

Dysphorie de genre : la place de l'endocrinologue

Gender dysphoria: the endocrinologist role

Catherine Brémont Weill*

RÉSUMÉ

» La prise en charge des personnes transsexuelles en France a débuté dans les années 1970 et s'est progressivement structurée pour mettre en place plusieurs équipes multidisciplinaires. Depuis 2010, grâce à la création de la SoFECT (Société française d'études et de prise en charge du transsexualisme), ces équipes travaillent en réseau et partagent leur expérience pour collaborer et améliorer la prise en charge globale des personnes. Depuis 2013, la prise en charge des enfants et des adolescents se développe au sein d'équipes pédiatriques spécialisées. Parallèlement à cette évolution médicale, il existe une évolution sociétale qui conduit à englober le transsexualisme dans une entité plus large, la dysphorie de genre, nécessitant de bien évaluer les personnes prises en charge, dont les demandes et les attentes diffèrent. La prescription de l'hormonothérapie fait l'objet de recommandations, qu'il s'agisse de l'instauration du traitement après évaluation psychiatrique et décision collégiale, ou des modalités de celui-ci et de son suivi. Le suivi à long terme est indispensable pour évaluer les bonnes pratiques.

SUMMARY

Supporting transgender people in France began in the 1970s, and has been gradually structured to set up several multidisciplinary teams. Since 2010, thanks to the creation of the SoFECT (French society for the study and support of transsexualism), these teams are networking and sharing their experience to collaborate and improve the overall care of people. From 2013, the medical management of children and adolescents has been gradually established with the creation of specialized pediatric teams. Along with this medical evolution, there is a societal change leading to encompass transsexualism in a larger entity, the Gender Dysphoria, which needs to properly evaluate the demands of the people we are taking care of and whose expectations differ. The prescription of hormone therapy is subject to recommendations, whether the beginning of the treatment, after psychiatric evaluation and collegial decision, or its modalities and monitoring. The long-term monitoring is essential to assess good practice.

Mots-clés : Dysphorie de genre – Hormonothérapie.

Keywords: Gender dysphoria – Hormonotherapy.

La prise en charge endocrinologique des personnes ayant une dysphorie de genre ne se limite pas à la "simple prescription" de l'hormonothérapie mais s'inscrit dans la globalité de leur prise en charge. Il est donc important que l'endocrinologue ait toutes les informations nécessaires pour accompagner et aider ces personnes dans les différentes étapes de leur transition.

Diagnostic et parcours de soin

Comme cela est recommandé par la WPATH (World Professional Association for Transgender Health) et par la SoFECT (Société française d'études et de prise en charge du transsexualisme), la prise en charge doit être assurée par une équipe multidisciplinaire rassemblant des intervenants spécialisés et experts dans la dysphorie de genre. La personne consultant pour une

dysphorie de genre est informée des différentes étapes de son parcours de soins, comme cela est précisé dans la charte de la SoFECT (www.sofect.org). Ce parcours comporte 6 phases :

- ✓ 1. la phase d'évaluation diagnostique et pronostique assurée par les psychiatres et les psychologues de l'équipe ;
- ✓ 2. la confirmation collégiale lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'éligibilité à la demande de traitement hormonal et l'information sur les modalités de prise en charge ;
- ✓ 3. l'hormonothérapie féminisante ou masculinisante, et l'accompagnement des transformations induites ;
- ✓ 4. la confirmation collégiale (RCP) d'éligibilité à la demande d'un traitement chirurgical et l'information sur les modalités de prise en charge ;
- ✓ 5. la transformation chirurgicale ;
- ✓ 6. le suivi postopératoire.

* Service d'endocrinologie, hôpital Cochin-Port-Royal, Paris.

Le consentement par les personnes prises en charge à la transmission des informations les concernant entre les différents membres de l'équipe est une condition préalable importante. Par ailleurs, l'équipe médicale peut être amenée à accompagner dans son expérience de vie réelle la personne en transition. Dans cette expérience, la vie progressive dans le statut social désiré permet à chaque personne de tester sa capacité adaptative, la congruence de ses attentes et de son vécu, sa motivation à poursuivre ses démarches de transformation malgré les difficultés légales, économiques, socioprofessionnelles, amicales et familiales que cela peut entraîner. Si un certain nombre de personnes ont déjà un rôle social et une apparence correspondant à leur identité psychologique, d'autres peuvent rencontrer plus de difficultés et de peurs à en assumer les conséquences et ont besoin de plus de temps et d'accompagnement. Il est cependant recommandé que la personne prise en charge ait débuté et assumé cette expérience de vie réelle avant de procéder à des transformations physiques irréversibles. Le soutien de l'entourage et l'accompagnement par un psychiatre ou un psychologue qualifié sont bénéfiques pour assurer une adaptation de rôle de genre réussie (1).

Rôle des psychiatres et des psychologues

La prise en charge par les psychiatres et les psychologues est capitale et va permettre une évaluation diagnostique et également pronostique indispensable avant toute prescription d'hormonothérapie.

Rôle des endocrinologues

L'endocrinologue intervient au cours de 3 étapes lors de la prise en charge :

- ✓ lors de l'évaluation et de l'accompagnement psychiatrique, par la réalisation d'un bilan clinique, endocrinologique et biologique;
- ✓ après la décision d'éligibilité à l'hormonothérapie prise lors d'une RCP, pour la prescription initiale du traitement;
- ✓ pour assurer le suivi des patients et la surveillance du traitement.

La consultation initiale permet de retracer la biographie, de rechercher les antécédents médicochirurgicaux personnels et familiaux et aussi de discuter avec la personne des effets attendus de l'hormonothérapie. L'entretien est mis à profit pour aborder la fiabilité et les nuances à apporter aux informations obtenues éventuellement sur Internet, et également pour mettre en garde contre la tentation et les risques de l'automédication. Un examen clinique est réalisé et complété par des examens associant un bilan métabolique et biologique complet, des dosages hormonaux, une étude du caryotype et des

explorations échographiques (pelviennes ou testiculaires). Ce bilan permet d'évaluer l'état clinique initial du patient, notamment la présence éventuelle de facteurs de risque, et de rechercher la présence de pathologies intercurrentes pouvant contre-indiquer l'hormonothérapie ou nécessiter son adaptation ou une surveillance particulière. L'impact et les conséquences de l'hormonothérapie sur la fertilité doivent également être évoqués.

Rôle des chirurgiens

Le chirurgien examine la personne prise en charge et lui apporte les informations relatives aux interventions chirurgicales de transformation génitale et de modification des caractères sexuels : nature et techniques, résultats attendus, modalités d'hospitalisation, aléas thérapeutiques et risques de complications, contre-indications éventuelles. Le chirurgien doit également détecter les attentes irréalistes des patients afin d'éviter les déceptions postopératoires.

