	Précaution	Précaution	Précaution	Contre-indication occlusion intestinale pour la spécialité Pantestone® ²³ Prise Milieu repas

Tous ces médicaments possèdent une interaction avec les AVK. En effet la testostérone modifie la synthèse par le foie de facteurs anticoagulants, augmentant ces derniers. Une augmentation de l'INR est donc possible sous ce traitement.

b) Progestatifs de synthèse

Les progestatifs de synthèse sont rarement utilisés en pratique dans le cadre du trouble du genre. En effet, la testostérone apporte déjà la suppression des menstruations et une diminution des hormones (sans effondrement des estrogènes suite à l'aromatisation en œstradiol de la testostérone). Cependant dans certaines mesures, ils ont un intérêt dans la prise en charge des patients.

En effet, selon une étude belge concernant le lynestréno²⁴ (plus commercialisé en France), les progestatifs permettraient la suppression des règles et donc de la souffrance psychologiques des patients en attendant le traitement hormonal. Ceci offre une alternative aux analogues de la GnRH, plus onéreux et par voie intramusculaire là où les progestatifs peuvent être pris par voie orale.

Le lynestréno agit principalement par inhibition de la synthèse de LH et FSH par rétrocontrôle négatif et induit donc une diminution de la sécrétion des hormones sexuelles. Cette action permet d'inhiber les menstruations par un effet antiprolifératif sur l'endomètre. Le lynestréno possède de plus une faible activité androgénique, de ce fait il est possible d'observer de l'acné ou un début d'hirsutisme suite à ce traitement.²⁴

Des métrorragies peuvent être observées au début du traitement, mais il faudra écarter une origine tumorale. Cet effet indésirable a tendance à disparaître au cours du traitement. Toujours selon cette étude sur le lynestréno dans la population des personnes FtM, une prise de poids et augmentation de l'IMC sont observées aussi les 6 premiers mois, avec un

retour à la normale par la suite. De plus des maux de tête ainsi que des bouffées de chaleurs ont été décrits sous ce traitement au cours de cette étude.²⁴

Des précautions sont à prendre en cas d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou rénale à cause d'une rétention hydrique possible sous ce traitement. De plus le lynestrérol est contre-indiqué en cas de thrombose active ou d'immobilisation prolongée. Il est aussi contre-indiqué en cas de saignements vaginaux indéterminés et d'affection hépatique sévère.

D'après les RCP du lynestrérol, quelques interactions médicamenteuses existent, notamment une augmentation de l'efficacité de la ciclosporine et des bêtabloquants. De plus, une diminution de l'effet des insulines serait présente. Comme beaucoup de progestatifs, le lynestrérol est affecté par les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine ou encore le millepertuis.

Le lynestrenol n'est plus commercialisé en France depuis le 19/09/2013.

B. Analogues de la GnRH

Dans le cadre de la dysphorie du genre, les analogues de la GnRH sont utilisés dans le but d'interrompre la puberté et le développement des caractères sexuels secondaires. Leur utilisation est onéreuse et recommandée pour les patients adolescents. La durée du traitement par analogues de la GnRH peut être de plusieurs années : jusqu'à l'arrêt de l'hormonothérapie ou jusqu'au passage vers le traitement hormonal habituel.

Le traitement par analogues de la GnRH est réversible au contraire du traitement par hormones masculinisantes ou féminisantes qui est partiellement réversible (exemple : gravité de la voix).⁶

Les analogues de la GnRh sont divisés en deux catégories : Les agonistes et les antagonistes de la GnRH, qui sont, eux, plus récents sur le marché.

Dans la pratique, ils sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et du sein hormono-dépendant, dans le traitement de la puberté précoce et en préopératoire pour les fibromes utérins. Certains sont utilisés pour créer une induction ovarienne en association avec des gonadotrophines. Les antagonistes de la GnRH sont utilisés dans le cancer de la prostate hormono-dépendant.

1. Les agonistes de la GnRH

Parfois utilisé dans le cancer de la prostate pour induire une suppression de la testostérone, leur intérêt dans le trouble du genre sera l'effondrement de la synthèse des hormones sexuelles aussi bien chez l'homme que la femme. La suppression hormonale se fait au niveau central, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, au niveau des récepteurs de la LhRH de l'hypophyse pour supprimer les pulsations de sécrétions de LH.²⁵

Etant des agonistes, au début du traitement, une libération importante de LH et de FSH est observée. Cette augmentation importante va induire une synthèse plus importante d'hormones sexuelles au début du traitement en effet indésirable. On appelle cet effet, l'effet flare-up.²⁶ Cet effet sera suivi par l'effet recherché qui est celui de l'effondrement de la LH et de la FSH par l'hypophyse, effondrement qui induira une chute de la production des hormones sexuelles. Cet effondrement induit une castration chimique, mais son effet sur la puberté est réversible à l'arrêt.²⁷

Les molécules utilisées dans la pratique seront détaillées dans le tableau 3, page 36.

Chez l'homme, au niveau des effets indésirables, on pourra noter la présence de bouffées de chaleur de manière fréquente chez le patient. De plus, suite à l'effondrement de la testostérone, une perte minérale osseuse peut être observée avec un risque d'ostéoporose. La perte est plus importante la 1^o année de traitement et le risque s'accroît selon la durée de celui-ci.¹⁵ Le traitement par analogues de la GnRH ne comporte pas d'estrogènes pour compenser cet effet (blocage de la puberté par analogues de la GnRH avant le passage aux hormones féminisantes).

De plus, par diminution de la testostérone, une anémie peut apparaître chez le patient par diminution de la stimulation de l'érythropoïèse. L'anémie est normochrome et normocytaire et persiste plusieurs mois après l'arrêt du traitement (6 mois à un an). Au niveau métabolique, la suppression hormonale va aussi engendrer une augmentation du cholestérol et des triglycérides. Une augmentation de la résistance à l'insuline est également probable.¹⁵ Ces trois paramètres sont favorables à une augmentation du risque cardiovasculaire, cependant cela ne semble pas associé à une augmentation de la mortalité car le traitement est court sur une population jeune.

D'autres effets indésirables peuvent être observés, comme la prise de poids, la diminution de la masse musculaire, la diminution de la libido, des troubles de l'érection ou encore une impuissance. Ces molécules pourraient augmenter le risque de dépression (à surveiller donc). Chez l'homme, toujours, une diminution de la pilosité est possible avec une gynécomastie, de plus une réduction de la taille des organes génitaux peut être observée.

Chez la femme, les effets indésirables sont similaires aux effets de la ménopause par carence en estrogènes.²⁶ On retrouve donc, les bouffées de chaleur, mais aussi la perte minérale avec le risque d'ostéoporose. Cependant ce risque est potentiellement réversible avec le traitement par testostérone (par aromatisation en œstradiol). Un effet sur l'humeur est aussi possible avec un risque de dépression à surveiller chez la patiente. Les autres effets secondaires sont la diminution de la libido, troubles du sommeil, sécheresse vaginale, et augmentation du poids.²⁶ De plus, ces molécules induisent une augmentation du LDL cholestérol et une diminution du HDL cholestérol, ce qui peut se coupler à une augmentation du risque cardiovasculaire.

Des métrorragies sont possibles en début de traitement et sont anormales, elles doivent conduire à une mesure du taux d'œstradiol pour en déterminer l'origine. Des saignements vaginaux non déterminés sont d'ailleurs une contre-indication à la leupropréline. En dehors de cela, ces molécules n'ont pas de contre-indication en dehors de l'hypersensibilité au produit.

2. Les antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH sont très proches des analogues au niveau du mécanisme d'action. Ces molécules vont se fixer sur les récepteurs de la LhRH au niveau de l'hypophyse et inhiber la libération de LH et de FSH et induire ainsi un effondrement des hormones sexuelles.¹⁵ Cependant, au contraire des analogues de la GnRH, on n'observe pas d'effet flare-up lors des premières administrations.¹⁵ Lors des injections on observe d'ailleurs un effondrement de la LH, suivi plus lentement par la FSH, l'effet de suppression est similaire entre les deux familles de molécules.²⁸

Au niveau pharmacologique sur la fixation au récepteur transmembranaire de type 1 (figure 3) se fait différemment. Le récepteur cible est un récepteur transmembranaire organisé en 7 domaines couplé à une protéine Gq. Lors de la fixation d'un agoniste, une dimérisation se

produit avec transmission du signal intracellulaire, ce qui ne se produit pas avec un antagoniste.²⁸

Il n'existe qu'une seule molécule, le Dégarélix, commercialisée en France et qui soit de longue durée d'action. Les autres spécialités ne sont pas des formes LP, elles sont donc moins utiles dans le cadre du traitement hormonal de la dysphorie du genre. En effet ces formes à demi-vie courtes nécessiteraient des injections journalières... une forme LP est donc préférable pour réduire le nombre d'injection.

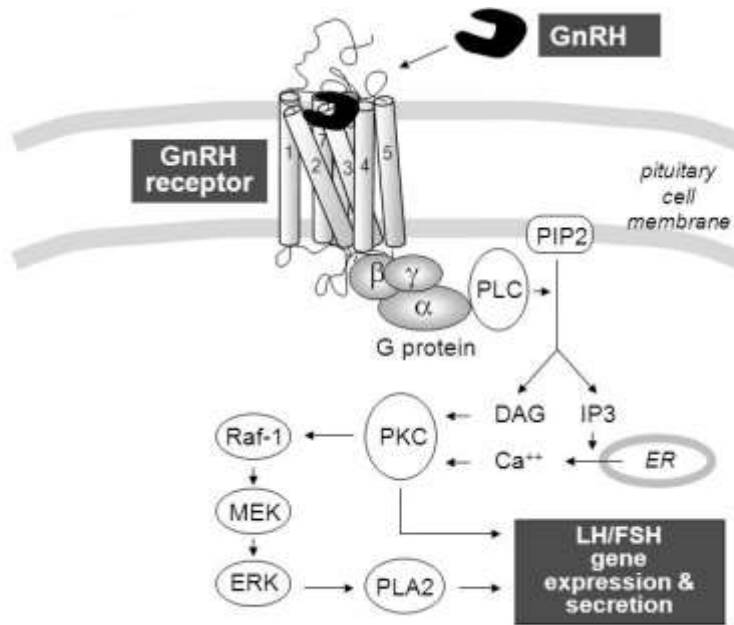


Figure 3 : Récepteur de la GnRH de type 1 et sa cascade de signalisation²⁹

- GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
- PIP 2 : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (phospholipide membranaire)
- PLC : phospholipase C
- DAG: diacylglycérol (Second messenger)
- IP 3 : inositol triphosphate
- ER : Réticulum endoplasmique
- PKC : Protéine Kinase C
- Raf-1 : Kinase Raf-1 (renommé récemment C-RAF)
- Raf-1 / MEK / ERK : Voie de signalisation des MAP Kinase
- PLA2 : phospholipases A2
- LH : Hormone Lutéinisante
- FSH :Hormone Folliculo-Stimulante

C. Tableau récapitulatif du traitement hormonal

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques des différentes familles de molécules utilisées dans le traitement hormonal des personnes transidentitaires.

Tableau 3 : Tableau exhaustif des différents traitements hormonaux

Famille / Molécule	Traitement hormonal	Principe	Avantages	Inconvénients	DCI
Inhibiteur de la 5- α réductase	MtF	Diminution des androgènes (DHT)	Peu d'interactions et contre-indication	Inhibition androgénique incomplète	Finastéride Dutastéride
Anti-androgène non-stéroïdien	MtF	Inhibition androgénique (récepteurs)	Moins d'effets indésirables et contre-indication que l'acétate de cyprotérone	Hépatotoxicité, pas d'inhibition de la production de testostérone	Flutamide Nilutamide Bicatulamide
Acétate de cyprotérone	MtF	Inhibition androgénique (récepteurs, LH et FSH)	Très documenté, inhibition plus complète	Hépatotoxicité, contre-indication, effets indésirables	Acétate de cyprotérone
Spirolactone	MtF	Inhibition androgénique (récepteur et production)	Inhibition de la production de testostérone	Risque d'hyperkaliémie	Spirolactone
Estrogènes	MtF	Ajout de l'hormone féminine	Peu de risques	Risque de thrombose (voie orale)	17 β -estradiol Estradiol Ethinyl estradiol
Testostérone	FtM	Ajout de l'hormone androgénique	Suppression des menstruations et de la LH et FSH	Selon la voie d'administration	Testostérone énantate Testostérone Testostérone undécanoate
Progestatifs de synthèse	FtM	Suppression des menstruations et des estrogènes	Prix, voie orale	Peu utilisés en pratique	Lynestrenol (Pas en France) Chlormadinone
Analogues de la GnRH	MtF et FtM	Blocage de la puberté (inhibition LH et FSH)	Réversibles	Onéreux, voie IM	Leuproréline Triptoréline Goséréline
Antagonistes de la GnRH	MtF et FtM	Blocage de la puberté (inhibition LH et FSH)	Pas d'effet flare-up Réversibles	Onéreux, voie IM	Dégarélix

D. Stratégies thérapeutiques, modalités du traitement hormonal

Le traitement hormonal des patients MtF repose sur la suppression des hormones masculines et sur l'ajout d'hormones féminines, de ce fait on retrouve deux catégories de médicaments utilisés, les anti-androgènes et les estrogènes. Après l'opération de réassignation sexuelle, les anti-androgènes sont arrêtés et les estrogènes souvent diminués.

Anti-androgènes utilisés :

- Acétate de cyprotérone (Le plus courant en France, anti-androgène stéroïdien)
- Anti-androgène non stéroïdien (Comme le Flutamide)
- Inhibiteurs de la 5 α -réductase (Comme le Finastéride)
- La Spironolactone (diurétique épargneur de potassium)

Estrogènes utilisés :

- Par voie orale (le plus courant)
- Ethynil estradiol (Rarement utilisé de nos jours)
- Par voie transdermique (Patch en cas de risque thromboembolique)

L'estrogène autrefois le plus utilisé était l'éthynil estradiol dans le traitement hormonal des MtF. Cependant il n'est plus recommandé par la WPATH à cause de ses risques thrombotiques plus importants que les autres estrogènes.⁶ On préférera utiliser soit le 17 β estradiol (endogène), soit d'autres estrogènes conjugués.

Pour les patients FtM on retrouve de la testostérone (le plus souvent par voie IM) associée ou non à un progestatif de synthèse. Les progestatifs de synthèse sont peu utilisés en pratique. Leur utilisation est souvent pour induire un arrêt des menstruations avant le traitement hormonal par testostérone (qui arrête aussi les menstruations).

Progestatifs de synthèse parfois utilisés :

- Chlormadinone (En France)
- Lynestrenol (Pas en France, arrêt de commercialisation)

Les analogues de la GnRH sont utilisés, le plus souvent, pour arrêter la puberté chez les patients adolescents en attendant l'instauration ou non du traitement hormonal habituel.

La stratégie thérapeutique ne fait pas le sujet d'un consensus international. Elle varie donc d'un pays à l'autre, les Etats-Unis préférant par exemple la Spironolactone à l'acétate de cyprotérone à cause de son hépatotoxicité. La stratégie thérapeutique utilisée au CHU de Nancy sera détaillée en guise d'exemple dans la partie III.

L'International Planned Parenthood Federation (IPPF) est un organisme s'intéressant à la santé et aux droits concernant la sexualité et la reproduction. L'IPPF a produit un tableau regroupant les posologies et voies d'administrations couramment utilisées du traitement hormonal (Tableau 4 et 5). Le traitement hormonal est à vie.²⁷

Tableau 4 : Exemple de posologie du traitement hormonal MtF²⁷

A. Hormone regimens for transgender women (male-to-female)	
Anti-androgen	
Spirolactone	100–200 mg/day (up to 400 mg)
Cyproterone acetate	50–100 mg/day
GnRH agonists	3.75 mg subcutaneous monthly
Oral estrogen	
Oral conjugated estrogens	2.5–7.5 mg/day
Oral 17-beta estradiol	2–6 mg/day
Parenteral estrogen	
Estradiol valerate or cypionate	5–20 mg IM/2 weeks or 2–10 mg IM/week
Transdermal estrogen	
Estradiol patch	0.1–0.4 mg (2x/week)

Tableau 5 : Exemple de posologie du traitement hormonal FtM²⁷

B. Hormone regimens for transgender men (female-to-male)	
Oral	
Testosterone undecanoate Parenterally (IM or subcutaneous)	160–240 mg/day
Testosterone enanthate or cypionate	50–200 mg/week or 100–200 mg/2 weeks
Testosterone undecanoate	1000 mg/12 weeks
Transdermal	
Testosterone 1% gel	2.5–10 g/day
Testosterone patch	2.5–7.5 mg/day

De nombreux effets sont attendus et possibles avec le traitement hormonal, la WPATH a résumé ces derniers au sein de deux tableaux, un pour chaque type de traitement hormonal (masculinisant, tableau 6 et féminisant, tableau 7)

Tableau 6 : Effets attendus du traitement masculinisant (WPATH)⁶

Effet	Début d'apparition attendu ^a	Effet maximum attendu ^a
Peau grasse / acné	1–6 mois	1–2 ans
Développement du système pileux	3–6 mois	3–5 ans
Chute des cheveux	>12 mois ^c	Variable
Augmentation de la masse musculaire	6–12 mois	2–5 ans ^o
Redistribution de la masse grasseuse	3–6 mois	2–5 ans
Arrêt des menstruations	2–6 mois	n/a
Accroissement clitoridien	3–6 mois	1–2 ans
Atrophie vaginale	3–6 mois	1–2 ans
Aggravation de la voix	3–12 mois	1–2 ans

Tableau 7 : Effets attendus du traitement féminisant (WPATH)⁶

Effet	Début d'apparition attendu ^a	Effet maximum attendu ^a
Redistribution de la masse graisseuse	3–6 mois	2–5 ans
Diminution de la masse musculaire	3–6 mois	1–2 ans ^c
Assouplissement de la peau, peau moins grasse	3–6 mois	Inconnu
Baisse de la libido	1–3 mois	1–2 ans
Diminution des érections spontanées	1–3 mois	3–6 mois
Dysfonctions sexuelle masculines	Variable	Variable
Accroissement mammaire	3–6 mois	2–3 ans
Diminution du volume testiculaire	3–6 mois	2–3 ans
Baisse de la production de sperme	Variable	Variable
Pilosité moindre et de croissance ralentie sur le corps et le visage	6–12 mois	> 3 ans ^p
Calvitie masculine	Pas de repousse, arrêt de la perte en 1–3 mois	1–2 ans

Des effets secondaires sont aussi attendus vis-à-vis du traitement hormonal, dépendant des médicaments utilisés et du type de traitement hormonal (masculinissant ou féminisant). La WPATH résume une grande partie de ces effets secondaires de nouveau dans le tableau 8 et les classe en fonction de leur niveau de risque.

Tableau 8 : Effets indésirables du traitement hormonal (WPATH)⁶

Niveau de Risque	Hormonothérapie féminisante	Hormonothérapie masculinisante
Risque accru élevé	Thromboembolie veineuse Calculs biliaires Augmentation des enzymes hépatiques Prise de poids Hypertriglycéridémie	Polyglobulie Prise de poids Acné Alopécie androgénique (calvitie) Apnée du sommeil
Risque accru avec présence de facteurs de risques additionnels ^a	Maladies cardio-vasculaires	
Risque éventuellement accru	Hypertension Hyperprolactinémie ou prolactinome	Augmentation des enzymes hépatiques Hyperlipidémie
Risque éventuellement accru avec présence de facteurs de risques additionnels ^b	Diabète de type 2	Déstabilisation de certain troubles psychiatriques ^a Maladies cardio-vasculaires Hypertension Diabète de type 2
Pas d'augmentation des risques ou résultat non-concluant	Cancer du sein	Perte de la densité osseuse Cancer du sein Cancer du col de l'utérus Cancer ovarien Cancer utérin

^a Troubles bipolaires, schizoaffectif et autre troubles pouvant inclure des symptômes maniaques ou psychotiques. Cet effet secondaire indésirable semble être associé à des doses élevées ou des niveaux sanguins supra-physiologiques de testostérone.

A cette liste d'effets indésirables s'ajoutent aussi le cas de la Spironolactone pouvant induire une hyperkaliémie. L'acétate de cyprotérone et le Flutamide possède tous les deux une hépatotoxicité (plus importante pour le Flutamide). Ces effets sont détaillés dans les paragraphes 2, 3 et 4, pages 26, 27 et 28.

E. Les études sur les traitements hormonaux

De nombreuses études ont été faites concernant les effets, les risques ou encore les effets indésirables sur les traitements hormonaux dans la population des personnes transidentitaires. Ces études sont, cependant, souvent sur des échantillons de taille plutôt petite, en effet le thème réduit grandement la population possible pour ce genre d'étude. De plus, ces études ne sont pas réalisées en double aveugle pour des causes certainement éthiques, ce qui peut donner certains biais dans les résultats observés. Une autre donnée à prendre en compte est aussi la différence de taille entre les populations MtF et FtM (sex ratio 3 : 1).¹

1. Effets psychologiques

Dans le trouble du genre, une souffrance psychologique est souvent décrite. Bien que la réassignation sexuelle soit ou non le but recherché et soit bien documentée sur ses effets psychologiques, le traitement hormonal possède aussi ses propres effets sur la santé mentale des personnes transidentitaires. Une méta analyse⁹ regroupe les résultats de nombreuses autres études sur les effets psychologiques du traitement.

Dans un premier temps, la dépression ne fait pas consensus. De nombreuses études énumérées dans l'article suggèrent que le traitement hormonal ne possède aucun effet sur la dépression dans la population transidentitaire. Elles se concentrent notamment sur les symptômes de la dépression et l'effet de la prise puis de l'arrêt de l'hormone.⁹ Cependant, d'autres études mentionnées plus récentes semblent démontrer le contraire... Ces dernières se concentrent plus au niveau de questionnaires et des échelles.⁹ Dans cette méta analyse, sur les personnes MtF, une augmentation de la confiance était rapportée.

Cependant, contrairement à la dépression, les différentes études semblent montrer une diminution de l'anxiété et de ses symptômes, ainsi que de l'anxiété sociale pouvant facilement être présente dans la population transidentitaire (regard des autres, jugement etc.) A ceci s'ajoute aussi une augmentation de l'estime de soi, rapportée suite au traitement hormonal.⁹

Du côté de la qualité de vie, on observe un effet positif du traitement hormonal sur plusieurs dimensions, aussi bien au niveau social, émotionnel ou mental. Cette augmentation serait en lien avec la durée du traitement. Une diminution de la sensation d'inconfort corporel semble présente grâce au traitement hormonal, cependant, cette diminution ne toucherait que les personnes MtF et non les personnes FtM qui conserveraient un inconfort (les modifications physiques apportées étant certainement perçues comme insuffisantes).⁹ De plus les personnes FtM éprouveraient davantage d'émotions agressives suite au traitement hormonal.

2. Les effets biologiques

Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal peuvent aussi modifier certaines constantes biologiques aussi bien au niveau urinaire que sanguin. Les changements sont divers et reportés dans de nombreuses études, souvent comme marqueurs biologiques. Ces changements sont résumés dans un tableau (Tableau 5).

a) Effets sur les hormones métaboliques

(1) Effets sur les hormones thyroïdiennes

Dans le traitement hormonal, les hormones sexuelles et les autres molécules peuvent agir sur l'axe de la thyroïde voire aussi sur les transporteurs des hormones thyroïdiennes les TBG (thyroid hormone-binding globulin). Une étude concernant les patients MtF et FtM³⁰ se

concentre sur la mesure des TBG, mais aussi de la TSH, la T_3 , la T_4 et le ratio entre les deux, ce qui permet une bonne vision de l'influence des hormones sur l'axe de la thyroïde après 4 mois de traitement, cependant la population étudiée étant faible, le risque de biais reste présent.

L'étude comporte trois groupes de patients, un sous testostérone, un sous acétate de cyprotérone seul, et le dernier sous estrogènes associés à l'acétate de cyprotérone.

- Testostérone : L'administration de testostérone, d'après cette étude, montre une diminution de la concentration des TBG avec une baisse de la T_4 mais une T_3 stable. Ceci engendre une augmentation du ratio T_3/T_4 , sans conséquences cliniques. Cette modification serait due à une augmentation de l'activité de la transformation de la T_4 en T_3 par la 5'-désiodase.
- Acétate de cyprotérone seul : Aucun effet n'a été démontré sur la concentration des TBG, cependant, contrairement à la testostérone, l'acétate de cyprotérone induit une diminution de la T_3 avec une diminution du ratio T_3/T_4 par réduction de l'activité de l'enzyme la 5'-désiodase sans conséquence clinique.
- Estrogènes + acétate de cyprotérone : Les estrogènes possèdent différents effets sur l'axe de la thyroïde selon la voie d'administration. Par voie orale, les estrogènes possèdent un fort effet sur les TBG, doublant leur concentration. Ceci se couple aussi à une augmentation de la T_3 et T_4 . L'augmentation des TBG serait due à une augmentation de la production par le foie, et/ou une diminution de la clairance de ces protéines. Cependant, une partie des effets des estrogènes peut avoir été potentiellement masqué par l'acétate de cyprotérone (diminution de la T_3). De plus, par voie transdermique, aucun effet ne semble avoir été rapporté, laissant présager un effet dû à un premier passage hépatique.³⁰

L'ensemble de ces traitements ne semble pas avoir eu d'impact sur la TSH des différentes populations. De même aucun effet n'a été observé aussi sur la T_4 libre.³⁰ Cependant dans une autre étude on observe portant sur l'effet du lynestrénol et de la testostérone dans la population FtM²⁴, on observe aucune modification de la TSH sous lynestrénol seul. Mais dans un second temps, on observe une diminution transitoire de la TSH sous testostérone à 6 mois avec retour à la normale à 12 mois de traitement. Les valeurs restent cependant toujours dans les normales biologiques et ont été supposées comme cliniquement non significatives.

Les variations observées sont donc faibles, n'ayant aucune conséquence clinique pour les patients, ce qui ne présente pas de risques sur la fonction thyroïdienne.