Autres

Chaque membre de l'équipe peut se mettre en relation avec les médecins traitants habituels de la personne prise en charge, avec son accord, afin d'obtenir éventuellement des informations complémentaires et de les tenir informés de l'avancée de son parcours. Les proches, s'ils le souhaitent et en accord avec la personne prise en charge, peuvent rencontrer l'équipe pour poser leurs questions et parler de leurs éventuelles inquiétudes.

Éligibilité à la demande de traitement hormonal

Comme cela est précisé dans la charte de la SoFECT, les dossiers sont examinés lors de RCP au cours desquelles l'équipe s'assure :

- ✓ que le diagnostic de transsexualisme est confirmé et s'accompagne d'une dysphorie de genre intense justifiant des soins;
- ✓ que le désir de transformation corporelle et de statut social de la personne prise en charge pour atténuer sa dysphorie de genre est stable et qu'elle accepte la phase d'évaluation de la transformation hormono-chirurgicale (THC) et en comprend la nécessité;
- ✓ que la personne prise en charge a bien reçu et compris l'information délivrée concernant les différentes étapes de la THC et que son consentement éclairé à s'engager volontairement dans son parcours est confirmé;
- ✓ qu'il n'existe aucune contre-indication pour l'hormonothérapie et que, si tel était le cas, une information et une justification lui seraient données;

✓ que les éventuels facteurs de vulnérabilité ne nécessitent pas une durée plus importante d'observation et/ou de stabilisation.

Une décision collégiale est alors prise (RCP) :

✓ si la personne prise en charge est éligible et remplit les critères de nécessité de soins, l'hormonothérapie est débutée ;

✓ si des facteurs de vulnérabilité sont mis en évidence, il pourra être nécessaire de poursuivre la phase d'évaluation et de mettre en place un accompagnement avant d'envisager l'instauration du traitement hormonal ;

✓ si l'intensité d'une dysphorie nécessitant des soins n'est pas confirmée, l'hormonothérapie n'est pas préconisée. La personne se verra proposer un accompagnement si elle le souhaite et les justifications lui en seront données.

Il est important d'insister sur l'information de la personne prise en charge et sur l'obtention du consentement éclairé en s'assurant que les bénéfices, les risques psychologiques et physiques ainsi que les conséquences psychosociales ont été bien compris.

Hormonothérapie

L'hormonothérapie comporte 2 phases, le plus souvent mises en place de manière séquentielle :

✓ le blocage des hormones du sexe d'origine ;

✓ l'administration des hormones du sexe désiré.

Les personnes sont informées que le traitement sera poursuivi à long terme et nécessitera un suivi. Chez les personnes FtM (*Female to Male*), l'androgénothérapie est exceptionnellement arrêtée ; chez les personnes MtF (*Male to Female*), l'arrêt de l'estrogénothérapie sera discuté au cas par cas. La personne est également informée qu'il s'agit d'une prescription hors AMM (hors autorisation de mise sur le marché) tant que le changement d'état civil n'a pas été prononcé. À ce jour, aucun essai clinique contrôlé de longue durée sur les protocoles hormonaux masculinisants ou féminisants n'a été conduit pour évaluer la sécurité ou l'efficacité des changements physiques induits. Néanmoins, il faut citer l'étude multicentrique prospective du Réseau européen d'étude de la dysphorie de genre (European network for the investigation of gender congruence), qui ne retrouve pas d'événements notables survenus mais dont le suivi ne porte que sur 1 an (2). Les modalités de prescription doivent tenir compte des recommandations publiées par l'Endocrine Society en 2009 (3). Avant 2009, les équipes référentes avaient publié des articles concernant les traitements hormonaux et leurs conséquences (4, 5). Plus récemment, en 2011, une revue de

la littérature a été publiée par Meriggiola (6, 7). Bien évidemment, les prescriptions devront tenir compte d'éventuelles nouvelles données issues d'études de la littérature.

Hormonothérapie chez les personnes MtF

Schéma thérapeutique

Le traitement associe de façon le plus souvent séquentielle un traitement antiandrogénique et une estrogénothérapie. Les antiandrogènes vont favoriser une dévirilisation et seront arrêtés après la chirurgie. L'estrogénothérapie est associée dans un second temps et sera poursuivie à long terme.

• Les antiandrogènes

L'acétate de cyprotérone est l'antiandrogène le plus couramment utilisé en France et en Europe à une posologie de 50 à 100 mg. Les agonistes du GnRH peuvent également être prescrits à raison d'une injection mensuelle ou trimestrielle. Les autres antiandrogènes (spironolactone, finastéride ou flutamide) sont peu efficaces et très peu utilisés en pratique courante (6, 7). Les progestatifs n'ont pas d'efficacité démontrée ni sur le développement mammaire, ni sur la baisse du taux de testostérone libre (8). Leur utilisation est de plus controversée en raison de leur rôle incertain dans le développement de la glande mammaire et du risque potentiel d'augmentation de cancer du sein, et également du risque cardiovasculaire mis en évidence dans l'étude de la Women's Health (9, 10).

• L'estrogénothérapie

L'estrogénothérapie est prescrite pour induire les caractères sexuels secondaires féminins. Les estrogènes injectables ne sont plus commercialisés en France en raison des risques thromboemboliques et cardiovasculaires ; cependant certaines patientes, notamment originaires d'Amérique du Sud, continuent à s'en procurer. L'éthinylestradiol n'est plus prescrit en raison de l'augmentation du risque thromboembolique, comme cela a été rapporté dans de nombreuses études (3, 11, 12). L'estrogénothérapie prescrite actuellement est le 17- β -estradiol par voie orale (à la posologie de 2 à 4 mg), transdermique ou percutanée (à une posologie équivalente) ; la voie transcutanée a l'avantage de délivrer des taux stables et de ne pas subir d'effet de premier passage hépatique, diminuant ainsi le risque thromboembolique (11, 13). En pratique, la voie transcutanée est recommandée chez les personnes de plus de 40 ans, fumeuses, ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ou ayant une séropositivité HIV (2, 3).

Effets féminisants attendus

Les effets observés associent une diminution de la pilosité, un développement mammaire, une diminution de la libido, un assèchement de la peau, une redistribution de la masse grasse avec une augmentation de la graisse sous-cutanée et une prise de poids, une diminution de la masse maigre et de la force musculaire ; la voix reste inchangée, pouvant nécessiter le recours à une prise en charge phoniatrice (3). Le développement mammaire débute dans les 3 à 6 premiers mois après l'initiation des estrogènes et est maximal après 2 ans (14). En moyenne, dans la littérature, 50 à 60% des patientes jugent le résultat insuffisant et ont recours à une mammoplastie (15). L'effet sur la pilosité commence à apparaître après 4 mois de traitement mais reste modeste, particulièrement sur le visage et l'abdomen, nécessitant le recours à des épilations laser et/ou électrique (16). Il est important de bien expliquer aux personnes prises en charge que l'hormonothérapie ne modifiera pas leur squelette et notamment pas la pomme d'Adam, dont la réduction est pratiquée lorsqu'elle est proéminente (17).