(2) Effets sur l'insuline

Dans le traitement des personnes MtF, une augmentation de l'insuline au cours du traitement a été observée en 12 mois.³¹ Cette observation sur l'insuline est vérifiée aussi par une autre étude avec une tendance à la résistance à l'insuline par l'organisme.³² Le traitement par acétate de cyprotérone et par éthinyl estradiol présent dans les deux études serait un facteur de risque de diabète (et ainsi cardiovasculaire). L'effet sur l'insuline, toujours d'après cette étude, serait aussi observé dans des traitements par analogues de la GnRH.³² De nombreuses études sur le traitement anti-androgène dans le cadre du cancer de la prostate confirment aussi cette observation sur le risque de diabète par insulino-résistance.¹⁵

Chez les personnes FtM, une légère diminution non significative de l'insuline est présente, passant. Une étude sur les risques cardiovasculaire ne rapporte aucun impact sur le dosage de l'insuline ni sur la résistance à l'insuline, contrairement à l'effet d'une augmentation de testostérone dans le syndrome de l'ovaire polykystique favorisant l'apparition d'un diabète de type 2.³²

A ceci s'ajoute aussi une étude apportant plusieurs données sur les modifications des marqueurs biologiques sous traitement par lynestrénol seul et associé à la testostérone. Cette étude ne montre aucune modification de l'insuline, de l'Hb1Ac et de la glycémie sous ces deux traitements.²⁴

(3) Effets sur les protéines hépatiques

D'après l'étude sur les risques cardiovasculaires, au niveau du cholestérol total, aucun changement n'est rapporté sur les 2 populations MtF et FtM. Cependant une augmentation du HDL est présente dans la population MtF contrairement à la population FtM qui possède une diminution du HDL.³² Concernant les triglycérides, une augmentation est observée par le traitement des personnes FtM, mais semble incertaine pour la population MtF.³²

Au niveau du cholestérol, une augmentation du LDL accompagnée par une diminution du HDL cholestérol sont observées durant le traitement par lynestrénol, ceci pouvant s'associer à une augmentation du risque cardiovasculaire.²⁴ De plus, sous le traitement par lynestrénol, une élévation des ALAT est observée, bien que cliniquement non significative. Avec la testostérone en plus, ce sont les ALAT et ASAT qui sont augmentées, de façon non significative au niveau clinique car restant dans les valeurs normales masculines.²⁴

b) Effets sur les hormones sexuelles

Au niveau sanguin, une étude sur 20 patients MtF et 17 FtM observe l'influence du traitement hormonal sur les taux d'hormones sexuelles.³¹

Dans le cadre du traitement anti-androgène et par estrogènes, cette étude montre une augmentation très importante de la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) par l'éthynil estradiol après 12 mois de traitement. Une augmentation de l'hormone de croissance est aussi décrite dans cette étude après 12 mois.³¹

Dans le traitement des personnes FtM, l'étude observe une augmentation des androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) ainsi qu'une diminution de la LH. Cependant aucune diminution significative de la FSH n'est démontrée dans cette étude³¹, contrairement à une autre étude³⁰ qui montre un effondrement des deux gonadotrophines sous testostérone en 4 mois de traitement. A ceci s'ajoute une légère diminution de la SHBG contrairement au traitement hormonal des personnes MtF.³¹ Concernant l'hormone de croissance, une diminution passant de 10.2 µg/L à 4.1 µg/L est observée.³¹

Pendant le traitement par estrogènes, une augmentation de la prolactine est possible par stimulation de la sécrétion entraînant ainsi un besoin de surveillance pour éviter une hyperprolactinémie suite au traitement hormonal.²⁷

c) Effets sur l'hémoglobine et l'hématocrite

Dans une étude concernant le traitement par lynestrénol seul et associé à la testostérone, est rapportée une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans les deux traitements au bout de 6 mois, pour ensuite évoluer vers une stabilité.²⁴ L'augmentation reste cependant dans les valeurs normales de l'adulte, mais elles sont à surveiller à cause du risque de polycythémie.

d) Tableau récapitulatif des effets biologiques à partir des études mentionnées

Le tableau ci-dessous résume les principaux effets du traitement hormonal sur différentes constantes biologiques.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des effets du traitement hormonal sur les constantes biologiques

Traitement hormonal	SHBG	Hormone de croissance	LH/FSH	Prolactine	Hb	Hématocrite
MtF	↑↑	↑	↓↓	↑ (possible)	— (valeurs de la population féminine)	—
FtM	↓	↓	↓↓	—	↑	↑
Traitement hormonal	Insuline	ASAT/ALAT	Triglycéride	Cholestérol total	HDL-cholestérol	
MtF	↑ (résistance à l'insuline possible)	A surveiller (hépatotoxicité de certains traitements)	↑ ⁶	—	↑	
FtM	—	↑ (Valeurs de la population masculine)	↑	—	↓ (+ ↑ LDL-cholestérol sous lynestrénol)	
Traitement hormonal	TBG	T ₃	T ₄	T ₄ libre	TSH	
MtF	↑ (Sauf voie transdermique)	↑ (Sauf voie transdermique)	↑ (Sauf voie transdermique)	—	—	
FtM	↓	—	↓	—	— (diminution transitoire non significative)	

*Cases orange : Effet pouvant être cliniquement significatif

⁶Selon la WPATH

3. Les effets physiologiques

a) La modification de la répartition des graisses

La répartition des graisses entre hommes et femmes est différente, chez la femme les graisses sont centrées au niveau des hanches, de la poitrine, des cuisses et au niveau sous-cutanée, alors que chez l'homme les graisses sont surtout réparties au niveau viscéral et au niveau sous-cutanée au sein de la région abdominale. Il existe un rôle des hormones sexuelles dans cette répartition des graisses, et le traitement hormonal influe donc sur cette répartition.

Cependant, le rôle de la testostérone reste particulier dans la répartition des graisses. En effet chez l'homme, l'obésité abdominale serait liée à une diminution en testostérone³³ et l'injection de cette dernière induirait une diminution de cette graisse³⁴. Chez la femme, au contraire, l'augmentation de testostérone est liée à une augmentation de la graisse abdominale, ce qui laisse suggérer un effet différent de la testostérone selon le sexe biologique.³¹

Une étude se penche sur l'évolution de la répartition des graisses avant le traitement puis après 12 mois de traitement hormonal, dans la population MtF et FtM (20 patients MtF et 17 FtM).³¹ Avant le traitement, la différence était identique à celle décrite entre les sexes biologiques. De plus, la graisse viscérale était similaire dans les deux groupes.

- Effets dans la population MtF : Après 12 mois de traitement, une augmentation du poids est observée de manière significative. Cette augmentation est en lien avec la modification de répartition des graisses : davantage de graisse au niveau sous-cutanée surtout dans les régions des hanches et des cuisses. Une augmentation de la graisse abdominale est aussi observée. Une enquête alimentaire a été rajoutée pour étudier les apports énergétiques après 12 mois de traitement. Une légère diminution des apports peu significative a été rapportée.
- Effet dans la population FtM : Le traitement hormonal, au bout de 12 mois, a entraîné une augmentation du poids au sein de la population. Le traitement par androgène induit une diminution de la graisse au niveau sous-cutanée, aussi bien au niveau de l'abdomen, des cuisses ou des hanches. Au niveau de la graisse viscérale, cependant, une augmentation est observée. Une élévation globale des régions musculaires est aussi présente, en lien avec la prise de poids. Comme pour la population MtF, une enquête alimentaire a été faite, mais ne présente aucune différence significative entre le début du traitement et après 12 mois.

Au niveau de l'effet des médicaments, il est rapporté dans la littérature qu'un effondrement des androgènes chez les hommes tend à produire une gynécomastie. La prise d'anti-androgène comme l'acétate de cyprotérone, est suggéré, comme ayant eu un rôle dans les modifications observées sur cette répartition davantage féminine.³¹ Cet effet serait dû à deux effets de l'acétate de cyprotérone : son action anti-androgène et son effet inhibiteur sur la sécrétion de LH et FSH.³¹ Une autre hypothèse est soumise pour l'acétate de cyprotérone concernant sa structure progestative, soulevant la question du rôle de la progestérone dans la répartition des graisses, ainsi l'acétate de cyprotérone pourrait aussi avoir un impact via son effet progestatif.³¹

D'après cette même étude, au niveau des femmes ménopausées, la carence en estrogènes engendre une augmentation du poids, des graisses avec une répartition plus masculine mais réversible en partie par un traitement substitutif.³¹ Les estrogènes chez la femme ménopausée réduirait aussi la prise de poids ce qui est opposé au traitement des MtF. L'effet des estrogènes dans la population MtF semble cependant proche de celui des estrogènes physiologiques durant la puberté chez la femme.³¹

Pour la testostérone dans le traitement des FtM, son effet semble similaire à celui de l'administration d'androgènes chez les femmes ménopausées ainsi que l'effet de la testostérone chez les hommes durant la puberté.³¹ Au niveau musculaire, la testostérone agit en augmentant la taille des fibres musculaires. Les taux d'estrogènes et de progestérone n'étant pas diminués (par l'aromatation en œstradiol), ces hormones ne semblent pas avoir d'impact sur la répartition masculine des graisses.

D'autres sources influencent aussi le stockage de graisses par l'organisme comme l'hormone de croissance, l'insuline, la résistance à cette dernière...³¹ Le traitement hormonal possède de plus des effets sur certains de ces facteurs, pouvant ainsi agir sur les graisses mais avec un mécanisme et un effet difficilement évaluables.

Le traitement hormonal tend donc à modifier la répartition des graisses de manière féminine ou masculine en ayant des effets proches de ceux des hormones durant la puberté.

b) *Le risque cardiovasculaire*

(1) Effets des hormones physiologiques et dans les pathologies

Le risque cardiovasculaire est différent entre les hommes et les femmes, avec un risque plus important chez l'homme et ce jusqu'à 75 ans, après quoi le risque devient similaire entre les deux sexes. De plus, la "protection" chez la femme semble disparaître lors de la ménopause. Un rôle des hormones sexuelles est donc envisageable pour expliquer cette différence, ou un rôle des gènes sur les chromosomes sexuels. Une méta analyse propose d'étudier ce risque cardiovasculaire dans la population MtF et FtM sous traitement hormonal, et de le comparer au risque dans la population d'hommes et femmes biologiques.³²

Dans cette étude, un taux bas en testostérone chez l'homme est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire. De plus, la population MtF présente un risque cardiovasculaire supérieur à celui de la population FtM, ce qui est contraire au risque entre hommes et femmes biologiques, le rôle des hormones semble donc varier.³² Le risque serait de 123 morts de cause cardiovasculaire pour 100 000 par an pour les personnes MtF et 15 pour 100 000 par an pour les personnes FtM.³² Cependant, la limite de cette étude porte sur le fait que la pathologie cardiovasculaire est souvent silencieuse avant d'apparaître cliniquement. L'âge du début de traitement est donc un facteur important mais qui reste difficile à évaluer. Un patient débutant le traitement tardivement peut déjà posséder des lésions silencieuses, pouvant biaiser l'étude sur le traitement hormonal.

En comparaison le syndrome des ovaires polykystiques entraîne une augmentation du taux de testostérone et un risque de développement de diabète de type 2. Ce syndrome augmente aussi de nombreux facteurs impactant le risque cardiovasculaire... cependant l'augmentation de pathologie cardiovasculaire reste en débat sur ce sujet.³²

Les femmes ménopausées avec une ovariectomie présentent une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport aux autres femmes ménopausées.³² La diminution des estrogènes ne pouvant être en cause, cette étude suggère qu'il s'agit de l'absence de production de testostérone par l'ovaire qui est responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire dans cette population. Les effets de la testostérone au niveau cardiovasculaire chez la femme restent donc difficiles à évaluer

(2) Effets durant le traitement hormonal

Pour le traitement hormonal par estrogènes dans la population MtF, il est rapporté l'importance de la voie d'administration de ces hormones sur le risque cardiovasculaire. En effet, l'impact des estrogènes sur différents facteurs dépend de sa voie d'administration (oral ou patch) mais aussi de l'estrogène utilisé comme l'éthinyl estradiol par exemple.³² De plus, d'autres facteurs peuvent accroître ce risque : les patients fumeurs par exemple, ou le développement d'un diabète (l'utilisation de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinyl estradiol pouvant augmenter ce risque). L'influence de facteurs favorisant est donc importante en plus du traitement hormonal seul. Les comparaisons des voies d'administration sont résumées dans un tableau (Tableau 10).

Concernant les voies d'administration, cette étude rapporte une augmentation du risque cardiovasculaire par voie orale uniquement, et non par voie transdermique.³² Cet effet se produirait par un 1^o passage hépatique absent sur la voie transdermique (mais aussi par voie IM), engendrant une induction enzymatique au niveau du foie. Cette induction enzymatique modifie par la suite le métabolisme de certaines hormones, des lipides mais aussi et surtout des protéines de la coagulation.³²

Par voie transdermique, le traitement hormonal chez des patients traités pour cancer de la prostate possède le même risque cardiovasculaire et la même efficacité au niveau de la suppression androgénique que des analogues de la GnRH.³² De plus, les estrogènes par cette voie d'administration ne possède pas d'effet sur les protéines de la coagulation (par rapport à la voie orale), ni d'effet sur le métabolisme osseux (par rapport aux analogues de la GnRH). Le traitement par estrogène en général ne présente que peu de risque chez des patients sains, cependant chez des patients avec des pathologies cardiovasculaires, le risque est important.