Hormonothérapie chez les personnes FtM

Schéma thérapeutique

Un traitement progestatif en continu est habituellement prescrit assez tôt dans le parcours de soin de la personne prise en charge pour atténuer, voire supprimer les règles. L'androgénothérapie existe sous différentes formes :

- ✓ orales : l'undécanoate de testostérone, dont l'absorption est variable avec une imprégnation androgénique modeste, et donc peu utilisé en pratique ;
- ✓ injectables : l'énanthate de testostérone ou l'undécanoate de testostérone dont la longue durée d'action favorise une stabilité du taux de testostéronémie et permet un espacement des injections mais qui n'est pas remboursé ;
- ✓ percutanées (gel ou patch), mais qui sont onéreuses et non remboursées.

En pratique, c'est donc l'énanthate de testostérone qui est prescrit ; l'inconvénient de cette formule est de générer un pic supraphysiologique de testostérone dans les jours suivant l'injection, puis une diminution significative entre la deuxième et la troisième semaine. Il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie, pour limiter les effets sur l'humeur, notamment, et de privilégier ensuite des doses plus faibles à des intervalles plus fréquents, habituellement 1/2 ampoule tous les 15 jours, ce qui atténue également les bouffées de chaleur souvent rapportées après la chirurgie lorsque les injections sont trop espacées (18, 12).

Effets masculinisants attendus

Durant les 3 à 6 premiers mois, l'androgénothérapie peut favoriser une acné et une peau grasse, mais à long terme peu de patients restent gênés (2). Après 6 mois de traitement, les effets observés associent une redistribution de la masse grasse, une augmentation de la masse et de la force musculaires, un développement de la pilosité et une raucité de la voix (3, 19). Il existe également une hypertrophie clitoridienne (8, 20) et une augmentation de la libido. L'androgénothérapie favorise également une aménorrhée, en pratique déjà observée sous le traitement progestatif souvent préalablement prescrit. Une chute des cheveux avec une alopecie androgénique est également observée et s'accroît avec la durée du traitement (21). Ces effets masculinisants sont rapportés dans l'étude prospective européenne récente évaluant les effets à 1 an de l'androgénothérapie prescrite chez 53 personnes FtM (2).

Effets secondaires et risques

Peu d'études de cohorte ont été publiées, et beaucoup de données concernant les risques à long terme de l'hormonothérapie proviennent de la publication de "case reports". Récemment, des revues de la littérature sélectionnée ont repris les grandes études et les case reports publiés, dont les résultats suggèrent l'absence d'augmentation de la morbidité dès lors que les règles de bonne prescription de l'hormonothérapie sont respectées (6, 7, 22).

Risques cardiovasculaires

L'augmentation du risque thromboembolique a été décrite chez les personnes MtF avec l'utilisation de l'éthinylestradiol, justifiant de ne plus prescrire cette molécule (13, 23). Le risque thromboembolique semble actuellement diminué avec l'utilisation du 17-béta-estradiol, particulièrement par la voie percutanée, en raison de l'absence de premier passage hépatique et de ses effets délétères sur les marqueurs inflammatoires et sur ceux de l'hémostase (24, 25). Il n'y a pas eu d'études évaluant le risque thromboembolique en fonction du dosage d'estrogénothérapie utilisée chez les personnes transsexuelles mais, dans d'autres populations féminines, ce risque semble diminuer avec des posologies d'estrogènes plus faibles (26). Il faut également souligner que le risque thromboembolique augmente avec l'âge, et il est nécessaire d'en tenir compte dans la prise en charge des personnes plus âgées. Bien qu'il n'y ait pas d'augmentation du risque thromboembolique rapporté dans la population FtM (23, 25), le risque thrombo-

embolique doit être considéré en raison de l'augmentation de l'hématocrite et de la conversion estrogénique de la testostérone. Il faut d'ailleurs mentionner une étude récente rapportant 42 épisodes thrombotiques survenus dans les 5 premiers mois suivant la prescription de testostérone dans la population générale, en mentionnant que 32 patients avaient une thrombophilie non préalablement diagnostiquée (27). L'étude de la plus grande cohorte rapportée de sujets MtF suivis durant 10 ans n'a pas retrouvé d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire malgré un tabagisme chez 32 % (14). L'augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires (coronariens et cérébrovasculaires) rapportée dans la population MtF concernait les personnes, là encore, traitées par éthinylestradiol (25, 28) et qui présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire communément impliqués dans les études de la littérature sur le risque cardiovasculaire et l'hormonothérapie (29), et particulièrement le tabac. Il n'y a pas d'augmentation du risque cardiovasculaire décrit dans la population FtM, mais il y a peu d'études menées à long terme. Une méta-analyse de la littérature, portant sur 45 études concernant l'androgénotherapie prescrite sous différentes formes galéniques chez des hommes ayant un déficit androgénique, montre qu'il n'y a pas d'augmentation des événements cardiovasculaires avant l'âge de 65 ans; il existe en revanche une augmentation du risque chez les patients après 65 ans, surtout durant la première année de traitement, et qui est plus prononcée avec les formes transdermiques qu'avec les formes injectables (30). Les cas de décès d'origine cardiovasculaire rapportés dans la littérature sont rares, et il est difficile de les corréler à l'hormonothérapie (22).

Risque tumoral et oncologique

Les données actuelles ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer. Il y a peu d'études disponibles; néanmoins, dans celles-ci, l'incidence des cancers chez les personnes transsexuelles est la même que dans la population générale (9, 28).

Cancer du sein

En 2013, Gooren et son équipe ne rapportent pas d'augmentation de risque de carcinome mammaire et retrouvent dans la population MtF un taux de carcinome mammaire inférieur à celui décrit dans la population féminine et identique à celui de la population masculine; l'étude de la population FtM retrouve une incidence de carcinome mammaire comparable à celle de la population masculine. En 2015, la même équipe publie 5 cas de carcinome mammaire, 3 chez des personnes FtM et 2 chez des personnes MtF, en mettant

ainsi en avant la nécessité du suivi des patients et de l'obtention d'informations concernant le stade et l'histologie tumorale (type, grade, étude des récepteurs), particulièrement pour la décision de la poursuite de l'androgénotherapie chez les personnes FtM (31). L'âge et la durée d'exposition à l'hormonotherapie étant des facteurs intervenant dans le développement du cancer du sein, il est probable que plus de cancers seront dépistés dans les années à venir.

Cancers gynécologiques

La testostérone favorise plutôt une atrophie de l'endomètre et du col utérin (32). Un seul cas de cancer de l'endomètre a d'ailleurs été rapporté (33). Si l'androgénotherapie chez les personnes FtM favorise le développement d'une polykystose ovarienne (32), il n'est cependant pas prouvé que cela soit corrélé à une augmentation du risque de carcinome ovarien; d'ailleurs, dans la population féminine suivie pour syndrome des ovaires polykystiques, le risque de cancer ovarien n'est pas augmenté (34). Dans la littérature, 3 cas de carcinome ovarien ont été rapportés chez des patients FtM (30, 31).

Cancer de la prostate

Plusieurs cas de cancer de la prostate ont été publiés (35, 36). En 2014, Gooren et son équipe ont rapporté, sur une population de 2 306 patients MtF orchidectomisés, une incidence rare de cancer prostatique de 0,04 %; il faut cependant souligner que les patients étaient jeunes lors de l'instauration du traitement, avec un âge moyen de 29,3 ans, et que le dépistage diminuait au cours du suivi (37).

Risque de méningiomes

Dans leur revue de la littérature, J.D. Weinand et J.D. Safer (22) rapportent 3 cas de méningiomes chez des patients FtM, dont 2 étaient traités par acétate de cyprotérone et estrogénotherapie (38, 39) et 1 par estrogénotherapie (40). L'augmentation du risque de méningiomes avec l'acétate de cyprotérone à forte dose (supérieure à 25 mg) prescrit dans la population générale reste cependant évoquée, mais davantage d'études sont nécessaires (41).

Hyperprolactinémie et prolactinomes

Une hyperprolactinémie est souvent constatée chez les personnes MtF sous estrogénotherapie (42) et peut concerner 20 % de la population traitée (15). Dans la majorité des cas, le taux de prolactine (PRL) se normalise avec la diminution de la dose d'estrogènes (43).

En ce qui concerne le risque de prolactinome, 2 cas ont été décrits avec des doses normales d'estrogènes (44) et 5 cas chez des personnes qui s'automédiquaient avec des doses supraphysiologiques d'estrogènes (45, 46).

Effets sur les paramètres biologiques et métaboliques

Bilan lipidique et glucidique

• Dans la population MtF

Dans une étude prospective, un profil lipidique favorable associant une diminution du LDL-cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol est rapporté (47), mais ces résultats sont pondérés par une prise de poids, une élévation des chiffres tensionnels et des marqueurs d'insulinorésistance. Plus récemment, l'étude prospective multicentrique européenne, sur un suivi de 1 an, a mis en évidence une diminution du LDL- et du HDL-cholestérol (2). La méta-analyse publiée par J.D. Weinand et J.D. Safer ne retrouve pas de modifications concluantes des taux de cholestérol et de triglycérides (22).

• Dans la population FtM

Globalement, l'androgénothérapie chez les personnes FtM favorise un profil lipidique athérogène avec une augmentation des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol (48, 2, 49, 50). Les effets de la testostérone sur l'insulinorésistance sont controversés (47, 51); une étude randomisée n'a cependant pas mis en évidence d'insulinorésistance après 1 an d'androgénothérapie chez des personnes FtM (19).

NFS

Une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine peut s'observer sous androgénothérapie et est particulièrement soulignée par la WPATH dans ses dernières recommandations (7^e version, 2012). Il existe une corrélation dose-réponse entre les taux plasmatiques de testostérone et l'hématopoïèse (52, 53). Sous androgénothérapie, le risque de polyglobulie est corrélé aux taux de testostérone atteints et au mode d'administration du traitement (54, 55). Cependant, en 2009, l'étude de J.W. Jacobs et al. menée chez des 17 personnes FtM traitées depuis 36 mois par undécanoate de testostérone ne retrouve qu'une augmentation modérée et restant dans les valeurs normales de ces paramètres, soulignant l'intérêt du maintien des taux de testostérone dans des valeurs moyennes plus basses avec l'undécanoate qu'avec l'énanthate de testostérone (56).

Effet sur la minéralisation osseuse

Le meilleur reflet de l'activité osseuse liée aux traitements estrogénique et androgénique serait la LH. Une

étude clinique montre que les taux de LH sont inversement proportionnels à la densité osseuse et, selon cette étude, le taux de base de LH doit être maintenu en dessous de 20 UI/l (57).

Dans la population MtF

L'analyse des études statistiquement valables conclut à une augmentation de la déminéralisation osseuse en cas de traitement antiandrogénique suivi durant au moins 1 an préalablement à la prescription de l'estrogénothérapie (25) ou en cas de mauvaise observance au long cours de l'estrogénothérapie (58). En revanche, dans la population traitée d'emblée par estrogènes, le risque d'ostéoporose n'a pas été mis en évidence (59).

Dans la population FtM

L'androgénothérapie prévient la perte osseuse due à la privation estrogénique, et il n'y pas de risque ostéoporotique décrit dès lors que le traitement n'est pas interrompu (60).

Effets sur la fertilité

Population MtF

Les antiandrogènes inhibent de façon réversible la spermatogenèse. L'exposition prolongée aux estrogènes s'accompagne d'une diminution de la spermatogenèse et d'une azoospermie, secondaires à l'insuffisance gonadotrope (61, 62), mais cet effet semble également réversible (63). Il n'y a cependant pas d'études réalisées sur la spermatogenèse et la fertilité après arrêt de l'hormonothérapie.

Population FtM

L'effet de la testostérone sur la fonction ovarienne est réversible (64), mais la récupération d'une folliculogénèse normale peut prendre entre 3 et 24 mois, diminuant alors les effets virilisants obtenus sous traitement (65). Récemment, A.D. Light et son équipe ont rapporté des grossesses menées à terme chez 41 FtM non opérés, dont 25 avaient été traités par testostérone avec un retour de cycles dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (65). Ces cas d'"hommes enceints" soulèvent des questions éthiques et juridiques qui ne sont pour l'instant pas abordées.

Surveillance

La surveillance est poursuivie tout au long de la prise en charge des personnes traitées selon les recommandations actuelles établies par l'Endocrine Society (3). Le suivi clinique permet d'évaluer l'imprégnation hormo-

nale, de rechercher d'éventuels effets secondaires et d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire en insistant sur la nécessité de maintenir une bonne hygiène de vie et d'encourager le sevrage tabagique. Il est important de maintenir une liaison avec le médecin traitant.