Du côté des différents estrogènes, l'éthinyl estradiol se démarque des autres. Cet estrogène, par rapport aux autres, est associé avec une augmentation du risque cardiovasculaire bien plus importante.³² D'une part sa demi-vie est supérieure aux autres estrogènes, mais ses effets sont aussi plus importants sur différentes protéines (protéine S, plasminogène, homocystéine...). De plus ses effets sur le risque cardiovasculaire semblent aussi doses-dépendants selon cette étude.³² La posologie habituelle dans la population MtF étant autour de 50 à 100 µg (posologie supérieure aux posologies habituelles pour la contraception), une augmentation du risque cardiovasculaire importante est donc possible. Il est donc recommandé d'utiliser d'autres estrogènes, présentant moins de risque que l'éthinyl estradiol.⁶

De plus selon une étude sur la mortalité dans la population transidentitaire, les autres estrogènes, contrairement à l'éthinyl estradiol, ne sont pas associés avec une augmentation de la mortalité dans la population.³⁵ En effet, l'augmentation de mortalité due au risque cardiovasculaire n'a été observée que pour les patients sous ethinyl estradiol et non les autres estrogènes. Il est donc préférable d'utiliser d'autres estrogènes, par voie orale ou transdermique.

Dans cette même étude sur la mortalité, concernant la population MtF, sont reportés 18 cas de maladies cardiaques sur une population de 966 personnes, dont 11 sous éthinyl estradiol, 9 étaient fumeurs, 7 anciens fumeurs et 2 non-fumeurs. La moyenne d'âge de mortalité due à la maladie cardiaque est de 59.7 ans avec une moyenne d'âge du début du traitement hormonal de 45.9 ans. Parmi les causes de décès, 5 cas d'AVC sont rapportés, les 5 cas étant sous éthinyl estradiol. L'éthinyl estradiol reste, dans cette étude, l'estrogène avec le plus de risque cardiovasculaire par rapport aux autres.³⁵

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des risques des estrogènes selon la voie d'administration d'après les études précédentes

Risques	Voie orale	Voie transdermique	Ethinyl estradiol
Risque cardiovasculaire	Augmentation par premier passage hépatique	Pas d'augmentation du risque	Augmentation très importante du risque
Protéine de la coagulation	Augmentation	Aucun effet	Augmentation importante
Mortalité	Pas d'augmentation significative	Pas d'augmentation significative	Augmentation significative

Concernant la population FtM, la méta analyse sur le risque cardiovasculaire présente le traitement hormonal par testostérone comme n'entraînant pas d'augmentation importante du risque cardiovasculaire.³² Cependant, il est observée une élévation de certains facteurs influant le risque cardiovasculaire comme une diminution du HDL cholestérol et une élévation des triglycérides. A ceci s'ajoute une augmentation de la pression artérielle dans la population MtF, bien que présente légèrement, elle est bien plus marquée et présente durant

le traitement des personnes FtM. Le traitement hormonal des personnes FtM n'influe pas la résistance à l'insuline.

Les études rapportent une diminution ou un risque cardiovasculaire équivalent à la population de contrôle.³² Cependant, il est important de préciser pour toutes ces études la faiblesse de l'échantillon (de 37 à 365 patients) concernant la population FtM bien plus petite que la population MtF, donc plus difficile à étudier. Dans les différentes études, le traitement par testostérone semble comporter peu de risque à court et moyen terme. L'augmentation de testostérone observée dans la pathologie et dans le traitement du trouble du genre n'a donc pas les mêmes effets sur les risques cardiovasculaires

Deux hypothèses sont présentées pour expliquer ces différences observées. La première hypothèse propose un effet différent de l'hormone sur la pathologie cardiovasculaire selon son stade de développement (plus précisément sur le développement de l'athérosclérose).³² La deuxième hypothèse se repose sur la génétique, présentant une expression des gènes différente selon le phénotype. La testostérone possède donc des effets différents sur le risque cardiovasculaire, pas d'augmentation de risque dans le traitement hormonal et augmentation du risque dans le syndrome de l'ovaire polykystique.³²

c) Le cancer de la prostate chez les personnes MtF

Dans la littérature, il est reconnu que la castration possède un effet protecteur sur le cancer de la prostate. Dans le parcours de soins des personnes MtF, lors de l'opération chirurgicale, une orchidectomie est réalisée, ce qui suggère une protection contre cette pathologie. De plus la privation en androgènes engendre une hypertrophie de la prostate.

Cependant un cas de cancer de la prostate a été rapporté chez une personne MtF.³⁶ Ce cas est décrit chez une personne MtF à l'âge de 75 ans après une réassignation sexuelle à 45 ans.

L'hypothèse soulevée concernant l'apparition de ce cancer est la présence potentielle de lésions avant l'orchidectomie et le traitement hormonal. Le développement des lésions auraient donc existé avant l'apparition des facteurs potentiellement protecteurs. Une stimulation des lésions par le traitement par estrogènes est aussi envisagée comme facteur de développement.

De plus, au cours du traitement contre le cancer de la prostate, une réponse modérée (réponse positive sur la PSA) est observée avec de la Flutamide, soit un anti-androgène. La présence de récepteurs aux androgènes est donc supposée pour expliquer l'effet du traitement.

Les cas de cancer de la prostate dans la population MtF restent rares et posent encore beaucoup de question, aussi bien sur le diagnostic que sur le traitement.

4. Le traitement par lynestrérol chez les personnes FtM (Belgique)

Bien que peu souvent utilisé dans le traitement hormonal des personnes FtM durant l'adolescence, certains progestatifs sont parfois prescrits, comme le lynestrérol en alternative aux analogues de la GnRH. Une étude sur 45 patientes FtM propose de s'intéresser justement à l'intérêt de ce traitement en évaluant ses effets ainsi que ses répercussions sur l'organisme.²⁴

L'intérêt de cette alternative par rapport à la suppression de la puberté par les analogues de la GnRH sont à la fois de l'ordre économique et de l'ordre des effets indésirables. A ce niveau, les analogues de la GnRH vont perturber la croissance normale, notamment au

niveau de la maturation des os, entraînant une perte osseuse potentiellement réversible par le traitement par testostérone (aromatization en œstradiol). Les analogues de la GnRH permettent une meilleure réduction de la sécrétion des hormones sexuelles ainsi qu'une diminution des caractères sexuels secondaires par rapport aux progestatifs de synthèse.²⁴ Les progestatifs comme le lynestrénol sont beaucoup moins cher, d'une part, mais aussi sont par voie orale contrairement aux analogues de la GnRH, et, d'autre part, permettent d'obtenir une aménorrhée aussi chez les personnes FtM en attente d'un traitement hormonal par testostérone, mais avec une efficacité potentiellement inférieure.²⁴

L'intérêt du lynestrénol se porte aussi sur le fait qu'il s'agit d'un progestatif de synthèse avec une composante androgénique, induisant ainsi un potentiel hirsutisme due à une diminution des estrogènes et de la SHBG.

Dans cette étude belge, les auteurs montrent qu'une augmentation de l'acné est présente avec une prise de poids et élévation de la valeur d'IMC persistante sous lynestrénol et testostérone. Des métrorrhagies peuvent être présentes aussi durant ce traitement. Concernant l'acné, un traitement par rétinoïdes est possible sans incidence au niveau du foie (pas d'augmentation des enzymes hépatiques).²⁴

5. Etude sur la mortalité dans la population transidentitaire

Le traitement hormonal modifie de nombreux facteurs avec ou sans impact clinique, cependant la mortalité reste un élément important à déterminer suite à la prise de ces médicaments. Une étude se focalise sur l'augmentation de mortalité au sein de la population transidentitaire en proposant d'établir un lien ou non entre le traitement hormonal et les diverses causes de mortalité.³⁵

Cette étude démontre une augmentation de la mortalité globale de 51% parmi la population MtF par rapport à la population générale. Aucune augmentation de la mortalité n'est décrite au sein de la population FtM, laissant présager que le traitement par androgène ne semble pas associé avec une surmortalité.³⁵ Mais, l'échantillon de la population FtM est d'une taille plus réduite et plus jeune, pouvant jouer sur les résultats (365 personnes contre 966). Les causes de surmortalité dans la population MtF sont majoritairement des causes non médicamenteuses. A ceci s'ajoute le cas particulier du traitement par éthinyl estradiol augmentant le risque cardiovasculaire ainsi que la mortalité de manière bien plus importante que les autres estrogènes.^{32 35}

Les causes de mortalité dans la population MtF varient selon la tranche d'âge d'après cette étude. En effet, entre 25 et 39 ans les causes de mortalité sont principalement les suicides, le VIH ainsi que l'usage de drogue, non imputable au traitement hormonal. Bien que le suicide reste présent dans les causes principales entre 40 et 64 ans, les causes cardiovasculaires viennent s'ajouter aussi. Dans cette étude, aucune augmentation de mortalité n'a été démontrée au-delà de 65 ans.³⁵

Concernant la mortalité cardiovasculaire, l'éthinyl estradiol reste la cause principale de l'augmentation avec l'association d'autres facteurs de risque comme la consommation de tabac. Dans l'étude concernant la mortalité sur 964 patients MtF, 368 étaient sous éthinyl estradiol.³⁵ On rapporte 15 cas de morts pour cause cardiovasculaire contre 8 parmi les 596 patients ne prenant pas d'éthinyl estradiol. Aucune augmentation de la mortalité n'a été trouvée avec l'utilisation d'autres estrogènes.

Au niveau du risque de cancer, l'étude ne rapporte aucune augmentation des cas de cancer, cependant, les résultats montrent une augmentation des cancers pulmonaires et hématologiques dans la population MtF.³⁵ Pour les cancers pulmonaires, l'augmentation serait due au grand nombre de personnes fumeuses au sein de la population (38.6%),

biaisant ainsi le résultat. Concernant les lymphomes, l'augmentation observée serait reliée probablement aux lymphomes induits par le VIH, la population MtF présentant une prévalence du SIDA supérieure à la population générale. Aucun cas de cancer du sein n'a été reporté dans les populations MtF et FtM.³⁵

Du côté de l'usage de drogue, les 5 cas de mortalité présentaient déjà une consommation de substances illicites avant le début du traitement hormonal, l'usage de drogue restant une cause externe de mortalité par rapport au traitement hormonal. De même concernant le VIH qui reste une cause externe de mortalité, mais qui reste une cause très importante au sein de la population MtF (16 cas de mortalité).

Le traitement hormonal, notamment l'acétate de cyprotérone pourrait être rattaché à une augmentation de la mortalité par suicide à cause de son effet sur l'humeur. Cependant, d'après cette étude, aucun lien n'est démontré entre une augmentation de la mortalité par suicide et l'acétate de cyprotérone. En effet, parmi la population sous acétate de cyprotérone, la mortalité par suicide est de l'ordre de 1.6% contre 1.8% pour la population MtF sans ce traitement.³⁵ Concernant le suicide, le ré-assignement sexuel ne supprime pas totalement ce risque malgré l'augmentation du bien-être, de nombreuses autres causes restent présentes comme le risque de discrimination, d'intolérance, les troubles sociaux ou psychologiques qui sont difficiles à évaluer.

La majorité des causes de mortalité au sein de la population MtF sont donc des causes externes au traitement hormonal biaisant ainsi les résultats (suicides, haute prévalence du VIH, usage de drogues... certaines de ces causes pouvant se rattacher facilement à la souffrance psychologique et le mal-être). La seule cause de surmortalité liée au traitement reste l'usage de l'éthinyl estradiol avec l'augmentation de mortalité cardiovasculaire.

L'ensemble de ces études rapportent des résultats et conclusions sur le traitement hormonal suite aux pratiques internationales et aux années d'utilisation et d'observation des médicaments utilisés. En Lorraine, le CHU de Nancy possède sa propre équipe pluridisciplinaire pouvant prendre en charge les patients transidentitaires et leur proposer un traitement hormonal. De plus, dans l'ensemble des études, articles ou recommandations, le pharmacien n'est jamais évoqué. Son rôle, son importance en tant qu'expert du médicament est une question à soulever dans la prise en charge des personnes transidentitaires.

III. Le trouble du genre en Lorraine et le rôle du pharmacien

A. La pratique au CHU de Nancy

Le CHU de Nancy est le centre de référence pour le traitement hormonal en Lorraine. L'organisation des soins est pluridisciplinaire et regroupe plusieurs services pour une meilleure prise en charge. On retrouve donc la notion de communication entre les professionnels de santé d'une part mais aussi la notion de soins pluridisciplinaires recommandée.

Les services concernés sont nombreux avec le service d'endocrinologie diabétologie nutrition, la chirurgie maxillo-faciale, le pôle gynécologie-obstétrique, l'urologie, l'anesthésie-réanimation, la cardiologie, tabacologie et maladie infectieuse. Les décisions au cœur de la prise en charge sont collégiales avec une réunion de concertation pluridisciplinaire qui réunit des psychiatres, endocrinologues, urologues chirurgiens, gynécologues, chirurgiens plasticiens et juristes.