Avant la chirurgie

Comme cela a été précédemment précisé, un bilan biologique, métabolique et hormonal est pratiqué avant la prescription de l'hormonothérapie. La recherche systématique de thrombophilies n'est pas recommandée mais réservée aux personnes ayant des facteurs de risque (antécédents personnels ou familiaux de pathologies thromboemboliques, obésité, tabagisme) [26]. Après l'instauration du traitement, il est recommandé d'assurer un suivi clinique avec des dosages biologiques hépatiques, métaboliques et hormonaux tous les 3 mois durant la première année, puis de l'espacer ensuite à tous les 6 mois durant la deuxième année, puis à tous les ans. Une ostéodensitométrie est recommandée chez les personnes jugées à risque d'ostéoporose (antécédent fracturaire, antécédent familial, corticothérapie ou hypogonadisme prolongés).

Population MtF

L'objectif thérapeutique est de maintenir des taux de testostéronémie inférieurs à 1,9 nm/l, et d'estradiolémie idéalement entre 200 et 750 nm/l. La surveillance du taux de PRL est conseillée tous les 6 à 12 mois, et une IRM hypophysaire est recommandée en cas d'hyperprolactinémie ne se normalisant pas avec une diminution des doses d'estrogènes.

Population FtM

L'objectif thérapeutique est de maintenir des taux d'estradiolémie inférieurs à 185 nm/l, et de testostéronémie entre 10 et 24 nm/l; les dosages de testostéronémie doivent être pratiqués au milieu des injections avec l'énanthate de testostérone, en fin d'injection avec l'undécanoate de testostérone, et à n'importe quel moment après une semaine de traitement avec les formes transdermiques. La surveillance de la NFS doit être assurée. Le dépistage du cancer du sein et la surveillance des organes génitaux internes doivent être réalisés tant que la mastectomie et l'hystérectomie avec ovariectomie n'auront pas été pratiquées (66).

Après la chirurgie

La nécessité du suivi à long terme est indispensable et bien spécifiée dès le début de la prise en charge. L'hormonothérapie est ajustée en fonction de l'âge et des comorbidités. Le suivi est assuré annuellement,

associant un examen clinique, un bilan biologique hépatique, métabolique et hormonal, complétés par des examens propres à chaque sexe. Il est actuellement préconisé d'effectuer une ostéodensitométrie après l'âge de 60 ans ou en cas de mauvaise observance de l'hormonothérapie après gonadectomie. La question qui se pose est celle de l'âge à partir duquel l'arrêt de l'hormonothérapie doit être envisagé, et il n'y a pas actuellement de données disponibles pour y répondre en l'absence d'études de suivi à long terme après 65 ans. En pratique, après 65 ans, en l'absence de contre-indication, l'hormonothérapie est le plus souvent maintenue, adaptée à chaque personne et aux plus faibles posologies, maintenant une balance bénéfice/risque favorable pour les personnes prises en charge.

Particularités du suivi de la population MtF

La surveillance du taux de PRL est poursuivie de façon espacée en moyenne tous les 2 ans. Le dépistage du cancer de la prostate est conseillé en tenant compte des recommandations de la population masculine générale et en restant prudent dans l'interprétation des taux de PSA dans cette situation de privation androgénique. Le dépistage du cancer du sein doit être réalisé en cas de facteur de risque identifié en tenant compte des recommandations de la population féminine générale (67).

Particularités du suivi de la population FtM

Le contrôle de la NFS est effectué pour surveiller le taux d'hématocrite.

Prise en charge des adolescents

Généralités et définition

Les enfants et les adolescents exprimant une dysphorie de genre doivent être pris en charge par des équipes spécialisées, multidisciplinaires, pédopsychiatriques et endocrinopédiatriques.

Les premières consultations dans l'évaluation clinique et la prise en charge des questions d'identité sexuée chez l'enfant et l'adolescent se sont développées depuis les années 1950, initialement aux États-Unis, puis au Canada, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. En France, c'est Colette Chiland qui s'est intéressée, dans les années 1980, aux enfants et aux adolescents souffrant de mal-être d'identité sexuée et a ouvert les premières consultations dédiées à cette prise en charge. C'est grâce à son travail et à son engagement pour partager son expérience que la création de consultations spécialisées "identité sexuée" s'est mise en place depuis 2013. Cette prise en charge permet aux enfants et aux adolescents ayant des

questionnements identitaires, avec ou sans trouble du développement sexuel, de bénéficier d'une évaluation diagnostique, d'une information, et le cas échéant des soins. Cela permet également d'accompagner et d'aider les familles qui se retrouvent souvent désemparées face à la souffrance et aux interrogations de leurs enfants. Les critères diagnostiques de la dysphorie de genre chez l'enfant et l'adolescent sont référencés dans le DSM-5 et sont spécifiés en fonction de la question de savoir si la dysphorie de genre s'accompagne ou non d'une anomalie de la différenciation sexuelle. La dysphorie de genre se manifeste par une non-conformité marquée entre le genre vécu et le genre assigné durant au moins 6 mois et doit recouvrir 6 des 8 critères suivants, le premier étant obligatoire :

- ✓ désir marqué ou conviction d'être de l'autre genre ;
- ✓ préférence marquée pour les vêtements typiques de l'autre genre ;
- ✓ forte préférence pour incarner les rôles de l'autre genre dans les jeux ;
- ✓ forte préférence pour les jouets et les activités de l'autre genre ;
- ✓ forte préférence pour les camarades de jeu de l'autre genre ;
- ✓ rejet des jouets ou activités du genre d'assignation ;
- ✓ rejet de son anatomie sexuelle ;
- ✓ désir pour les caractères sexuels de l'autre sexe.

Une des principales différences entre les enfants et les adolescents est la proportion de sujets chez lesquels la dysphorie va persister à l'âge adulte. En effet, selon les études longitudinales faites chez les enfants prépubères (principalement les garçons) adressés à des services spécialisés pour évaluation de la dysphorie de genre, seulement 6 à 23 % des sujets ont une dysphorie de genre persistante à l'âge adulte (68, 69). Des études plus récentes concernant toujours les enfants, filles et garçons, ont montré un taux de persistance de la dysphorie de genre à l'âge adulte entre 12 et 27 % (70, 71). Chez les adolescents, la persistance à l'âge adulte semble être plus élevée ; il n'y a cependant pas d'étude prospective officielle qui ait été menée. Néanmoins, une étude longitudinale incluant 70 adolescents ayant un diagnostic de dysphorie de genre, et dont la puberté a été bloquée par un traitement hormonal, rapporte que tous ont poursuivi leur parcours avec une hormonothérapie puis une chirurgie de réassignation (72). Il faut également noter que le sex-ratio diffère entre les enfants et les adolescents pris en charge. Parmi les enfants dysphoriques de moins de 12 ans suivis médicalement, le sex-ratio garçon/fille va de 6/1 à 3/1 (73). Parmi les adolescents dysphoriques de plus de 12 ans sous suivi médical, le sex-ratio garçon/fille est proche de 1/1 (74).

Prise en charge

La prise en charge est individualisée dans une approche pluridisciplinaire, pédopsychiatrique et endocrino-pédiatrique. Cela va permettre d'évaluer la situation clinique, de rechercher un trouble du développement sexuel associé, une comorbidité éventuelle, puis d'accompagner l'enfant ou l'adolescent dans son développement psycho-affectif. Il est en effet essentiel de faciliter son intégration familiale, sociale et scolaire, de réduire la souffrance et de prévenir un risque post-traumatique. Cette prise en charge comporte plusieurs étapes.

Une phase d'évaluation clinique pédo-psychiatrique et endocrino-pédiatrique

Il s'agit de confirmer ou non le diagnostic de dysphorie de genre, d'établir la présence éventuelle d'une anomalie de la différenciation sexuelle ou de comorbidités associées. Cette évaluation clinique est complétée par la réalisation de dosages hormonaux (inutiles chez les enfants prépubères), d'un caryotype et/ou d'une échographie pelvienne, ce qui permet également d'aider les adolescents ou les enfants et leurs parents dans leur réflexion et leur compréhension. Il est également nécessaire d'évaluer le retentissement psychoaffectif, familial et social associé. Ces consultations permettent également d'aborder les différentes phases de la prise en charge, les traitements médicaux possibles, les effets attendus, réversibles et irréversibles, et les effets secondaires potentiels. Enfin, les adolescents et leurs parents sont mis en garde sur la fiabilité des informations recueillies sur Internet et sur les dangers de l'automédication.

Une phase d'accompagnement psychologique et social

Les enfants, les adolescents et leur famille sont suivis régulièrement en consultation ; les familles ont en effet un rôle essentiel pour améliorer la santé psychologique et le bien-être de leurs enfants (75, 76). Un partenariat avec l'école est souvent nécessaire, pour faciliter l'intégration et parfois permettre, notamment chez les adolescents, l'usage d'un prénom choisi et correspondant au genre désiré. Une psychothérapie individuelle et familiale peut être proposée pour permettre la construction de genre souhaitée dans les meilleures conditions possibles.

La phase de suppression pubertaire

L'équipe de P.T. Cohen-Kettenis aux Pays-Bas a été pionnière en Europe pour assurer une prise en charge des jeunes patients. L'Amsterdam Gender Identity Clinic

a développé un protocole permettant de supprimer le développement pubertaire du sexe natal à l'aide des analogues de la GnRH, utilisés dans le traitement des pubertés précoces (77, 78). Ce traitement est discuté en RCP après confirmation du diagnostic. Pour un consentement éclairé de l'adolescent et de sa famille, il est recommandé que l'adolescent expérimente un début de puberté correspondant au stade 2 ou 3 de l'échelle de Tanner, qui se situe vers l'âge de 12 ans. Deux raisons motivent et justifient ce blocage pubertaire : cela permet, d'une part, de poursuivre l'exploration de la non-conformité de genre en évitant l'angoisse du développement pubertaire et, d'autre part, de faciliter la transition en évitant le développement de caractères sexuels secondaires difficiles ou impossibles à inverser si l'adolescent poursuit sa réassignation sexuelle. La suppression pubertaire est un traitement réversible dont la prescription ne conduit pas inévitablement à une transition sociale ou à une réassignation. En revanche, suspendre ou laisser évoluer la puberté ne sont pas des actes neutres. D'un côté, le fonctionnement de la vie ultérieure peut être compromis par le développement des caractères sexuels secondaires irréversibles ; de l'autre, les conséquences des analogues de la GnRH, notamment sur la croissance et la minéralisation osseuse, ne sont pas évalués ; même si les premiers résultats de cette approche avec des adolescents suivis depuis 10 ans sont prometteurs (77), les effets à long terme ne pourront être évalués que lorsque les premiers patients traités auront atteint un âge suffisamment avancé pour que des études comparatives puissent être conduites. Par ailleurs, les adolescents MtF doivent être informés que le traitement peut conduire à une insuffisance de tissu pénien pour une vaginopoièse par inversion de la peau pénienne, nécessitant alors des techniques alternatives comme le recours à la greffe d'un lambeau cutané ou colique.

L'hormonothérapie féminisante ou masculinisante

La décision de commencer le traitement hormonal est prise en RCP et est actuellement discutée chez les adolescents à partir de l'âge de 16 ans. Le consentement du mineur et le double consentement parental est requis. Chez les adolescents ayant eu une suppression pubertaire, l'hormonothérapie est prescrite à une posologie progressivement croissante, similaire aux traitements utilisés dans les inductions pubertaires chez les patients agonadiques ou ayant un hypogonadisme hypogonadotrope, tout en poursuivant les analogues de la GnRH (3, 77). Chez les adolescents pris en charge en fin de puberté ou pubères (stades 4 ou 5 de Tanner), l'hormonothérapie sera similaire à celle proposée chez les

adultes en privilégiant des posologies progressivement croissantes (77). Il est essentiel que cette prescription et le suivi rapproché soient assurés par l'endocrinopédiatre en étroite collaboration avec le pédopsychiatre.

Transition adolescents-adultes

L'accompagnement de l'adolescent vers l'âge adulte nécessite une collaboration entre les équipes pédiatriques et adultes. Selon les recommandations actuelles, les chirurgies ne doivent être envisagées qu'à partir de l'âge de 18 ans ; cette limite d'âge représente un critère minimal, mais ne doit pas être pour autant une indication en soi d'intervention active. Les personnes doivent avoir vécu au moins 12 mois dans le rôle de genre congruent avec leur identité de genre.

Changement d'état civil

Les personnes prises en charge sont confrontées à de nombreuses difficultés d'organisation dans leur vie sociale et professionnelle. Antérieurement, la procédure de rectification d'état civil dépendait de la jurisprudence et de l'appréciation souveraine des magistrats, entraînant d'importantes différences entre les décisions des tribunaux de grande instance. À la suite d'un arrêt de la Cour européenne des droits de l'homme (CEDH) rendu le 25 mars 1992, condamnant la France pour violation de l'article 8 de la convention européenne relatif au respect de la vie privée et familiale, la Cour de cassation réunie en assemblée plénière le 11 décembre 1992 a rendu un arrêt stipulant que "lorsque, à la suite d'un traitement médicochirurgical subi dans un but thérapeutique, une personne présentant le syndrome de transsexualisme ne possède plus tous les caractères de son sexe d'origine et a pris une apparence physique la rapprochant de l'autre sexe, auquel correspond son comportement social, le principe du respect dû à la vie privée justifie que son état civil indique désormais le sexe dont elle a l'apparence ; (...) le principe de l'indisponibilité de l'état des personnes ne fait pas obstacle à une telle modification". Le changement d'état civil est devenu un droit dès lors que certaines conditions sont respectées. Dans les faits, les juges ont accordé le changement d'état civil aux personnes qui avaient subi une THC avec ablation des organes génitaux. Sous l'influence des milieux associatifs, une circulaire a été émise par la direction des Affaires civiles et du Sceau, demandant aux juges de "donner un avis favorable à la demande de changement d'état civil dès lors que les traitements hormonaux ayant pour effet une transformation physique ou physiologique définitive, associés, le cas échéant, à des opéra-