Le service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition-maladie métabolique propose des consultations et hospitalisations de jour visant à faire la consultation initiale, à établir le bilan de départ (avant traitement hormonal), les consultations gynécologiques et le suivi médical. Ce service propose aussi les consultations psychiatriques. Des consultations de nutrition sont aussi possibles dans ce service ainsi que la possibilité de réalisation de densitométrie osseuse.

Le pôle de gynécologie-obstétrique intervient dans les chirurgies des patients FtM (hystérectomie et annexectomie bilatérale) pour les patients qui souhaitent ces chirurgies. Ce service prend aussi en charge les complications postopératoires des patients MtF.

Du côté de la chirurgie maxillo-faciale (faisant aussi de la chirurgie plastique et reconstructrice), ce service permet la chirurgie mammaire (pose de prothèse, mammectomie) ainsi que la chirurgie de féminisation du visage. Le service d'urologie propose des consultations pour un bilan de départ, surveillance de la prostate pour les patients MtF. Le service d'urologie prend aussi en charge les complications postopératoires des patients MtF et FtM.

Le parcours de soin au sein du CHU débute par une consultation initiale auprès d'un endocrinologue ou auprès d'un psychiatre. Cette consultation débouche sur un bilan en hospitalisation de jour. Ce bilan comprend :

- Une biologie
- Une densitométrie osseuse
- Des consultations d'endocrinologue, psychiatre, nutritionniste, urologue
- Un bilan cardiovasculaire (consultation, échographie cardiaque, doppler artériel et veineux)
- Une enquête alimentaire
- Des consultations gynécologiques.

Suite à ce bilan initial des consultations de suivi prennent place. Des hospitalisations de jour sont possibles au cours du suivi en cas de surveillance métabolique et/ou vasculaire. Ces hospitalisations de jour se font à un ou deux ans. Elles comprennent un bilan cardiologique, une enquête alimentaire au cours d'une consultation en nutrition. En cas de chirurgie

envisagée une consultation en endocrinologie est nécessaire ainsi qu'en maternité (obstétrique) ou urologie, en anesthésie et en cardiologie si nécessaire.

Pour le traitement hormonal en pratique :

Pour les patients MtF, avant chirurgie de réassignation, le traitement se compose d'acétate de cyprotérone le plus souvent pour l'anti-androgène (1° intention), mais aussi de spironolactone ou finastéride. Le finastéride (2° intention) et la spironolactone (3° intention) sont utilisés en cas de risque artériel ou veineux en remplacement de l'acétate de cyprotérone. Pour les estrogènes, la voie d'administration se fait per os ou transdermique. La voie transdermique est choisie en cas de risque artériel ou veineux. L'hormonothérapie est arrêtée 3 à 4 semaines avant la chirurgie de réassignation à cause des risques de thrombose.

- Acétate de cyprotérone : Doses progressives débutant à 25mg/j avec augmentation jusqu'à 100mg/j
- Finastéride : Doses progressives débutant à 1mg/j avec augmentation jusqu'à 5mg/j
- Spironolactone : 50mg à 150mg/j
- Œstradiol : 1mg à 4mg/j per os, 25 à 100µg/24h en patch

Après la chirurgie de réassignation sexuelle, l'anti-androgène est en général arrêté. Il est poursuivi en cas de besoin (repousse pileaire par exemple). L'estrogène est diminué entre 2 et 4mg/j.

Pour les patients FtM, avant ovariectomie, le traitement comprend souvent un progestatif comme la chlormadinone (Luteran) et de la testostérone en voie intramusculaire. Après la chirurgie, seule la testostérone est conservée à la même posologie.

- Chlormadinone : 5 à 10mg/j en continu
- Testostérone : 125mg / 4 semaines puis augmentation jusqu'à 250mg / 2 ou 4 semaines en intramusculaire.

Le suivi du traitement hormonal comprend un suivi clinique tous les 1, 3 ou 6 mois puis une fois par an, un bilan métabolique et hépatique ainsi qu'une numération formule sanguine tous les 6 mois puis 1 fois par an. Les dosages hormonaux sont facultatifs. Le suivi comprend aussi un dépistage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), dépistage aussi de cancer du sein par mammographie. Une densitométrie osseuse est envisagée aussi après ablation des gonades.

L'équipe pluridisciplinaire au sein du CHU de Nancy et le lien avec de nombreux service pour assurer le suivi médical et biologique du patient décrivent des soins très proches des recommandations de la SOFECT ou encore de la WPATH.

B. Etat des connaissances du pharmacien sur le trouble du genre en 2017 en Lorraine

1. Sujet

La dysphorie du genre est souvent un sujet méconnu, peu évoqué dans la société et les connaissances à son sujet sont toutes aussi peu connues tel que le parcours de soin, les traitements hormonaux ou la législation... De ce fait, il est intéressant de connaître l'état des connaissances des pharmaciens sur le sujet, le but étant, de parvenir à établir une fiche récapitulative des informations les moins connues pour combler les lacunes sur

connaissances actuelles des pharmaciens. A noter que la place du pharmacien n'est pas abordée non plus au sein des études sur le trouble du genre.

Pour établir une fiche d'information et cibler les connaissances les plus importantes, il était nécessaire d'établir un état des lieux des connaissances via un questionnaire à diffuser pour orienter, par la suite, la fiche. Qui plus est, il est intéressant d'utiliser ce questionnaire pour estimer l'état des connaissances générales mais aussi pour évaluer le nombre de pharmaciens confrontés à la prise en charge d'une personne transidentitaire et évaluer ou non les difficultés rencontrées.

2. Matériel et Méthodes

L'enquête a été faite via un questionnaire composé de 12 questions à remplir en ligne et rédigé via GoogleForm®, disponible en annexe. Les principales notions du questionnaire se concentrent sur l'état des connaissances sur le traitement hormonal, l'estimation de la confiance sur la prise en charge et la connaissance du parcours de soin. Le formulaire a été diffusé via l'Ordre des Pharmaciens après autorisation de ce dernier à l'ensemble des pharmacies de Lorraine. Sur tous les pharmaciens concernés (726 officines, 885 pharmaciens titulaires, 946 pharmaciens adjoints), 95 ont répondu, représentant ainsi l'échantillon de l'étude.

Deux populations de pharmaciens ont été différenciées. La première population est constituée de 68 pharmaciens n'ayant jamais pris en charge de patient transidentitaire. De l'autre, 27 pharmaciens ayant eu au moins un patient transidentitaire à prendre en charge. Parmi ces 27 pharmaciens, deux questions ont été ajoutées : Le nombre de patient et la présence ou non d'une gêne (ressentie par la patient / le personnel / Le pharmacien).

La confiance des pharmaciens sur la prise en charge des patients transidentitaires est mesurée sur une échelle de 1 à 4, 1 étant peu confiant; 4 confiant.

Plusieurs tests statistiques ont été utilisés pour mettre en évidence ou non une différence entre ces deux populations sur certaines questions. Les tests statistiques ont été réalisés via le site en ligne de [biostat TGV](#).

Les tests utilisés sont les suivants :

-Test du Chi² pour évaluer la différence significative ou non entre les deux populations sur la répartition des réponses sur une question donnée avec des variables qualitatives.

-Test exact de Fischer, quand le test du Chi² n'est pas réalisable (effectif inférieur à 5 dans l'une des propositions)

-Test de Student pour comparer les moyennes respectives des deux populations sur une variable quantitative.

Au sein de ces tests, la valeur de p est inférieure ou égale à 0.005.

Le reste des résultats et des autres questions feront l'objet de statistiques descriptives.

3. Résultats

a) Résultats globaux

Un élément important concernant les résultats est celui du nombre de pharmaciens ayant déjà pris en charge un patient transidentitaire, 68 sur 95 n'ont jamais eu de patients venant pour ce genre de traitement, soit 71% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire. De même, concernant le parcours de soin seuls 13 pharmaciens estiment le connaître, ce qui correspond à environ 13%. Cependant, la notion de traitement hormonal est connue de davantage de pharmaciens : 40 ont répondu de manière positive sur cette notion, soit 42% des pharmaciens concernés. De la même manière, l'ALD est plus ou moins connue, 63 pharmaciens ayant répondu ne pas avoir connaissance de la prise en charge par la sécurité sociale, soit 66%.

Concernant les médicaments : 54 réponses sont présentes uniquement sur les 95 personnes ayant répondu au questionnaire. Parmi ces 54 réponses, les médicaments estimés les plus connus par les pharmaciens sont les estrogènes et les progestatifs de synthèses. Viennent ensuite les androgènes et les anti-androgènes, connus environ par la moitié. Enfin les analogues de la GnRH sont estimés les plus méconnus (Figure 4).

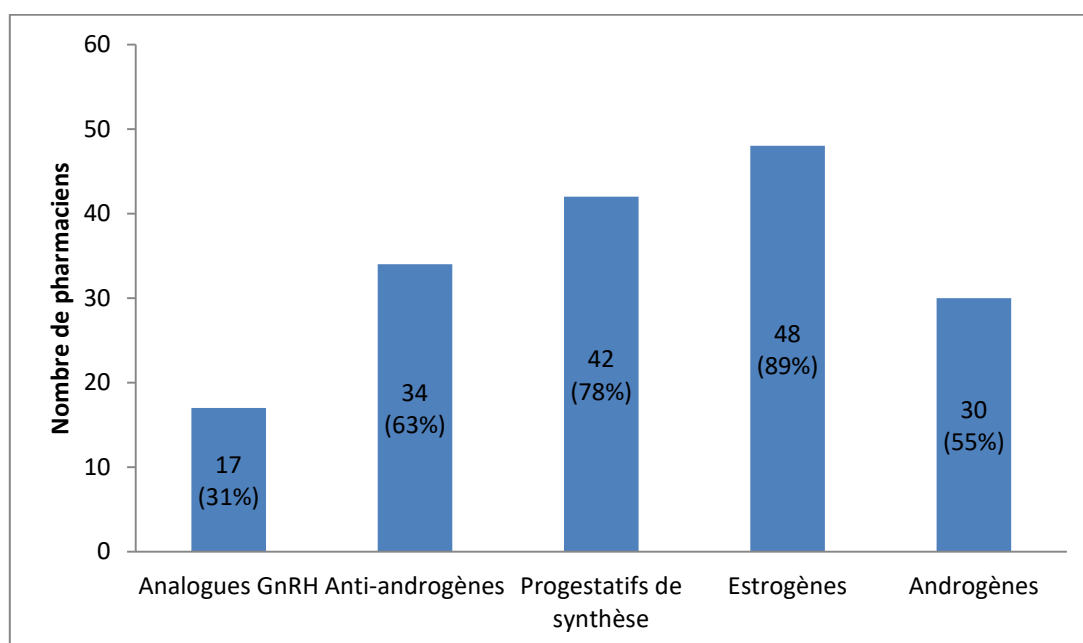


Figure 4 : Connaissance estimée sur les médicaments du traitement hormonal par les pharmaciens n=54

L'utilisation de l'espace de confidentialité pour ce genre de patient a été considérée comme recommandée par la moitié des pharmaciens et préférable pour un tiers d'entre eux. Peu de pharmaciens ont considéré l'espace de confidentialité comme peu utile ou inutile (Figure 5).

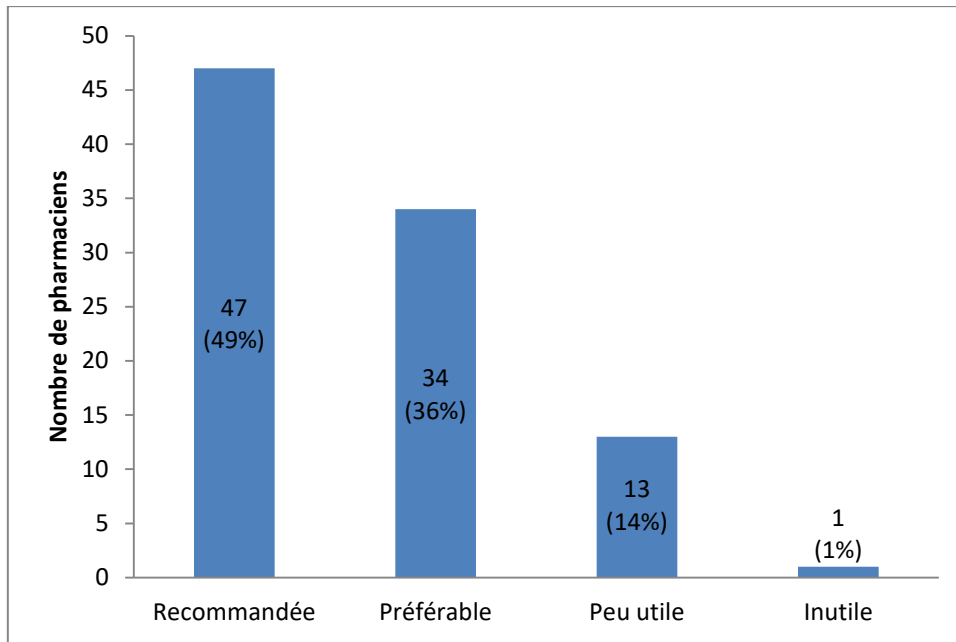


Figure 5 : Recommandation estimée de l'espace de confidentialité pour la prise en charge d'un patient transidentitaire selon les pharmaciens n=95