tions de chirurgie plastique (prothèses ou ablation des glandes mammaires, chirurgie esthétique du visage...) ont entraîné un changement de sexe irréversible, sans exiger pour autant l'ablation des organes génitaux". Les termes "transformation définitive", "changement irréversible" sont sujets à caution et d'interprétation difficile, notamment en ce qui concerne les effets de l'hormonothérapie sur la fertilité. Finalement, très récemment, le 13 octobre 2016, les députés ont voté un amendement visant à faciliter le changement d'état civil. Ce texte stipule que toute personne majeure ou mineure émancipée "qui démontre par une réunion suffisante de faits que la mention relative à son sexe à l'état civil ne correspond pas à celui dans lequel elle se présente et dans lequel elle est connue peut en obtenir la modification" devant un tribunal de grande instance. Ce texte doit encore être adopté par le Conseil constitutionnel pour que la loi soit promulguée. Au niveau européen, la résolution 2048, adoptée en 2015 par le Conseil de l'Europe, demande l'arrêt des arguments médicaux pour le changement d'état civil des personnes "trans". L'Europe incite à "instaurer des procédures rapides, transparentes et accessibles".

Reproduction, parentalité

Les personnes prises en charge peuvent avoir eu des enfants avant d'avoir commencé leur parcours ou envisager une adoption. En France, le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) est actuellement possible et réservé aux couples formés par une femme cisgenre et un homme FtM ayant eu une transformation hormonochirurgicale avec changement d'état civil. L'équipe pionnière de cette prise en charge est celle du CECOS de l'hôpital Cochin, qui a ouvert depuis 1999 une prise en charge pour ces couples, et dont Colette Chiland a rapporté l'expérience des 10 premières années (79); il y a eu à ce jour environ 60 naissances. Cependant, certaines personnes demandent d'avoir recours à la PMA en utilisant leurs propres gamètes, et des cas de regret de l'incapacité à avoir des enfants biologiques après transformation hormonochirurgicale ont été rapportés (80). Cela a conduit la WPATH et l'Endocrine Society à recommander que les personnes soient informées sur la possibilité d'effectuer une cryopréservation de gamètes avant de commencer l'hormonothérapie ou, a fortiori, de pratiquer une gonadectomie, même si initialement cette demande n'est pas formulée, notamment par les personnes jeunes prises en charge (81). Il faut noter que les adolescents prépubères traités n'auront pas de gamétogenèse et,

pour préserver leur fertilité, il faudrait effectuer des prélèvements de tissu ovarien ou testiculaire, ce qui n'est pas pratiqué en France. Le Défenseur des droits a été saisi par quelques personnes MtF engagées dans un parcours de transition, qui s'étaient vu opposer par des CECOS des décisions de refus à la suite de demandes d'autoconservation de leurs gamètes formulées en application des dispositions de l'article L.2141-11 du Code de la santé publique formulé en 2011. Cet article stipule que "toute personne dont la prise en charge est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité". La nature et la finalité de ces actes ont été précisées dans la liste des procédés biologiques régulièrement utilisés en assistance médicale à la procréation (AMP), publiée par l'Agence de la biomédecine en 2013, soulignant que la cryopréservation ou la congélation des tissus germinaux concernaient tout individu dont la fertilité risquait "d'être altérée par une pathologie ou un traitement toxique pour ses cellules ou son tissu germinal". Le Défenseur des droits a recueilli les observations des associations requérantes ainsi que celles des personnes concernées par ces décisions, puis a demandé les observations du président de la Fédération française des CECOS et a sollicité la réflexion de l'Ordre national des médecins, de l'Agence de la biomédecine, de l'Académie nationale de médecine et du Comité consultatif national d'éthique (CCNE). En octobre 2015, le Défenseur des droits s'est prononcé dans le strict cadre de sa saisine et a formulé un avis sur l'interprétation de l'article L.2141-11 du Code de la santé publique considérant que "l'article L.2141-11 du Code de la santé publique doit pouvoir être interprété comme permettant aux personnes qui s'engagent dans un parcours de transition de l'homme vers la femme de se prévaloir de ses dispositions". Cela soulève néanmoins des questions concernant l'identité parentale et l'identité procréative et les enjeux sociétaux résultant de ce mode de procréation. À ce jour, l'autoconservation des gamètes n'est pas encore réalisée par les CECOS dans ce cadre.

Conclusion

La prise en charge des personnes ayant une dysphorie de genre, quel que soit leur âge, doit rester un travail d'équipe multidisciplinaire mené par des praticiens investis. L'accompagnement des personnes par un

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

psychiatre formé à la problématique de la dysphorie de genre est indispensable pour l'évaluation diagnostique et pronostique. En endocrinologie, les études de suivi à long terme restent nécessaires pour évaluer les bonnes pratiques, particulièrement chez les enfants et les adolescents dont la prise en charge est récente.

Avec l'évolution des demandes et de certaines revendications dans la prise en charge de la dysphorie de genre, les médecins vont se trouver confrontés à des enjeux sociétaux, éthiques et juridiques, et il paraît nécessaire que chacun des protagonistes s'informe, échange et assume ses responsabilités. ■