Les pharmaciens estiment avoir un besoin d'information majoritairement sur les conseils et sur le parcours de soin des patients transidentitaires. Les médicaments hormonaux viennent seulement ensuite avec les informations sur le trouble du genre lui-même. Très peu de pharmaciens (3) estiment ne pas avoir besoin d'information sur le sujet. (Figure 6)

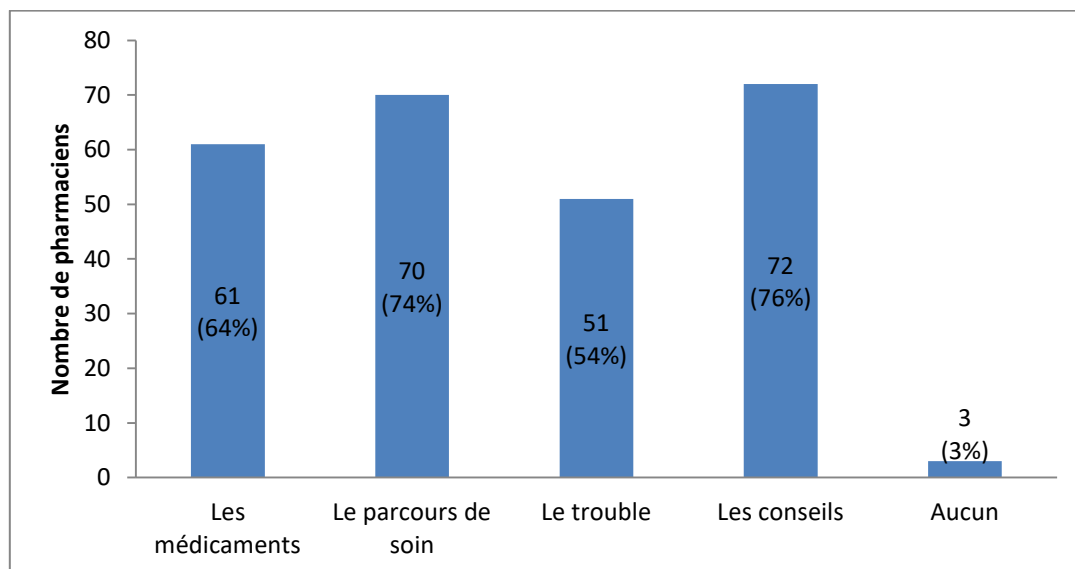


Figure 6 : Besoin d'information estimé par les pharmaciens sur la prise en charge des patients transidentitaires n=95

Enfin, le dernier élément étudié est celui de la confiance du pharmacien quant à la prise en charge d'un patient transidentitaire. La majorité des pharmaciens se placent sur une valeur de 1 ou 2 pour estimer leur confiance dans la prise en charge de la population transidentitaire. Très peu de pharmaciens se placent sur une valeur de 3 et 4 sur cette échelle de confiance. (Figure 7)

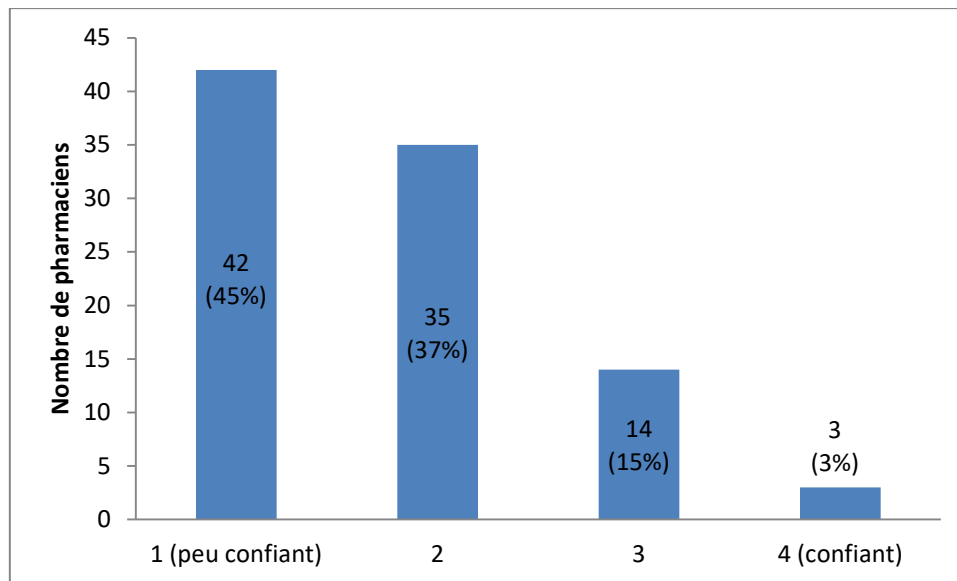


Figure 7 : Répartition de la perception de la prise en charge de patients transidentitaires par les pharmaciens n=95

b) Comparaison des deux populations de pharmaciens

L'analyse suivante se fera en comparant les deux populations de pharmaciens, celle ayant déjà pris en charge un patient transidentitaire et celle n'ayant jamais pris en charge de patient transidentitaire.

En premier point, on peut constater une répartition géographique par rapport au trouble. Parmi les pharmaciens ayant déjà eu un patient transidentitaire, la majorité sont en milieu urbain (17, soit 63%) contre 6 (22%) en milieu semi-rural et 4 (15%) en milieu rural. A l'inverse, les pharmaciens n'ayant jamais rencontré de patient transidentitaire sont majoritairement en milieu rural (37, soit 54%), contre 15 (22%) en semi-rural et 16 (24%) en milieu urbain.

Parmi les 27 pharmaciens ayant déjà eu un patient transidentitaire, 17 ont donné le nombre de patient suivi, 11 ont suivi 1 seul patient, 5 en ont suivi 2 et 1 en a suivi 3. Concernant la gêne éprouvée, aucune gêne n'a été estimée par le pharmacien dans 20 cas sur 27. Parmi les 7 autres cas, ont été reportée une gêne par le patient (5), par le personnel (3) et par le pharmacien (2).

Au sein de la première population de 68 pharmaciens, 97% ont répondu ne pas connaître le parcours de soin suivi par ce genre de patient, contre 59% pour les pharmaciens ayant déjà pris en charge un patient pour trouble du genre. D'après le test exact de Fischer la différence est significative avec $p < 0.001$. (Figure 8).

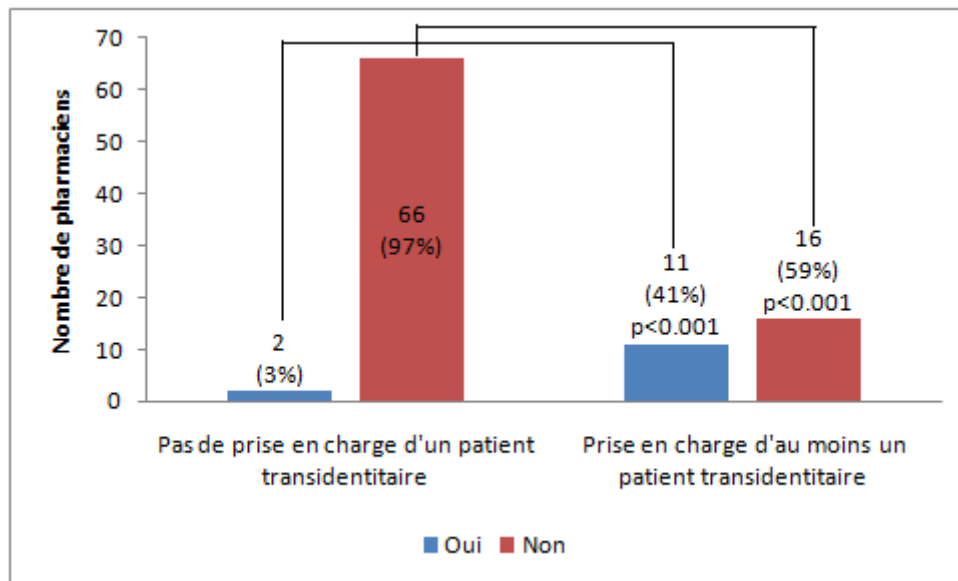


Figure 8 : Connaissance du parcours de soins chez les pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27

De même, concernant la notion de traitement hormonal, 18 sur 68 estiment le connaître au sein de la population n'ayant jamais pris en charge de patient transidentitaire, contre 22 sur 27 dans la seconde population. Selon le test du Chi² la différence est significative avec $p < 0.001$. (Figure 9)

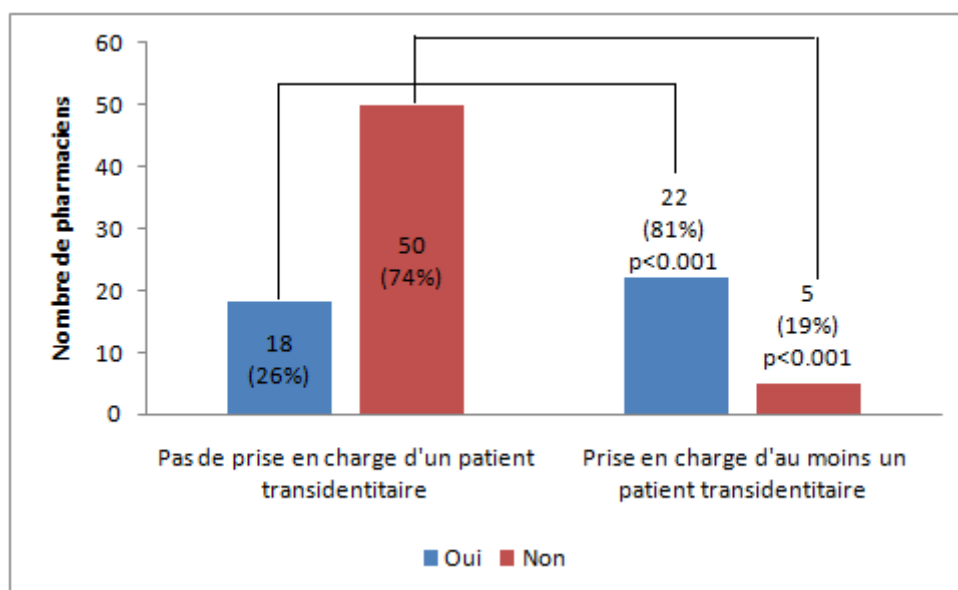


Figure 9 : Connaissance du traitement hormonal chez les pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27

Pour la connaissance de la prise en charge par ALD, 25% ont répondu favorablement, contre 56% concernant l'autre population. Avec le test du Chi² la différence est significative avec $p < 0.005$.

Enfin, sur l'échelle de confiance, la première population se place davantage du côté moins confiant (41 se placent sur la valeur 1). La moyenne est de 1,46 sur cette population. Concernant la seconde population ayant déjà eu un patient transidentitaire, la moyenne est

de 2,51. Le test de Student permet de mettre en évidence une différence significative avec $p < 0.001$. (Figure 10)

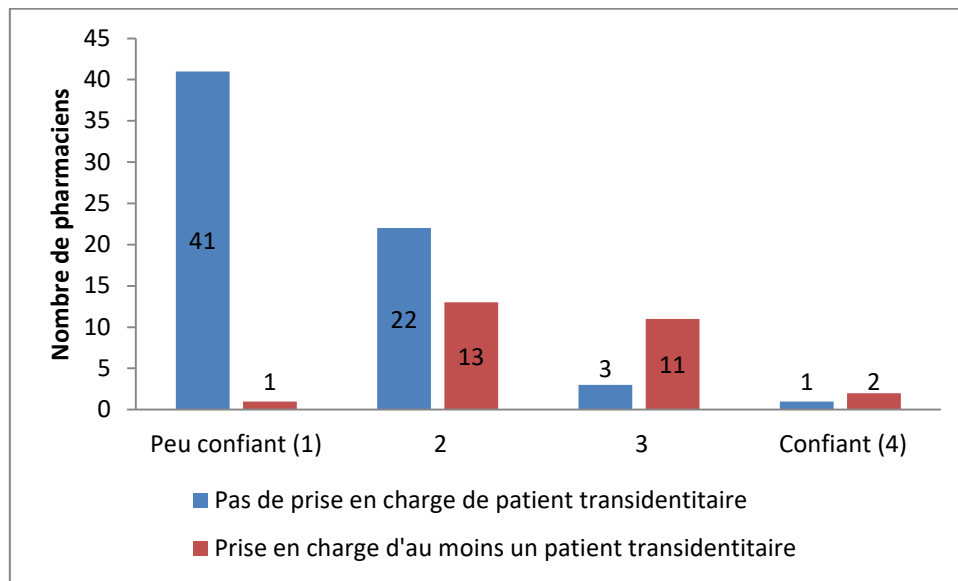


Figure 10 : Confiance des pharmaciens selon l'expérience de prise en charge d'un patient transidentitaire n=68 et n=27

4. Discussion

Le premier point remarquable et attendu au cours de cette petite étude est le nombre de pharmaciens ayant déjà pris en charge un patient dans le cadre d'un trouble du genre. 29% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont déjà eu un patient transidentitaire. Ces pharmaciens, par conséquent, ont bien plus de connaissances que les autres sur le sujet, mais estiment posséder de nombreuses lacunes sur différents points.