RÉFÉRENCES

- Bockting WO. Psychotherapy and the real life experience: from gender dichotomy to gender diversity. *Sexologies* 2008;17(4):211-224.
- Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 2014;11(8):1999-2011.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3132-54.
- Dahl M, Feldman JL, Goldberg JM, Jaber A. Physical aspects of transgender endocrine therapy. *International Journal of Transgenderism* 2006;9(3-4):111-34.
- Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):337-42.
- Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(5):597-606.
- Meriggiola MC, Gava G. Endocrine care of transpeople part II. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(5):607-15.
- Meyer WJ 3rd, Webb A, Stuart CA et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 1986;15(2):121-38.
- Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008;159(3):197-202.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
- Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):635-42.
- Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5723-9.
- Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia* 2014;46(7):791-5.
- Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3467-73.
- Knezevich EL, Viereck LK, Drincic AT. Medical management of adult transsexual persons. *Pharmacotherapy* 2012;32(11):54-66.
- Giltay EJ, Gooren LJ. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2913-21.
- McNeill EJ. Management of the transgender voice. *J Laryngol Otol* 2006;120(7):521-3.
- Zucker KJ, Bradley SJ, Owen-Anderson A et al. Is gender identity disorder in adolescents coming out of the closet? *J Sex Marital Ther* 2008;34(4):287-90.
- Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A et al. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med* 2008;5(10):2442-53.
- Mueller A, Haerberle L, Zollner H et al. Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals. *J Sex Med* 2010;7(9):3190-8.
- Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR et al. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004;180(1):107-12.
- Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015;2(2):55-60.
- Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):19-25.
- Valenzuela P, Simon JA. Nanoparticle delivery for transdermal HRT. *Nanomedicine* 2012;8 (Suppl. 1):S83-9.
- Wierckx K, Mueller S, Wevers S et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med* 2012;9(10):2641-51.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):979-86.
- Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-94.
- Wierckx K, Elaut E, Declercq E et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2013;169(4):471-8.
- Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29(16):2031-41.
- Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(3):436-43.
- Gooren L, Bowers M, Lips P et al. Five new cases of breast cancer in transsexual persons. *Andrologia* 2015;47(10):1202-5.
- Grynberg M, Fanchin R, Dubost G et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online* 2010;20(4):553-8.
- Urban RR, Teng NN, Kapp DS. Gynecologic malignancies in female-to-male transgender patients: the need of original gender surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(5):e9-e12.
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):748-58.
- Turo R, Jallad S, Prescott S et al. Metastatic prostate cancer in transsexual diagnosed after three decades of estrogen therapy. *Can Urol Assoc J* 2013;7(7-8):E544-6.
- Dorff TB, Shazer RL, Nepomuceno EM et al. Successful treatment of metastatic androgen-independent prostate carcinoma in a transsexual patient. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5(5):344-6.
- Gooren L, Morgentaler A. Prostate cancer incidence in orchidectomized male-to-female transsexual persons treated with oestrogens. *Andrologia* 2014;46(10):1156-60.
- Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med* 2007;357(23):2411-2.
- Bergoglio MT, Gomez-Balaguer M, Almonacid Folch E et al. Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinol Nutr* 2013;60(5):264-7.
- Deipolyi AR, Han SJ, Parsa AT. Development of a symptomatic intracranial meningioma in a male-to-female transsexual after initiation of hormone therapy. *J Clin Neurosci* 2010;17(10):1324-6.
- Gil M, Oliva B, Timoner J et al. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(6):965-8.
- Asscheman H, Gooren LJ, Assies J et al. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28(6):583-8.
- Gooren LJ, Assies J, Asscheman H et al. Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(2):444-6.
- Bunck MC, Debono M, Giltay EJ et al. Autonomous prolactin secretion in two male-to-female transgender patients using conventional oestrogen dosages. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
- Meriggiola MC, Berra M. Long-term cross-sex hormone treatment is safe in transsexual subjects. *Asian J Androl* 2012;14(6):813-4.
- Cunha FS, Domenice S, Câmara VL et al. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia* 2015;47(6):680-4.
- Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(5):562-71.
- Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH et al. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):1-10.
- Berra M, Armillotta F, D'Emidio L et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl* 2006;8(6):725-9.
- Giltay EJ, Lambert J, Gooren LJ et al. Sex steroids, insulin, and arterial stiffness in women and men. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 1):590-7.
- Polderman KH, Gooren LJ, Asscheman H et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):265-71.
- Dobs AS, Meikle AW, Arver S et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3469-78.
- Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):914-9.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26(6):833-76.



RÉFÉRENCES

55. Jockenhovel F, Vogel E, Reinhardt W et al. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res* 1997;2(7):293-8.
56. Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol* 2009;161(5):795-8.
57. Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJ et al. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(3):347-54.
58. Ruetsche AG, Kneubuehl R, Birkhaeuser MH et al. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2005;16(7):791-8.
59. Mueller A, Zollver H, Kronawitter D et al. Body composition and bone mineral density in male-to-female transsexuals during cross-sex hormone therapy using gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(2):95-100.
60. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y et al. Bone mass, bone geometry, and body composition in female-to-male transsexual persons after long-term cross-sex hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2503-11.
61. Sapino A, Pagani A, Godano A et al. Effects of estrogens on the testis of transsexuals: a pathological and immunocytochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987;411(5):409-14.
62. Lubbert H, Leo-Rossberg J, Hammerstein J. Effects of ethinyl estradiol on semen quality and various hormonal parameters in a eugonadal male. *Fertil Steril* 1992;58(3):603-8.
63. Payer AF, Meyer WJ 3rd, Walker PA. The ultrastructural response of human Leydig cells to exogenous estrogens. *Andrologia* 1979;11(6):423-36.
64. Van Den Broecke R, Van Der Elst J, Liu J et al. The female-to-male transsexual patient: a source of human ovarian cortical tissue for experimental use. *Hum Reprod* 2001;16(1):145-7.
65. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM et al. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transition. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1120-7.
66. Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med* 2008;5(4):765-76.
67. Weyers S, De Sutter P, Hoebeke S et al. Gynaecological aspects of the treatment and follow-up of transsexual men and women. *Facts Views Vis Obgyn* 2010;2(1):35-54.
68. Cohen-Kettenis PT. Gender identity disorder in DSM? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(4):391.
69. Zucker KJ, Bradley SJ. Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents. New York, London: Guilford; 1995.
70. Drummond KD, Bradley SJ, Peterson-Badali M et al. A follow-up study of girls with gender identity disorder. *Dev Psychol* 2008;44(1):34-45.
71. Wallien MS, Cohen-Kettenis PT. Psychosocial outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(12):1413-23.
72. De Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA et al. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011;8(8):2276-83.
73. Zucker KJ. Gender identity development and issues. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004;13(3):551-68, vii.
74. Cohen-Kettenis PT, Pläfflin F. *Transgenderism and intersexuality in childhood and adolescence: making choices*. Thousand Oaks, CA: Sage 2003.
75. Brill SA, Pepper R. *The transgender child: a handbook for families and professionals*. Cleis Press Inc. Berkeley, CA 2008.
76. Lev AI. *Transgender emergence: therapeutic guidelines for working with gender-variant people and their families*. In : Haworth Clin Practice Press. Binghamton : NY, 2004.
77. Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nature Rev Endocrinol* 2011;7(8):466-72.
78. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA et al. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med* 2016;13(7):1125-32.
79. Chiland C. Pères d'un nouveau genre et leurs enfants. *La psychiatrie de l'enfant* 2013;1(56):97-125.
80. De Sutter P, Kira K, Verschoor A et al. The desire to have children and the preservation of fertility in transsexual women: a survey. *Int J Transgend* 2002;6(3).
81. De Sutter P. Reproductive options for transpeople: recommendations for revision the WPATH's standards of care. *Int J Transgend* 2009;11(3):183-185.