Le parcours de soin est principalement méconnu par ces pharmaciens jamais confrontés à ces patients. Même si le traitement hormonal et la prise en charge par la sécurité sociale semblent plus connus, ces notions restent majoritairement floues. Au sein même des pharmaciens ayant déjà pris en charge des patients transidentitaires, ces notions restent aussi méconnues en ce qui concerne le parcours de soins et la prise en charge ALD. Environ 40% de ces pharmaciens méconnaissent ces deux notions. La moitié des pharmaciens ayant pris en charge une personne transidentitaire estiment ne pas connaître la prise en charge ALD, cela peut s'expliquer par l'absence de remboursement par la sécurité sociale du traitement hormonal. On peut donc facilement en déduire un manque et un besoin d'information des pharmaciens en général sur le sujet. La notion semblant la plus importante d'un premier point de vue semble le parcours de soin, notion le plus souvent méconnu des pharmaciens. Cependant les connaissances sur traitement hormonal ne sont pas à négliger car il s'agit du rôle du pharmacien en tant qu'expert du médicament.

Ceci se confirme au sein du questionnaire, les pharmaciens demandant davantage d'information autour du parcours de soin des patients transidentitaire et des conseils plus que sur le traitement, qui reste cependant très présent en besoin d'information aussi. La moitié des pharmaciens estiment aussi avoir besoin d'information sur le trouble lui-même. Le besoin d'information est donc vaste et important sur ce sujet qui est souvent méconnu.

Concernant les médicaments eux-mêmes, les plus connus sont ceux le plus souvent rencontrés en officine pour d'autres pathologies : Les estrogènes notamment utilisés en traitement substitutif de la ménopause et les progestatifs de synthèse dans le cadre de l'insuffisance lutéale et la contraception. Les androgènes et anti-androgènes sont estimés moins connus par les pharmaciens, bien qu'on les retrouve dans certaines pathologies (cancer androgénique pour les anti-androgènes, hypogonadisme masculin pour les androgènes).

Les analogues de la GnRh sont moins connus car plus rarement rencontrés en officine (traitement de certains cancers hormonaux). A ceci s'ajoute la confiance sur la prise en charge globalement faible (entre 1 et 2 sur l'échelle du questionnaire pour la majorité des pharmaciens). Ce manque de confiance dans la prise en charge traduit certainement un manque de connaissance sur le sujet pour prendre en charge des patients présentant ce trouble.

Du côté de la relation avec le patient, les gênes rencontrées par la situation du patient restent assez rares selon les pharmaciens questionnés et les gênes perçues par le pharmacien sont principalement celles du patient, ce qui s'explique facilement par la situation sociale difficile à vivre pour ces patients. De plus, les pharmaciens préconisent pour la majorité d'entre eux l'utilisation de l'espace de confidentialité, ou du moins l'estiment comme utile voire recommandée. Cet espace pourrait permettre de limiter les gênes perçues et faciliter le dialogue avec le patient.

Enfin, on peut noter que la question du trouble du genre semble toucher principalement les pharmaciens en milieu urbain plus que les autres. Ceci peut s'expliquer par le parcours de soin nécessitant de voir des professionnels de santé en ville ou dans des centres hospitaliers. La question de la dysphorie du genre concerne donc davantage les pharmaciens en milieu urbain que rural.

5. Conclusion

En conclusion sur cette petite étude, les pharmaciens présentent un grand besoin d'information sur la prise en charge de ces patients, aussi bien ceux n'ayant jamais eu de patient présentant ce trouble que ceux ayant déjà suivi ces patients. Même si ces derniers ont davantage de connaissances, ils ressentent aussi un besoin d'information important. La notion la moins connue reste celle du parcours de soin, notion très importante pour comprendre le long cheminement de ces patients. Le besoin d'information touche finalement toutes les notions, décrivant ainsi une méconnaissance importante sur le sujet. Ces résultats vont permettre de focaliser certaines notions dans l'élaboration d'une fiche conseil destinés aux pharmaciens, visant à combler les lacunes sur le sujet de la dysphorie du genre.

C. Fiche Récapitulative pour les pharmaciens d'officines

Les résultats du questionnaire et leur analyse permettent de focaliser les notions et les informations nécessaires aux pharmaciens d'officine pour les aider dans la prise en charge des patients transidentitaires. Le but de cette fiche est de regrouper les informations importantes et de donner les coordonnées pour rediriger le patient si besoin.

<p style="text-align: center;">Le trouble du genre</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ "Désir de vivre et d'être accepté en tant que personne appartenant au sexe opposé" OMS ➤ Souffrance psychologique due à la différence entre sexe ressenti et vécu ➤ N'est plus considéré comme une maladie depuis 2010 ➤ Aucune étiologie démontrée ➤ Plurifactoriel (social, psychologique, biologique...) 	<p style="text-align: center;">Conseils</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rediriger vers les centres et éviter l'automédication via les hormones (risques de surdosages = risques cardiovasculaires) ➤ Surveillance au long cours ➤ Parcours moins en moins marginalisé, plus en plus officialisé ➤ Arrêt tabac, drogue, conduite addictive ➤ Respect des doses <p>Vérifier les surveillances (suivi biologiques et médical : foie, pression artérielle, glycémie, NFS)</p>
<p style="text-align: center;">Le parcours de soin</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Consultations initiales auprès d'un professionnel de santé mentale <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aide et soutien psychologique ➤ Absence ou traitement des pathologies mentales (psychoses, dépression...) ➤ Soutien possible pour la famille, et l'entourage ➤ Traitement hormonal <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hormones du sexe désiré + suppression hormones du sexe non désiré ➤ Consentement éclairé ➤ Traitement à vie ➤ Effet bénéfique sur la psychologie ➤ Chirurgies <ul style="list-style-type: none"> ➤ Possibles et nombreuses, au choix du patient ➤ Réassignation sexuelle au choix du patient ➤ Certificat tripartite pour certaines chirurgies ➤ Remboursement possibles de certaines chirurgies 	<p style="text-align: center;">Le traitement hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement féminisant <ul style="list-style-type: none"> ➤ œstrogènes (oral ou patch) + ou - anti-androgène <p>Effets indésirables : Hypertriglycéridémie, prise de poids, hypertension, hyperprolactinémie, risque de diabète de type 2 (en présence de facteurs favorisants), hépatotoxicité (cyprotérone, flutamide), hyperkaliémie (spironolactone uniquement), risque thromboembolique (œstrogène en voie orale)</p> ➤ Traitement masculinisant <ul style="list-style-type: none"> ➤ Testostérone en général IM + ou - progestatif de synthèse <p>Effets indésirables : polyglobulie, prise de poids, acné, alopecie, hyperlipidémie, risque d'hypertension et diabète de type 2 (En présence de facteurs favorisants)</p> ➤ Analogues de la GnRH <ul style="list-style-type: none"> ➤ suppression de la puberté chez les patients adolescents <p>Pas d'augmentation de risque cancéreux</p>
<p style="text-align: center;">La législation</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Remboursement par la sécurité sociale des soins (ALD 31 affection exonérante hors liste) mais pas du traitement hormonal (selon la sécurité sociale) ➤ Changement de prénom en mairie gratuit ➤ Changement de sexe sur l'état civil procédure de tribunal de grande instance (expertises médicales pour constater les changements physiques irréversibles) <p>Conservation des gamètes souvent refusée malgré la possibilité d'accès (Loi sur l'AMP et la GPA)</p>	<p style="text-align: center;">Centre de référence</p> <p>CHU Nancy Brabois en Lorraine</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas de chirurgie de réassignation sexuelle ➤ Consultations initiale endocrinologue et/ou psychiatre <p style="margin-left: 40px;">Numéro pour consultation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 03 83 15 48 00 (secrétariat et prise de rendez-vous) <p>Association Nationale Transgenre (ANT) Nancy</p> <p style="text-align: center;">http://www.ant-france.eu/ta2-accueil.htm</p>

D. Quel rôle pour le pharmacien dans la prise en charge?

Le pharmacien est souvent peu évoqué dans les documents de prise en charge des patients transidentitaires. Il est question de réseau et de prise en charge multidisciplinaire mais le nom du pharmacien n'apparaît que rarement voire jamais. Cependant il est indéniable qu'il apparaît à un moment de la prise en charge dans le cadre de la délivrance des médicaments et du traitement hormonal. Il est présent mais n'est pas évoqué pour autant. Il est donc légitime de se demander quelle est la place du pharmacien dans la prise en charge.

Le pharmacien possède un rôle en tant qu'expert du médicament (effets indésirables, contre-indication, et surtout sécurité du médicament). D'après le questionnaire sur les connaissances des pharmaciens, un manque d'information et, éventuellement, de formation sur les traitements hormonaux est visiblement présent.

Un rôle important du pharmacien grâce à sa proximité avec les patients est celui de sensibiliser les patients quant à l'automédication pour le traitement hormonal et de les orienter vers le parcours de soin. Ces derniers s'exposent souvent à des doses plus élevées d'hormones et donc davantage aux effets indésirables et aux risques des médicaments (en plus des éventuels risques liés aux médicaments achetés sur internet). Le rôle du pharmacien est de sensibiliser ces patients aux risques encourus et de les orienter vers un prescripteur spécialiste dans le traitement hormonal pour garantir une sécurité du traitement sans pour autant compromettre son efficacité.

Le pharmacien peut aussi intervenir pour aider dans la prise en charge. En effet, il est conseillé d'arrêter toute consommation de tabac, drogue ou conduite addictive, le pharmacien peut donc accompagner le patient dans ces démarches d'arrêts.

Le pharmacien peut aussi jouer un rôle sur l'entourage du patient, notamment un rôle d'information sur le traitement et d'accompagnement, pouvant répondre à certaines questions des proches selon le respect du secret professionnel, ou les orienter vers les professionnels de santé spécialisés pour répondre à leurs attentes, ceci demande cependant un besoin d'information, d'où la nécessité de la fiche.

Outre les médicaments eux-mêmes, le pharmacien possède un rôle de proximité qui n'est pas présent chez la majorité des autres professionnels de santé de la prise en charge. Ce rôle de proximité permet la surveillance sur le court et long terme des effets du traitement hormonal, mais aussi une capacité de délivrance d'informations (Parcours de soin, prise en charge ALD...) au patient et d'orientation vers les professionnels de santé et les réseaux. L'espace de confidentialité peut s'avérer utile pour évoquer ces sujets avec le patient et pour libérer la parole. Dans le cadre de la délivrance simple de médicament, l'espace de confidentialité ne semble pas nécessaire.

Le pharmacien apparaît donc principalement comme un professionnel de proximité pouvant ainsi intervenir dans la surveillance du traitement à court et long terme (sécurité vis-à-vis des effets secondaires, respect des doses, vérification de surveillance clinique, surveillance du poids). Le pharmacien, grâce à sa proximité, peut aussi rediriger les patients vers les structures adaptées à la prise en charge et donner des informations. Ceci lui donne un rôle d'orientation des patients voire de l'entourage.

Malgré son rôle dans le circuit du médicament, le pharmacien n'est jamais ou rarement inclus dans les réseaux de prise en charge et jamais ou rarement évoqué dans le parcours de soin. La question de la présence d'un pharmacien au sein des réseaux de prise en charge est donc une question possible ou un changement souhaitable dans l'avenir.

Conclusion

Le trouble du genre est de moins en moins marginalisé et de plus en plus médicalisé et médiatisé notamment par les séries TV, témoignages, internet. Socialement aussi, les associations se font de plus en plus connaître et les informations au grand public se font de plus en plus nombreuses. Les patients possèdent donc davantage d'informations concernant les soins possibles et sont moins marginalisés. Le trouble lui-même ne possède pas d'étiologie validée, des causes plurifactorielles sont évoquées du côté psychologique, biologique, éducatif...

L'offre de soin en France suit les recommandations internationales et propose des structures sous la forme de réseaux pour une prise en charge pluridisciplinaire par des professionnels spécialisés et formés dans cette prise en charge particulière. Ces soins sont inscrits dans une prise en charge ALD par la sécurité sociale, assurant un remboursement en France. Le parcours de soin est long et concerne aussi bien le patient que ses proches, les deux pouvant obtenir certains soutiens psychologiques et consultations pour améliorer la prise en charge.

Les lois en France, contrairement à l'offre de soins se basant sur l'international, nécessitent des changements et des adaptations incitées par les textes internationaux. Progressivement, certains textes sont mis en place comme le changement de prénom gratuitement en mairie. Cependant certaines modifications de loi comme celle du sexe de l'état civil restent sous décision juridique. Le droit français est susceptible de changer dans un avenir proche sous l'incitation des textes internationaux et des demandes de patients. A l'heure actuelle les patients font face à des difficultés à cause des lois actuelles comme la discordance entre le sexe de l'état civil et le sexe vécu et désiré par le patient.

Le traitement hormonal repose sur la suppression des hormones du sexe non désiré pour les remplacées par celle du sexe désiré par le patient. Depuis l'utilisation du traitement hormonal, de nombreuses études ont porté sur ce dernier, souvent de manière rétroactive. Bien que le traitement n'ait que très peu changé au cours des années, les études sont nombreuses pour évaluer les effets sur plusieurs plans (physiologiques, psychologiques, biologiques...) mais aussi ses risques et ainsi garantir efficacité et sécurité. Ces études sont souvent limitées par le nombre de patient, diminuant ainsi la portée de l'étude, cette limite est encore plus marquée pour la population FtM.

Concernant le pharmacien dans la prise en charge, absent à l'heure actuelle au niveau des réseaux, il apparaît comme un spécialiste des médicaments, mais surtout comme un professionnel de santé de proximité. Le pharmacien possède un rôle d'information auprès des patients, mais aussi de surveillance au court et long terme des médicaments hormonaux. Cependant, à l'heure actuelle, les pharmaciens possèdent peu de connaissances sur le sujet par manque d'information, d'où l'objectif de fiche récapitulative pour aider à la prise en charge. Les pharmaciens en milieu urbain sont davantage concernés par ce besoin d'information que ceux en milieu rural.

Lexique

Hystérectomie : Ablation chirurgicale de l'utérus (partielle ou totale).

Annexectomie bilatérale : Ablation chirurgicale des trompes et ovaires.

Déjudiciarisation : éviter le recours aux tribunaux et au système judiciaire.

Gynécomastie : Développement des glandes mammaires chez l'homme.

Fistule : Communication anormale entre deux organes.

Polycythémie : Augmentation importante des globules rouge dans le sang.

Sténose de l'urètre : Rétrécissement du canal urinaire.

Salpingo-ovariectomie : Ablation des trompes et des ovaires

Annexe : Questionnaire

Prise en charge des patients transsexuels à l'officine

Ce questionnaire est dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie, ayant pour but d'établir l'état des connaissances des pharmaciens sur le sujet, mais aussi d'établir à partir de cela une fiche conseil adaptée. Ce questionnaire est rapide à remplir et prend moins de 5 minutes.

-Localisation de votre officine :

- Milieu urbain
- Milieu semi-rural
- Milieu rural

-Département de votre officine :

- Meuse
- Meurthe et Moselle
- Moselle
- Vosges

-Avez-vous déjà suivi un patient dans une démarche de trouble du genre ?

- Oui
- Non

-Combien de patients avez-vous déjà suivi dans ce trouble?

-Lors de la délivrance, avez-vous rencontré des difficultés liées à une

gêne ressentie :

- Par vous-même
- Par le personnel
- Par le patient
- Aucun problème
- Autre :

-Connaissez-vous le parcours de soins associé à ce trouble?

- Oui
- Non

Avez-vous une notion des médicaments hormonaux habituellement prescrits dans ce trouble?

- Oui
- Non

-Connaissez-vous les conseils associés aux médicaments suivants?

- Analogues de la GnRH
- Anti-androgènes
- Progestatifs de synthèse
- Estrogènes
- Androgènes

-Saviez-vous qu'une prise en charge ALD par la sécurité sociale était possible sur demande du médecin traitant?

- Oui
- Non

-Que pensez-vous de l'utilisation de l'espace de confidentialité pour ces patients?

- Recommandée
- Préférable
- Peu utile
- Inutile

-Dans quels domaines pensez-vous avoir le plus besoin d'informations ?

- Les médicaments utilisés
- Le parcours de soin
- Le trouble lui-même
- Les conseils associés
- Aucun

-Sur une échelle de 1 à 4, comment vous positionnez-vous dans la prise en charge d'un(e) patient(e) pour ce trouble ?

- 1 (Méconnaissance complète)
- 2
- 3
- 4 (Confiant)

Bibliographie

- ¹ « rapport_transsexualisme.pdf ». Consulté le 6 octobre 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/rapport_transsexualisme.pdf.
- ² Diamond, Milton, et Linda Ann Watson. « Androgen Insensitivity Syndrome and Klinefelter's Syndrome: Sex and Gender Considerations ». *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 13, n° 3 (juillet 2004): 623-640, viii. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2004.02.015>.
- ³ Kruijver, F. P., J. N. Zhou, C. W. Pool, M. A. Hofman, L. J. Gooren, et D. F. Swaab. « Male-to-Female Transsexuals Have Female Neuron Numbers in a Limbic Nucleus ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, n° 5 (mai 2000): 2034-41. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6564>.
- ⁴ Dessens, A. B., P. T. Cohen-Kettenis, G. J. Mellenbergh, N. vd Poll, J. G. Koppe, et K. Boer. « Prenatal Exposure to Anticonvulsants and Psychosexual Development ». *Archives of Sexual Behavior* 28, n° 1 (février 1999): 31-44.
- ⁵ « Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? » Consulté le 16 juin 2017. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>.
- ⁶ « WPATH ». Consulté le 17 octobre 2017. http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=4655.
- ⁷ « 1446297790-propositionsdelasofect.pdf ». Consulté le 17 octobre 2017. <http://www.acthe.fr/upload/1446297790-propositionsdelasofect.pdf>.
- ⁸ « BOULON_2017.pdf ». Consulté le 16 juin 2017. http://www.diutrans.info/cours/BOULON_2017.pdf.
- ⁹ Costa, Rosalia, et Marco Colizzi. « The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12 (4 août 2016): 1953-66. <https://doi.org/10.2147/NDT.S95310>.
- ¹⁰ « Le consentement du mineur à l'acte médical - APHP DAJ ». Consulté le 21 novembre 2016. <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/le-consentement-du-mineur-a-lacte-medical/>.
- ¹¹ Avis sur l'identité de genre et sur le changement de la mention de sexe à l'état civil (s. d.). Consulté le 27 juin 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027778791>
- ¹² « avisco_autoconservationgametes_juin2014.pdf ». Consulté le 4 juillet 2017. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/avisco_autoconservationgametes_juin2014.pdf.
- ¹³ « Procurtab.pdf ». Consulté le 22 septembre 2016. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/Procurtab.pdf>.
- ¹⁴ « PSA et spironolactone | Urofrance ». Consulté le 15 novembre 2016. <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/psa-et-spironolactone.html>.

- 15 « main.pdf ». Consulté le 22 septembre 2016.
<http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2013/v23i15/S1166708713006623/main.pdf>.
- 16 « Pharmacorama - Anti-androgènes ». Consulté le 22 septembre 2016.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Androgenesa3.php>.
- 17 « Bulletin canadien des effets indésirables, Volume 22, numéro 4, octobre 2012 [Santé Canada] ». Consulté le 22 septembre 2016. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n4-fra.php#a2.
- 18 « main.pdf ». Consulté le 7 novembre 2016.
<http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2013/v23i9/S1166708713000419/main.pdf>.
- 19 « 5531.pdf ». Consulté le 15 novembre 2016.
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5531.pdf>.
- 20 « Pharmacorama - Estrogènes ». Consulté le 22 septembre 2016.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Estrogenesa2.php>.
- 21 « Pharmacorama - Androgènes - Utilisation ». Consulté le 22 septembre 2016.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Androgenesa2-3.php>.
- 22 N, Benachour, Clair E, Mesnage R, et Séralini Ge. *Endocrine Disruptors: New Discoveries and Possible Progress of Evaluation*, 2012.
https://www.researchgate.net/publication/220043390_Endocrine_Disruptors_New_Discoveries_and_Possible_Progress_of_Evaluation.
- 23 « Accueil - VIDAL eVIDAL ». Consulté le 23 juillet 2018. <https://evidal.vidal.fr/>.
- 24 Tack, Lloyd J. W., Margarita Craen, Karlien Dhondt, Heidi Vanden Bossche, Jolien Laridaen, et Martine Cools. « Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis ». *Biology of Sex Differences* 7 (16 février 2016). <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0067-9>.
- 25 « Puberty Blockers - GnRH analogues - Transgender Children and Adolescents | Transgender Library and Information ». Consulté le 23 septembre 2016.
http://library.transgenderzone.com/?page_id=2794#.V-UW0PmLSM8.
- 26 « 100701GnRHanalogues.pdf ». Consulté le 21 novembre 2016.
<http://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/100701GnRHanalogues.pdf>.
- 27 « ippf_imap_transgender.pdf ». Consulté le 23 septembre 2016.
http://www.ippf.org/sites/default/files/ippf_imap_transgender.pdf.
- 28 « 6981.pdf ». Consulté le 23 septembre 2016.
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6981.pdf>.
- 29 « Rappels » dendocrinologie de la reproduction N Chabbert-Buffet DES de Gynécologie-Obstétrique 24/09/ ppt télécharger ». Consulté le 22 novembre 2016.
<http://slideplayer.fr/slide/1308252/>.
- 30 Bisschop, Peter H., Arno W. Toorians, Erik Endert, Wilmar M. Wiersinga, Louis J. Gooren, et Eric Fliers. « The Effects of Sex-Steroid Administration on the Pituitary–thyroid Axis in

- Transsexuals ». *European Journal of Endocrinology* 155, n° 1 (1 juillet 2006): 11-16. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02192>.
- ³¹ Elbers, J. M. H., H. Asscheman, J. C. Seidell, et L. J. G. Gooren. « Effects of Sex Steroid Hormones on Regional Fat Depots as Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Transsexuals ». *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 276, n° 2 (1 février 1999): E317-25.
- ³² Gooren, Louis J., Katrien Wierckx, et Erik J. Giltay. « Cardiovascular Disease in Transsexual Persons Treated with Cross-Sex Hormones: Reversal of the Traditional Sex Difference in Cardiovascular Disease Pattern ». *European Journal of Endocrinology* 170, n° 6 (1 juin 2014): 809-19. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0011>.
- ³³ Seidell, J. C., P. Björntorp, L. Sjöström, H. Kvist, et R. Sannerstedt. « Visceral Fat Accumulation in Men Is Positively Associated with Insulin, Glucose, and C-Peptide Levels, but Negatively with Testosterone Levels ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 39, n° 9 (septembre 1990): 897-901.
- ³⁴ Mårin, P., S. Holmång, L. Jönsson, L. Sjöström, H. Kvist, G. Holm, G. Lindstedt, et P. Björntorp. « The Effects of Testosterone Treatment on Body Composition and Metabolism in Middle-Aged Obese Men ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16, n° 12 (décembre 1992): 991-97.
- ³⁵ Asscheman, Henk, Erik J. Giltay, Jos A. J. Megens, W. (Pim) de Ronde, Michael A. A. van Trotsenburg, et Louis J. G. Gooren. « A Long-Term Follow-up Study of Mortality in Transsexuals Receiving Treatment with Cross-Sex Hormones ». *European Journal of Endocrinology* 164, n° 4 (1 avril 2011): 635-42. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1038>.
- ³⁶ Turo, Rafal, Samer Jallad, Stephen Prescott, et William Richard Cross. « Metastatic prostate cancer in transsexual diagnosed after three decades of estrogen therapy ». *Canadian Urological Association Journal* 7, n° 7-8 (2013): E544-46. <https://doi.org/10.5489/cuaj.175>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/09/2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : ISSELIN Hélène

Sujet : LE TRANSSEXUALISME : LES DIFFERENTES
STRATEGIES MEDICAMENTEUSES, MODALITES
PRATIQUES, EFFICACITE, EFFETS INDESIRABLESJury :Président : Mme LEININGER-MULLER Brigitte, professeur
Directeur : M. DUPUIS François, maître de conférences,
pharmacienJuges : Mme GANNE-DEVONEC Marie-Odile, Psychiatre
M. SANNER LOIC, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 4.09.2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse


Mme LEININGER Brigitte
M. DUPUIS François

Vu et approuvé,

Nancy, le 6.09.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 13 SEP. 2010

Le Président de l'Université de Lorraine,


Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10421.

N° d'identification : 10421

TITRE :

LE TRANSSEXUALISME : LES DIFFERENTES STRATEGIES MEDICAMENTEUSES,
MODALITES PRATIQUES, EFFICACITE, EFFETS INDESIRABLES.

Thèse soutenue le 25 septembre 2018

Par ISSELIN Hélène

RESUME :

La dysphorie du genre, ou encore transsexualisme, n'est plus considérée comme une pathologie mais nécessite un parcours de soin complet faisant appel à plusieurs professionnels de santé et incluant des médicaments. Ce parcours de soin connaît, ces dernières années, un nombre de demandes ne cessant de grandir. Il s'agit donc d'un sujet d'actualité de plus en plus médicalisé et de moins en moins marginalisé.

De nombreuses études ou équipes traitent de ce sujet et évoquent les effets des traitements hormonaux ainsi que leurs risques et effets indésirables. Des recommandations sur la prise en charge et sur le traitement hormonal ont aussi été établies au niveau international et national pour aider les équipes soignantes.

Plusieurs médicaments sont utilisés dans ce trouble, cependant les pharmaciens sont souvent oubliés dans cette prise en charge et possèdent peu d'information sur le sujet. L'élaboration d'une fiche conseil est un outil pour aider les pharmaciens à prendre en charge ces patients particuliers, aussi bien sur le parcours de soin que sur les médicaments eux-mêmes.

Ce travail propose de faire le point sur le trouble du genre lui-même ainsi que sur les différents traitements. Nous y verrons :

- la dysphorie du genre, sa définition, le parcours de soin, les recommandations et la législation.
- les traitements hormonaux, leurs effets indésirables, posologies et les différentes études sur le sujet.
- la prise en charge au CHU de Nancy et le rôle du pharmacien

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
DUPUIS François		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle