

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 juin 2024
Par M. NICASTRI Théo**

**« PRISE EN CHARGE ET ACCOMPAGNEMENT
DES PERSONNES EN TRANSITION MÉDICAMENTEUSE »**

Membres du jury :

Président : M. DÉCAUDIN Bertrand, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Lille, CHU de Lille

Assesseur(s) : Mme CARRIÉ Hélène, Maitre de conférences des Universités, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme ESPOSITO-TABARY Christel, Pharmacien titulaire, Pharmacie ESPOSITO-TABARY à Bouchain (59)

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique – RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
Mme	DUPIRE	Fanny	Département de Pharmacie d'Officine	86
Mme	AYED	Eiya	Département de Pharmacie d'Officine	86
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	COURTOIS	Isabelle	Département de Pharmacie d'Officine	86

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	POTHIER	Jean-Claude	Département de Pharmacie d'Officine	86
Mme	ROGNON	Carole	Département de Pharmacie d'Officine	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Département de Pharmacie d'Officine
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
Mme	SERGENT	Sophie	Département de Pharmacie d'Officine
M.	RIVART	Simon	Département de Pharmacie d'Officine
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

Remerciements

À Mme Carrié, merci pour votre investissement et votre soutien tout au long de ce travail de thèse et des péripéties qui l'ont constitué. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans cette aventure.

À Mr Décaudin, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

À Mme Esposito, merci pour votre accompagnement sans faille depuis le début de mes études. Merci d'avoir eu confiance en moi et d'avoir toujours fait preuve d'une pédagogie que beaucoup de mes confrères étudiants ont jaloué.

À ma famille, à ma mère, à mes soeurs, merci pour votre soutien et vos encouragements durant toute ma scolarité. Merci d'avoir toujours veillé à ce que je ne manque de rien, et d'avoir cru en moi.

À l'équipe de la Pharmacie Esposito, merci de m'aider chaque jour à aimer un peu plus mon métier.

Au membres de l'association Fransgenre et à ceux qui ont répondu au questionnaire, merci de m'avoir aidé à élaborer cette thèse, merci pour vos retours et merci de m'avoir fait confiance.

À mes amis, merci d'être présents au quotidien, merci d'avoir rempli ma scolarité de souvenirs que je garderai en tête durant des années.

À Marie, merci pour tes précieux conseils, ton soutien indéfectible et ta franchise à toute épreuve. Merci de ne pas crier trop fort à la fin de ma soutenance. Merci d'être présente quoi qu'il arrive et d'être devenue, avec Boyo, ma deuxième famille.

À Océane, merci pour ton implication dans cette thèse depuis ses premières ébauches, merci pour tes corrections et tes remarques avisées. Merci pour ta douceur et ta force, merci d'avoir contribué à forger la personne que je suis aujourd'hui et d'avoir participé à mon addiction pour les livres et les plantes d'intérieur. Au revoir, petite étoile.

À Sandrine, merci pour ton courage et ta présence. Merci pour ta sensibilité et ton écoute. Merci d'être cette force surhumaine qui nous permet à tou.te.s de continuer, pour nous, pour elle.

À Sylvain, merci d'avoir su canaliser mes (nombreuses) crises de panique durant l'élaboration de cette thèse. Merci pour tout ce que tu fais au quotidien, merci de me donner confiance en moi. Merci d'être toi.

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	14
<i>Liste des tableaux</i>	16
<i>Liste des figures</i>	17
<i>Introduction</i>	19
I. Traitements hormonaux disponibles en France	22
1) Traitements masculinisants (FtX)	23
A. Androgènes	23
B. Progestatifs de synthèse et traitements complémentaires.....	26
2) Traitements féminisants (MtX)	28
A. Les œstrogènes.....	28
B. Anti-androgènes et progestatifs	31
II. Réalités des parcours de transition / questionnaire	42
1) Introduction au questionnaire	42
2) Les participant.e.s	42
3) Les personnes transgenres sans traitement de transition	44
4) Les personnes transgenres prenant un traitement de transition	45
III. Connaissances actuelles sur les risques des traitements hormonaux de transition .	55
1) Évolution des connaissances au cours de XXIème siècle	55
A. Ostéoporose.....	55
B. Complications cardiovasculaires.....	56
C. Cancers hormono-dépendants	61
2) L'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome	63
A. Le méningiome et la mise en évidence du risque	63
B. Nouvelles recommandations	67
C. Risque étendu à d'autres progestatifs.....	68
3) La place de la progestérone dans les THS et le développement mammaire	74
IV. Un travail de sensibilisation	76
1) Recommandations actuelles sur les traitements de transition	76
2) Fiches pratiques à destination des officinaux	78
3) Fiches récapitulatives à destination des personnes trans	79
<i>Discussion</i>	81
<i>Conclusion</i>	82
<i>Annexes</i>	84
<i>Bibliographie</i>	98

Liste des abréviations

ACP : Acétate de cyprotérone
AFAB : Assigned Female At Birth (Assigné femme à la naissance)
ALAT : Alanine aminotransférase
ALD : Affection de longue durée
AMAB : Assigned Male At Birth (Assigné homme à la naissance)
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
AOD : Anticoagulants oraux direct
ASAT : Aspartate aminotransférase
AVC : Accident vasculaire cérébrale
AVFIN : Aide aux victimes du Finastéride
AVK : Anti-vitamine K
BBR : Balance bénéfice/risque
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
CHD : Cancers hormono-dépendants
CI : contre-indication
CIM : Classification internationale des maladies
CRG : Chirurgie de réassignation génitale
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CSST : Commission de la santé et de la sécurité du travail
CST : Comité scientifique temporaire
CVD : Cardiovascular disease (maladie cardiovasculaire)
CYP : Cytochrome P
DCI : Dénomination commune internationale
DIU : Dispositif intra-utérin
DHT : Dihydrotestostérone
DMO : Densité minérale osseuse
DMS V : Diagnostic and statistical manual of mental illness (Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales)
EMA : European medicines agency (Agence européenne du médicament)
EP : Embolie pulmonaire
ESSM : European Society for Sexual Medicine (Société européenne de santé sexuelle)
FdR : Facteur de risque
FLIRT : Front de libération intersectionnel radical transfem
FSH : Hormone folliculostimulante
FtX : Female to X (utilisé pour désigner la transition d'une personne assignée femme à la naissance vers un autre genre)
GIS : Groupement d'intérêt scientifique
GnRH : Gonadolibérine
HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HDL : High density lipoprotein
HPG : Hypothalamo-pituitaire-gonadique
HTA : Hypertension artérielle
IdM : Infarctus du myocarde
IJTH : International Journal of Transgender Health (Journal international de la santé des personnes transgenres)
IM : Intramusculaire

IMC : Indice de masse corporelle
IMed : Interaction médicamenteuse
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
INR : International normalized ratio
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JCEM : Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Journal d'endocrinologie clinique et de métabolisme)
LDL : Low density lipoprotein
LH : Hormone lutéinisante
LP : Libération prolongée
MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse
MtX : Male to X (utilisé pour désigner la transition d'une personne assignée homme à la naissance vers un autre genre)
NB : Non binaire
NFS : Numération formule sanguine
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Personne-année
PDS : Professionnel.le.s de santé
PhWP : Pharmacovigilance Working Party (Groupe de travail de pharmacovigilance)
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance)
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RHD : Règles hygiéno-diététiques
SC : Sous-cutané
SOC : Standard of Care (Standards de soins)
SNDS : Système national des données de santé
STRIP : Syndicat trans des injecteur.ices précarisé.e.s
TG : Triglycéride
THS : Traitement hormonal substitutif
TVP : Thrombose veineuse profonde
TSH : Thyroestimuline
TTT : Traitement
WPATH : World Professional Association for Transgender Health (Association professionnelle mondiale pour la santé des personnes transgenres)

Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des principaux traitements masculinisants disponibles en France ..	27
Tableau 2: Récapitulatif des principaux traitements féminisants disponibles en France	40
Tableau 3: Modifications des risques cardiovasculaires chez les femmes transgenres sous traitement hormonal, sur une période de 4 à 12 mois (CVD = Cardiovascular Disease).....	57
Tableau 4: Modifications des risques cardiovasculaires chez les hommes transgenres sous traitement hormonal, sur une période de 4 à 12 mois (CVD = Cardiovascular Disease).....	58
Tableau 5: Taux d'incidence et risque relatif de méningiome dans la population prévalente (PA = Personne-Année)	66
Tableau 6: Principales molécules et posologies recommandées dans un traitement de transition d'une personne AFAB	77
Tableau 7: Principales molécules et posologies recommandées dans un traitement de transition d'une personne AMAB	78

Liste des figures

Figure 1: Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez l'homme cisgenre (A), chez la femme cisgenre (B)(9).....	22
Figure 2: Enanthate de testostérone.....	24
Figure 3: Undécanoate de testostérone.....	24
Figure 4: 17- β -estradiol.....	29
Figure 5: Bicalutamide	32
Figure 6 : Spironolactone	32
Figure 7: Finastéride (à gauche) et Dutastéride (à droite)	33
Figure 8: Triptoréline.....	35
Figure 9: Goséréline	35
Figure 10: Leuproréline.....	35
Figure 11: Dégarelix	35
Figure 12: Progestérone.....	37
Figure 13: Acétate de cyprotérone (ACP).....	38
Figure 14: Articulation des différentes réponses au questionnaire	43
Figure 15: Détail des participant.e.s en fonction de leur genre et de la mise en place (ou non) d'un traitement de transition (NB = Non Binaire)	43
Figure 16: Démographie des participant.e.s	44
Figure 17: Opinion des femmes transgenres et de l'ensemble des participant.e.s sur la nécessité d'un suivi médical.....	46
Figure 18: Types de suivis jugés nécessaires par les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s	47
Figure 19: Détail des difficultés rencontrées par les participant.e.s (PDS = Professionnel.le.s De Santé).....	48
Figure 20: Détail des difficultés rencontrées par les femmes transgenres de l'étude (PDS = Professionnel.le.s De Santé).....	49
Figure 21: Moyens alternatifs d'obtention d'hormones pour les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s	50
Figure 22: Raisons du choix d'un parcours alternatif chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s	51
Figure 23: Changements de moyen d'obtention des hormones chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s	52
Figure 24: Raisons du changement de moyen d'obtention des hormones chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s	52
Figure 25: Questions adressées aux professionnel.le.s de santé par les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s et satisfaction des réponses obtenues	53
Figure 26: Détail des participantes à l'étude pharmaco-épidémiologie de l'Assurance Maladie (AC = Acétate de Cyprotérone) (44).....	65
Figure 27: Nombre de déclarations de méningiomes dans la BNPV, par année, entre 2014 et 2018, avec un focus sur l'année 2018 (46).....	66
Figure 28: Années de diagnostic des méningiomes sous ACP notifiés en 2018 en lien avec les communications scientifiques sur ce sujet (CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance, PhWP = Pharmacovigilance Working Party, RCP = Résumé des Caractéristiques Produit, PV = Pharmacovigilance, ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (46).....	67
Figure 29: Diagramme des différentes participantes à l'étude épidémiologique EPI-PHARE (patientes exposées et patientes témoins) (54).....	70

Figure 30: Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif, sur la période 2009-2018 (54).....	71
Figure 31: Fréquence de réalisation des IRM cérébrales et conduites à tenir chez les femmes actuellement traitées par un progestatif à risque de méningiome (57).....	73
Figure 32: Conduite à tenir concernant la réalisation d'une IRM cérébrale chez les patientes en relais de progestatif ou après arrêt d'un traitement par progestatif (57)	73

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le terme « personne transgenre » est utilisé pour désigner un individu ne s'identifiant pas au genre qui lui a été assigné à la naissance.(1) Le terme « personne cisgenre » sera utilisé pour un individu non-trans, c'est à dire quelqu'un.e qui s'identifie au genre qui lui a été assigné.e à la naissance.

Lorsque l'on parle de transition de genre, il est également nécessaire d'évoquer le principe d'auto-détermination, qui intègre le fait que l'identité de genre dépend de la manière de penser de l'individu, et non pas de son comportement, de son apparence physique, de son corps ou de son orientation sexuelle. C'est pourquoi la formulation « affirmation de genre » sera préférée à « changement de genre ».

Chaque parcours de transition est donc unique et dépend de la volonté de la personne transgenre. Il n'existe pas de « bon » ou « mauvais » parcours, ou de parcours plus légitime qu'un autre. Un parcours de transition n'a pas de durée prédéfinie et n'est très souvent pas linéaire

Les termes « personne transsexuelle » et « transsexualisme » étaient auparavant utilisés pour désigner les personnes transgenres. Ce vocabulaire à connotation péjorative était (et est parfois toujours) utilisé pour distinguer les individus souhaitant « remettre en conformité leur corps » (= transsexuel.le.s) de ceux ne le souhaitant pas (= transgenres) et vont à l'encontre du principe d'auto-détermination, puisqu'ils insinuent qu'une personne n'est réellement considérée transgenre qu'après avoir eu recours à une chirurgie de réassignation sexuelle.

Désormais, il sera plutôt fait mention d'incongruence de genre. Cette notion peut être définie comme suit : « Discordance marquée et persistante entre le genre auquel une personne s'identifie et le sexe qui lui a été assigné. ».(2)

L'incongruence de genre est à différencier de la dysphorie de genre, qui elle évoque la souffrance ou l'inconfort induit par cette discordance.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de connaître avec précision la proportion de personnes transgenres en France.

En 2020, Zhang Q et col. publie une étude au sein de The International Journal of Transgender Health (IJTH, journal officiel de la WPATH) dans lequel sont retrouvées les proportions suivantes : 1,2% à 2,7% d'enfants et adolescent.e.s transgenres et 0,3% à 0,5% d'adultes transgenres.(3)

Les proportions renseignées ici le sont en respectant le principe d'auto-détermination. Autrement dit, les personnes considérées transgenres dans cette publication le sont indépendamment de toute transition chirurgicale, médicamenteuse ou sociale. Ces proportions peuvent également varier en fonction des critères d'inclusion des études et de leurs localisations, mais semblent cependant représentatives et en constante augmentation depuis les dix dernières années.

Si ces données épidémiologiques sont extrapolées au niveau de la population française estimée en 2024 par l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques), les résultats suivants sont retrouvés :(4)

l'INSEE estime la population française d'enfant et adolescent.e.s à 15 928 276 personnes et celle d'adultes à 52 445 157 personnes. La population d'enfants et adolescent.t.s transgenres serait comprise entre 191 000 et 430 000 personnes et la population d'adultes transgenres serait comprise entre 157 000 et 262 000 personnes.

Si ce même raisonnement est appliqué à la population des Hauts-de-France, le résultat conduit à une estimation entre 17 500 et 40 000 enfants et adolescent.e.s transgenres (sur une population évaluée autour de 1 482 290 dans les Hauts de France) et entre 13 500 et 22 500 adultes transgenres (sur une population d'adultes évaluée autour de 4 501 533 dans les Hauts de France).

Il semble important de préciser que la transidentité n'est pas une maladie. En effet, jusqu'en 2019, la transidentité était encore mentionnée dans le chapitre « Troubles mentaux et du comportement » de la Classification Internationale des Maladies (CIM). Cette mention fut retirée par l'OMS le 25 mai 2019.(1) L'incongruence de genre est désormais classée dans le chapitre « Affections liées à la santé sexuelle ». Cette nouvelle classification est entrée en vigueur depuis le 1er janvier 2022.

Malheureusement, une psychiatrisation et/ou une pathologisation de la transidentité est toujours observée. C'est notamment le cas dans le DMS V, où elle est directement liée à la nécessité d'un diagnostic de dysphorie de genre. Bon nombre d'associations luttent encore aujourd'hui contre cette idée.

En pratique, un certain nombre de prescripteur.trice.s exigent toujours une attestation de dysphorie de genre établie par un.e psychiatre avant de prendre en charge une personne transgenre, et ce dans le but d'exclure un éventuel diagnostic différentiel psychiatrique et donc d'amoindrir leur responsabilité lors de la rédaction d'une ordonnance. En effet, l'ensemble des produits prescrits dans le cadre d'un traitement hormonal de transition se fait actuellement hors AMM, faute d'une mise à jour de ces autorisations pour l'indication de ces produits dans la prise en charge d'une transition de genre.

Il convient également de mentionner qu'il n'est désormais absolument plus obligatoire d'entreprendre un suivi psychiatrique pour avoir accès aux traitements hormonaux ou à un accompagnement dans sa transition. Le suivi psychiatrique ne reste pour l'instant obligatoire que dans le cadre de la prise en charge des opérations génitales (métatidoplastie, phalloplastie, vulvoplastie et vaginoplastie).(5)

Lorsque le terme de transition de genre est employé, il peut être fait mention de « masculinisation » lors d'une transition vers un genre masculin, ou de « féminisation » lors d'une transition vers un genre féminin. La masculinisation d'un corps implique d'y effectuer certains ajustements afin de lui donner un aspect extérieur plus masculin selon le point de vue de la société. A l'inverse, la féminisation d'un corps consiste à lui donner un aspect plus féminin, toujours d'un point de vue social.

Parmi les différentes approches de la prise en charge, se trouve en premier lieu les traitements hormonaux qui peuvent être une hormonothérapie féminisante ou masculinisante (également appelées traitements hormonaux substitutifs), ainsi que les chirurgies visant à modifier les caractères sexuels primaires et/ou secondaires de l'individu.

La psychothérapie, individuelle, familiale ou de groupe, peut également parfois jouer un rôle puisqu'elle permet, entre autres, d'explorer l'identité et l'expression de genre, de gérer l'impact négatif de la dysphorie de genre sur la santé mentale et/ou de réduire la transphobie internalisée.

Au-delà de cet aspect médical, il existe tout un ensemble de mesures sociales et d'accompagnement dans le changement d'expression de genre.

On peut par exemple citer l'accompagnement dans le changement d'état civil, la mise en place de réseaux de pairs et de réseaux pour les familles et amis, ou encore les thérapies de voix et de communication.

Un certain nombre de modulations corporelles sont également proposées aux personnes transgenres, comme par exemple l'épilation, les bandages ou le rembourrage des seins, la dissimulation du pénis ou à l'inverse la prothèse pénienne.

L'accompagnement des personnes transgenres se veut pluridisciplinaire. Leur parcours de soin, en France, se basent sur un certain nombre de guides et recommandations publiés par des comités d'experts français et internationaux. Parmi ces différents guides, peuvent être cités le guide de pratique clinique « Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline »(6) publié par Hembree WC et col. dans le JCEM (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism), ainsi que le document standard de soin pour les personnes transgenres et non conformes à leur assignation de genre « Standard of Care (SOC) for the Health of

Transgender, and Gender Nonconforming People » (7) publié par Coleman E et col. de la WPATH (World Professional Association for Transgender Health).

Un point commun de ces guides semble être l'absence de recommandations destinées aux pharmaciens, acteurs pourtant majeurs dans le parcours de soin des personnes désirant entreprendre une transition médicamenteuse, ou des personnes transgenres en recherche d'information.

Se pose alors la question du degré d'implication actuel des pharmaciens d'officine dans le processus de transition, ainsi que des connaissances de ces derniers concernant les étapes du parcours de soin des personnes transgenres.

Il pourra également être intéressant de relever le peu, voire l'absence d'enseignements relatifs à l'accompagnement des personnes transgenres au sein de la formation initiale des pharmaciens.

Le/la pharmacien d'officine étant un.e professionnel.le de santé de proximité, il semble pertinent de lui fournir les outils nécessaires pour répondre à ce type de prise en charge.

L'un des objectifs de ce travail de thèse est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'impact à moyen/long terme des traitements de transition, d'établir un certain nombre de fiches pratiques et d'initier une démarche formatrice à destination de l'équipe officinale.

À l'heure actuelle, entreprendre une transition n'est pas un parcours facile. La personne transgenre doit faire face à un certain nombre d'obstacles, parmi lesquels figurent le manque de connaissance de certains professionnels de santé, leur défiance vis-à-vis des personnes transgenres, ou encore la manière donc le système de soins français encadre la transition.

Certaines personnes en transition médicamenteuse ont recours à des parcours alternatifs : achat d'hormones sur internet, détournement et partage d'hormones sont une réalité. Ces parcours, dépourvus de tout suivi par des professionnels formés, représentent un réel danger pour la personne transgenre.

Le second objectif de cette thèse était donc de donner la parole aux personnes transgenres, afin de les mettre en lumière ces différents obstacles et de commencer à chercher des solutions.

Le sujet de la transition de genre étant assez vaste, la décision a été prise d'axer principalement ce travail de thèse sur la prise en charge des personnes trans-féminines, ou plus généralement sur la transition de genre féminisante.

Dans la première partie du manuscrit, j'aborderais les principaux traitements hormonaux disponibles en France dans le cadre des hormonothérapies masculinisante et féminisante. J'exposerais par la suite une étude réalisée auprès de la communauté transgenre, portant sur leurs différents parcours de soin. Puis, je citerai différentes études permettant de faire un état des lieux des connaissances actuelles concernant les traitements de transition. Enfin, je présenterai les fiches pratiques réalisées dans le cadre de cette thèse.

I. Traitements hormonaux disponibles en France

Une hormone est définie comme une molécule sécrétée par une glande ou un tissu endocrinien, en réponse à une stimulation, et capable d'intervenir à très faible dose sur un organe ou un tissu cible, portant un récepteur spécifique (8). Les hormones sont transportées via la circulation sanguine vers leur organe cible, où elles exercent leur action agoniste ou antagoniste en se fixant sur leur récepteur correspondant. Ce sont des messagers chimiques. Au sein des hormones sont retrouvées les hormones stéroïdiennes, parmi lesquelles se trouvent les hormones sexuelles : les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs.

L'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (aussi appelé HPG, gonadotrope ou encore gonadique) est responsable de la production et de la régulation des hormones sexuelles (9). Comme son nom l'indique, il fait intervenir trois éléments : l'hypothalamus, l'hypophyse (ou glande pituitaire antérieure) et les gonades (testicules ou ovaires).

L'hypothalamus est responsable de la production de GnRH (ou gonadolibérine). Celle-ci est ensuite captée par l'hypophyse qui, en réponse, sécrète dans la circulation sanguine les gonadotrophines également connues sous le nom de LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante). Ces deux dernières circulent jusqu'aux gonades où elles exercent leurs actions respectives.

Chez la femme cisgenre, la FSH est responsable de la maturation de l'ovule et de la production d'œstrogène. La LH, elle, permet la survie du corps jaune suite à l'ovulation, ainsi que la production d'œstrogène et de progestérone.

Chez l'homme cisgenre, la FSH induit la spermatogénèse, alors que la LH induit la production de testostérone via la stimulation des cellules de Leydig.

Les hormones sexuelles vont également exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Autrement dit, lorsque leur concentration dans la circulation sanguine est suffisante, elles vont inhiber la production de LH et FSH par l'hypophyse ainsi que la production de GnRH par l'hypothalamus (Figure 1).

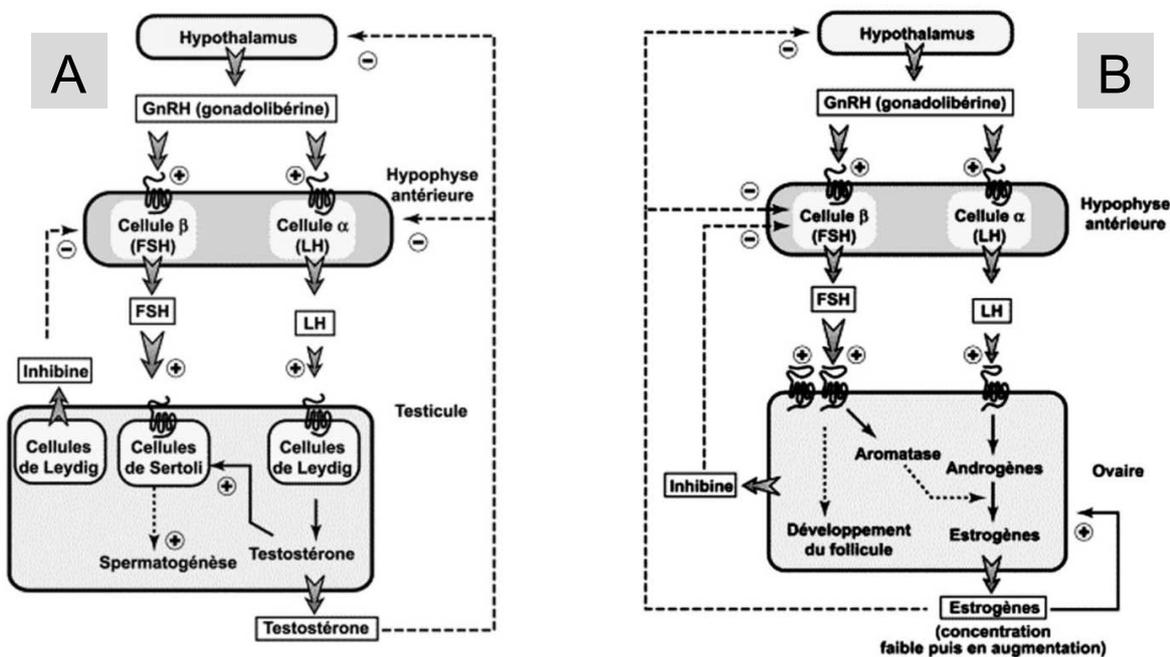


Figure 1: Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique chez l'homme cisgenre (A), chez la femme cisgenre (B)(9)

Lors d'une transition médicamenteuse, cet équilibre auto-régulé va être modifié par l'introduction d'un traitement hormonal substitutif. Ceci est fait afin de stopper la production naturelle d'hormones sexuelles par le corps.

A partir de ces notions, nous allons maintenant décrire le principe des traitements utilisés lors des protocoles de transitions médicamenteuses.

L'ensemble des informations relatives aux traitements hormonaux recueillies dans les parties 1) et 2) proviennent, sauf mention contraire, d'un regroupement d'informations issues des RCP des spécialités évoquées sur le site Base de données publique des médicaments, de la version 8 des Standards of Care et des ressources vulgarisées à destination des personnes transgenres (site internet Wikitrans, et de la brochure d'OUTrans, principalement pour les conseils associés à l'administration). (5,10,11)

1) Traitements masculinisants (FtX)

L'hormonothérapie masculinisante est utilisée par les personnes trans-masculines, lorsqu'elles souhaitent entreprendre une transition médicamenteuse.

Le principe de base de cette hormonothérapie est d'arrêter la production des hormones féminisantes et d'entraîner le développement des caractères sexuels secondaires masculins.

A. Androgènes

Dans le cadre de l'hormonothérapie masculinisante, la molécule de référence est la testostérone. Celle-ci est disponible sous différentes formes d'esters en injection intramusculaire ou sous forme de topiques transdermiques. Une forme orale existe également mais n'est pas disponible en France.

Après absorption, la testostérone passe dans la circulation sanguine et se fixe sur les récepteurs nucléaires aux androgènes pour exercer son action. Elle induit le développement des caractères sexuels secondaires masculins. Certains effets sont réversibles à l'arrêt du traitement, comme l'augmentation de la libido, qui aura tendance à se stabiliser par la suite, la modification de l'odeur corporelle, la modification de la peau qui devient plus grasse et rugueuse, la redistribution des graisses, le développement de la masse musculaire, le développement de la pilosité corporelle et l'atrophie vaginale. D'autres effets sont irréversibles à l'arrêt du traitement, comme l'hypertrophie du clitoris prenant alors la forme d'un néo-pénis (également appelé Dicklit), la pilosité faciale ou encore la mue de la voix. La testostérone induisant un rétrocontrôle négatif sur la production de LH, de FSH et des hormones sexuelles, elle entraîne à terme l'interruption des menstruations, également réversible à l'arrêt du traitement.

Pour tous les traitements à base de testostérone listés ci-dessous, les posologies données le sont à titre indicatif et seront à adapter en fonction de la tolérance individuelle et de la réponse clinique. Un certain nombre de symptômes peuvent cependant alerter sur un possible sur- ou sous-dosage. En effet, la rétention d'eau, des bouffées de chaleur, des fourmillements aux extrémités, une sensation de nervosité ou une agressivité sont généralement des signes de surdosage. À l'inverse, une fatigue prononcée, en particulier en fin de cycle, pourrait être associée à un sous-dosage.

Les taux de testostérone à atteindre doivent généralement se situer entre 2,5 ng/mL (8 nmol/L) et 9 ng/mL (34 nmol/L), valeurs retrouvées physiologiquement chez l'homme cisgenre.

Un bilan sanguin initial doit être effectué avant toute prescription de testostérone. Celui-ci comporte généralement (5) :

- Un bilan hormonal : taux de testostérone, d'œstrogènes, de LH et de FSH.
- Une numération formule sanguine (NFS) complète.
- Un bilan thyroïdien (TSH), hépatique (ALAT, ASAT et gamma-GT) et rénal (clairance à la créatinine).
- Un bilan lipidique et une glycémie à jeun.

L'Androtardyl® est la spécialité la plus connue et la plus fréquemment prescrite en France. Elle a l'avantage d'être le seul traitement à base de testostérone remboursé à 65% par la sécurité sociale, voire à 100% au titre de l'ALD et/ou par les mutuelles. La testostérone est ici administrée par injections intra-musculaires lentes.

La posologie recommandée est d'une injection de 250mg (soit 1 ampoule de 1mL qui équivaut à 180mg de testostérone) toutes les 2 à 4 semaines. Des dosages de testostérone seront réalisés en début de transition puis de manière régulière dans l'intervalle entre deux injections, afin de vérifier que le rythme d'administration est optimal.

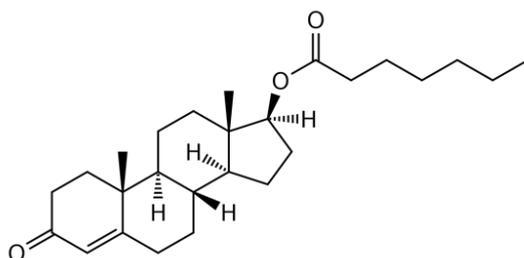


Figure 2: Enanthate de testostérone

L'Androtardyl® est une solution huileuse d'énanthate de testostérone. Après injection, la testostérone est progressivement libérée de la solution au niveau du site d'injection (généralement le muscle vaste externe au niveau de la cuisse) avec une demi-vie de 4,5 jours, permettant un certain délai entre deux injections. En raison de sa composition huileuse, il est recommandé de chauffer légèrement l'ampoule avant l'injection afin de faciliter la manipulation.

La primo-prescription d'Androtardyl®, tout comme celle de tous les produits à base de testostérone qui seront listés ci-dessous, est réservée aux spécialistes en endocrinologie, urologie, andrologie, gynécologie ou médecine de la reproduction. Les renouvellements sont, quant à eux, réalisables par tout prescripteur sur présentation de la primo-prescription.

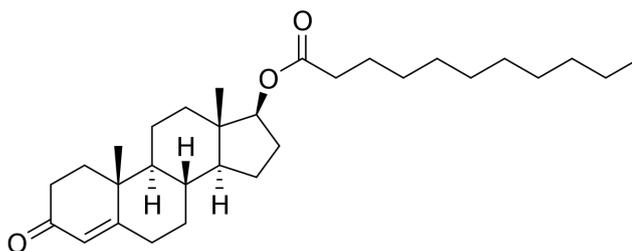


Figure 3: Undécanoate de testostérone

Une autre forme de testostérone injectable existe sous le nom de Nebido®. Celle-ci contient de la testostérone undécanoate et s'administre par injection intra-musculaire lente à raison de 1000mg (soit 1 flacon de 4mL qui équivaut à 631,5mg de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines. Après absorption, l'undécanoate de testostérone doit subir un clivage de sa chaîne latérale pour donner la testostérone, expliquant l'intervalle long entre deux injections. Les concentrations maximales, après libération progressive de la solution huileuse, sont ici obtenues après 7 jours. Cette spécialité permet ainsi le maintien du taux de testostérone à un niveau efficace pendant plus de temps que l'Androtardyl® (12).

De nouveau, le taux de testostérone sera mesuré avant la première injection, puis de manière régulière afin d'adapter au mieux la fréquence d'administration.

Cette spécialité est cependant peu utilisée en France car elle reste coûteuse (entre 100 et 200€ par flacon) et n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

L'Androgel® est une autre spécialité disponible en France. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un gel cutané conditionné en flacon avec pompe doseuse.

L'Androgel® nécessite une application quotidienne sur l'abdomen, les bras et les épaules, sur une peau propre, sèche et saine. Le gel est à appliquer en couche mince, sans frotter. Il faut ensuite laisser sécher environ 5 à 10 minutes avant de s'habiller.

Le gel ne doit pas être appliqué sur les parties génitales en raison de sa forte teneur en alcool qui pourrait provoquer des irritations.

La posologie recommandée est de 2 pressions de pompe par jour (soit 40,5 mg de testostérone). Une adaptation de la dose quotidienne sera faite en fonction de la réponse clinique et biologique individuelle, sans dépasser 81 mg de testostérone par jour (soit 4 pressions).

Une deuxième spécialité, commercialisée sous le nom de Fortigel®, existe aussi sous cette forme galénique. Le Fortigel® s'administre à raison de 3 à 6 pulvérisations de 0,5g de gel par jour, à appliquer sur l'abdomen ou sur la partie intérieure des cuisses. Le Fortigel® se prête aux mêmes recommandations concernant l'application du produit que l'Androgel®.

L'absorption percutanée de testostérone varie de 1 à 8,5 % selon le type de peau. Après absorption, la testostérone diffuse dans la circulation générale à des concentrations croissantes durant les heures qui suivent l'administration, jusqu'à un état d'équilibre à partir du deuxième jour. Les variations de concentration en testostérone avec ces spécialités se rapprochent des variations naturelles du cycle circadien, contrairement à la forme injectable. La forme gel permet également d'éviter une surcharge hépatique en testostérone, contrairement à la forme orale. Elle permettrait aussi de limiter un certain nombre d'effets indésirables liés à la testostérone, notamment l'élévation de l'hématocrite et la gynécomastie (13).

L'Androgel® et le Fortigel® présentent une action systémique, et non locale. Autrement dit, appliquer le gel sur l'abdomen n'aura pas pour effet d'accroître de manière accrue la pilosité abdominale. Cependant, ces deux spécialités ne sont pas remboursées par la sécurité sociale. Aussi, ce sont des traitements chronophages avec des recommandations associées plus contraignantes de par leur mode d'administration. En effet, ces traitements nécessitent une application quotidienne, sur de grandes surfaces corporelles, et il faut attendre que le produit ait partiellement séché et pénétré la peau avant de s'habiller. Le risque de transfert de testostérone est également à prendre en compte, nécessitant donc de limiter les contacts prolongés des zones traitées avec une autre personne, particulièrement les femmes (ou plus largement les personnes au profil hormonal féminin) et les enfants, en couvrant lesdites zones. Il sera recommandé à toute personne ayant accidentellement été en contact physique prolongé avec une personne ayant récemment appliqué un gel à base de testostérone de laver immédiatement la zone de contact à l'eau et au savon et de surveiller des signes éventuels d'androgénisation, tels qu'une poussée d'acné ou une modification du système pileux.

Les principaux effets indésirables d'un traitement par testostérone sont de l'acné, une perte de cheveux, une prise de poids, un risque d'hypertension, de l'apnée du sommeil ainsi qu'une perturbation de la libido transitoire.

Chez les personnes recevant un traitement androgénique au long cours, un certain nombre de paramètres biologiques peuvent être perturbés. En effet, il est notamment possible d'observer une augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi qu'une possible perturbation du bilan hépatique (ALAT, ASAT et gamma-GT).

Les esters de testostérone sont susceptibles d'interagir avec un certain nombre de médicaments. L'administration concomitante de testostérone et d'anticoagulants oraux a pour effet d'augmenter l'effet anticoagulant par modification de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation et compétition de liaison au niveau des protéines plasmatiques. Un suivi renforcé du taux de prothrombine et de l'INR (rapport du temps de coagulation sous AVK par rapport à un sujet sain non traité) seront nécessaires, surtout à l'initiation du traitement hormonal.

L'administration concomitante avec des corticoïdes augmente le risque d'œdème. Enfin, une modification de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose sont observées chez les patients diabétiques débutants un traitement hormonal substitutif (THS), nécessitant parfois une adaptation du traitement antidiabétique.

Concernant les contre-indications à l'administration de testostérone, celles-ci dépendent de la voie d'administration et donc de la spécialité utilisée.

Dans tous les cas, la testostérone est contre-indiquée en cas de cancer androgéno-dépendant (carcinome mammaire par exemple). Les formes injectables sont également contre-indiquées en cas de tumeur hépatique. Enfin, Androtardyl® est contre-indiqué en cas d'hypercalcémie tumorale et d'insuffisance cardiaque, hépatique et/ou rénale.

B. Progestatifs de synthèse et traitements complémentaires

En règle générale, le cycle menstruel est interrompu à terme par la prise de testostérone. Dans le cas de figure où des saignements persisteraient pendant le traitement, l'association à un progestatif ou au Danatrol® est possible. Ces derniers peuvent également être utilisés avant une éventuelle prescription de testostérone, toujours afin d'interrompre le cycle menstruel le temps de mettre en place un traitement hormonal substitutif.

Sur le même principe, la pose d'un stérilet (ou dispositif intra-utérin ou DIU) hormonal de type Mirena® permet également, dans la plupart des cas, d'interrompre le cycle menstruel. Cette technique est cependant moins répandue, surtout car il peut être compliqué de trouver un.e gynécologue acceptant de le poser dans le cadre d'un parcours de transition.

Enfin, certaines spécialités peuvent être utilisées localement afin de stimuler la pousse de la barbe ou de la pilosité corporelle. Nous citerons par exemple l'Andractim®, gel d'androstanolone soumis aux mêmes conditions de prescription que les autres produits à base de testostérone, ou encore le minoxidil en vente libre.

Tableau 1: Récapitulatif des principaux traitements masculinisants disponibles en France

Princeps® (DCI)	Mécanisme d'action et Modalités d'administration	Principaux effets indésirables	Interactions et Contre-indications	Prescription et Remboursement
Androtardyl® (Enanthate de Testostérone)	Testostérone injectable en IM lente, toutes les 2 à 4 semaines	Réaction au site d'injection, prise de poids, troubles de l'humeur et de la libido, acné, alopecie, augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine	IMed : AVK, médicaments hypoglycémiants, inducteurs enzymatiques CI: Cancers hormono-dépendants, insuffisance rénale, hépatique et/ou cardiaque, hypercalcémie associée à une tumeur maligne	Prescription initiale par spécialistes Seul traitement à base de testostérone remboursé à 65% par la Sécurité sociale voire à 100% au titre de l'ALD et/ou par les mutuelles.
Nebido® (Undécanoate de Testostérone)	Testostérone injectable en IM lente, toutes les 10 à 14 semaines		IMed : AVK, médicaments hypoglycémiants, inducteurs enzymatiques CI: Cancers hormono-dépendants, tumeur hépatique	Prescription initiale par spécialistes Non remboursé (100 à 200€ l'ampoule)
Androgel® Fortigel® (Testostérone)	Testostérone transdermique à appliquer quotidiennement sur peau propre, sèche et saine, sur les épaules et les bras	Sécheresse cutanée, troubles de l'humeur et de la libido, acné, augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine	IMed : AVK, médicaments hypoglycémiants, inducteurs enzymatiques CI: Carcinome mammaire suspecté ou confirmé	Prescription initiale par spécialistes Non remboursé (40 à 120€ par mois)

2) Traitements féminisants (MtX)

Le principe d'un traitement hormonal féminisant est de bloquer la production de testostérone et d'augmenter les taux d'estradiol afin d'atteindre les valeurs retrouvées chez la femme cisgenre, respectivement comprises entre 0,1 et 0,5 ng/mL et entre 50 et 400 pg/mL (5). Les taux d'estradiol sont ici donnés à titre indicatif, puisqu'ils fluctuent chez la femme cisgenre au cours du cycle menstruel.

Plusieurs méthodes sont envisageables pour entamer une transition féminisante :

- Une première méthode consiste à associer anti-androgènes et œstrogènes. Il s'agit de la méthode se rapprochant le plus d'une puberté cisgenre, avec des modulations possibles des taux de testostérone et d'œstrogène.
- Une deuxième méthode consiste à ne prendre que des œstrogènes, à des doses plus élevées, afin de diminuer le taux de testostérone par rétrocontrôle. Cette méthode, simple et peu coûteuse, permet de s'abstenir de la prise d'anti-androgènes. Mais elle augmente aussi le risque thrombo-embolique induit par les œstrogènes.
- Une autre méthode consiste à associer œstrogènes et progestérone. La progestérone est un faible anti-androgène, cette association permet de réduire considérablement les risques thrombo-emboliques associés aux œstrogènes. Considérée comme inefficace en monothérapie, une synergie d'action peut être observée lorsque la progestérone est associée aux œstrogènes. La réponse à cette méthode est malheureusement très variable d'un individu à l'autre et peut s'avérer inefficace.

A. Les œstrogènes

Disponibles pour une administration per os ou par voie transdermique, les œstrogènes sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires féminins tels qu'une peau plus fine et moins grasse, une redistribution des graisses, une croissance de la poitrine, une (re)pousse des cheveux, une modification de la pilosité corporelle, une baisse du taux de testostérone qui induit une perte musculaire, une modification de libido, un changement de l'odeur corporelle, une réduction de l'éjaculation, la suppression des érections spontanées avec conservation de la capacité érectile à l'excitation, parfois associés à une baisse de tension artérielle, une émotivité accrue et une augmentation de la sensibilité à l'alcool et aux excitants.

Comme dans le cas des traitements masculinisants, un bilan sanguin initial sera demandé avant d'entreprendre un traitement hormonal féminisant. Celui-ci est très similaire au bilan demandé pour un traitement masculinisant, à savoir (5) :

- Un bilan hormonal comprenant taux de testostérone, d'œstrogène, de progestérone, de LH et de FSH.
- Une NFS complète et un dosage de la prolactine.
- Un bilan thyroïdien (TSH), hépatique (ALAT, ASAT et gamma-GT) et rénal (clairance à la créatinine).
- Un bilan lipidique et une glycémie à jeun.

Il n'existe aucune différence fondamentale d'efficacité entre une administration per os ou par voie transdermique. Le choix de la voie d'administration s'effectuera donc selon l'appréciation de la personne concernée et de sa tolérance à l'une ou l'autre forme galénique.

Aussi, les œstrogènes, quelle que soit la voie d'administration, sont susceptibles d'interagir avec les inducteurs enzymatiques des cytochromes P 450 (CYP 450) tels que le CYP1A2 et le CYP3A4. Parmi les interactions médicamenteuses possibles pourront être citées celles avec les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine), certains anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz), certains antiviraux (ritonavir, nelfinavir) mais également le millepertuis. La prise d'œstrogènes est contre-indiquée en cas de cancer du sein connu, suspecté ou d'antécédents, de cancers hormono-dépendants,

d'accidents thrombo-emboliques récents ou d'antécédents (thrombose, embolie, AVC), d'insuffisance hépatique, d'hémorragie génitale non diagnostiquée et de porphyrie.

a) *Voie transdermique*

De par leurs propriétés chimiques, les œstrogènes sont capables de traverser la barrière cutanée afin d'avoir une action systémique.

Le principal avantage de cette voie d'administration est d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc les risques thrombo-emboliques (thromboses, accidents cardio-vasculaires, embolie pulmonaire, infarctus) associés à la prise d'œstrogènes par voie orale (14). Cette voie d'administration permet également d'obtenir des taux hormonaux plus stables au cours du temps, toujours en comparaison à la forme orale.

Malheureusement de très fortes variabilités d'absorption inter et intra-individuelle sont observées, pouvant conduire à des taux sanguins trop faibles et donc à une inefficacité thérapeutique (15).

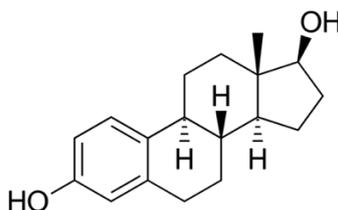


Figure 4: 17-β-estradiol

Deux spécialités à base d'œstradiol sont disponibles sous forme de gel en France : Estreva® et Oestrodose®.

Concernant la forme patchs, il existe deux spécialités d'estradiol commercialisées en France : Dermestril® et Estrapatch®. Deux autres spécialités ont récemment subi un arrêt de commercialisation : Vivelledot® fin 2021 et Oesclim® mi 2022.

Les formes transdermiques d'œstrogène contiennent de la 17-bêta-estradiol, un bio-équivalent de l'œstrogène naturelle.

Pour la forme gel, il est recommandé de faire une application sur une peau propre, saine, sèche, pauvre en poils et non irritée, au niveau de l'abdomen ou des cuisses, parfois 2 à 3 fois par jour. L'application du gel sur une petite zone comme le scrotum ou l'intérieur des poignets permet d'augmenter la concentration et donc l'efficacité du traitement. Ceci en raison de la différence de perméabilité de la peau et d'une vascularisation plus importante de ces zones, qui permettent une biodisponibilité plus importante avec une même quantité de produit.(16).

À cause de la grande variabilité d'absorption inter-individuelle, il est difficile de déterminer les posologies précises dans le cadre d'un traitement féminisant, mais elles se situent généralement entre 2mg et 6mg par jour. Pour cette raison, il est recommandé de débiter le traitement avec la posologie la plus faible, et d'augmenter progressivement cette dernière selon la tolérance au traitement et la réponse clinique.

Les patchs sont à appliquer sur des zones qui ne se plisseront pas dans la journée, comme par exemple au-dessus de la hanche, de la fesse, sur le haut de la cuisse ou en haut du dos, et sont à changer tous les 3 jours. Selon la marque et la réponse individuelle, le dosage moyen sera ici de 25 à 100µg/24h.

Ces produits ne doivent pas être appliqués sur les muqueuses ou les seins, induisant un risque accru de cancers. Enfin, il est recommandé d'éviter l'application sur les bras, afin de ne pas fausser les résultats des prises de sang.

Après instauration du traitement, une surveillance régulière des taux d'estradiol, de testostérone, de LH et de FSH devra être mise en place afin d'adapter au mieux la posologie. Comme expliqué précédemment, cette surveillance est primordiale en raison de la variabilité d'absorption et des réponses individuelles aux traitements.

Ces traitements exposent les patients à des effets indésirables fréquents tels que des tensions et douleurs mammaires, une modification du poids, des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales et des réactions au site d'application de type rash et prurit.

Tout comme pour les gels de testostérone dans les traitements masculinisants, il convient de laisser sécher le gel quelques minutes avant de s'habiller et de limiter les contacts étroits des zones d'applications avec d'autres personnes pour limiter le risque de transfert.

Les œstrogènes par voie transdermique sont tous remboursés à hauteur de 65% par la sécurité sociale. Leur prescription est ouverte à tou.te.s prescripteur.trice.s.

b) Voie orale

La voie orale n'est généralement pas utilisée en première intention en raison de son risque accru de troubles métaboliques et thrombo-emboliques, mais également par le nombre d'administrations nécessaires par jour afin de maintenir un taux d'œstrogènes satisfaisant, due à la demi-vie courte des spécialités existantes.

Cependant, chez les patient.e.s sans facteurs de risques, il est possible de recourir à cette voie lorsque cela est souhaité et/ou nécessaire.

Les effets indésirables de cette voie d'administration sont en partie identiques à ceux de la voie transdermique, tels que des céphalées, des tensions mammaires, une modification du poids, des troubles digestifs de type nausées et douleurs abdominales.

Comme mentionné précédemment, cette voie d'administration engendre également un risque accru d'atteinte hépatique, d'hypertension et d'accident thrombo-embolique veineux ou artériel. Pour ces derniers effets indésirables, il est important de connaître les différents facteurs de risque, à savoir : un âge élevé, une intervention chirurgicale importante, une immobilisation prolongée, un état d'obésité ($IMC > 30\text{kg/m}^2$), du tabagisme, des antécédents familiaux et certaines pathologies tel que le lupus érythémateux disséminé, l'insuffisance cardiaque ou encore certains cancers (17).

Il conviendra également d'informer les personnes sur les signes évocateurs d'une thrombose veineuse, comme le gonflement douloureux d'une jambe, associé à une rougeur prononcée (18), ainsi que les signes évocateurs d'une embolie pulmonaire, à savoir une douleur thoracique unilatérale soudaine associée à une dyspnée avec des respirations rapides et courtes, parfois accompagnée de crachats de sang (17).

La première spécialité à évoquer ici est Provames®, composé d'estradiol micronisé. Ce traitement s'administre généralement à raison de 2mg par jour. Dans le cadre d'un traitement de transition, les dosages peuvent cependant être plus élevés et atteindre les 6mg dans certains cas.

Provames® est remboursé à hauteur de 65% par la sécurité sociale et la prescription est ouverte à tou.te.s prescripteur.trice.s.

Deux autres spécialités à base de bio-identiques étaient auparavant commercialisées en France : Progynova®, à base de valérate d'estradiol, retiré du marché en février 2022, et Estrofem®, à base d'hémihydrate d'estradiol, retiré du marché en octobre 2022.

Diane 35®, pilule oestro-progestative utilisée aujourd'hui dans le traitement de l'acné hormonale de la femme cisgenre, est parfois utilisée dans le cadre d'un traitement féminisant. Composée d'éthinylestradiol, un œstrogène de synthèse, et d'acétate de cyprotérone, elle entraîne une réduction plus rapide du taux de testostérone et entraîne un développement plus rapide des caractères secondaires féminins par rapport aux bio-identiques.

Le profil d'effets indésirables de Diane 35® est similaire à celui de Provames® à l'exception d'un risque accru de survenue de méningiome lors d'une utilisation prolongée, en raison de la

présence d'acétate de Cyprotérone (ACP). Ce point sera détaillé dans la suite du développement.

Diane 35® est susceptible d'interagir avec les mêmes molécules que les œstrogènes bio-identiques, à savoir les inducteurs enzymatiques du CYP 450.

Aux contre-indications des œstrogènes listées précédemment, s'ajoutent l'association au millepertuis, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, la présence de facteurs de risques de thrombose (diabète avec symptômes vasculaires, HTA sévère, dyslipoprotéinémie sévère), la prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose (résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III ou en protéine C ou S, hyperhomocystéinémie, anticorps anti-phospholipides), les antécédents de migraines avec signes neurologiques focalisés, la présence d'un méningiome ou d'antécédent.

L'utilisation de Diane 35® dans le cadre d'un traitement de transition reste très controversée.

Une autre solution consiste à laisser fondre les comprimés d'œstrogènes sous la langue. L'administration sublingual, permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique, augmenterait l'efficacité du traitement tout en réduisant les risques thromboemboliques. Cependant, elle modifie la cinétique d'absorption des œstrogènes, provoquant des pics d'absorption, une concentration maximale plus rapide, mais également une élimination plus rapide avec une demi-vie apparente plus courte que lors de l'administration per os. C'est pourquoi cette méthode nécessite souvent d'augmenter le nombre de prises par jour pour maintenir un taux satisfaisant tout au long de la journée (19,20).

c) Voie injectable

Neofollin® et Gynodian Depot® sont des formes injectables d'estradiol sous forme de valérate d'estradiol, respectivement seul ou en association avec de la prasterone. Elles sont utilisables en intramusculaire ou en sous-cutané, selon la tolérance individuelle. Bien que la prescription d'œstrogènes injectables ne soit pas à proprement parler illégale en France, il n'est plus possible pour les pharmacies d'en commander depuis 2020.

Ces deux spécialités restent toutefois encore largement utilisées dans les parcours alternatifs car elles garantissent des taux élevés et stables d'estrogène sans trop de difficulté. Elles présentent également un moindre risque thrombo-embolique et sont assez peu coûteuses. (21)

Des collectifs mettent en place des aides pour les personnes trans-féminines souhaitant utiliser cette méthode (aussi bien pour se procurer que pour s'administrer le produit) : le FLIRT (Front de libération intersectionnel radical transfem) et le STRIP (Syndicat trans des injecteur.ices précarisé.e.s).

B. Anti-androgènes et progestatifs

Lors de la mise en place d'un traitement hormonal féminisant, la prise d'œstrogènes est parfois associée à un blocage de la testostérone, afin de s'assurer une efficacité optimale du traitement. Cette association est faite en particulier lorsque le traitement par œstrogènes n'est pas suffisant pour réduire les effets du profil hormonal masculin. Ce blocage peut être effectué à l'aide de différentes classes médicamenteuses qui seront détaillées ci-dessous. Les traitements anti-androgènes sont généralement à poursuivre jusqu'à orchidectomie ou vaginoplastie, si de telles opérations sont souhaitées.

a) Bloqueurs des récepteurs androgéniques

- Le bicalutamide

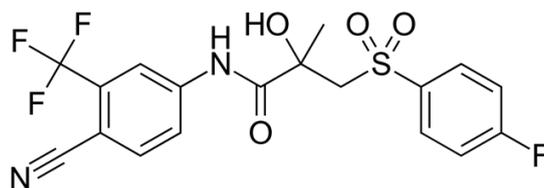


Figure 5: Bicalutamide

Le bicalutamide (Casodex®) est un anti-androgène non stéroïdien spécifique des récepteurs androgéniques. Il exerce son action par compétition de fixation avec la testostérone sur les récepteurs aux androgènes. Autrement dit, il bloque l'effet de la testostérone sans diminuer son taux dans le sang.

Le bicalutamide s'administre à raison d'un comprimé de 50mg par jour.

Cette posologie est renseignée à titre indicatif puisqu'une adaptation individuelle est nécessaire selon la tolérance et la réponse clinique.

Parmi les effets indésirables fréquents de cette classe figurent une anémie, une hématurie, des vertiges, une asthénie, des bouffées de chaleur, une baisse de la libido, des troubles digestifs, une prise de poids, un risque d'hyperglycémie, des troubles de l'humeur et une perturbation du bilan hépatique.

Il s'agit d'une classe pharmaceutique avec peu d'interactions médicamenteuses, qui possède un faible effet inhibiteur du CYP3A4. Il existe cependant une augmentation de l'intervalle QT, qui nécessite d'évaluer la balance bénéfique/risque en cas d'association à un autre médicament torsadogène ou en cas d'antécédent ou de facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT.

Le bicalutamide est contre-indiqué en association avec la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (médicaments non commercialisés en France) ou en cas d'antécédent d'hépatotoxicité induite par bicalutamide.

Par ailleurs, en raison de cette possible hépatotoxicité, une surveillance régulièrement des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et gamma-GT) sera effectuée.

Le bicalutamide à l'avantage d'être remboursé à 100% au titre de l'ALD et par la plupart des mutuelles.

Il est considéré comme un des meilleurs anti-androgéniques par la communauté transgenre. Le flutamide (Eulexine®), autre molécule de cette classe pharmaceutique, était auparavant utilisé. Il a été retiré du marché en 2019 en raison de son hépatotoxicité trop importante.

- La spironolactone

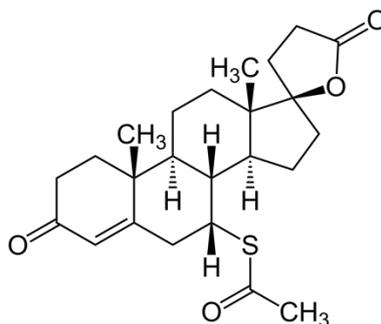


Figure 6 : Spironolactone

La spironolactone (Aldactone®) est un diurétique épargneur potassique, antagoniste de l'aldostérone. Au cours de certaines études, des effets anti-androgènes ont été mis en évidence par blocage des récepteurs aux androgènes ainsi que par inhibition de la 5-alpha-réductase, enzyme impliquée dans le métabolisme de la testostérone (22).

Lorsqu'elle est prise dans le cadre d'une transition médicamenteuse, les effets indésirables de la spironolactone sont des effets propres au mécanisme d'action du médicament. Autrement

dit, les effets diurétiques qui peuvent être contraignants à gérer au quotidien, ainsi que le risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie qui nécessiteront une surveillance biologique régulière.

L'association de la spironolactone avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie est à éviter. Il conviendra donc, lorsque cela est possible, de ne pas l'associer aux sels de potassium, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus.

La spironolactone est contre-indiquée en association avec un autre diurétique épargneur potassique ou avec le mitotane, chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer de la glande surrénale.

La prise de spironolactone est également contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de maladie d'Addison ou d'hyperkaliémie.

Elle est fortement déconseillée chez les patient.e.s cirrhotiques ou susceptibles de présenter une acidose.

La spironolactone est remboursée à 65% par la sécurité sociale.

Son utilisation dans le cadre d'une transition médicamenteuse est modérée, d'une part en raison de l'effet diurétique contraignant, d'autre part pour son effet de féminisation limité chez certaines personnes.

En effet, une étude publiée par Burinkul S. et col. en juillet 2021 démontre qu'après 12 semaines de traitement de transition féminisant, la diminution du taux de testostérone chez les femmes traitées par acétate de cyprotérone (moins 558,0 ng/dL en moyenne) était significativement plus importante que chez les femmes traitées par spironolactone (moins 226,2 ng/dL en moyenne). La proportion de femmes transgenres ayant atteint les taux de testostérone normalement retrouvés chez la femme cisgenre (<50 ng/dL) était alors de 90% chez celles sous acétate de cyprotérone, contre à peine 19% chez celles sous spironolactone (23).

b) Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

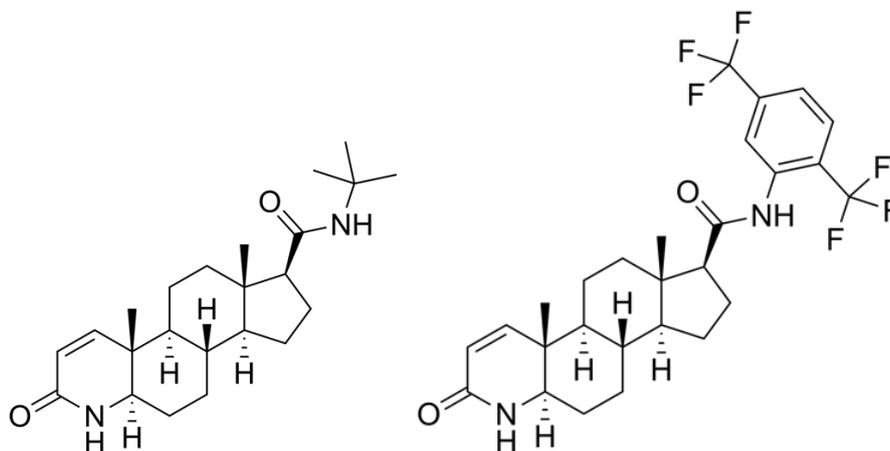


Figure 7: Finastéride (à gauche) et Dutastéride (à droite)

La 5-alpha-réductase est une enzyme impliquée dans le métabolisme de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), sa forme active. Le finastéride (Chibro-Proscar®) et le dutastéride (Avodart®) sont des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, initialement utilisés dans le traitement de l'alopecie androgénique ou dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Ils exercent leur action en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5-alpha-réductase.

Leur intérêt en tant que traitement de transition se retrouve uniquement chez les patient.e.s présentant un taux de DHT élevé malgré une baisse du taux de testostérone, puisqu'ils n'influent pas sur les taux sériques en testostérone.

Dans cette indication, le finastéride s'administre à raison de 0,25mg à 2mg par jour, le dutastéride à raison de 5mg par jour.

Bien que peu fréquents, les effets indésirables de ces médicaments sont importants à évoquer. Des cas de troubles de libido, de troubles de l'humeur, de dépression et d'idées suicidaires ont été mis en évidence lors d'un traitement par inhibiteur de 5-alpha-réductase. Ces effets indésirables, potentiellement graves, peuvent être irréversibles à l'arrêt du traitement. Ces effets sont regroupés sous le terme de syndrome post-finastéride. Il est donc important de transmettre une information éclairée aux patient.e.s avant d'entreprendre un traitement par ces spécialités.

L'association AVFIN (Aide aux Victimes du Finastéride) recueille et diffuse des informations auprès des personnes victimes de ces effets indésirables, mais aussi de leurs familles et des professionnels de santé. Leur site internet regroupe un grand nombre de ressources, publications scientifiques et témoignages relatifs à ce sujet.

L'ASNM a par ailleurs adressé un courrier à destination des professionnel.le.s de santé susceptibles de prescrire ou délivrer ces spécialités, afin de les sensibiliser et de favoriser l'échange avec les patient.e.s et l'évaluation de la balance bénéfique-risque de leur utilisation. (24)

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été mise en évidence avec ces spécialités.

Le finastéride est contre-indiqué en association avec un autre médicament de la même classe thérapeutique. Le dutastéride est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Ces spécialités sont remboursées à hauteur de 30% par la sécurité sociale.

c) Analogues à la GnRH

Les analogues de la GnRH, aussi connus sous le nom de bloqueurs de pubertés car utilisés chez les adolescent.e.s transgenres pour retarder la puberté, sont également utilisés dans le cadre de la transition féminisante. Ils font d'ailleurs partie des meilleurs anti-androgènes possibles pour un traitement de transition.

Les analogues de GnRH sont également utilisés dans la prise en charge de l'endométriose, du cancer de la prostate.

Il existe deux types d'analogues : les agonistes et les antagonistes.

La triptoréline (Decapeptyl LP®) (Figure 8), la goséréline (Zoladex®) (Figure 9) et la leuproréline (Enantone LP®) (Figure 10) sont des agonistes à la GnRH. Ils viennent surcharger les récepteurs à la GnRH, entraînant par la même occasion une surproduction de LH, de FSH et d'hormones sexuelles. Se produit alors un pic de production de testostérone (dit flare-up), une disparition de sa production pulsatile naturelle et, à terme, un arrêt de production de LH, de FSH et d'hormones sexuelles par mécanisme de rétrocontrôle.

Le buséréline (Suprefact®), également agoniste à la GnRH, est aujourd'hui retiré du marché.

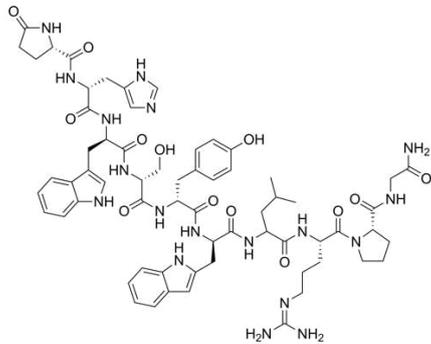


Figure 8: Triptoréline

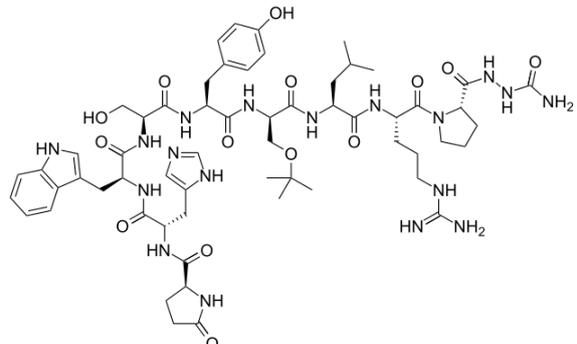


Figure 9: Goséréline

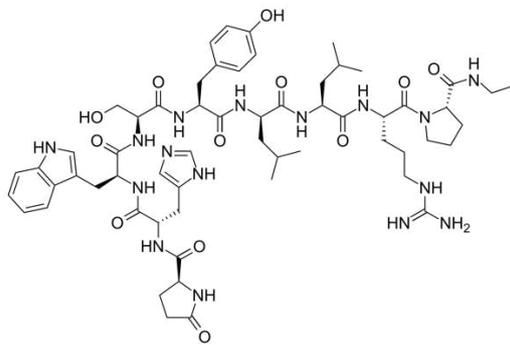


Figure 10: Leuproréline

Inversement, le dégarelix (Firmagon®) (Figure 11) est un antagoniste à la GnRH. Il vient se fixer de manière compétitive sur les récepteurs à la GnRH pour les bloquer et ainsi inhiber la production de toutes les hormones sous le contrôle de la GnRH.

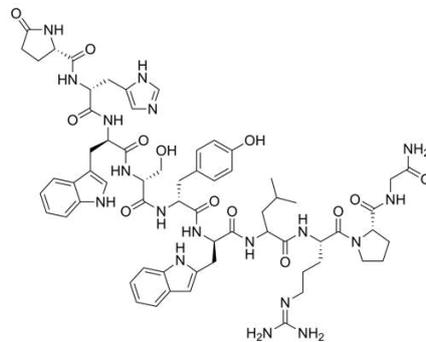


Figure 11: Dégarelix

Les analogues de la GnRH possèdent un profil pharmacologique similaire.

Les principaux effets indésirables de cette classe thérapeutique sont des troubles de la libido, de l'humeur et du sommeil, un risque de dépression, des vertiges, des céphalées, des bouffées de chaleur, des crampes musculaires, une hyperhidrose, de l'acné, une prise de poids, une réaction au point d'injection et de possibles troubles digestifs.

Comme certains autres traitements anti-androgéniques, les analogues de GnRH peuvent allonger le QT, nécessitant une évaluation de la balance bénéfique-risque en cas d'association à un autre médicament torsadogène.

Les analogues de la GnRH sont des médicaments assez coûteux mais ont l'avantage d'être remboursés à hauteur de 65% ou de 100% par la sécurité sociale.

Les principales différences entre ces spécialités se retrouvent au niveau du schéma d'administration et de reconstitution.

Le decapeptyl LP® est une suspension contenant de la triptoréine, qui s'administre à raison d'une injection, intramusculaire ou sous-cutanée, de 3mg par mois ou de 11,25mg tous les 3 mois, et se présente sous forme de flacon de poudre à reconstituer.

Le solvant présent dans l'ampoule doit être prélevé en totalité à l'aide de l'aiguille de 38mm dépourvue de système de sécurité, préalablement fixée sur la seringue. Il est ensuite nécessaire de retirer le capuchon en plastique du flacon, d'y enfoncer la seringue et d'injecter lentement le solvant afin, si possible, de rincer les parois du flacon. Il faut ensuite remonter l'aiguille au-dessus du niveau du liquide sans la sortir du flacon, afin d'homogénéiser la suspension en agitant légèrement le tout. Une fois la préparation homogénéisée, il faut prélever la totalité du solvant dans la seringue, sans retourner le flacon, puis retirer l'aiguille de ce dernier.

Il est ensuite nécessaire de choisir l'aiguille adéquate en fonction du type d'injection prévu et de la fixer sur la seringue à la place de l'aiguille utilisée pour la reconstitution. L'aiguille de 38mm sera choisie pour réaliser une injection intra-musculaire (IM) dans le muscle fessier, l'aiguille de 25mm afin de réaliser une injection sous-cutanée (SC) au niveau de l'abdomen ou de la cuisse.

Après avoir retiré le capuchon de protection, procéder à la désinfection de la zone puis à l'injection. L'angle par rapport à la peau avec lequel effectuer l'injection dépendra du type d'injection à réaliser : 90° pour une injection IM, 45° avec une injection SC tout en effectuant un pli cutané.

Une fois l'injection réalisée, repositionner le capuchon sur l'aiguille et éliminer le matériel et toute suspension non utilisée de manière adéquate selon la réglementation.

Le Zoladex® est un implant contenant de l'acétate de goséréline, qui sera placé en sous-cutané dans la paroi abdominale, en dessous du nombril, tous les 3 mois.

Avant toute manipulation, il convient de vérifier la présence de l'implant dans la seringue, puis de retirer la barrette de sécurité bloquant le piston ainsi que le capuchon de l'aiguille.

Après avoir désinfecter la peau, il est nécessaire d'effectuer un pli cutané en pinçant la peau, et d'injecter l'implant avec un angle de 45°. Il faut enfoncer l'aiguille jusqu'à ce que le manchon de protection soit en contact avec la peau, puis appuyer sur le piston jusqu'à entendre un clic sonore, ce qui expulsera l'implant et déclenchera la rétractation du manchon de protection qui viendra se positionner automatiquement sur l'aiguille lors du retrait de la peau. Tout le matériel est ensuite à éliminer en respectant la réglementation adéquate.

L'Enantone® est une suspension contenant de la leuproréline, qui s'administre également par injection intramusculaire ou sous-cutanée, au niveau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse, à raison d'une injection tous les 3 mois.

Il se présente sous forme de seringue dont la reconstitution est réservée aux professionnels de santé familiarisés avec cette procédure.

L'aiguille est à tenir verticalement durant toute la phase de reconstitution. Il faut visser le piston sur la seringue et attacher l'aiguille de l'autre côté. Il est ensuite nécessaire d'appuyer sur le piston pour libérer le solvant jusqu'à ce que le joint atteigne la ligne bleu au milieu de la seringue. Il faut ensuite homogénéiser la suspension en tapant légèrement la seringue contre la paume de la main. Après avoir désinfecté la peau et retiré le capuchon de l'aiguille, injecter en orientant la seringue de façon à ce que la marque ronde sur le dispositif de sécurité soit vers la personne effectuant le geste. De nouveau, l'injection sous-cutanée doit se faire en pinçant la peau et en se positionnant à un angle de 45°. Une fois l'injection effectuée, pousser le capuchon de protection sur l'aiguille et éliminer le matériel selon la réglementation en vigueur.

Enfin, le Firmagon® est une spécialité contenant de l'acétate de dégarélix à raison de 20mg/mL après reconstitution. Il s'administre en injection sous-cutanée mensuelle, dans la région abdominale, sur une zone non exposée à la pression. Il convient donc d'injecter au niveau de la ceinture abdominale ou au niveau des côtes. Il se présente sous forme d'un flacon de poudre à reconstituer.

Après avoir retiré l'emballage de protection sur le flacon, il faut y fixer l'adaptateur jusqu'à percer le bouchon du flacon, puis de fixer le piston sur la seringue, qu'on viendra visser sur l'adaptateur. Ensuite, en tenant la seringue au-dessus du flacon, il est nécessaire de transférer la totalité du solvant présent dans la seringue. Tout en laissant la seringue en place, il faut homogénéiser la suspension sans pour autant secouer le flacon, afin d'éviter au maximum la formation de bulles d'air. Il conviendra ensuite de retourner l'ensemble flacon/seringue, afin de prélever le contenu jusqu'à remplir la seringue jusqu'au marquage. Celui-ci correspond à un volume de 4mL pour le Firmagon® dosé à 80mg et à un volume de 3mL pour celui dosé à 120mg. Une fois le volume prélevé, dévisser la seringue du flacon, fixer l'aiguille, et injecter après avoir désinfecté la zone choisie. L'injection s'effectue à un angle de 45°, en effectuant un pli cutané. L'ensemble du matériel est ensuite à éliminer selon les recommandations en vigueur.

d) Progestatifs

Les progestatifs permettent une diminution de production d'hormones sexuelles et possèdent un effet anti-androgénique. Ils fonctionnent sur le principe du rétrocontrôle négatif : l'apport de progestatif, vu comme un excès d'hormones sexuelles, envoie un signal inhibiteur à l'hypothalamus, bloquant ainsi la production de GnRH, et par conséquent bloquant la production de LH et FSH et donc à terme celle de testostérone.

Deux types de progestatifs sont aujourd'hui sur le marché : la progestérone, bio-identique également appelée progestérone naturelle micronisée, et les progestatifs de synthèse.

- La progestérone

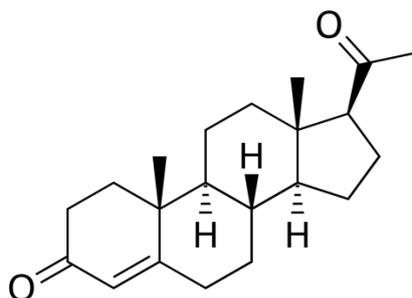


Figure 12: Progestérone

Elle peut être administrée par voie orale, vaginale, rectale ou en transcutanée.

Commercialisée sous le nom Utrogestan®, lorsqu'elle est administrée par voie orale et vaginale (ou ici rectale), sa posologie est généralement de 200 mg par jour lors de la prise en charge d'une transition médicamenteuse.

Dans ce cas, les principaux effets indésirables de la progestérone sont les risques de somnolence et de vertige dans les heures qui suivent l'administration. L'utilisation de la voie rectale permettrait de limiter voire supprimer ces effets indésirables.

Aucune interaction médicamenteuse n'est renseignée concernant la progestérone, elle est cependant contre-indiquée en cas d'altération grave de la fonction hépatique.

L'Utrogestan® est remboursée à hauteur de 65% par la sécurité sociale.

La progestérone est également disponible sous forme de gel transdermique, commercialisé sous le nom de Progestogel®. De part un dosage plus faible, cette spécialité est utilisée, dans le cadre d'une transition médicamenteuse, en application locale sur les seins en cas de douleurs mammaires, mais également afin de corriger un développement mammaire en cône, appelé développement tubéreux. Il s'agit d'une anomalie morphologique perturbant

la croissance de la poitrine en raison de la présence d'un tissu mammaire anormal, généralement lié à des anomalies de la glande mammaire, possédant des accroches au niveau du muscle pectoral et de la peau, empêchant son expansion (25).

Le Progestogel® s'applique quotidiennement, généralement à raison de 2,5g (une mesure de l'applicateur) sur chaque sein. Le gel est à appliquer sur toute la surface des deux seins, sur une peau propre, sèche et saine. Il est important de bien se laver les mains après application. En raison de sa forte teneur en alcool, le gel peut provoquer une sensation de brûlure si la peau est endommagée ou irritée.

On note peu d'effets indésirables avec cette spécialité, si ce n'est une possible réaction cutanée locale.

L'effet du progestatif peut être diminué en cas de traitement concomitant avec un médicament inducteur enzymatique.

Le Progestogel® est contre-indiqué en cas de cancer hormono-dépendant ou d'antécédent.

Le Progestogel® est disponible sans ordonnance, il est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 30%.

- Les progestatifs de synthèse

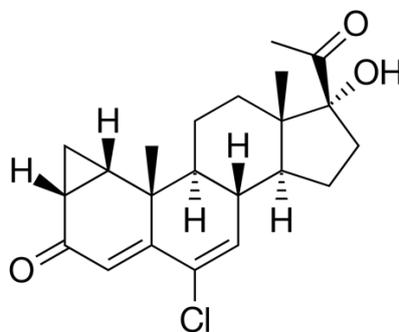


Figure 13: Acétate de cyprotérone (ACP)

Ils sont nombreux. Nous citerons par exemple l'Androcur® (acétate de cyprotérone), le Duphaston® (dydrogestérone), le Lutéran® (dont les dosages à 5 et 10mg ont respectivement été supprimés en avril 2021 et janvier 2022, mais dont les génériques à base d'acétate de chlormadinone sont toujours commercialisés), le Lutényl® (nomégestrol), le Colprone® (médrogestone), mais aussi le Megace® (acétate de mégégestrol) ou encore l'Activelle® (noréthistérone).

Ces progestatifs de synthèses possèdent un profil pharmacologique assez similaire. Nous développerons donc uniquement l'Androcur® dans cette partie.

L'Androcur®, composé d'acétate de cyprotérone dosé à 50mg, exerce son action par inhibition compétitive de fixation de la DHT sur ses récepteurs, participant ainsi de la même manière que l'Utrogestan® au rétrocontrôle négatif sur la production de LH, FSH et testostérone.

La principale différence entre la progestérone et les progestatifs de synthèse réside dans leur efficacité et leur tolérance. En effet, les progestatifs de synthèse sont considérés comme plus efficaces que la progestérone mais exposent à un certain nombre d'effets indésirables parmi lesquels peuvent être cités perturbations de l'humeur et dépression, perturbations de la libido, variations de poids, risques thrombo-emboliques, hépatotoxicité, ostéoporose et céphalées. L'acétate de cyprotérone expose également à un risque, rare mais grave, de survenue de méningiome. Cette notion sera détaillée plus tard dans le développement de cette thèse.

L'Androcur® est majoritairement métabolisé en 15 β -hydroxyacétate de cyprotérone via le CYP3A4, il existe donc une interaction médicamenteuse avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatique de ce cytochrome listés précédemment.

Un certain nombre de contre-indications au traitement par l'Androcur® existent, à savoir : affection hépatique sévère, tuberculose et maladies cachectisantes, accidents thrombo-emboliques ou antécédents, dépression chronique sévère, anémie à hématie falciforme, méningiome ou antécédent.

Les progestatifs oraux sont des médicaments peu coûteux, en partie remboursés par la sécurité sociale (à hauteur de 65% pour l'Utrogestan® et de 30% pour l'Androcur®, par exemple) et dont la prescription est ouverte à tous prescripteurs.

Tableau 2: Récapitulatif des principaux traitements féminisants disponibles en France

Princeps® (DCI)	Mécanisme d'action et Modalités d'administration	Principaux effets indésirables	Interactions et Contre-indications	Prescription et Remboursement
Estreva® Oestrodose® Dermestril® Estrapatch® (estradiol)	Œstrogènes transdermiques en gel (application quotidienne) ou en patch (à changer 1 à 2 fois par semaine)	Réaction locale, tensions mammaires, modifications du poids	IMed : inducteurs du CYP 3A4 CI : cancer du sein, cancer hormono-dépendant ou antécédents, accident thrombo-embolique récent ou antécédents, insuffisance hépatique, hémorragie génitale non diagnostiquée, porphyrie	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 65%
Provames® (estradiol)	Œstrogènes per os, 1 à plusieurs comprimés par jour	Risques thrombo-emboliques, tensions mammaires, modifications du poids, céphalées, hépatotoxicité	IMed : médicaments torsadogènes CI : antécédents d'hépatotoxicité au Bicalutamide	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 100%
Casodex® (bicalutamide)	Anti-androgène per os non stéroïdien, compétition de fixation sur les récepteurs à la testostérone	Bouffées de chaleur, baisse de libido, anémie, hématurie, prise de poids, troubles de l'humeur, hépatotoxicité	IMed : médicaments hyperkaliémiants CI : insuffisance rénale ou hépatique, maladie d'Addison, hyperkaliémie, autre diurétique épargneur potassique	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 65%
Aldactone® (spironolactone)	Diurétique per os, épargneur potassique avec effet anti-androgénique par inhibition de la 5-alpha-réductase	Effets indésirables propres à la classe pharmaceutique : effet diurétique, hyperkaliémie	CI : insuffisance hépatique, autre médicament de la même classe pharmaceutique	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 30%
Chibro-Proscar® (finastéride)	Anti-androgéniques inhibiteur de la 5-alpha-réductase	Troubles de la libido et de l'humeur, dépressions et idées suicidaires		

Decapeptyl® (triptoréline) Zoladex® (goséréline) Enantone® (leuproréline) Firmagon® (dégarelix)	Analogues de la GnRH injectables, anti-androgéniques par inhibition de production des hormones sexuelles	Troubles de la libido, de l'humeur et du sommeil, risque de dépression, bouffées de chaleur, vertiges, crampes, hyperhidrose, acné, prise de poids, réaction au point d'injection	IMed : médicaments torsadogènes	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 65% ou 100% selon la spécialité
Utrogestan® (progestérone)	Progestatif bio-identique per os ou par voie rectale	Somnolence et vertige (lorsque per os)	IMed : inducteurs du CYP 3A4 CI : insuffisance hépatique	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 65%
Progestogel® (progestérone)	Progestatif bio-identique transdermique en application quotidienne	Irritation locale	IMed : inducteurs du CYP 3A4 CI : cancer hormono-dépendant ou antécédent	Disponible sans ordonnance Remboursé à 30%
Androcur® (cyprotérone) Duphaston® (dydrogestérone) Lutéran® (chlormadinone) Lutényl® (nomegestrol)	Progestatif de synthèse, per os	Perturbation de l'humeur, dépression, perturbation de la libido, modification du poids, risques thrombo-emboliques, hépatotoxicité, risque de méningiome	IMed : inducteurs du CYP 3A4 CI : insuffisance hépatique, tuberculose, accident thrombo-embolique ou antécédent, dépression chronique sévère, anémie à hématie falciforme, méningiome ou antécédent	Prescription par tous prescripteurs Remboursé à 30%

Les traitements listés précédemment correspondent donc à ceux que nous sommes amenés à retrouver le plus souvent dans un traitement de transition. Cependant, il arrive que ces traitements soient difficilement accessibles aux personnes transgenres. Grâce à un questionnaire, nous avons tenté, entre autres, d'identifier les raisons de ce manque d'accessibilité.

II. Réalités des parcours de transition / questionnaire

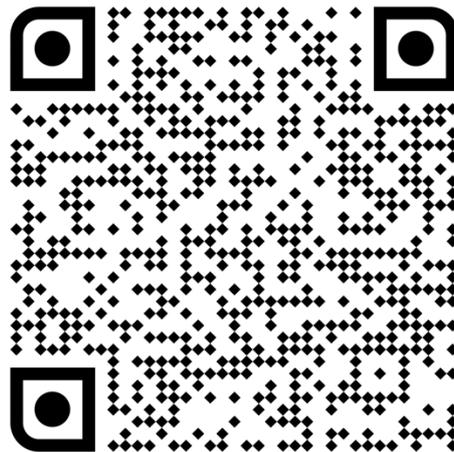
1) Introduction au questionnaire

Lors de mes recherches concernant les différentes spécialités utilisées dans le cadre de la transition de genre, un certain nombre de ressources réalisées par la communauté trans m'ont été d'une grande aide.

J'ai également été confronté à bon nombre de témoignages de personnes transgenres, concernant les difficultés qu'elles ont rencontrées ou rencontrent toujours en rapport avec leur processus de transition. Il me tenait à cœur d'essayer de mettre en lumière ces difficultés, afin de les comprendre et d'amorcer une réflexion sur la manière de les réduire, à défaut de les faire disparaître.

Pour se faire, et avec l'aide précieuse des membres de l'association Fransgenre, un questionnaire à destination des personnes transgenres a été élaboré. Ce questionnaire anonyme, composé d'une vingtaine de questions, s'intéressait principalement aux expériences vécues par les personnes transgenres depuis la mise en place de leur transition médicamenteuse. Ce questionnaire s'intéressait également, dans un second temps, à la réalité de leur suivi médical actuel. Le questionnaire était construit de manière à afficher de nouvelles questions en fonction des réponses fournies aux questions précédentes. Aucune question n'était obligatoire afin d'achever le questionnaire.

Le questionnaire, élaboré sur LimeSurvey®, est disponible en scannant le QR Code ci-dessous ou en annexe de ce travail de thèse :



Ce questionnaire a fait l'objet d'une déclaration préalable de diffusion auprès du délégué de la protection des données (DPO) de l'Université de Lille.

2) Les participant.e.s

Le questionnaire a été diffusé du 27 novembre 2023 au 26 décembre 2023, sur le serveur Discord® de l'association Fransgenre, ainsi que partagé sur les réseaux sociaux. Au total, 445 personnes ont participé au questionnaire et 319 personnes y ont répondu entièrement dont 177 hommes transgenres, 71 femmes transgenres et 71 personnes transgenres non binaires (c'est-à-dire ne s'identifiant ni en tant qu'homme ni en tant que femme) (Figure 14).

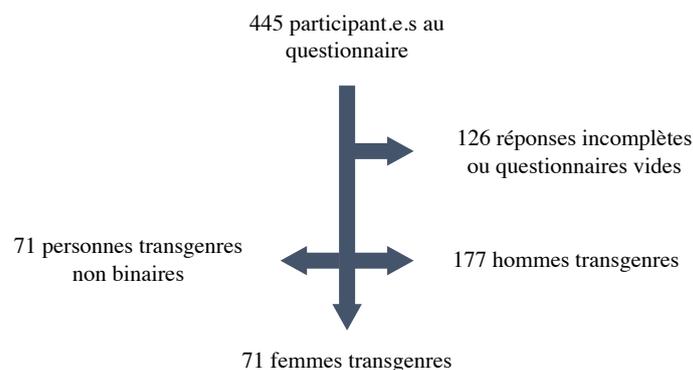


Figure 14: Articulation des différentes réponses au questionnaire

Ces 319 personnes sont réparties en 177 hommes transgenres dont 149 qui suivent un traitement hormonal, 71 femmes transgenres dont 66 qui suivent traitement hormonal et 71 personnes transgenres non binaires dont 44 qui suivent traitement hormonal (39 masculinisant et 5 féminisant).

Au sein de ce questionnaire, 187 personnes prennent actuellement un traitement dit masculinisant et 72 personnes prennent actuellement un traitement dit féminisant. (Une personne s'identifiant comme un homme transgenre a déclaré prendre un traitement hormonal féminisant).

Dans la suite de l'analyse des réponses au questionnaire, et dans un souci de faisabilité lié à LimeSurvey®, la dénomination « femme transgenre » englobera toutes personnes prenant un traitement hormonal féminisant (Figure 15).

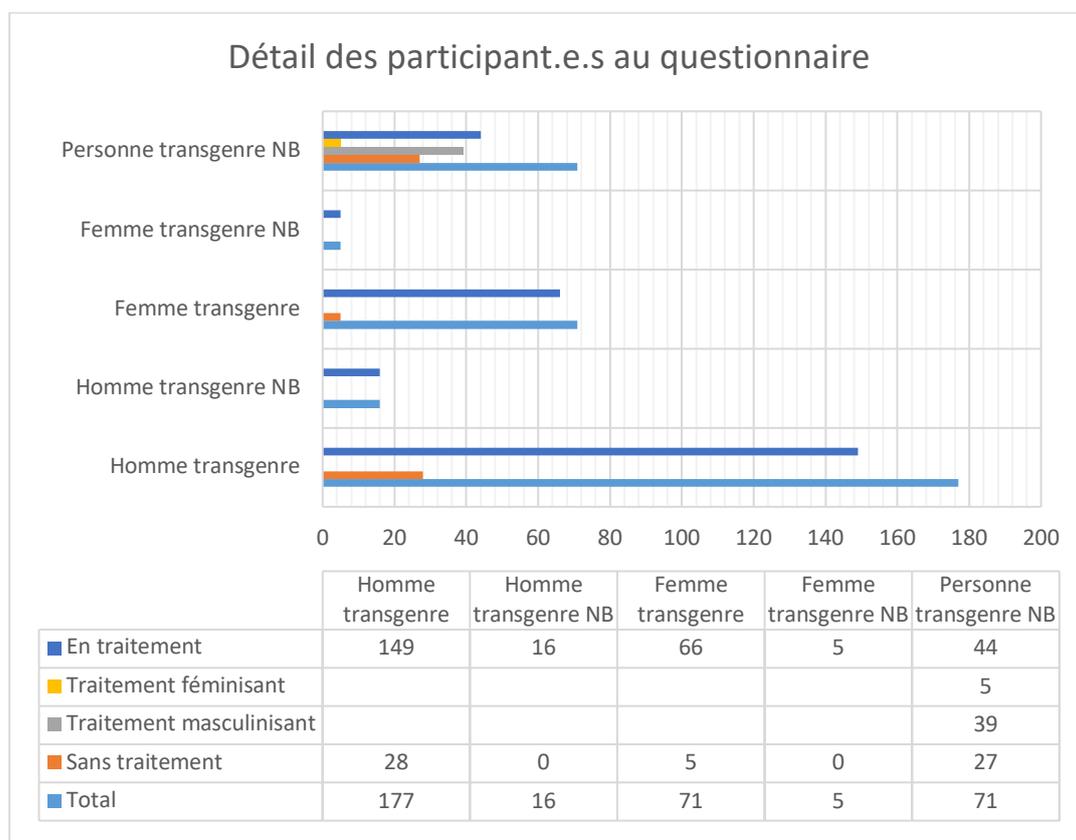


Figure 15: Détail des participant.e.s en fonction de leur genre et de la mise en place (ou non) d'un traitement de transition (NB = Non Binaire)

Dans l'analyse qui découlera des réponses obtenues, il faudra également garder à l'esprit que la proportion de personnes suivant un traitement dit masculinisant est donc plus importante que celle des personnes suivant un traitement féminisant, avec un ratio proche de 5/2

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la démographie des participant.e.s. Dans un souci d'anonymat, nous avons uniquement cherché à mettre en évidence le milieu de vie, rural ou urbain, des personnes interrogées. Comme illustré ci-dessous, 52 personnes vivent dans une agglomération de moins de 10 000 habitants, 55 dans une agglomération possédant entre 10 000 et 50 000 habitants, 25 dans une agglomération possédant entre 50 000 et 100 000 habitants et enfin 186 résidaient dans une agglomération de plus de 100 000 habitants. Une personne s'est abstenue de répondre à cette question (Figure 16).

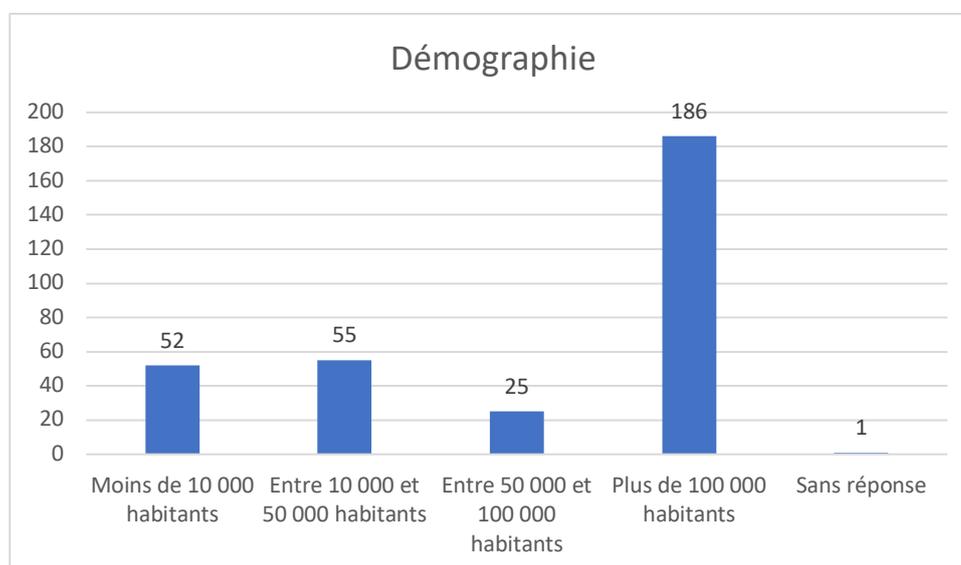


Figure 16: Démographie des participant.e.s

Nous pouvons donc constater que la majorité des personnes ayant répondu à ce questionnaire vivent donc dans une grande ville et ont vraisemblablement plus facilement accès aux soins que les autres participant.e.s (en termes de nombre de praticiens disponibles dans un périmètre restreint).

Cette notion sera d'ailleurs confirmée par la suite.

Le serveur Discord® de l'association étant un serveur national, les personnes ayant répondu au questionnaire ne résident pas uniquement dans les Hauts-de-France mais sur l'ensemble du territoire national.

3) Les personnes transgenres sans traitement de transition

Il semblait pertinent d'interroger les personnes qui ne suivent actuellement pas de traitement hormonal sur leur désir d'en débiter un. Parmi elles, 39 ont exprimé le souhait d'entreprendre une transition médicamenteuse, 10 ne souhaitent pas prendre d'hormones, 4 ne pouvaient pas le faire et 7 restaient indécises.

Pour cette partie, un champ d'expression libre avait été proposé aux participant.e.s afin qu'ils nous fassent part, s'ils le souhaitaient, de plus de précision sur leur réponse.

Parmi les 21 personnes n'ayant pas répondu « Oui » à la question de la prise de traitement afin d'effectuer une transition hormonale, 10 nous ont confié qu'il s'agissait d'un problème d'accès à un accompagnement médical par des professionnel.le.s de santé compétent.e.s, 10 nous ont répondu qu'il s'agissait d'autre chose et une personne s'est abstenue de répondre.

Lorsqu'il était demandé aux personnes qui souhaitaient débiter une transition médicamenteuse la manière dont elles pensaient débiter les hormones :

- 19 pensaient consulter un.e endocrinologue dont 7 femmes transgenres
- 6 pensaient consulter un.e médecin généraliste, dont 3 femmes transgenres
- 3 souhaitaient passer par le cadre associatif
- 5 ne savaient pas encore, dont 2 femmes transgenres

- 2 pensaient passer par un parcours alternatif sans suivi médical et confient éprouver une certaine défiance vis-à-vis du système de soins français, dont 1 femme transgenre
- 8 personnes n'ont pas répondu, dont 3 femmes transgenres

Ces réponses laissent donc apparaître que 71,8 %, soit environ les trois quart, des personnes interrogées souhaitant débuter une hormonothérapie ont conscience de l'importance d'un accompagnement dans leur démarche de transition médicamenteuse. Il est important de garder cette notion à l'esprit puisqu'un mauvais accueil d'une personne transgenre en questionnement sur une éventuelle transition médicamenteuse est la porte ouverte à l'exclusion du système de soins et à la mise en place d'un parcours alternatif.

4) Les personnes transgenres prenant un traitement de transition

La suites des questions étaient uniquement adressées aux personnes transgenres qui entreprennent actuellement une transition médicamenteuse.

Ici, nous avons souhaité évaluer combien de personnes, au sein des 259 personnes en transition médicamenteuse, étaient suivi par un/une/des professionnel.le.s de santé.

240 personnes, dont 64 femmes transgenres, ont affirmé être actuellement suivies dans le cadre de leur transition médicamenteuse. Parmi elles, une seule personne effectuait ce suivi à l'étranger.

Parmi les 19 personnes ayant répondu « Non » à cette question, 15 affirmaient que cette absence de suivi est causée par un problème d'accès à un accompagnement médical par des professionnel.le.s de santé compétent.e.s, 3 personnes ont répondu qu'il s'agissait d'autre chose et 1 personne n'a pas répondu.

Concernant les 240 personnes actuellement suivies dans le cadre de leur transition médicamenteuse, il était intéressant de se questionner sur l'intérêt qu'elles portaient à ce suivi (Figure 17).

- 91,5 % des personnes interrogées considéraient que ce suivi médical est effectivement important. Parmi les femmes transgenres interrogées, 75 % étaient de cet avis.
- 8,49 % des participant.e.s, dont 12,86 % des femmes transgenres interrogées, ne trouvaient pas ce suivi utile.
- 5,41 % des participant.e.s, dont 2,86 % des femmes transgenres interrogées, considéraient qu'un suivi était important mais qu'il ne leur était pas accessible.
- 6,18 % des participant.e.s, dont 7,14 % des femmes transgenres interrogées, trouvaient qu'un apprentissage était important en début de transition, notamment concernant l'utilisation des différentes spécialités ou les dosages à utiliser, mais qu'aucun suivi n'était ensuite nécessaire.
- Enfin, 1,16 % des participant.e.s, dont 1,42 % des femmes transgenre interrogées, considéraient qu'il serait suffisant d'avoir un.e professionnel.le de santé disponible pour répondre à leurs éventuelles questions, sans suivi plus approfondi.

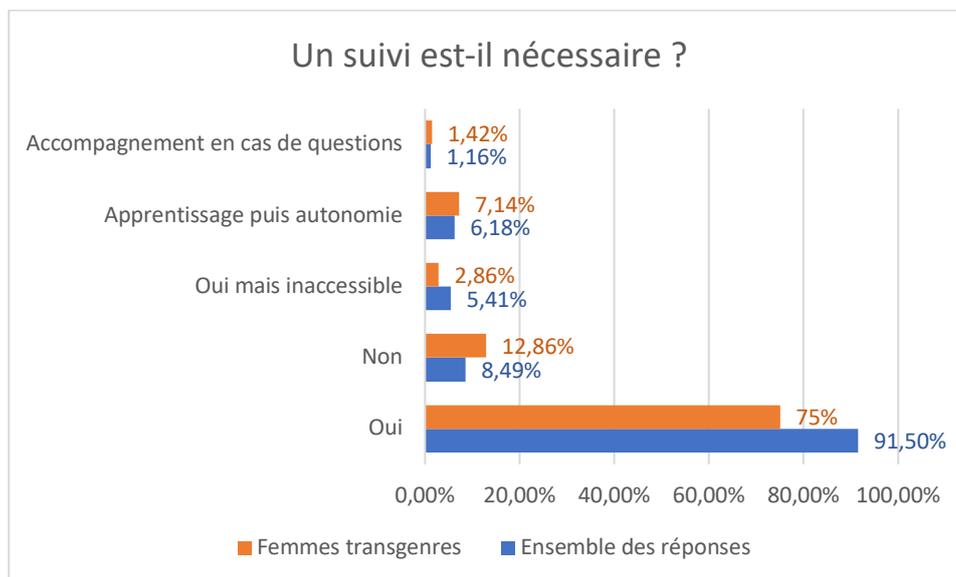


Figure 17: Opinion des femmes transgenres et de l'ensemble des participant.e.s sur la nécessité d'un suivi médical

Il semble donc qu'une grande majorité des personnes transgenres actuellement en traitement interrogées ont conscience de l'importance d'un accompagnement dans leur processus de transition médicamenteuse.

Il conviendra de préciser que les personnes ne considérant pas ce suivi nécessaire évoquent généralement un manque d'implication et/ou de connaissance de la part des professionnel.le.s rencontré.e.s, comme nous le verrons par la suite.

Il était ensuite demandé de détailler le type de suivi qui leur semblait important.

À cette question, 5 éléments ont été évoqués (Figure 18) :

- un contrôle du taux d'hormones par prises de sang régulières pour 77,99 % des participant.e.s, et 65,71 % des femmes transgenres ;
- un contrôle de la tolérance au traitement, avec surveillance et prise en charge des éventuels effets indésirables. Certains exemples ont même été cités comme la toxicité hépatique, les risques cardiovasculaires et thrombo-emboliques, les perturbations de la NFS, le diabète ou encore le risque de cancer du sein. Ces points de surveillance furent évoqués par 33,59 % des personnes interrogées et par 34,29 % des femmes transgenres ;
- un suivi de l'évolution de la transition, comprenant les étapes parcourues et celles à venir pour 9,65 % des participant.e.s et 11,43 % des femmes transgenres ;
- un suivi gynécologique pour 2,70 % des personnes interrogées et 2,86 % des femmes transgenres ;
- un suivi psychologique pour 4,63 % des participant.e.s et pour 8,57 % des femmes transgenres. Nous préciserons que chaque personne ayant évoqué ce suivi comme intéressant insistait sur le fait qu'il ne devait en aucun cas être imposé mais uniquement disponible en cas de besoin.

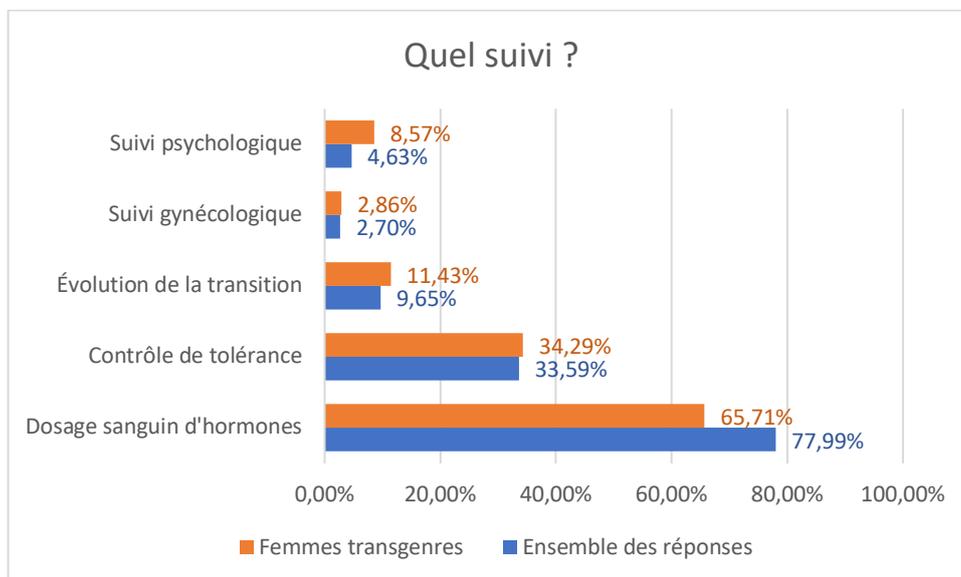


Figure 18: Types de suivis jugés nécessaires par les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s

Bien que les principaux points de surveillance nécessaires au bon suivi de la transition soient mentionnés, la proportion de personnes transgenre citant ces mêmes points de surveillance reste insuffisante. Il est notamment regrettable de constater que seulement 35% des personnes interrogées évoquent le contrôle de la tolérance au traitement (élément fondamental de tout traitement médicamenteux) et qu'à peine 3 % évoquent le suivi gynécologique (dont l'importance sera mentionnée plus tard dans le développement).

Ces résultats mettent en lumière l'intérêt d'un travail de communication accru sur les notions de suivi et des points de surveillances chez les personnes sous traitement hormonal pour une transition médicamenteuse. En effet, il semble nécessaire d'améliorer la sensibilisation de cette population sur l'importance d'un tel suivi. Cette communication devrait être réalisée afin d'amener la proportion de personnes transgenres qui considèrent ce suivi inutile à prendre conscience de l'importance de ce dernier. Enfin, ce travail aurait également pour but d'accroître le pourcentage de personnes citant les principaux paramètres de surveillance afin de tendre vers les 100 %.

Dans ce travail de communication, le/la pharmacien.ne d'officine, en tant que spécialiste du médicament et professionnel.le de santé de proximité, ainsi que l'ensemble de l'équipe officinale, sont des acteur.rice.s de choix pour transmettre les messages clés et participer activement à cette sensibilisation.

Il était ensuite nécessaire de s'interroger sur les difficultés que peuvent rencontrer les personnes transgenres lorsqu'elles entreprennent une transition médicamenteuse.

Lorsque la question leur a été posée, 73,36 % des personnes interrogées avouaient avoir, ou avoir eu, des difficultés à se procurer leurs hormones, soit presque les trois quarts des personnes transgenres sous traitement hormonal interrogées.

48,61 % des femmes transgenres interrogées affirment la même chose, soit près d'une femme interrogée sur deux.

Parmi les difficultés rencontrées, les personnes interrogées mentionnaient (Figure 19) :

- Des ruptures de stock en pharmacie (54 %), à l'origine de stress et nécessitant des adaptations dans le bon suivi de la transition médicamenteuse, comme nous le verrons par la suite.
- Une indisponibilité des spécialités sur le marché français (4 %), point qui sera également détaillé par la suite.
- Le manque de médecins disponibles pour accueillir de nouvelles personnes transgenres (12 %).
- La distance entre le domicile et le/la professionnel.le de santé chargé.e de l'accompagnement (3 %), à relier directement avec le point précédent. Il convient de

préciser que la totalité des personnes ayant évoqué cette difficulté habitent dans des agglomérations de moins de 50 000 habitants.

- Un manque de formation des professionnel.le.s de santé (4 %). Les personnes transgenres ayant évoqué cette difficulté rapportent devoir fournir la documentation nécessaire aux soignant.e.s qui les accompagnaient.
- Un refus de prescription (5 %), parfois associé à de la transphobie, parfois lié à des pratiques non actualisées, comme par exemple la demande d'un suivi psychiatrique et d'une attestation du psychiatre jugeant de l'aptitude à entreprendre une transition médicamenteuse avant d'accepter de réaliser une prescription.
- Un refus de délivrance en pharmacie (8 %). Cet obstacle a été majoritairement rencontré par des personnes suivant un traitement masculinisant à base d'Androtardyl® et n'ayant pas de primo-prescription par un.e endocrinologue. Les autres personnes ayant rencontré cette difficulté rapportent des refus de délivrance liés aux contre-indications présentes dans les RCP des médicaments, contraires au principe même de transition médicamenteuse (contre-indications liées au genre, lorsque la transition administrative n'est pas faite et que le numéro de sécurité sociale correspond toujours au genre assigné à la naissance).
- De la transphobie (7 %), principalement de la part des médecins, mais également des pharmacienn.e.s, des infirmier.e.s et autres professionnel.le.s impliqué.e.s.
- L'aspect financier (3 %), majoritairement lié au coût d'achat du matériel d'injection et/ou du faible nombre de spécialités entièrement remboursées. Les ruptures de stock sont parfois directement liées à cette difficulté puisqu'actuellement elles impactent principalement les spécialités remboursées par la sécurité sociale (patches d'œstrogènes et ampoules d'Androtardyl®).

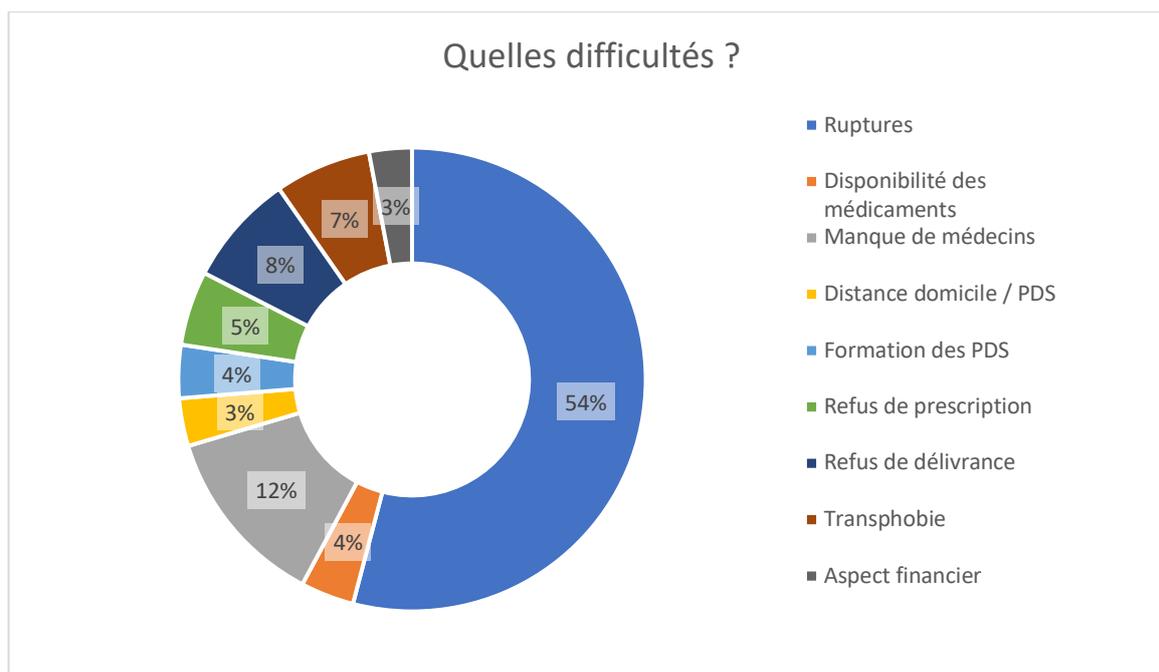


Figure 19: Détail des difficultés rencontrées par les participant.e.s (PDS = Professionnel.le.s De Santé)

Concernant la proportion de femmes transgenres impactées par ces différents obstacles, elles représentaient (Figure 20) :

- 100 % des personnes ayant des difficultés liées à l'indisponibilité de leur traitement en France. En effet, la totalité des personnes ayant mentionnées ce problème étaient des femmes transgenres qui se referaient aux œstrogènes injectables.
- 50 % des personnes ayant eu affaire à des professionnel.le.s de santé insuffisamment formé.e.s.
- 44,44 % des personnes dont le/la professionnel.le de santé est trop éloigné.e de leur domicile.
- 35,29 % des personnes qui souffrent du manque de médecins.
- 22,22 % des personnes ayant été victime de transphobie.

- 12,5 % des personnes impactées par l'aspect financier de leur traitement de transition.
- 9,52 % des personnes s'étant vu se faire refuser une délivrance en officine.
- 8,22 % des personnes impactées par les ruptures de stock en officine.
- 7,14 % des personnes s'étant vu se faire refuser une prescription par un.e médecin.

Il semblerait donc que, mis à part le problème d'indisponibilité des œstrogènes injectables en France, les femmes transgenres soient d'avantage impactées par des difficultés en lien avec les professionnel.le.s de santé plutôt qu'en lien avec les médicaments à proprement parler.

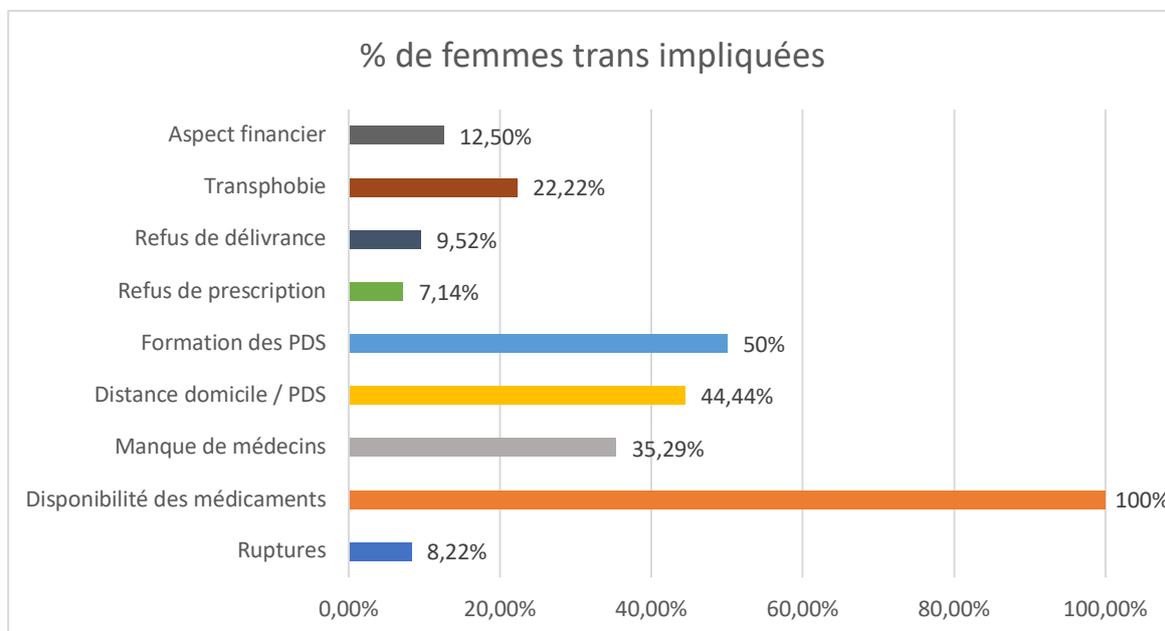


Figure 20: Détail des difficultés rencontrées par les femmes transgenres de l'étude (PDS = Professionnel.le.s De Santé)

De la même manière que nous souhaitions savoir comment les personnes transgenres sans traitement hormonal pensaient commencer leur traitement de transition, nous avons demandé aux personnes transgenres en traitement la manière dont elles avaient débuté les hormones.

Sur les 259 personnes ayant répondu à cette question, 236 (soit 91,12 %) affirment avoir débuté par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie.

Nous avons alors demandé aux 23 personnes (8,88 %) ayant débuté autrement quel avait été leur point de départ (Figure 21).

La majorité d'entre elleux nous a confié avoir débuté grâce au partage de traitement avec d'autres personnes transgenres. Parmi les 16 personnes ayant eu recours au partage de traitement, 3 étaient des femmes transgenres.

5 personnes nous expliquent s'être fournies sur internet. Il convient de préciser qu'il s'agissait de 5 femmes transgenres, qui ont toutes eu recours à cette méthode en raison de l'indisponibilité des œstrogènes injectables sur le marché des médicaments français, comme nous le verrons juste après.

Enfin, 1 personne s'est procurée des hormones auprès de sportifs ayant recours à des stéroïdes et 2 personnes expliquent avoir débuté les hormones à l'étranger. Ces 2 mêmes personnes suivent désormais le schéma classique de délivrance, via une prescription médicale et une délivrance en officine.

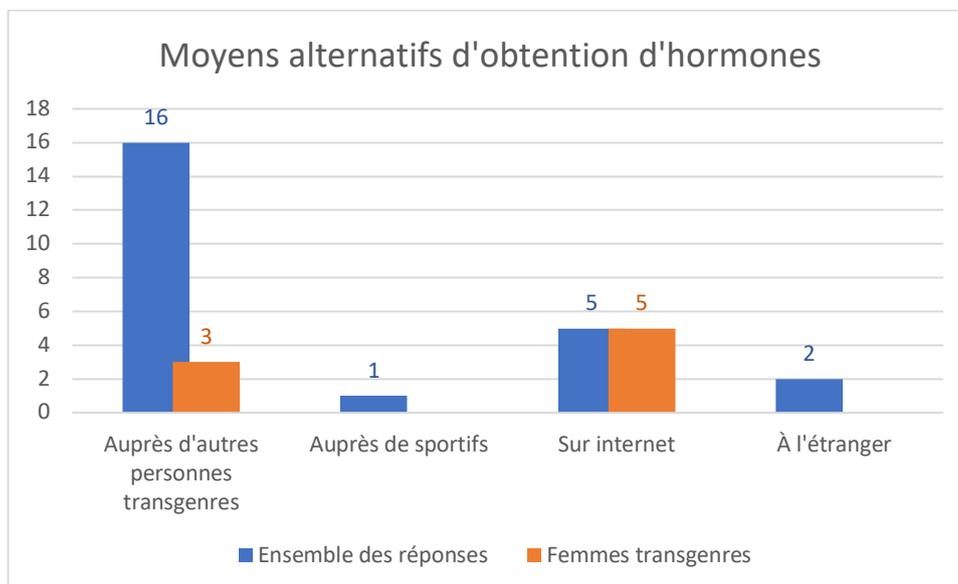


Figure 21: Moyens alternatifs d'obtention d'hormones pour les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s

Quand il s'agissait de nous expliquer pourquoi elles avaient opté pour cette alternative (Figure 22) :

- 11 personnes, dont 2 femmes transgenres, évoquent la rapidité et l'accessibilité de cette méthode par rapport au système classique. Ces mêmes personnes illustrent leur propos en rappelant le manque de médecins et donc les délais (parfois jusqu'à 2 ans) avant d'avoir un rendez-vous avec un.e endocrinologue prescripteur. Certain.e.s évoquent également des démarches administratives trop conséquentes.
- 11 personnes, dont 1 femme transgenre, nous expliquent qu'il s'agissait d'une solution temporaire, toujours en lien avec la lenteur d'intégration au système classique. Ces mêmes personnes déclaraient être aujourd'hui suivies par un.e médecin dans le cadre de leur traitement de transition et aller chercher leurs prescriptions en pharmacie.
- 5 personnes, toutes des femmes transgenres, ont expliqué leur choix par l'indisponibilité de leur traitement en France.
- 2 personnes, dont 1 femme transgenre, ont justifié ce choix en évoquant l'impact financier du système classique. C'est ici l'ensemble du parcours de soin qui a été décrit comme posant problème, aussi bien le manque de remboursement d'une grande partie des spécialités disponibles en France, que les dépassements d'honoraires de certain.e.s professionnel.le.s, ou encore les frais liés au transport jusqu'au cabinet des médecin prescripteur.trice.s.
- Enfin, 2 personnes ont évoqué avoir été victimes de transphobie lorsqu'elles ont tenté de débiter leur transition en consultant un.e professionnel.le de santé, et 1 personne a évoqué des raisons familiales sans donner plus de détail.

Encore une fois, il semblerait donc que la majorité des obstacles rencontrés par les personnes transgenres soient en lien avec l'organisation du système de santé actuel concernant l'accompagnement du parcours de transition.

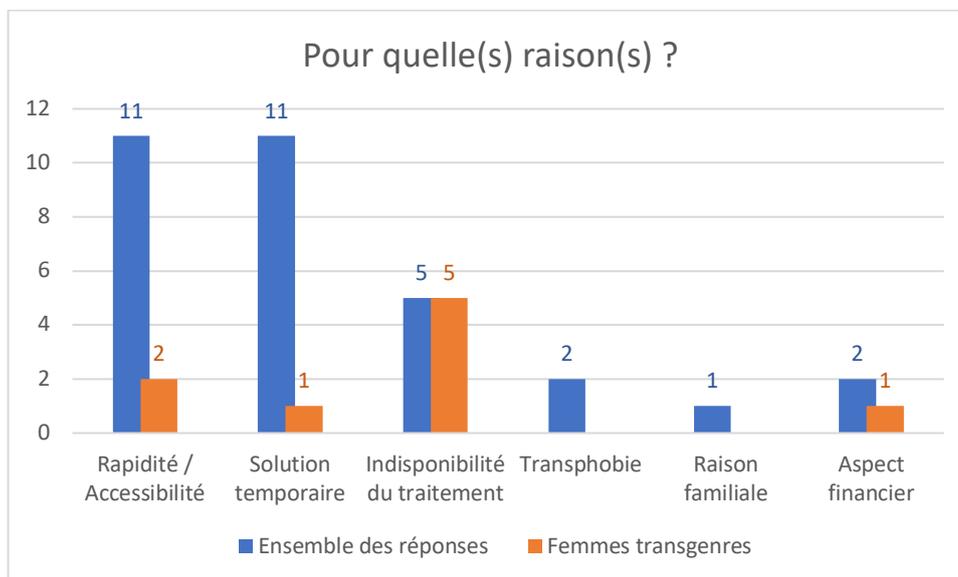


Figure 22: Raisons du choix d'un parcours alternatif chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s

La prochaine étape était de s'intéresser aux personnes qui avaient débutées leur transition médicamenteuse via une prescription médicale et une délivrance en pharmacie, mais qui avaient, à un moment donné, quitté le parcours de soin encadré.

Au total, 28 personnes (10,81 % des personnes en transition médicamenteuse ayant répondues au questionnaire) ont, temporairement ou définitivement, quitté le système de santé français et se sont procurés leurs hormones différemment (Figures 23 et 24).

La majorité, 13 personnes dont 1 femme transgenre, ont expliqué avoir eu recours au partage de traitement avec d'autres personnes transgenres. Pour 9 personnes, dont cette même femme transgenre, ce choix a été la seule solution afin de pallier les nombreuses ruptures de stock en officine.

La mise en place d'un réseau leur permettait alors d'organiser le partage de traitement, souvent sous forme d'ampoule, afin d'utiliser le contenu restant de produit après l'injection principale.

Cette solution, en plus de permettre de ne pas gaspiller de médicament dans ce contexte de ruptures d'approvisionnement, assurait également une continuité de traitement pour ceux n'ayant pas réussi à se procurer d'hormones en officine.

5 personnes ont également évoqué le manque de médecin prescripteur.trice associé à l'impossibilité de se procurer un renouvellement d'hormones. Le partage de traitement leur permettait donc également de ne pas interrompre leur transition médicamenteuse, le temps de trouver une solution.

Enfin, 1 personne a évoqué des problèmes financiers temporaires l'empêchant de se procurer ses hormones, non prises en charges par la sécurité sociale.

Parmi les 28 réponses, 8 personnes se sont mises à acheter leurs hormones sur internet. Ces 8 personnes, toutes des femmes transgenres, nous ont expliqué être passées aux œstrogènes en injectable. 4 d'entre elles ont expliqué également qu'il s'agit d'une alternative moins contraignante (aussi bien en termes d'administration, que de suivi ou encore concernant la tolérance au traitement) et plus adaptée à leurs besoins à ce stade de leur transition.

4 personnes, dont 2 femmes transgenres, ont utilisé le terme d'automédication. Elles expliquent alors se procurer leurs hormones auprès des pharmacies, mais ne pas respecter les dosages prescrits par leur médecin. Ces mêmes personnes affirment avoir été sous-dosées par leurs médecins prescripteur.trice.s, qui ne voulaient « pas prendre trop de risque et faire les choses doucement » engendrant souvent des effets indésirables liés à des taux hormonaux trop fluctuants.

Parmi ces personnes, 1 femme transgenre nous confie notamment avoir déjà eu à falsifier une ordonnance afin d'obtenir davantage d'hormones et adapter son traitement elle-même.

Enfin, 1 personne a signalé avoir temporairement interrompu son traitement de transition pour raisons personnelles mais également à cause d'un problème de tolérance. N'ayant pas de médecin pour la conseiller, elle a interrompu sa prise d'hormones, mais précise qu'elle compte reprendre son traitement dans le futur.

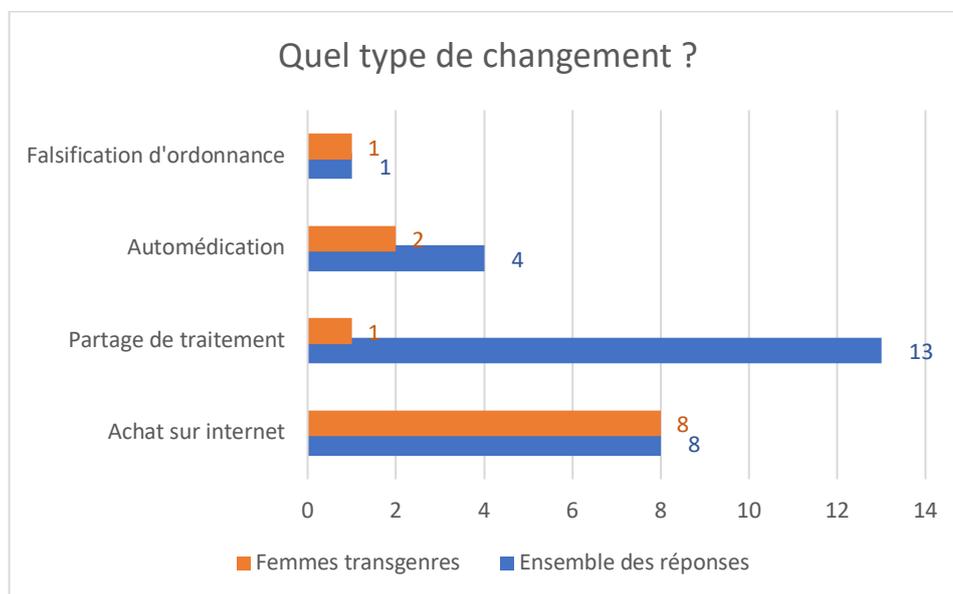


Figure 23: Changements de moyen d'obtention des hormones chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s

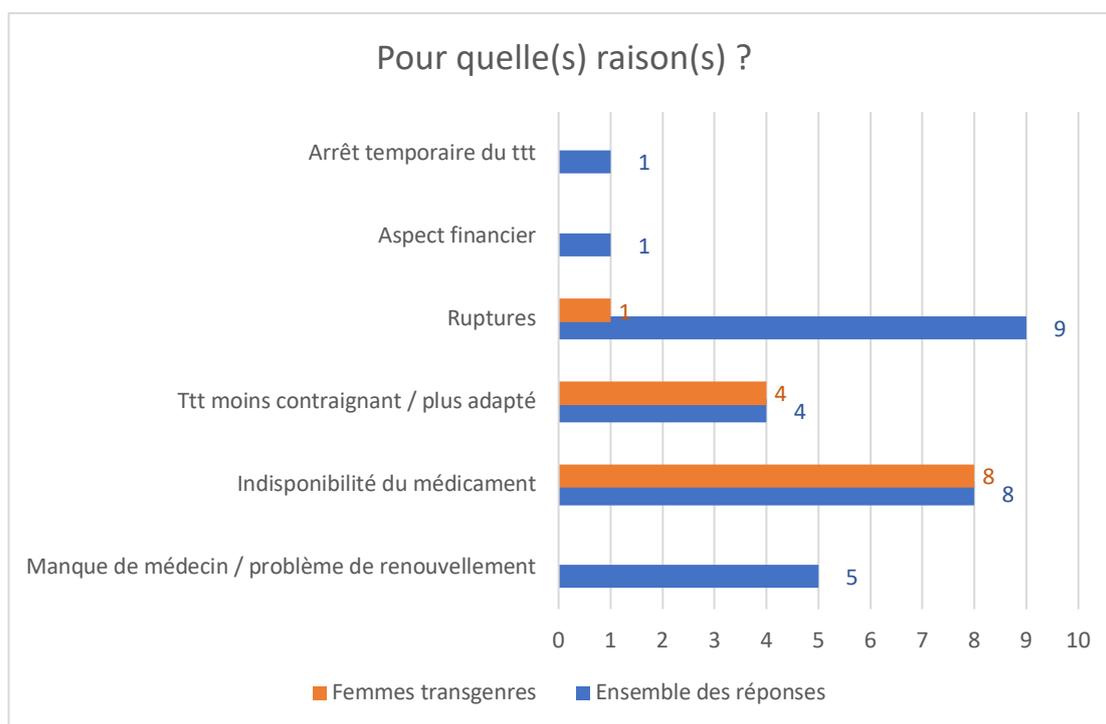


Figure 24: Raisons du changement de moyen d'obtention des hormones chez les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s

La dernière question qui était posée aux participant.e.s concernait leurs recherches d'information. Nous leur avons demandé s'il leur était déjà arrivé de se tourner vers des professionnel.le.s de santé afin de répondre à certaines questions concernant leur transition médicamenteuse.

Si la réponse était « Oui », nous leur demandions alors quels étaient leurs questionnements et quel avait été leur niveau de satisfaction concernant la réponse obtenue.

Si la réponse était « Non », nous leur demandions alors quel(s) autre(s) source(s) d'information ils utilisaient.

Parmi les 259 réponses obtenues (Figure 25) :

- 40,44 % des personnes, et 47,22% des femmes transgenres, indiquent avoir déjà posé des questions aux professionnel.le.s de santé et ont obtenu des réponses satisfaisantes.
- 16,61 % des personnes, et 19,44% des femmes transgenres, indiquent avoir déjà posé des questions mais n'ont pas obtenus les réponses espérées.
- 8,15 % des personnes, et 6,95% des femmes transgenres, indiquent qu'ils n'ont jamais eu de questions à poser.
- 2,51 % des personnes, et 4,17% des femmes transgenres, indiquent qu'ils avaient des questions à poser mais n'ont pas osé ou pas eu la possibilité de le faire.
- 13,48 % des personnes, et 22,22% des femmes transgenres, indiquent qu'ils avaient des questions à poser mais avoir préféré chercher l'information ailleurs.

On constate alors que moins d'une personne sur deux en demande d'information concernant son processus de transition a obtenu les réponses attendues auprès des professionnel.le.s de santé vers qui elle s'est tournée.

De plus, parmi les autres réponses, il semble important de souligner que près d'une personne sur cinq s'est tournée vers un.e professionnel.le de santé sans être satisfait des réponses obtenues, et que près d'une personne sur cinq préfère chercher l'information ailleurs lorsqu'elle se questionne concernant sa transition.

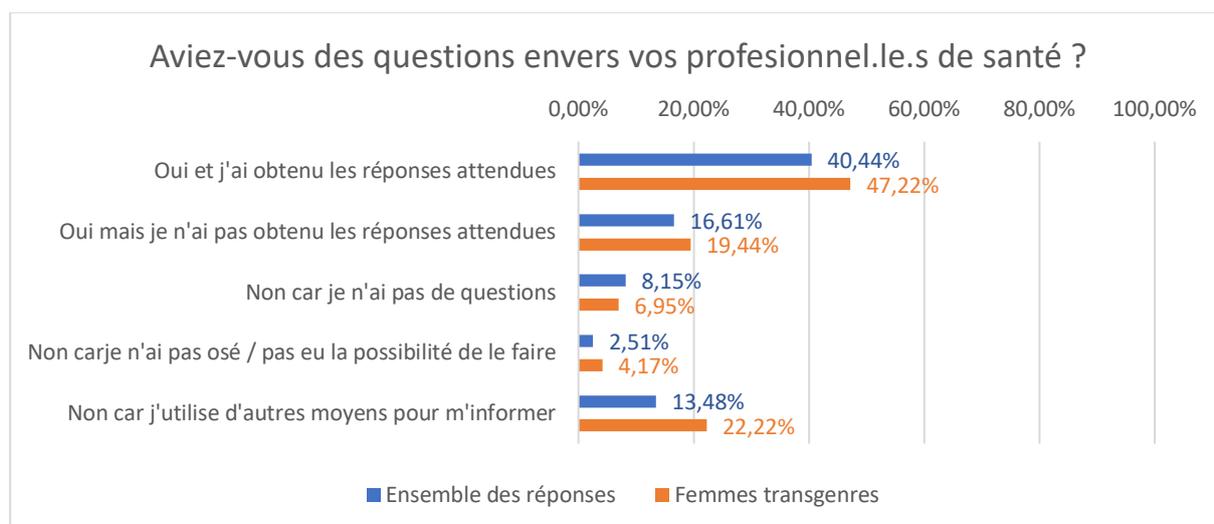


Figure 25: Questions adressées aux professionnel.le.s de santé par les femmes transgenres et l'ensemble des participant.e.s et satisfaction des réponses obtenues

Parmi les différents sujets de questionnements, figurent notamment des questions sur les effets attendus des hormones, sur les effets indésirables à long terme des traitements hormonaux, sur les adaptations de dosages en fonction de la tolérance ou des antécédents familiaux, ou encore sur les différentes techniques d'injections.

Concernant les personnes s'étant adressées à un.e professionnel.le de santé mais ayant eu des réponses peu/non satisfaisantes, les principaux aspects abordés étaient :

- Des réponses fausses, ou des professionnel.le.s de santé moins informés que la personne en demande, pour 13 personnes dont 6 femmes transgenres.
- Des réponses floues ou contradictoire d'un.e professionnel.le à l'autre, pour 10 personnes dont 3 femmes transgenres.
- Des réponses qui ne sont plus d'actualités, pour 6 personnes dont 1 femme transgenre.

- De la transphobie voire de la violence médicale pour 7 personnes dont 1 femme transgenre.

Enfin, lorsqu'il était demandé de nous indiquer les différents canaux d'informations utilisés par leurs recherches d'informations, deux éléments ont été évoqués :

- Les associations et les adelphe (terme non genré pouvant signifier « frère/sœur » et utilisé pour désigner les autres membres de la communauté transgenre) : pour 46 personnes dont 16 femmes transgenres.
- Internet et notamment les forums spécialisés sur les thématiques de transidentité, recommandations officielles et articles scientifiques : pour 40 personnes dont 12 femmes transgenres.

Cette dernière notion vient souligner mon propos concernant le grand nombre de ressources à disposition des personnes transgenres sur les différents sites internet réalisés par les membres de la communauté. Le savoir communautaire prend une grande place dans l'éducation des personnes transgenres en rapport avec leur transition médicamenteuse et elles savent généralement où chercher des informations fiables et d'actualité concernant les traitements et protocoles possibles dans le cadre d'une transition. Éduquer sur les points de surveillances et précautions associées à ces différents traitements semble toutefois encore nécessaire.

III. Connaissances actuelles sur les risques des traitements hormonaux de transition

1) Évolution des connaissances au cours de XXI^{ème} siècle

En Janvier 2008, le département d'endocrinologie de l'Université libre d'Amsterdam publie une étude dans laquelle il observe l'impact des traitements de transition chez une cohorte de 2236 femmes transgenres et de 876 hommes transgenres (26).

Cette étude, débutée en 1975, s'étendait sur une période de 31 ans. Chaque personne était suivie de sa première administration d'hormone jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à son décès.

Durant cette étude, les femmes transgenres recevaient de l'acétate de cyprotérone (ACP) à raison de 100mg par jour ainsi que de la 17- β -estradiol, soit per os sous forme de valérate d'estradiol à raison de 2 à 4 mg par jour, soit en transdermique à raison de 100 μ g deux fois par semaine. La 17- β -estradiol remplace l'éthinyl-estradiol qui était précédemment utilisée à raison de 100 μ g par jour, en raison du risque accru d'accident thrombo-embolique induit par cette dernière.

Certaines patientes ont maintenu un traitement par progestatifs durant cette étude.

Chez les patient.e.s de cette étude, une chirurgie de réassignation génitale (CRG) était pratiquée dans les 18 à 36 mois suivant le début de l'hormonothérapie.

Les principales données recherchées au cours de cette étude concernaient les complications cardiovasculaires, l'ostéoporose, le développement de cancers hormono-dépendants (CHD) et le décès. L'incidence de ces événements chez les personnes transgenres étaient ensuite comparées à celles de la population générale.

Dans la suite de ma rédaction, j'ai souhaité comparer les données obtenues durant cette étude à des données actualisées, lorsque ces dernières existent, tout en respectant l'articulation de la publication originale. Dans la suite de cette partie j'exposerai, au fur et à mesure du développement, les familles de risques chacune leur tour, en parlant dans un premier temps des résultats obtenus durant l'étude de 2008, puis de ceux des études plus récentes.

A. Ostéoporose

Le premier paramètre étudié était le risque d'ostéoporose.

Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité osseuse. Se pose alors la question du risque d'ostéoporose et/ou de fracture chez les personnes sous hormonothérapie, dont le profil hormonal s'apparente à celui des femmes post-ménopausiques et des hommes hypo-gonadotropes.

Sur le long terme, dans l'étude de 2008, la densité minérale osseuse (DMO) semblait être maintenue par les doses recommandées d'œstrogène et de testostérone dans le contexte du traitement de transition.

Ces données rejoignent celles recueillies lors d'une étude antérieure publiée par Van Kesteren PJ. et col. En effet, en 1998, la densité minérale osseuse de 20 femmes transgenres et 19 hommes transgenres avaient été mesurées à l'initiation du traitement, après un an, ainsi que 28 à 63 mois après le début du traitement hormonal (27).

A l'issue de cette étude, il avait été démontré que la DMO des femmes transgenres était maintenue de manière efficace par leur traitement hormonal.

Dans les deux populations étudiées, FtM et MtF, le taux plasmatique de LH était inversement proportionnel à la DMO, faisant de la LH un bon marqueur pronostic de la perte d'intégrité osseuse. Il était alors proposé de mesurer le taux de LH plasmatique afin de vérifier l'adéquation d'un traitement hormonal.

En 2022, un groupe de chercheur dirigé par Ford K. décide de s'intéresser de manière spécifique aux modifications corporelles et osseuses engendrées par les traitements de

transition. Un regroupement de toutes les études publiées à ce sujet est alors fait, suivant un certain nombre de critères : les études devaient être réalisées sur des personnes majeures, en transition médicamenteuse et suivies pendant au moins un an.

Au total, 20 études ont été analysées, publiées entre 1997 et 2022. La population cumulée était alors de 586 hommes transgenres et de 513 femmes transgenres (28).

Les traitements hormonaux étaient généralement les mêmes, à savoir :

- 100µg d'éthinyl-estradiol (ou 4mg d'estradiol valérate) et 50 à 100mg d'ACP par jour chez les femmes transgenres
- 250mg d'undécanoate de testostérone en IM toutes les 12 semaines ou 250mg d'enantate de testostérone en IM toutes les 2 semaines chez les hommes transgenres.

Les auteurs concluent sur le fait que les résultats de l'ensemble des études semblent aller dans le même sens. Après au moins un an de traitement, une diminution de la masse musculaire ainsi qu'une augmentation de la masse grasseuse et de l'IMC étaient systématiquement observées chez les femmes transgenres. Chez les hommes transgenres, après au moins un an de traitement, il était constaté systématiquement une augmentation de la masse musculaire, puis de manière non systématique une augmentation de l'IMC et une diminution de la masse grasseuse.

Aussi bien chez les femmes transgenres que chez les hommes transgenres, aucune modification significative de la DMO n'était mise en évidence.

A l'heure actuelle, nous ignorons si l'hormonothérapie peut être interrompue à un certain âge sans induire de risque trop élevé d'ostéoporose et/ou de fracture osseuse.

B. Complications cardiovasculaires

Dans la population cisgenre, le risque d'évènements cardiovasculaires est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Cette distinction n'est cependant pas corrélée au taux plus élevé de testostérone.

Il a été démontré que les hommes cisgenres atteints de cancers de la prostate traités par anti-androgènes étaient plus à risque de développement de complications cardiovasculaires que ceux de la population générale. En effet, chez ces patients, une augmentation de 44% du risque de diabète, associée à une augmentation de la résistance à l'insuline, et une augmentation de 16% de la mortalité cardiovasculaire sur 10 ans ont été observés.

L'étude de 2008 montre une détérioration comparable de la sensibilité à l'insuline chez les femmes transgenres, associée à une augmentation compensatrice du taux plasmatique d'insuline à jeun. La production endogène de glucose n'était pas contre pas altérée par l'hormonothérapie.

Un certain nombre de modifications biologiques s'apparentant à celles retrouvées dans un syndrome métabolique ont été observées chez la femme transgenre sous hormonothérapie : prise de poids, augmentation de l'IMC, de la graisse corporelle et en particulier de la graisse abdominale, le tout associé à une augmentation des leptines plasmatiques. Au niveau du profil lipidique, sont observées une augmentation du taux de HDL cholestérol et de triglycérides, un taux de cholestérol total inchangé, ainsi qu'une diminution de taux de LDL cholestérol de 12%. Une diminution de la taille des LDL a également été retrouvée chez ces femmes transgenres, autre facteur de risque cardiovasculaire connu (Tableau 3). Par comparaison, cette augmentation du taux de HDL cholestérol et de triglycérides est également retrouvée chez les hommes cisgenres traités pour un cancer de la prostate, mais les taux de cholestérol total et de LDL cholestérol étaient cette fois plus élevés à hauteur de 12%. Cette différence de variation des LDL et du cholestérol total s'explique par des taux d'œstrogènes différents entre ces deux populations.

Enfin, une légère augmentation de la pression artérielle, ainsi que de la rigidité vasculaire, étaient notifiées.

L'ensemble de ces perturbations faisant échos à celles retrouvées chez les hommes transgenres traités par anti-androgènes, elles ont été attribuées au traitement par ACP plutôt qu'au 17- β -estradiol.

Tableau 3: Modifications des risques cardiovasculaires chez les femmes transgenres sous traitement hormonal, sur une période de 4 à 12 mois (CVD = Cardiovascular Disease)(26)

	Refs.	Absolute change	Relative change	Effect on CVD morbidity/mortality
Body composition				
Weight		+4 kg	+6%	↑
Body mass index	14, 17, 34	NS, +1 kg/m ²	NS, +5%, +6%	↑
Total body fat	34	+2 kg	+17%, +21%	↑
Visceral fat	14	+7 cm ² on MRI	+18%	↑
Lipid spectrum				
Total cholesterol	14, 35	NS	NS	—
LDL cholesterol	14, 35	NS, -0.3 mmol/liter	NS, -12%	↓
HDL cholesterol	14, 34	+0.1, +0.2, +0.3 mmol/liter	+10%, +15%, +24%	↓
VLDL cholesterol	14	NS	NS	—
Triglycerides	17, 34	NS, +0.4, +0.7 mmol/liter	NS, +34%, +70%	↑
Fish fatty acid (DHA)	36	+0.2% by weight	+35%	↓
Insulin sensitivity				
Fasting glucose level	14, 17	NS	NS	—
Fasting insulin level	14, 15, 17	+13, +21 pmol/liter	+30%, +50%	↑
Insulin sensitivity	14, 16	-150 mg glucose/min, -0.7 mmol glucose/kg LBM·h	-18%, -25%, -33%	↑
Vascular functioning				
Heart rate	17	+4 bpm	+6%	↑
Diastolic blood pressure	14, 17	NS, +6 mm Hg	NS, +8%	↑
Systolic blood pressure	14, 17	NS, +7 mm Hg	NS, +6%	↑
Distensibility coefficient	17	NS	NS	—
Compliance coefficient	17	NS, -0.2 mm ² /kPa	NS, -20%	↓
Hemostasis/fibrinolysis				
Activated protein C resistance	3	+0.7, +2.9	+54%, +241%	↑
Prothrombin	3	NS, +9%	NS, +9%	↑
Fibrinogen	34	NS, +8.0%	NS, +7%	↑
Tissue-type plasminogen activator antigen	37, 38	NS, -4, -5 ng/ml	NS, -52%	↓
Plasminogen activator inhibitor-1 antigen	37, 38	NS, -12, -17 ng/ml	NS, -62%, -65%	↓
Other CVD risk factors				
Total homocysteine	34	-3 μ mol/liter	-26%, -29%	↓
C-reactive protein	34	NS, +0.2 mg/liter	NS, +20%	↑

—, No change in CVD risk; ↑, increased CVD risk; ↓, decreased CVD risk; CVD, cardiovascular disease; DHA, docosahexaenoic acid; LBM, lean body mass; MRI, magnetic resonance imaging; NS, no statistically significant change.

L'hyperandrogénisme féminin est souvent lié à un profil cardiovasculaire défavorable. Cependant, puisqu'il est généralement lié à un syndrome métabolique, il est difficile de se positionner sur l'implication réelle de cet hyperandrogénisme dans les risques cardiovasculaires. De nouveau, ce profil hormonal présente un certain nombre de similitudes avec celui retrouvé chez les hommes transgenres, se pose également la question de l'impact d'un traitement de transition à base de testostérone sur la santé cardiovasculaire des hommes transgenres.

Au cours de l'étude de 2008, il a été démontré que l'administration de testostérone diminuait le taux de leptines plasmatiques ainsi que la sensibilité à l'insuline. Les taux de HDL cholestérol et de triglycérides étaient eux augmentés.

Enfin, aucune variation n'a été constatée concernant la pression artérielle et la rigidité vasculaire (Tableau 4).

Tableau 4: Modifications des risques cardiovasculaires chez les hommes transgenres sous traitement hormonal, sur une période de 4 à 12 mois (CVD = Cardiovascular Disease) (26)

	Refs.	Absolute change	Relative change	Effect on CVD morbidity/mortality
Body composition				
Weight	14, 15	+3 kg	+4%	↑
Body mass index	14, 17, 35	+1 kg/m ²	+3%, +4%, +6%	↑
Visceral fat	14, 15, 39	NS, +5 cm ² on MRI	NS, +13%	-↑
Lipid spectrum				
Total cholesterol	14, 35	NS	NS	-
LDL cholesterol	14, 35	NS	NS	-
HDL cholesterol	14, 17	-0.2, -0.3 mmol/liter	-20%, -23%	↑
VLDL cholesterol	14	NS	NS	-
Triglycerides	17	+0.2 mmol/liter	+26%	↑
Fish fatty acid (DHA)	36	-0.1% by weight	-24%	↑
Insulin sensitivity				
Fasting glucose level	14, 17	-0.1, -0.4 mmol/liter	-2%, -8%	↓
Fasting insulin level	14, 15, 17	NS	NS	-
Insulin sensitivity	14, 16	NS, -0.5, -0.8 mmol glucose/kg LBM-h	NS, -10-20%	-↑
Vascular functioning				
Heart rate	17	NS	NS	-
Diastolic blood pressure	14, 17	NS	NS	-
Systolic blood pressure	14, 17	NS	NS	-
Distensibility coefficient	17	NS	NS	-
Compliance coefficient	17	NS	NS	-
Hemostasis/fibrinolysis				
Activated protein C resistance	3	-0.7	-35%	↓
Prothrombin	3	NS	NS	-
Tissue-type plasminogen activator antigen	38	NS	NS	-
Plasminogen activator inhibitor-1 antigen	38	NS	NS	-
Other CVD risk factors				
Total homocysteine	38	+1.3 μmol/liter	+17%	↑
C-reactive protein	40	+0.5 mg/liter	+141%	↑

-, No change in CVD risk; ↑, increased CVD risk; ↓, decreased CVD risk; CVD, cardiovascular disease; DHA, docosahexaenoic acid; LBM, lean body mass; MRI, magnetic resonance imaging; NS, no statistically significant change.

D'après les résultats de 2008, il semblait difficile de déterminer précisément l'impact de l'hormonothérapie sur la santé cardiovasculaire ; les traitements semblant à la fois l'améliorer et la détériorer, en fonction du paramètre étudié. Il apparaissait cependant qu'une hormonothérapie féminisante était plus délétère qu'une hormonothérapie masculinisante sur le long terme.

En juillet 2017, un groupe de recherche mené par Streed CG. publie une revue dans laquelle il regroupe et croise les données de 13 études relatives à l'impact cardiovasculaire des traitements de transition. Les études ont toutes été tirées des bases de données de PUBMED et EMBASE et ont été publiées entre 1989 à 2016.

Au total, 13 études ont été analysées, dont 3 portants exclusivement sur l'impact des traitements de transition féminisants, 3 portants uniquement sur l'impact des traitements de transition masculinisants et 7 portants sur l'impact des traitements hormonaux de transition des deux groupes (29).

Le développement de cette revue était articulé en différentes sous-parties, chacune relative à un type de risque et à une population précise, en les comparant aux données scientifiques déjà établies au sein des populations cisgenres.

Concernant l'impact des traitements hormonaux à base de testostérone chez les hommes cisgenres atteints d'hypogonadisme, la question du bénéfice net d'un tel traitement reste toujours en discussion. En effet, les résultats de différentes études menées à ce sujet sont critiquables et parfois contradictoires. Certaines publications laissent entendre qu'une supplémentation en testostérone aurait un effet bénéfique sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, sur le diabète et les maladies coronariennes, d'autres affirment le contraire et montre une altération accrue de la fonction cardiaque, une augmentation du volume des plaques d'athérome, des hypertrophies ventriculaires et des cas de fibroses du muscle cardiaque attribués au traitement par testostérone, augmentant ainsi directement la morbi-mortalité cardiaque d'un tel traitement.

Concernant l'impact de la supplémentation hormonale par œstrogènes chez les femmes cisgenres ménopausées, un consensus est cette fois établi. De tels traitements se sont montrés bénéfiques dans la préservation de la DMO et de l'intégrité osseuse, ainsi que dans le soulagement des troubles du climatère, mais sont cependant directement liés à une

augmentation des risques cardiovasculaires tel que l'infarctus du myocarde (IdM), l'accident vasculaire cérébrale (AVC) ou encore la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) définie par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP).

Le groupe de recherche s'est intéressé au risque thrombo-embolique chez les femmes transgenres en traitement. Ce risque étant largement documenté dans la population cisgenre, plusieurs études semblent confirmer un risque identique chez les femmes transgenres en transition médicamenteuse.

Sur ce sujet, 4 études ont été analysées. Selon l'étude, les traitements hormonaux utilisés étaient différents en terme de molécules prescrites, mais étaient constitués d'œstrogènes (au choix, ethinyl-estradiol per os à raison de 100µg par jour ou 17-β estradiol en patchs à raison de 100µg deux fois par semaine), et d'ACP à raison de 50 à 100 mg par jour.

Au sein des 4 études, les conclusions concernant les risques thrombo-emboliques étaient identiques, à savoir qu'un traitement par œstrogènes per os était plus à risque de MTEV qu'un traitement par œstrogènes transdermiques, d'autant plus quand celui-ci était constitué d'ethinyl-estradiol et/ou de hautes doses d'œstrogènes.

Afin de limiter le risque de MTEV, il sera donc nécessaire de privilégier la voie transdermique ou de faibles doses d'œstrogènes per os, tout en préférant les œstrogènes bio-équivalents à l'ethinyl-estradiol.

Il conviendra également de toujours bien expliquer les risques thrombo-emboliques auxquels s'exposent les femmes transgenres qui débutent un traitement de transition et de prendre en compte les autres facteurs de risques de MTEV (âge, tabac, sédentarité, obésité, etc).

La littérature scientifique ayant déjà établi une corrélation entre utilisation de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux de la ménopause dans les risques cardiovasculaires chez les femmes cisgenres, l'objectif était ici de vérifier si les mêmes risques existaient chez les femmes transgenres en traitement.

3 études ont été référencées, s'intéressant aux taux d'endothéline et au profil lipidique sous différents traitements de transition (œstrogènes per os et transdermique, ACP et leuproréline). Il semblerait qu'un lien soit plausible entre traitement hormonal et FdR cardiovasculaire, notamment en raison des modifications retrouvées concernant le taux d'endothéline et du HDL-cholestérol, mais les résultats de ces études sont une nouvelle fois critiquables en raison du faible nombre de participantes et de la courte durée du suivi.

De plus, certaines études montrent également une prévalence plus élevée de FdR cardiovasculaires modifiables chez les femmes transgenres par rapport à la population cisgenre, notamment concernant la consommation de tabac.

Le dernier point d'intérêt était la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les femmes transgenres.

Une première étude cherchait à comparer l'incidence des IdM, des AVC et l'augmentation générale des FdR cardiovasculaires chez les femmes transgenres en traitement par rapport aux femmes cisgenres et aux hommes cisgenres.

L'incidence d'IdM était significativement plus élevée que chez les femmes cisgenres, mais non significativement plus élevée que chez les hommes cisgenres. Il était précisé ici que la majorité femmes transgenres ayant été victimes d'un IdM avaient plus de 50 ans et possédaient au moins un FdR cardiovasculaire avant d'entreprendre leur transition médicamenteuse.

Inversement, l'incidence d'AVC était significativement plus élevée que chez les hommes cisgenres, mais non significativement plus élevée que chez les femmes cisgenres.

Enfin, l'augmentation des FdR cardiovasculaires était ici significative quel que soit le groupe de comparaison.

Une seconde étude s'intéressait à la mortalité, toutes causes confondues, chez les femmes transgenres en traitement par rapport aux femmes cisgenres. Un taux de mortalité 51 % supérieure chez les femmes transgenres était alors documentée, mais serait à nuancer en raison des autres causes de décès documentées parmi lesquelles sont mentionnés des suicides, des décès du SIDA et des overdoses. Un surrisque était néanmoins attribué au traitement hormonal, les décès par accident cardiovasculaire ayant eu lieu chez des femmes transgenres de 40 à 64 ans.

Comme l'indique le groupe de recherche à la fin de sa publication, les données scientifiques au sein des populations transgenres restent très limitées en raison du faible nombre d'études, ou de biais généralement causés par la taille des cohortes, la durée de suivi ou encore parfois le manque de population témoin de comparaison (et l'utilisation de statistiques de population générale). De plus, la plupart des études sont des études rétrospectives et études de cas, plutôt que de réelles études de terrain.

Pour obtenir des données significatives, mener des études sur de plus longues durées et avec de plus larges groupes incluant femmes et hommes cisgenres ainsi que femmes et hommes transgenres, en traitement ou non, serait plus pertinent.

De plus, les études actuelles ne prennent pas en considération le FdR cardiovasculaire qu'est le stress. Or ici, le stress chronique lié au fait d'appartenir à une population marginalisée et aux discriminations qui l'accompagnent, remet en cause les résultats des études listées précédemment puisque les populations cisgenres ne sont potentiellement pas soumises au même niveau de stress quotidien. Si bien, pour obtenir des résultats significatifs, il semblerait plus judicieux de comparer personnes transgenres en traitement et personne transgenre sans traitement, plutôt que de comparer personne transgenres et personne cisgenres.

Au sein des populations transgenres, la prévention primaire concernant la limitation des FdR cardiovasculaires modifiables a toute sa place, notamment concernant règles hygiéno-diététiques (RHD) liées à l'alimentation, à la limitation du tabac, de l'alcool et des drogues, ou encore à la pratique d'une activité physique. Tout un ensemble de notions qu'il serait important d'évoquer au comptoir, lors de la dispensation d'un traitement de transition.

La prise en charge d'un accident thrombo-embolique et la prévention secondaire des MTEV chez les personnes transgenres en traitement hormonal restent des sujets peu documentés, mais une revue de littérature publiée par Arrington-Sanders R. et col. en décembre 2022 regroupe les informations connues à ce jour (30).

La société américaine d'hématologie semble être en faveur de l'utilisation d'anticoagulants oraux directs (AOD) plutôt que d'anti-vitamine K (AVK) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans le traitement des MTEV chez les femmes transgenres sous traitement hormonal en raison de la diminution du risque de saignements induits par cette classe médicamenteuse.

La conduite à tenir (arrêt ou maintien du traitement de transition) pendant et après la résolution d'un épisode thrombo-embolique devra être discutée entre la patiente et le/la prescripteur.ice puisqu'il n'existe pas de consensus à ce jour.

En effet, de nombreuses études démontrent le bénéfique net d'un traitement de transition sur la santé mentale des personnes transgenres et interrompre leur transition médicamenteuse pourrait avoir des conséquences délétères sur ce versant (31).

De plus, une étude réalisée chez la femme cisgenre ménopausée démontre l'efficacité d'un traitement anti-coagulant dans la prévention des récurrences de MTEV malgré la poursuite d'un traitement hormonal substitutif (14).

Bien qu'aucune étude du même principe n'existe chez les personnes transgenres, il semble envisageable d'extrapoler ce raisonnement aux femmes transgenres en transition médicamenteuse et donc d'intégrer cette information au calcul de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement de transition.

Enfin, la question se pose de l'interruption du traitement de transition si une opération chirurgicale est intégrée dans le processus de transition, comme une augmentation mammaire, une chirurgie de féminisation faciale ou encore une vaginoplastie. De nouveau, il n'existe pas de consensus et peu d'études relatives à ce sujet. Le risque thrombo-embolique lors d'une intervention chirurgicale reste cependant faible dans la population générale et semble diminuer au cours du temps.

Actuellement, le score de Caprini (32) est utilisé pour déterminer le risque thrombo-embolique d'une chirurgie et la nécessité, ou non, d'une chimioprophylaxie antithrombotique. Il intègre un certain nombre de facteurs, comme l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), le type de chirurgie prévu (mineure, majeure, ou arthroplastie du membre inférieur), la mobilité post-

chirurgicale, les antécédents et évènements médicaux récents, les facteurs gynécologiques, les facteurs de risque circulatoires et troubles de la coagulation.

La conduite à suivre dépendra alors du score obtenu :

- Si ce score est ≤ 3 : un maintien du traitement hormonal, une prophylaxie mécanique (préférentiellement grâce à une compression pneumatique intermittente) et une mobilisation rapide après intervention seront préconisés.
- Si le score obtenu est > 3 et ≤ 7 : une prophylaxie mécanique, une mobilisation rapide après intervention, une chimioprophylaxie antithrombotique par HBPM pendant 1 semaine avant intervention seront préconisés avec un arrêt éventuel du traitement hormonal 4 semaines avant et une reprise 1 semaine après l'intervention.
- Si le score obtenu est > 7 : une prophylaxie mécanique, une mobilisation rapide après l'intervention, chimioprophylaxie antithrombotique par HBPM pendant 4 semaines avant l'intervention seront préconisés avec un arrêt éventuel du traitement hormonal 4 semaines avant et reprise 4 à 6 semaines après l'intervention.

Malheureusement le score de Caprini présente un certain nombre de limites. Entre autres, il ne prend pas en compte les spécificités des interventions à réaliser, ni les différentes voies d'administration des œstrogènes (le risque de MTEV étant différent selon la voie d'administration comme établi précédemment), ou encore l'effet bénéfique sur la santé mentale également établi des traitements de transition.

C. Cancers hormono-dépendants

Durant l'étude de 2008, un très faible nombre de cancers hormono-dépendants (CHD) ont été diagnostiqués, aussi bien chez les femmes transgenres que chez les hommes transgenres. Cependant, le nombre limité de participant.e.s à cette étude, associé à une prévalence déjà faible de cancers hormono-dépendants dans la population générale, pourraient conduire à une sous-estimation du risque dans la population transgenre. Les chiffres publiés correspondaient à un recueil de données provenant de différentes études, et sont à interpréter en gardant en mémoire le biais potentiel causé par ces différents facteurs. De plus, les premières données scientifiques relatives aux traitements de transition datant des années 1970, l'intervalle de temps entre ces données et la publication de l'étude peut être insuffisant pour détecter une complication cancéreuse.

Le premier type de cancer étudié ici était l'adénome à prolactine, un type d'adénome hypophysaire. Lors d'un traitement à hautes doses par œstrogènes, il existe un risque de développement d'adénome à prolactine. Cependant, à dose thérapeutique, cette survenue de cancer semble beaucoup moins récurrente puisqu'un seul cas d'adénome à prolactine n'a été retrouvé au cours de cette étude, et ce chez une femme transgenre en traitement depuis 14 ans.

Bien que le lien de causalité n'ait pas encore été démontré, un dosage de prolactine pourrait être proposé en guise de suivi et d'évaluation des risques d'une telle complication.

Était ensuite étudiée la prévalence de cancer du sein. Au cours de cette étude, un cas unique de cancer du sein a été mis en évidence chez une femme transgenre. Deux autres cas ont été rapportés dans la littérature chez des femmes transgenres suivant un traitement par estrogènes. Il convient cependant de rappeler le biais éventuel de ces résultats. De plus, le risque de cancer du sein étant corrélé à l'âge des patient.e.s, la question se pose de l'âge à partir duquel il serait pertinent d'interrompre le traitement hormonal afin de minimiser le risque. Face à ces résultats, il est donc nécessaire de sensibiliser les femmes transgenres sous œstrogène à l'autopalpation des seins.

De façon plus surprenante, des cancers du sein ont été retrouvés chez des hommes transgenres après mastectomie bilatérale. Cela s'explique par la présence résiduelle de tissu mammaire, chez des personnes traitées par testostérone depuis plus de dix ans, dont une partie est métabolisée en œstrogène sous l'action de l'aromatase.

En décembre 2022 une revue de littérature publiée par Berliere M. et col. s'intéressait au développement mammaire chez les femmes transgenres par rapport aux femmes cisgenres, ainsi qu'aux risques de cancer du sein induits par les traitements hormonaux féminisants et aux recommandations de surveillance associées (33). Dans cette revue, aucune information n'est renseignée concernant la méthode de sélection des différentes études analysées, que ce soit en termes de critères d'inclusion ou de date de publication.

Au moment de cette publication, la quasi-totalité des cas de lésions mammaires diagnostiquées chez les femmes transgenres provenaient de déclarations de cas, à l'exception d'une étude de cohorte dont la majorité des lésions étaient en fait des complications de chirurgies plastiques. Il semble donc difficile, à première vue, d'établir un lien entre œstrogènes et lésions mammaires.

Il était également précisé que dans la plupart des diagnostics ont été possibles grâce à l'autopalpation de nodules, illustrant ainsi toute l'importance de l'éducation à l'autosurveillance.

Chez la femme cisgenre, l'effet des traitements hormonaux substitutifs sur le développement de cancer du sein reste un sujet à débat.

Un certain nombre d'études, dont une méta-analyse publiée en 2019 par un groupe collaboratif dans le Lancet et incluant plus de 100 000 femmes cisgenres, semblent en faveur d'un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes cisgenres sous œstrogènes pendant plus de 5 ans. De plus, plusieurs autres facteurs de risques entrent en jeu, notamment la consommation d'alcool et l'obésité.

Malheureusement, bien que les traitements de transition féminisants soient en partie similaires aux traitements substitutifs des femmes cisgenres, des distinctions persistent. Il semble par exemple important de souligner le fait qu'au moment de l'initiation de traitement, la femme transgenre possède à la fois des taux élevés d'œstrogène et de testostérone, mais également le fait que les femmes transgenres sont exposées aux œstrogènes à des posologies plus élevées et sur des périodes plus longues que les femmes cisgenres. Les études, en plus d'être biaisées par un faible nombre de participantes et une durée relativement courte de suivi, sont peu nombreuses chez les femmes transgenres. Tout ceci sans oublier de prendre en compte que la réponse inter-individuelle aux traitements de transition féminisants est très variable, compliquant ainsi d'avantage la réalisation d'étude et l'interprétation des résultats.

Une étude de cohorte réalisée par Wiepjes C.M. et col. aux Pays-Bas et comptant 2 260 femmes transgenres sous traitement hormonal a permis de mettre en évidence 15 cas de cancer du sein invasifs après une moyenne de 18 ans de traitement (34). L'incidence de cancer du sein était alors 46 fois supérieure à celle des hommes cisgenres mais plus faible que chez les femmes cisgenres. Il était également précisé que la plupart des cancers diagnostiqués étaient des carcinomes canaux et étaient positifs aux récepteurs aux œstrogènes et aux récepteurs à la progestérone. Les cancers semblaient également être de développement rapide.

À défaut de pouvoir établir avec certitude un lien entre traitement de transition par œstrogène et risque de cancer du sein, et afin de palier à l'absence de recommandations officielles concernant les dépistages de cancers chez les personnes transgenres, certaines études et certains pays considèrent qu'il est nécessaire pour une femme transgenre, sous œstrogènes depuis au moins 5 ans, de suivre les mêmes protocoles de surveillance et de dépistage du cancer du sein qu'une femme cisgenre (35).

En France, le programme de dépistage organisé du cancer du sein (36), généralisé en 2004, consiste donc à la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Pour les personnes à risque élevé (lésion atypique du sein, antécédent personnel de cancer du sein ou irradiation thoracique avant 30 ans), ce dépistage débutera plus tôt et/ou sera réalisé de manière plus régulière.

Lors des chirurgies de réassignation génitale, la prostate n'est habituellement pas retirée en raison d'un risque de survenue, entre autres, d'incontinence urinaire. De façon

prévisible, une atrophie de la prostate suite à la déprivation androgénique est observée chez les femmes transgenres sous hormonothérapie.

En tout, dans l'étude de 2008, deux cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ont été mis en évidence chez des patientes sous œstrogène depuis plus de vingt ans. Trois cas de cancers de prostate ont également été enregistrés. Cependant, la relation entre la prise d'estrogènes et la survenue de ces cancers n'a pas pu être établie avec certitude. En effet, ayant toutes commencées leur traitement de transition après l'âge de 50 ans, il était difficile d'exclure la possibilité de la présence préalable de ces cancers avant l'initiation du traitement hormonal chez ces femmes transgenres.

En novembre 2023, une nouvelle revue de littérature est réalisée par Tyagi S. Elle porte sur l'ensemble des articles, publiés entre 1975 et 2022, qui étudient l'incidence du cancer de la prostate chez des femmes transgenres sous traitement anti-androgène (37).

Cette revue évoque notamment que le rôle des œstrogènes sur le cancer de la prostate reste un sujet de débat. Certaines études laissent entendre que les œstrogènes, puisqu'ils permettent de réduire le taux d'androgènes par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique, jouent un rôle positif dans la régression des cancers de la prostate. En effet, les androgènes étant impliqués dans la survie des cellules malignes du cancer de la prostate, réduire les taux de ces derniers représente une des principales stratégies thérapeutiques pour ce type de cancer.

À l'inverse, d'autres études semblent émettre l'hypothèse que les œstrogènes peuvent stimuler le développement des cancers de la prostate. En effet, les œstrogènes pourraient jouer un rôle dans la différenciation de cellules souches en cellules cancéreuses au sein de certains organes, dont la prostate. D'autre part, il a été démontré que deux types de récepteurs aux œstrogènes sont présents au niveau des tissus prostatiques : les récepteurs beta, majoritaires et possédant un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale, et les récepteurs alpha, minoritaires et ayant un effet inducteur de prolifération tumorale. Malheureusement, la découverte de cancers de la prostate résistants aux traitements anti-androgènes ont permis de mettre en lumière une mutation tissulaire permettant ainsi d'utiliser les œstrogènes fixés aux récepteurs alpha comme facteurs de prolifération tumorale.

Le groupe de recherche ayant rédigé cette revue de la littérature tient toutefois à préciser que la prévalence de cancer de la prostate malin chez les femmes transgenres sous œstrogènes et anti-androgènes reste, selon les dernières données disponibles, 5 fois inférieur au risque existant chez les hommes cisgenres.

2) L'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome

A. Le méningiome et la mise en évidence du risque

Un méningiome est une tumeur des méninges, membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière. Elle n'est généralement pas cancéreuse.

Les signes évocateurs les plus fréquents du méningiome sont des céphalées, des troubles de l'audition, des vertiges, des troubles de la mémoire, des troubles du langage, une faiblesse musculaire, une paralysie, des troubles de la vision, une perte d'odorat ou encore des convulsions (38).

Le méningiome représente la tumeur cérébrale la plus courante à partir de 35 ans. Chaque année, 9 personnes sur 100 000 sont susceptibles de développer un méningiome.

Un certain nombre de facteurs de risques ont été mis en évidence, à savoir l'âge, un profil hormonal féminin (notamment avec la présence de différents récepteurs à la progestérone identifiés dans plus de 2/3 des méningiomes (39)) ou encore l'exposition à des radiations ionisantes dans l'enfance.

En 2008, le Professeur Sébastien Froelich publie un article intitulé « L'acétate de Cyprotérone (Androcur®) favorise-t-il les méningiomes multiples ? (40) » dans lequel il analyse les résultats d'une étude de cohorte réalisée sur 9 patientes atteintes de méningiome et traitées par Androcur® sur une période de 10 à 20 ans.

Les patientes étaient suivies durant toute la durée de traitement par Androcur® et pendant plusieurs mois (17 en moyenne) après l'arrêt du traitement. Il a alors été constaté que les méningiomes progressaient rapidement tant que le traitement par Androcur® était en cours, mais que leur évolution était stoppée dès l'arrêt du traitement, suspectant donc fortement un lien entre méningiome et traitement par Androcur®.

Suite à cette publication, la France émet alors un signalement au niveau européen, donnant lieu à la mise en place d'une surveillance particulière des traitements par Androcur®. Après une évaluation de ce signalement par l'EMA (Agence Européenne du Médicament), les notices et RCP (Résumés des Caractéristiques du Produits) d'Androcur® ont été modifiés en janvier 2011 afin d'y faire figurer ce risque de méningiome (41). En juillet 2013, les notices et RCP des génériques ont également été modifiés (42).

Apparaissent donc désormais :

- Une contre-indication en cas d'« existence ou antécédents de méningiomes » ;
- Une mise en garde précisant que « des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée [...], le traitement devra être arrêté » ;
- Une mention dans la liste des effets indésirables.

Afin de donner plus de précisions sur ce lien, l'assurance maladie, en association avec le GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique) EPI-PHARE de l'ANSM, le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière, et entre autres le Professeur Froelich, a mené une étude de pharmaco-épidémiologie (42). Cette étude de cohorte, établie à partir des données du SNDS (Système National des Données de Santé) et publiée en juin 2019, s'intéressait au lien entre exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone (ACP) et risque de méningiome chez la femme cisgenre.

Cette étude a été réalisée auprès d'environ 250 000 femmes âgées de 7 à 70 ans, et avait pour but de comparer les femmes « exposées » à l'ACP (au moins trois boîtes de 20 comprimés à 50 mg, soit 3 g lors des 6 premiers mois de traitement, représentant 139 222 femmes) et les femmes « très faiblement exposées » (une à deux boîtes lors des 6 premiers mois, représentant 114 555 femmes) (Figure 26). Toutes ces femmes ont commencé leur traitement par ACP entre 2007 et 2014 et ont été suivies jusqu'à la fin de l'année 2015. Cette cohorte dite « incidente » était également comparée à une cohorte « prévalente » constituée de femmes ayant commencé un traitement par ACP avant 2006, correspondant à la date des données les plus anciennes du SNDS.

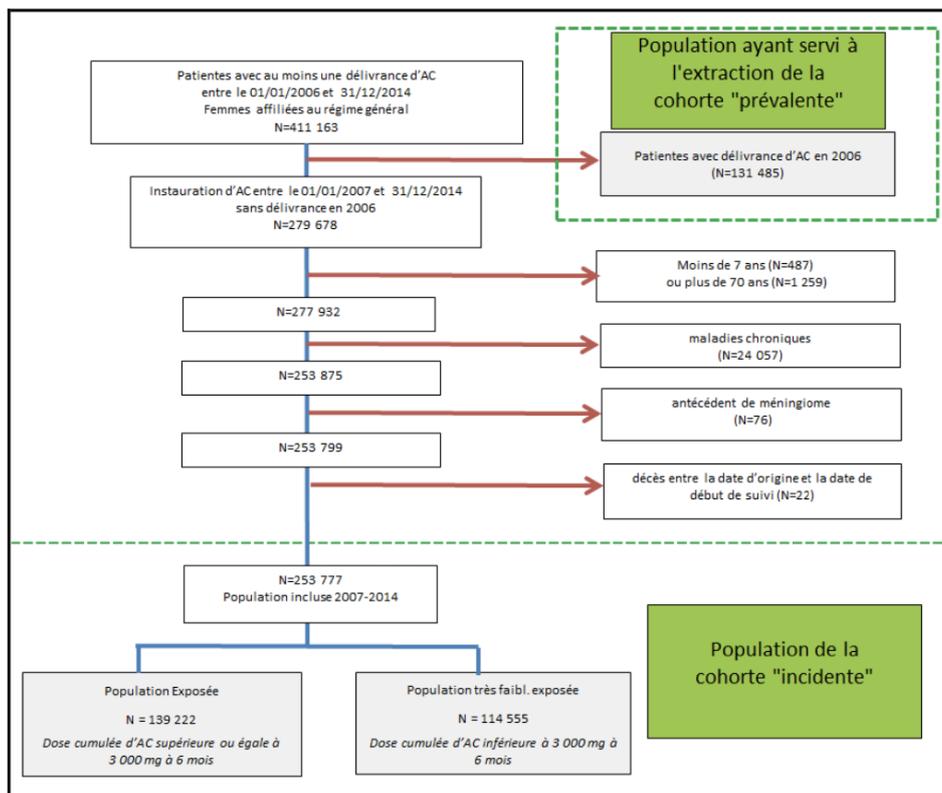


Figure 26: Détail des participantes à l'étude pharmaco-épidémiologie de l'Assurance Maladie (AC = Acétate de Cyprotérone) (42)

Le principal évènement de comparaison était le traitement chirurgical (exérèse ou décompression) ou la radiothérapie d'un méningiome intracrânien.

Aux termes de l'étude, au moins 500 méningiomes opérés ou traités par radiothérapie ont été attribuables à une exposition prolongée à de fortes doses d'ACP. Ce nombre exclue les méningiomes attribuables à l'ACP uniquement surveillés sans geste invasif.

Il a alors été constatée une augmentation du risque de méningiome 7 fois plus important chez les femmes fortement exposées par rapport aux femmes faiblement exposées, ainsi qu'un risque multiplié par 20 pour les femmes exposées à une dose cumulée de plus de 60 g (correspondant à environ 5 ans à dose standard de 50 mg/jour ou 10 ans à 25 mg/jour), portant donc le risque de survenue de méningiome à 4 femmes pour 1000 à ces concentrations (Tableau 5).

Tableau 5: Taux d'incidence et risque relatif de méningiome dans la population prévalente (PA = Personne-Année) (42)

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	HRA âge et oestrogène [IC 95 %]
Faiblement exp. (< 3 g depuis 2006)	221 299	16	7,2	réf.
Exposée (>= 3 g depuis 2006)	365 324	485	132,8	19,2 [11,6- 31,6]
Exposition arrêtée plus d'un an à partir 2006	406 334	73	18,0	1,8 [1,0 - 3,0]
Exposée ; selon la dose cumulée à partir 2006				
[3 g ; 6 g [40 293	4	9,9	3,9 [1,3 - 12,0]
[6 g ; 12 g [68 370	12	17,6	4,4 [2,0 - 9,7]
[12 g ; 36 g [141 244	137	97,0	11,6 [6,8 - 19,7]
[36 g ; 60 g [63 203	130	205,7	18,4 [10,9 - 31,1]
60 g et plus	52 214	202	386,9	31,3 [18,7 - 52,4]
exposée arrêtée ; selon la dose cumulée de 2006 jusqu'à l'arrêt				
[3 g ; 6 g [125 905	5	4,0	0,5 [0,2 - 1,3]
[6 g ; 12 g [115 188	9	7,8	0,9 [0,4 - 2,0]
[12 g ; 36 g [126 564	25	19,8	2,0 [1,1 - 3,8]
[36 g ; 60 g [27 569	23	83,4	7,4 [3,9 - 14,1]
60 g et plus	11 108	11	99,0	7,7 [3,5 - 16,8]

En juin 2019, le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) Fernand-Widal à Paris publie un compte-rendu d'une étude de pharmacovigilance menée entre le 1er janvier 2014 et le 31 octobre 2018. Cette étude fait suite à celle réalisée en 2014 par le CRPV de Strasbourg (43).

Au total, 298 cas de méningiomes (287 femmes et 11 hommes) ont été enregistrés dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) sur cette période. Parmi ces cas, 293 concernaient des personnes sous ACP à haute dose, 5 concernaient des personnes sous Diane 35® uniquement (44).

Il est intéressant de préciser que la déclaration la plus ancienne datait de 1995, et que 78 % des déclarations ont été faites en 2018, plus particulièrement en septembre et octobre 2018, dont la moitié par les patient.e.s elleux mêmes (Figure 27).

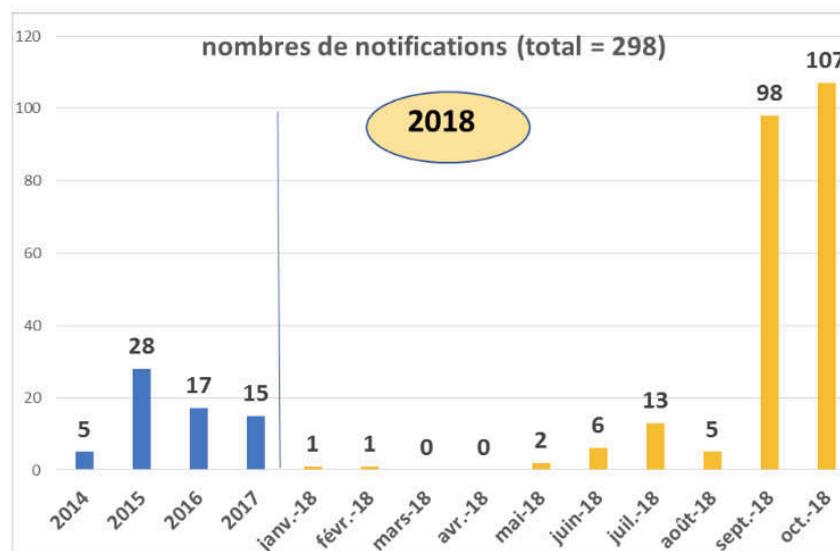


Figure 27: Nombre de déclarations de méningiomes dans la BNPV, par année, entre 2014 et 2018, avec un focus sur l'année 2018 (44)

Parmi les 233 notifications de 2018, 47 ont été diagnostiquées durant cette même année, la moitié de ces diagnostics ayant eu lieu entre juillet et octobre.

Enfin, comme le montre la figure ci-dessous, les différentes vagues de communications ont été à l'origine de bon nombre de diagnostics de méningiomes (Figure 28).

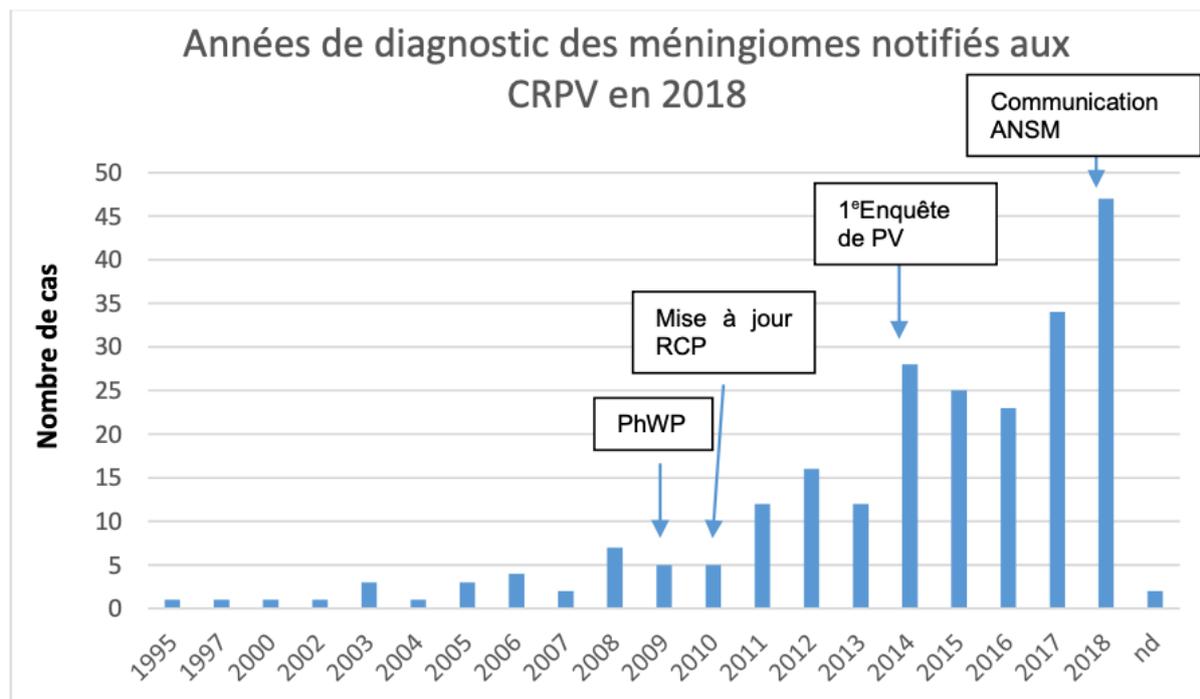


Figure 28: Années de diagnostic des méningiomes sous ACP notifiés en 2018 en lien avec les communications scientifiques sur ce sujet (CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance, PhWP = Pharmacovigilance Working Party, RCP = Résumé des Caractéristiques Produit, PV = Pharmacovigilance, ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (44)

B. Nouvelles recommandations

Suite à la publication de ces résultats, l'ANSM réunit un comité d'experts indépendants (CSST : Commission Santé, Sécurité et conditions de Travail) constitué d'endocrinologues, gynécologues, neurochirurgien.ne.s et dermatologues, afin de discuter des mesures préventives et curatives à mettre en place en lien avec ce risque.

Fin 2018, de nouvelles recommandations émanent de ces différentes réunions, parmi lesquelles figurent (45) :

Concernant les recommandations générales d'utilisation :

- Les indications hors-AMM telles qu'acné, séborrhée et hirsutisme sont à proscrire
- L'utilisation chez l'enfant et la femme ménopausée ne sont pas recommandées
- La prescription doit être réévaluée annuellement en tenant compte de la balance bénéfique/risque (BBR)
- L'utilisation doit toujours se faire à la posologie minimale efficace
- Les utilisations prolongées et à forte dose sont à proscrire

Concernant la surveillance radiologique :

- Une IRM (Imagerie par résonance magnétique) cérébrale doit être réalisée en début de traitement pour tous les patient.e.s
- En cas de poursuite du traitement, une nouvelle IRM sera effectuée après 5 ans de traitement, puis tous les 2 ans
- En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical est recommandé

- Il est demandé aux médecins de contacter leurs patient.e.s actuellement traité.e.s par ACP afin de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement et, le cas échéant, de mettre en place une surveillance par IRM

L'ANSM rappelle également qu'un numéro vert mis en place en septembre 2018 est accessible pour les patient.e.s et leur entourage afin de répondre à leurs éventuelles questions concernant les spécialités à base d'ACP : 0.805.04.01.10 (appels gratuits du lundi au vendredi de 9h à 19h).

Fin juin 2019, l'ANSM publie une lettre aux professionnel.le.s de santé dans laquelle elle fait mention des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'ACP (46).

À compter du 1er juillet 2019 pour toutes les initiations de traitement, dès que possible et au plus tard le 1er janvier 2020 pour les personnes en cours de traitement, un document d'information doit être remis ainsi qu'une attestation annuelle d'information, co-signé du/de la patient.e et du/de la médecin. Comme son nom l'indique, cette attestation a une durée de validité d'un an, et doit être présentée avant chaque délivrance en officine de ville. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessite donc la co-signature d'une nouvelle attestation. Les RCP et notices d'Androcur® et de ses génériques ont de nouveau été modifiés afin d'y inscrire cette nouvelle mesure.

Afin d'informer de ces nouvelles recommandations, des courriers d'information co-signés par l'assurance maladie et l'ANSM furent adressés aux professionnel.le.s de santé ayant prescrits des spécialités à base d'ACP au cours des 24 derniers mois et aux patient.e.s ayant reçu ces spécialités au cours de cette même période (47).

En juillet 2019, le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) entreprend une réévaluation européenne de la BBR concernant les médicaments à base d'ACP.

Cette réévaluation, achevée en février 2020, conduit aux recommandations suivantes (48) : le PRAC recommande de restreindre les indications des formes fortement dosées à une utilisation uniquement après échec des alternatives thérapeutiques et également de contre-indiquer les formes faiblement dosées (Diane 35® et Climene®) en cas de méningiome ou d'antécédent.

C. Risque étendu à d'autres progestatifs

En février 2019, l'ANSM alerte sur la présence d'un risque de méningiome associé à l'utilisation de deux autres progestatifs : l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) et l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) (49).

Ces signalements n'étant pas suffisants pour affirmer que les femmes utilisant ces molécules étaient plus à risque de développer un méningiome que les femmes de la population générale, l'ANSM demande alors aux experts épidémiologistes du groupement EPI-PHARE de mener une étude épidémiologique sur le surrisque de méningiome associé à ces deux progestatifs.

Dans l'attente des résultats de cette étude, l'ANSM établit cependant des recommandations afin de limiter le risque associé à ces deux molécules :

- Modification des RCP et notices de Lutényl®, Lutéran® et leurs génériques, afin de faire figurer ce risque.
- L'utilisation de ces molécules est contre-indiquée en cas de méningiome ou d'antécédent.
- En cas de diagnostic de méningiome durant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement et définitivement. Une consultation avec un neurochirurgien doit être prévue.
- En cas de prescription de ces spécialités, les professionnel.le.s de santé doivent informer les patient.e.s du risque, ré-évaluer la BBR pour chaque patient.e, prescrire dans le respect de l'AMM et aux doses les plus faibles possibles durant la durée la plus courte possible.

Une lettre a également été adressée aux professionnel.le.s de santé afin de leur préciser ces nouvelles recommandations.

Afin de s'assurer de l'efficacité des nouvelles recommandations mises en place en 2018 pour limiter le risque de ces spécialités, le GIS EPI-PHARE a mené une étude à partir du SNDS entre 2010 et 2021 (50).

Il est alors constaté, fin 2021, une baisse considérable du nombre de personnes traitées par ACP à forte dose : baisse de 88 % chez les femmes cisgenres, de 69 % chez les hommes cisgenres et de 50 % chez les femmes transgenres. Cette baisse s'explique aussi bien par un certain nombre d'arrêt de traitement (92 % des personnes traitées par ACP à forte dose en 2018 avaient interrompu leur traitement en 2021) que par une diminution des prescriptions (baisse de 94 % entre le début et la fin du relevé).

Le nombre de chirurgies de méningiomes a par ailleurs diminué de 93 % durant cette même période, et une augmentation du nombre d'IRM cérébrales de contrôle réalisées a également été observée. En effet, plus de 50 % des personnes traitées par de fortes doses d'ACP ont effectué une IRM cérébrale en 2021, contre à peine 10% en 2018. Malheureusement, le nombre d'IRM à l'initiation du traitement reste insuffisant, avec moins de 50 % de réalisation alors que cet examen est devenu obligatoire depuis juillet 2019.

Suite à ces nouvelles découvertes, l'ANSM s'interroge alors sur un éventuel effet classe (51) des progestatifs sur le développement de méningiome et décide de réunir un nouveau comité scientifique temporaire (CST) afin de statuer sur ce risque tout en mettant en place une surveillance renforcée des progestatifs.

Les molécules mises en cause, à ce moment-là, sont la médrogestone (Colprone®), la progestérone (Utrogestan® et génériques), la dydrogestérone (Duphaston®) et le dienogest (générique de Visianne®).

Dans l'attente des résultats d'une étude épidémiologique, différentes recommandations ont été établies afin de limiter les risques :

- En cas de méningiome ou d'antécédent, l'introduction d'un traitement par progestatif est contre-indiquée sauf absence d'alternative thérapeutique et BBR positive.
- Avant toute prescription de progestatif (initiale ou en relais), il est nécessaire de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation.
- Le traitement doit être prescrit à dose minimale efficace et avec une durée d'utilisation la plus courte possible.
- Une réévaluation de la BBR doit être faite annuellement.
- Une IRM cérébrale doit être réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome.

En juin 2023, EPI-PHARE publie donc les résultats de son étude épidémiologique. Cette étude cas-témoins, établie à partir des données du SNDS et publiée en juin 2023 (52), s'intéresse aux progestatifs suivants : Utrogestan®, Progestogel®, Duphaston®, Climaston®, Colprone®, Lutéran®, Androcur®, Depo-provera®, Lutényl®, Durgestrone®, Climodilène®, Mirena® et Jaydess®.

Afin d'établir le risque de méningiome associé à ces différentes spécialités, cette étude comparait la fréquence d'exposition aux progestatifs d'intérêts chez des femmes opérées d'un méningiome entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2018, par rapport à des femmes dites « témoins » tirées au sort et n'ayant pas subi d'opération. Chaque femme exposée était comparée à 5 femmes témoins durant toute la durée du suivi.

Initialement, 18 892 femmes étaient sélectionnées pour cette étude. Parmi elles, 564 femmes ont été exclues en raison d'un potentiel manque de traçabilité dans les bases de données nationales (aucune prestation remboursée sur une année). 267 femmes ont également été exclues en raison d'une grossesse dans les 2 ans précédant la date de recueil, la grossesse étant associée à une forte modification du profil hormonal, elle correspond à elle seule un facteur influençant l'apparition et/ou la croissance des méningiomes, en plus d'être une contre-indication à la prise de progestatifs.

Au total, 18 061 femmes opérées d'un méningiome étaient incluses dans cette étude et étaient comparées à 90 305 femmes témoins (Figure 29).

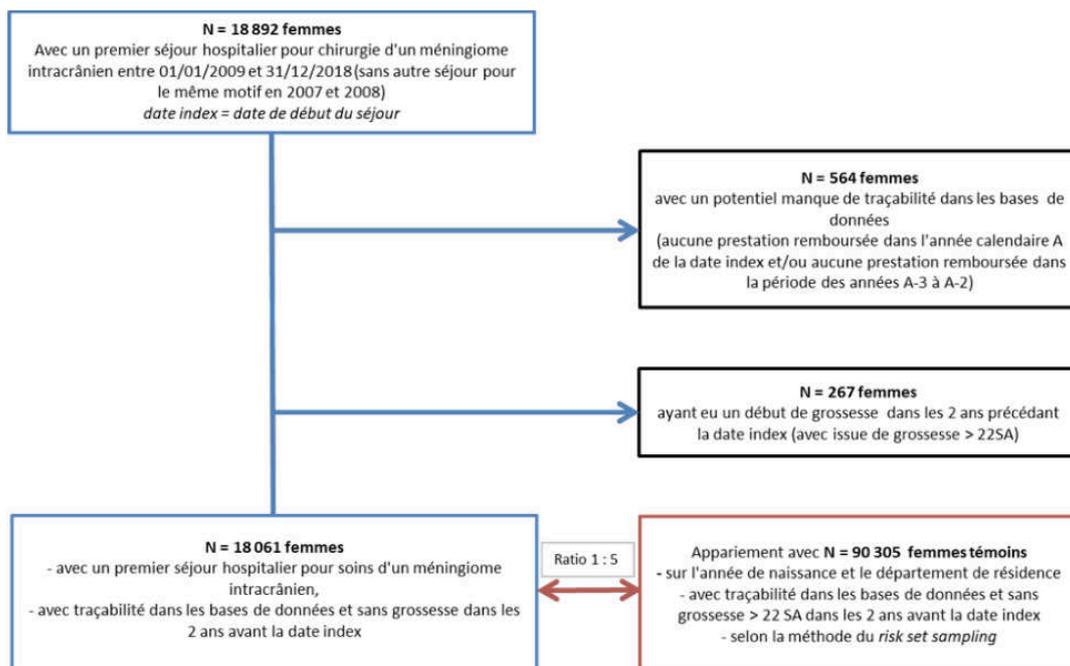


Figure 29: Diagramme des différentes participantes à l'étude épidémiologique EPI-PHARE (patientes exposées et patientes témoins) (52)

Sur toute la durée du suivi, le nombre de cas de méningiome attribuables à une exposition médicamenteuse étaient de (Figure 30) :

- 845 cas sur 891 pour l'ACP ;
- 737 cas sur 925 pour l'acétate de nomégestrol ;
- 466 cas sur 628 pour l'acétate de chlormadinone ;
- 30 cas sur 42 pour le médrogestone ;
- 48 cas sur 83 pour la promégestone ;
- 7 cas sur 9 pour l'acétate de médroxyprogestérone.

Concernant l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone, ont été exclus du calcul les cas avec une exposition simultanée ou antérieure à l'ACP dans les 3 années précédentes. Concernant le médrogestone, la promégestone et l'acétate de médroxyprogestérone, ont été exclus du calcul les cas avec une exposition simultanée ou antérieure à l'ACP, l'acétate de nomégestrol ou l'acétate de chlormadinone dans les 3 années précédentes.

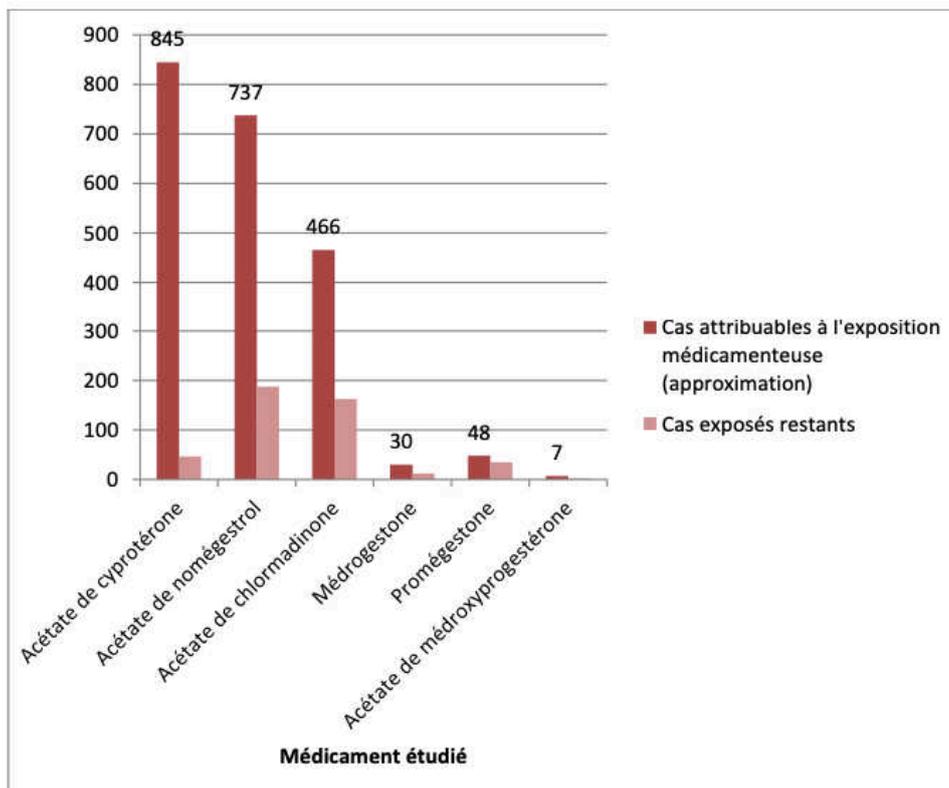


Figure 30: Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif, sur la période 2009-2018 (52)

En définitif, le risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatif pendant plus d'un an s'élève donc à un risque multiplié par 2,7 pour la promégestone, par 4,1 pour la médrogestone, par 5,5 pour l'acétate de chlormadinone, par 5,6 pour l'acétate de médroxyprogestérone, par 7,5 pour l'acétate de noméggestrol et par 24,5 pour l'ACP (53).

Le 21 juin 2023, suite à la publication de ces résultats, le CST a souhaité uniformiser les recommandations permettant de limiter le risque de méningiome lié aux principales molécules incriminées (54). La promégestone ayant été retirée du marché en 2020, ces mesures s'appliquent donc uniquement à la médroxyprogestérone (Depo Provera®) et la médrogestone (Colprone®).

L'ANSM recommande désormais de ne prescrire ces spécialités qu'en cas d'échec thérapeutique avec les progestatifs non associés à un surrisque de méningiome, ou dans des situations sans alternative thérapeutique.

Concernant le suivi de ces mêmes traitements, il s'effectue désormais selon les mêmes modalités que celles de l'acétate de chlormadinone et l'acétate de noméggestrol, à savoir une surveillance par imagerie cérébrale à l'initiation du traitement, puis 5 ans après, puis tous les 2 ans jusqu'à arrêt du traitement.

Les précautions déjà établies concernant le relai d'un progestatif à un autre ou concernant l'utilisation aux doses minimales efficaces restent évidemment d'actualité.

En décembre 2023, le CST confirme ses premières recommandations, l'ANSM publie alors un communiqué en insistant sur deux nouveaux points (55).

Le premier point concerne les femmes ayant été traité par promégestone. Le CST considère qu'une IRM cérébrale est nécessaire si :

- La patiente a été traitée plus d'un an et qu'elle a ensuite été traitée par un des 5 progestatifs à risque (ACP, acétate de chlormadinone, acétate de noméggestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone).
- La patiente présente des signes évocateurs d'un méningiome, même à distance de l'arrêt du traitement.

Le second point concerne les recommandations générales d'utilisation et de relais entre progestatifs :

- Les 5 progestatifs à risque sont désormais tous contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédent. Les autres progestatifs sont déconseillés mais restent envisageables au cas par cas et après évaluation de la BBR.
- La prescription d'un nouveau progestatif après utilisation d'un des 5 progestatifs à risque n'exclut pas la survenue d'un méningiome et nécessite la réalisation d'une IRM cérébrale si le nouveau traitement est utilisé pendant plus d'un an.
- Si le changement de traitement s'effectue avec un progestatif non associé à un risque de méningiome, une IRM cérébrale ne sera nécessaire qu'en cas de signes évocateurs.
- L'utilisation de progestatifs doit toujours se faire à posologie minimale efficace et pendant une durée d'utilisation la plus courte possible.
- Une réévaluation de la BBR doit être réalisée annuellement en cas de poursuite du traitement.
- Quel que soit le progestatif utilisé et quelle que soit la date de la dernière IRM cérébrale, une nouvelle IRM devra être réalisée en cas d'apparition de signes évocateurs sous progestatif.

De la même manière que cela a été fait avec les premiers progestatifs à risque, les conditions de prescription et de délivrance des traitements par médrogestone et acétate de médroxyprogestérone devraient être renforcées, avec la co-signature annuelle d'une attestation d'information et sa présentation au comptoir lors de la délivrance.

Un courrier d'information devrait également être envoyé aux prescripteur.trice.s et patient.e.s ayant respectivement prescrits et reçu un traitement par ces deux spécialités dans les 24 derniers mois.

Les deux schémas suivants permettent de résumer la conduite à tenir concernant le suivi par IRM cérébrale, en fonction de la (des) molécule(s) utilisée(s) et de la symptomatologie (Figures 31 et 32) :

Traitement par progestatif et risque de méningiome : consignes de suivi par imagerie

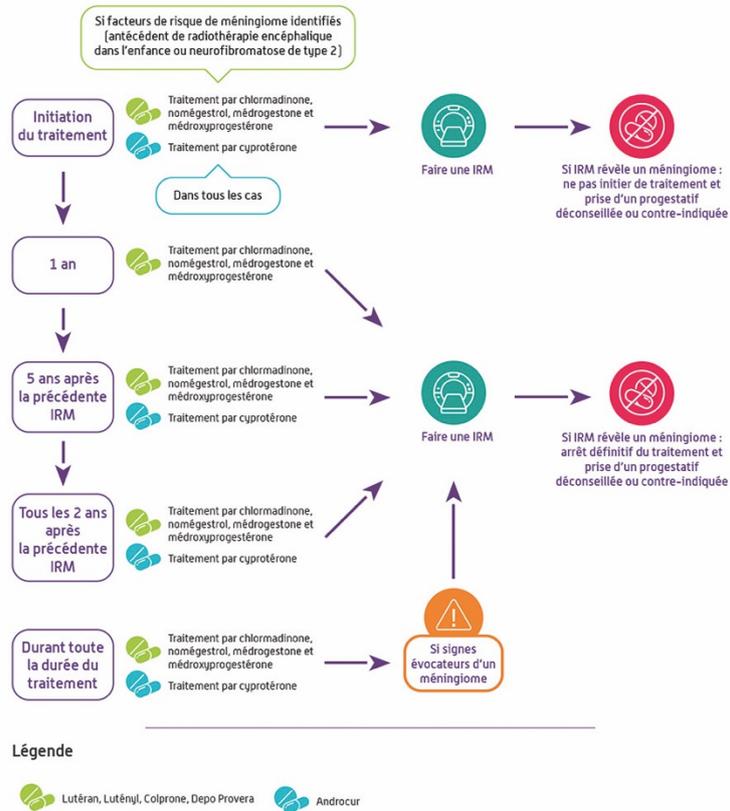


Figure 31: Fréquence de réalisation des IRM cérébrales et conduites à tenir chez les femmes actuellement traitées par un progestatif à risque de méningiome (55)

Traitement par progestatif et risque de méningiome : consignes de suivi par imagerie

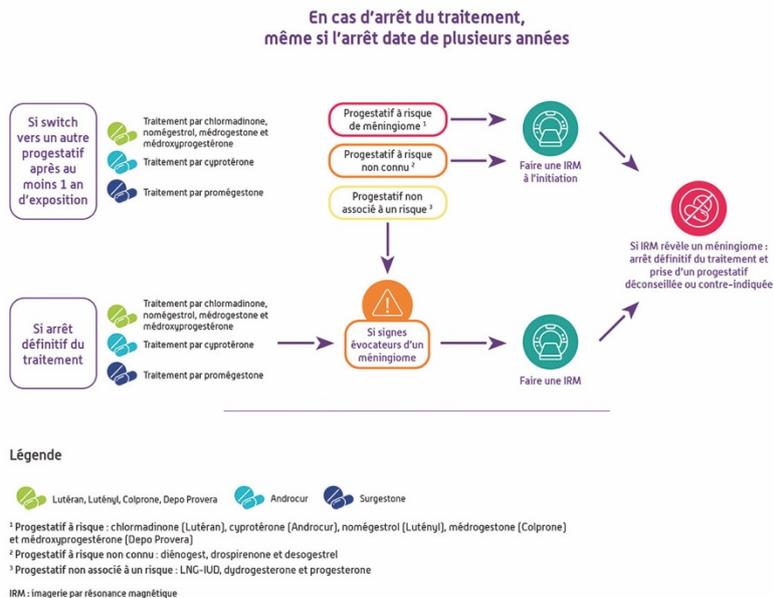


Figure 32: Conduite à tenir concernant la réalisation d'une IRM cérébrale chez les patientes en relais de progestatif ou après arrêt d'un traitement par progestatif (55)

L'ANSM informe également transmettre ce dossier à l'Agence européenne du médicament.

3) La place de la progestérone dans les THS et le développement mammaire

La classification de Tanner, créée en 1962, est un outil permettant de coter l'avancement de la puberté en fonction des modifications corporelles (56). Elle s'articule en 5 stades et prend en considération les stades du développement des poils pubiens, ainsi que le développement mammaire chez la fille cisgenre et le développement des organes génitaux chez le garçon cisgenre. Elle est également utilisée, dans le cadre d'un parcours de transition, pour suivre l'évolution des modifications corporelles induites par les traitements de transition, en particulier concernant le développement mammaire chez la femme transgenre.

Il n'existe, à ce jour, pas de consensus concernant l'impact des progestatifs sur le développement mammaire.

Jusqu'à peu, les recommandations concernant leur utilisation dans les THS étaient principalement basées sur des suppositions faites à partir des connaissances des mécanismes physiologiques de la progestérone et de l'extrapolation des données obtenues dans la population cisgenre. Très peu d'études étaient publiées concernant l'effet de la progestérone sur le développement mammaire chez les femmes transgenres et leur construction était souvent de mauvaise qualité (57).

Par exemple, en janvier 2019 est publiée par Prior JC. une étude portant sur l'effet bénéfique de l'ajout de progestérone au THS des femmes transgenres (58). Cet article stipule que la progestérone permettrait une féminisation plus rapide, une diminution plus importante du taux de testostérone, un développement mammaire optimal, une augmentation de la DMO, une amélioration des symptômes vasomoteurs des THS et un bénéfice sur la santé cardiovasculaire des femmes transgenres. Cette étude a été cependant critiquée, point par point, en mars de la même année par Iwamoto SJ. et col., en raison du manque de rigueur dans sa méthode, considérant donc les conclusions obtenues comme « prématurées et dangereuses pour la population transgenre » (59). En effet, les preuves avancées provenaient d'extrapolations de données obtenues chez la souris, en culture de cellules souches, ou d'expériences personnelles.

En mai 2022, 23 femmes transgenres ont été suivies par Nolan BJ. et col. durant les 3 premiers mois d'instauration d'un traitement par progestérone (à raison de 100mg par jour) et les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'une cohorte de 19 femmes transgenres avec un traitement de transition sans progestérone (60).

Les paramètres étudiés dans cette étude étaient la qualité de sommeil, la détresse psychologique et le développement mammaire. Aux termes de cette étude, aucune différence significative n'était constatée entre ces deux populations, mais de grandes variabilités inter-individuelles ont été notifiées dans les résultats. Concernant le développement mammaire, 4 personnes du groupe « progestérone » ont notifiées un avancement de stade de Tanner, contre 3 personnes du groupe « contrôle », ne permettant donc pas d'établir une plus-value significative du traitement par progestérone. Ces résultats sont cependant à relativiser en raison de la courte durée de suivi et du faible nombre de participantes à l'étude.

En décembre 2022, une revue de la littérature publiée par Patel KT. et col. regroupe les données obtenues dans 10 articles portants sur l'effet des progestatifs dans les THS. Les points d'intérêt étaient le développement mammaire, les effets cardiovasculaires, le maintien de la DMO et la qualité de vie générale des femmes transgenres (61).

À l'issue de cette revue, les auteur.rices ont constaté une diminution significative du HDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation du risque thrombo-embolique chez les femmes transgenres sous progestatifs. Aucune modification significative n'était constatée concernant la qualité de vie ou le développement mammaire des participantes.

Les données les plus actualisées à ce sujet proviennent d'une étude publiée en août 2023 par Bahr C. et col. (62). Il s'agit ici d'une revue de la littérature ayant pour but de comparer le niveau de satisfaction des femmes transgenres concernant leur développement mammaire, leur libido, leur santé mentale et leur modification de poids à 0, 6 et 9 mois suivant l'initiation du traitement de transition.

Les données proviennent d'études publiées entre septembre 2019 et décembre 2021 qui comparent des femmes transgenres suivant un THS avec et sans progestérone, soit respectivement 26 et 59 femmes transgenres.

Les données de satisfaction étaient extraites des dossiers des patientes et des notes des professionnel.le.s de santé responsables de leur suivi.

En conclusion de ce travail, les auteur.rices indiquent que les femmes transgenres sous progestérone semblaient plus satisfaites de leur développement mammaire à 6 mois (53,8% de satisfaction contre 19,6% chez celles sans progestérone) et à 9 mois (71,4% contre 20,8%).

Le taux de testostérone était également plus satisfaisant à 6 et 9 mois dans le groupe des patientes sous progestérone, mais de manière non significative.

La santé mentale des participantes était significativement améliorée à 6 mois chez celles sous progestérone (70,6% contre 28,2%) mais ce n'était plus le cas à 9 mois.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la libido ou les modifications du poids dans ces deux populations.

Il conviendra de garder à l'esprit que les résultats exposés ici sont subjectifs et se réfèrent au ressenti des femmes transgenres interrogées et non de l'effet clinique de la progestérone.

A l'heure actuelle, les recommandations de traitement dans le cadre d'un parcours de transition n'émettent pas de réel avis pour ou contre l'utilisation de progestérone. Il conviendra de prendre en compte l'ensemble des éléments à disposition afin d'établir la BBR d'un tel traitement, et d'adapter son conseil à chaque personne.

IV. Un travail de sensibilisation

1) Recommandations actuelles sur les traitements de transition

Il existe un manque de recommandations actualisées au niveau européen concernant l'accompagnement des personnes transgenres dans leur parcours de transition.

Pour cette raison, T'Sjoen G et col. publient dans l'ESSM (European Society for Sexual Medicine) en 2020 le communiqué suivant : « Assessment and hormonal management in adolescent and adult trans people, with attention for sexual function and satisfaction » (63). L'objectif de cette publication est de fournir aux professionnel.le.s de santé une vision globale des consensus établis à ce jour concernant les différents THS des parcours de transition. Pour se faire, 7 clinicien.ne.s spécialisé.e.s dans la santé des personnes transgenres, et ayant fait partie des équipes à l'origine des recommandations internationales, se sont réuni.e.s afin d'effectuer une large revue de littérature. Grâce aux données recueillies et à l'expérience clinique acquise au cours de leur carrière, ces clinicien.ne.s ont ensuite établi un certain nombre de postulas, classés en 6 catégories :

- Informations générales ;
- Informations concernant les enfants et adolescent.e.s transgenres ;
- Informations concernant les adultes transgenres ;
- Traitements hormonaux des personnes AFAB (Assigned Female At Birth, assignée femme à la naissance) ;
- Traitements hormonaux des personnes AMAB (Assigned Male At Birth, assignée homme à la naissance) ;
- Santé sexuelle et satisfaction en regard des chirurgies de transition.

Afin de figurer dans cette publication, chaque postula devait, en plus d'être en accord avec les dernières études publiées à ce sujet, avoir été approuvé par l'ensemble des 7 clinicien.ne.s.

Dans cette partie du développement, nous nous intéresserons donc particulièrement aux catégories portant sur les traitements hormonaux.

Quel que soit le traitement hormonal envisagé, il est recommandé d'attendre le stade 2 de Tanner avant d'entamer tout traitement de transition chez les adolescent.e.s transgenres. Chez ces mêmes adolescent.e.s, il conviendra d'utiliser des analogues de la GnRH, bloqueurs de puberté aux effets réversibles, et ce jusqu'à leur majorité.

Il est également rappelé qu'il sera nécessaire de rechercher l'absence de pathologie susceptible d'être aggravée par un traitement hormonal.

Les clinicien.ne.s recommandent un suivi des taux d'hormones sexuelles et de la NFS tous les 3 mois durant la première année, puis 1 à 2 fois par an ensuite.

La molécule recommandée dans le cadre d'un traitement masculinisant est la testostérone.

Si une interruption des menstruations est désirée et ne se produit pas grâce au traitement par testostérone, l'utilisation d'un progestatif est recommandée, et ce jusqu'à hystérectomie si une telle opération est désirée (Tableau 6).

Tableau 6: Principales molécules et posologies recommandées dans un traitement de transition d'une personne AFAB (63)

	Mode of administration		Type	Dosage	Frequency
Testosterone	Parenteral	Intramuscular	Testosterone esters	200-250 mg	Every 2-3 weeks
			Testosterone undecanoate	1000 mg	Every 10-12 weeks
		Subcutaneous	Testosterone esters	75-125 mg	Every week
	Transdermal		Androgen gel	25-100 mg	Once daily
	Oral		Testosterone undecanoate	160 mg	Once or twice daily
Progestational agents	Oral		Lynesterol	5 – 10 mg	Once daily
			Medroxyprogesterone	5 – 10 mg	Once daily
	Parenteral		Medroxyprogesterone	150 mg	Once every three months

Enfin, concernant les recommandations relatives aux personnes trans-féminines, il est préférable de débiter par un traitement à base d'œstrogènes transdermiques, ou à défaut d'œstrogènes oraux à base de 17-bêta-estradiol.

Si le traitement par œstrogènes n'est pas suffisant ou afin de diminuer la posologie et le risque thromboembolique associé à cette classe pharmacologique, l'utilisation d'analogues de la GnRH ou d'anti-androgènes est recommandée en première intention, avant d'envisager l'utilisation de progestatifs (Tableau 7).

Tableau 7: Principales molécules et posologies recommandées dans un traitement de transition d'une personne AMAB (63)

	Mode of Administration	Type	Total Dose	Frequency
Estrogen	Oral	Estradiol (17 beta-estradiol valerate)	2-6 mg	Once or twice daily
	Parenteral (intramuscular)	Estradiol valerate	5-30mg	Every 1-2 weeks
		Estradiol cypionate	2-10 mg	Every week
	Transdermal	Estradiol patch	25-100 µg/ 24h	New patch every 3days
		Estradiol gel	1,5 mg	Once or twice daily
Antiandrogens	Oral	Spironolactone	100mg	Once or twice daily
		Cyproterone acetate	10-50mg	
GnRH agonists	Intramuscular	Triptorelin	11.23 mg	3-Monthly
	Intramuscular or subcutaneous	Triptorelin	3.75 mg	Monthly

2) Fiches pratiques à destination des officinaux

Il me tenait à cœur d'élaborer un certain nombre de fiches pratiques, regroupant l'essentiel des informations développées dans ce travail de thèse au sujet des traitements de transition mais également en prenant en compte les commentaires laissés par les personnes transgenres interrogées dans le questionnaire.

Les officinaux semblent également être en demande d'informations. En effet, une étude réalisée par Isselin H, une pharmacienne de Lorraine, en 2018 (64) indique qu'environ 75% des pharmaciens interrogés sont demandeurs d'informations concernant les conseils associés et le parcours de soin des personnes en transition. De plus, quand les officinaux sont interrogés sur leur niveau de confiance de 1 à 4 concernant l'accompagnement des personnes transgenres, 45 % répondent 1 (très peu confiant) et 37 % répondent 2 (peu confiant). Il semble donc nécessaire de réfléchir à la manière d'aider et d'informer ces officinaux, dans la mesure où près d'1 personne sur 3 interrogées répond avoir déjà eu au moins une personne transgenre dans son officine.

Deux fiches à destination des pharmaciens, disponibles en annexe, ont été élaborées: la première concernant l'accueil d'une personne transgenre au comptoir, la seconde regroupant les principales classes médicamenteuses utilisées dans un traitement de transition. J'éprouvais le souhait de réaliser des fiches simples, rapides à lire mais complètes. Ces fiches ont été construites en collaboration avec ma directrice de thèse, les professionnels de santé de mon entourage et les membres de l'association Fransgenre.

La première fiche se veut généraliste. Elle regroupe un certain nombre de notions concernant la posture à adopter lors d'une discussion avec une personne transgenre au comptoir. L'idée ici est de rappeler que les règles de base concernant la confidentialité et l'écoute s'appliquent pour une personne transgenre de la même manière qu'elles s'appliquent pour toute personne que nous sommes amenés à rencontrer.

Il semblait également important de mentionner que le respect de l'identité de la personne transgenre (genre, prénom et pronom) et de son parcours de soin est primordial. Au verso de cette première fiche, figurent une liste (non exhaustive) des traitements de transition les plus généralement utilisés, ainsi qu'un certain nombre de pistes sur différents moyens possibles de s'informer.

Pour la seconde fiche, je me suis inspiré de la mise en page des Vidal recos, représentations visuelles auxquelles les pharmacien.ne.s d'officine et autres professionnel.le.s de santé sont habitué.e.s.

Sur cette fiche figurent donc :

- Les molécules généralement utilisées selon les différentes publications nationales et européennes publiées à ce jour.
- Les règles spécifiques de délivrance et/ou de surveillance de certaines classes médicamenteuses. Nous citerons par exemple la présentation de l'accord de soin et la surveillance par IRM cérébrale concernant certains progestatifs de synthèse ou la présentation de la primo-prescription de spécialiste lors de la délivrance de produits à base de testostérone.
- Les principaux points de surveillance lors du bilan initial puis ceux à intégrer dans le suivi régulier de la transition. Ces différents paramètres biologiques sont à adapter en fonction de la/des molécule(s) utilisée(s) et de la personne transgenre.

Sur chacune des fiches « traitement », l'encadré vert et la flèche pointillée permettent de distinguer les molécules utilisées en complément d'un traitement par œstrogènes ou testostérone, afin d'accroître les modifications hormonales (analogues de la GnRH, anti-androgènes, progestatifs dans les traitements féminisants) ou d'agir sur la réponse clinique associé à la transition (interruption du cycle menstruel ou stimulation de la pilosité dans les traitements masculinisants).

Il est important de rappeler qu'un parcours de transition est unique. Les recommandations retrouvées dans ces fiches ne représentent donc pas le traitement de transition idéal mais simplement un aperçu de ce qui est généralement mis en place. Ces recommandations sont à individualiser en fonction des objectifs de transition de la personne transgenre et de sa physiopathologie.

Nous sommes actuellement en discussion avec Le moniteur des pharmacies pour la diffusion de ces différentes fiches.

3) Fiches récapitulatives à destination des personnes trans

Concernant les personnes transgenres, l'idée initiale était d'élaborer un ensemble de petites fiches récapitulatives, à la façon de flashcards, sur les principales molécules utilisées, en nous concentrant sur les traitements féminisants.

L'objectif était d'uniformiser la mise en page de toutes les fiches, afin de faciliter la recherche d'information et d'utiliser un vocabulaire scientifique mais suffisamment simple pour être accessible au plus grand nombre.

Au recto, figurent les informations suivantes :

- Le nom commercial® (ainsi que la DCI) de la spécialité.
- Un paragraphe sur le mécanisme d'action de cette spécialité.
- Les points d'attentions concernant ses éventuelles interactions médicamenteuses.
- La liste des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves.
- La liste des contre-indications à l'utilisation de cette molécule.

Au verso, les principaux éléments évoqués sont :

- Les informations relatives à l'utilisation du produit : méthode d'administration, conseils d'utilisation, optimisation du traitement, posologie moyenne et conduite à tenir en cas d'oubli lorsque ces informations sont disponibles.

- Les conditions de délivrance et de remboursement du médicament.
- Les principaux points de surveillances relatifs à son utilisation.

Ci-dessous, la fiche récapitulative des traitements par Estreva® et Œstrodose®, gels de 17-β-estradiol (lorsque cela était possible, plusieurs spécialités ont été regroupées sur une même fiche).

ESTREVA® / ŒSTRODOSE® (17-B-ESTRADIOL EN GEL)



Comment ça marche ?

La 17-β-Estradiol est **chimiquement et biologiquement identique** à l'estradiol naturel. Elle **bloque la production de testostérone par rétro-contrôle**.

Après absorption cutanée du gel, la concentration d'estradiol augmente progressivement et atteint son maximum après 4 jours.

Interactions avec les autres médicaments ?

Certains médicaments pourront augmenter l'effet du gel (**inducteurs enzymatiques**), comme par exemple des médicaments contre l'épilepsie, certains antibiotiques ou encore des anti-viraux.

Effets indésirables ?

Il est possible de ressentir **une tension ou des douleurs mammaires**, ou encore une sensation de brûlure ou d'irritation sur le site d'application.

La 17-β-Estradiol peut également provoquer une modification du poids et des maux de tête.

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédent de **cancer du sein ou hormono-dépendant**, d'antécédent de **thrombose veineuse** ou d'**embolie pulmonaire**, d'**insuffisance hépatique** ou d'**hémorragie génitale** non diagnostiquée.

Comment l'utiliser ?



Le gel doit être appliqué sur une peau **propre, sèche, saine et pauvre en poils**, généralement au niveau de l'**abdomen** ou des **cuisse**s (on peut aussi l'appliquer sur le **scrotum** pour augmenter la concentration et l'efficacité).

Ne pas appliquer sur les seins.

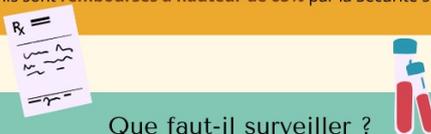
Laisser sécher quelques minutes avant de s'habiller et éviter tout contact étroit prolongé de la zone d'application avec une autre personne.

Posologie: généralement **2 à 6 mg** (donc **4 à 12 pressions de pompe**) à répartir en 1 ou 2 application(s) dans la journée.

Délivrance et remboursement ?

Les gels d'estradiol ne sont disponibles que sur ordonnance, ils sont remboursés à hauteur de 65% par la Sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?



Lors d'un traitement par gel d'estradiol, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

Les autres fiches réalisées sont disponibles en annexe de ce document. Ici encore, l'objectif est de diffuser ces fiches auprès des instances de santé et éventuellement des associations pour personnes transgenres.

Discussion

L'objectif initial de ce travail de thèse était d'en faire un sujet éducatif aussi bien pour la population transgenre que pour les professionnel.le.s de santé impliqué.e.s dans leur parcours de soin. Nous cherchions dans un premier temps à sensibiliser les personnes transgenres sur les éventuels risques associés aux différents traitements de transition, afin de limiter au maximum les parcours alternatifs dépourvus de suivi par des professionnel.le.s de santé compétent.e.s. Notre second objectif était de rassembler un maximum de données scientifiques disponibles afin d'informer les professionnel.le.s de santé de l'état actuel de connaissance concernant les traitements de transition.

Au fur et à mesure de nos recherches, et lors de l'analyse des réponses obtenues au questionnaire, il est apparu que les personnes transgenres étaient généralement assez bien renseignées sur leurs traitements et les risques encourus. Le choix d'un parcours alternatif se faisant, non pas par minimisation des risques, mais principalement par contrainte, qu'elle soit d'ordre personnelle ou en lien avec le système de santé français et la difficulté d'entreprendre une transition médicamenteuse avec le bon accompagnement.

Pour les personnes transgenres toujours en recherche d'information, le savoir communautaire semble être l'outil privilégié actuellement. Un travail de sensibilisation concernant les effets des traitements hormonaux et leur surveillance reste cependant nécessaire afin d'uniformiser le niveau de connaissance des personnes transgenres. Former les professionnel.le.s de santé afin qu'ils détiennent les outils nécessaires pour répondre à ce type de questionnements semble être primordial afin de participer à l'éducation des personnes transgenres demandeuses d'information.

En effet, la notion de manque de connaissance ou de manque de confiance des professionnel.le.s de santé a été plusieurs fois évoquée, aussi bien dans les réponses au questionnaire, que dans le travail de thèse cité précédemment, ou dans certaines publications. Cela pourrait s'expliquer de plusieurs manières.

Premièrement, nous pourrions parler du peu de formation, initiale ou continue, des professionnel.le.s de santé sur le sujet de la transidentité et des différents parcours de transition. Il est d'ailleurs regrettable de constater ce manque de formation dans la mesure où un certain nombre de professionnel.le.s de santé semblent demandeurs et seraient probablement réceptifs à la mise en place d'un programme de formation continue.

Nous pourrions ensuite évoquer le manque d'implication de certain.e.s praticien.ne.s, qui pourraient ne pas se sentir concerné.e.s par la thématique de la transidentité, de par leur localisation, leur âge ou tout autre facteur.

Lors de l'élaboration du questionnaire, il me tenait à cœur d'y laisser un espace où les participant.e.s seraient en mesure d'exprimer librement leur ressenti concernant la thématique actuelle de ce travail de thèse, mais également d'autres points jugés importants à développer. Au-delà de l'aspect médical de la transition, la notion d'accueil a plusieurs fois été mentionnée, pointant du doigt un certain nombre de comportements transphobes.

J'y ai également lu des commentaires parfois contradictoires d'une personne à l'autre. Certaines personnes demandant un accompagnement plus important de la part de leur pharmacie, d'autres au contraire se plaignant d'un manque de liberté dans certaines décisions relatives à leur santé. Ceci faisant écho à une notion pourtant primaire dans l'accompagnement de tout individu, à savoir l'adaptation. Il est donc important de garder à l'esprit l'aspect individuel de chaque parcours de transition.

L'élément majeur cité dans les commentaires, parfois responsable d'interruption de traitement ou d'automédication, mais toujours source de stress, reste la pénurie de médicaments. Cet aspect est un sujet d'actualité qui est d'ailleurs de plus en plus difficile à gérer au comptoir. Cet aspect est d'autant plus problématique dans le contexte d'un traitement de transition du fait du faible nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles, et du nombre encore plus limité de spécialités remboursées par la sécurité sociale.

Conclusion

La transidentité et le parcours de soins des personnes transgenres restent des sujets actuellement peu documentés.

Il est complexe d'établir des recommandations précises concernant le schéma « idéal » relatif aux traitements de transition dans la mesure où il n'existe pas de parcours de transition type. Dans le cadre d'un traitement de transition féminisant, sont généralement retrouvés des produits à base d'œstrogènes. Les voies d'administration varient mais la forme transdermique (patch ou gel) reste à privilégier par rapport à la voie orale en raison de l'incidence moindre des effets indésirables thrombo-emboliques par voie transdermique.

Un certain nombre de classes médicamenteuses peuvent être associées à un traitement pas œstrogènes, comme les analogues de la GnRH, les anti-androgènes, ainsi que les progestatifs.

Les études actuellement publiées concernant l'impact à long terme des traitements de transition restent peu nombreuses et un point commun retrouvé dans bon nombre de ces études reste le biais causé par la taille limitée des cohortes d'étude, la courte durée de suivi ou encore la méthode même de l'analyse statistique.

Concernant le risque d'ostéoporose induite par les THS, il semble cependant correct d'affirmer que ces derniers n'entraînent pas de risque de détérioration osseuse.

Concernant le risque cardiovasculaire, l'ensemble des traitements de transition semblent être associés à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires dont une perturbation du bilan lipidique similaire à celle retrouvée dans un syndrome métabolique.

Les traitements à base d'œstrogènes ont par ailleurs été associés à un risque accru de MTEV (en particulier en cas de recours à la voie orale), à une augmentation significative de l'incidence d'IdM et d'AVC ainsi qu'à une mortalité plus élevée que chez la femme cisgenre.

Toujours chez la femme transgenre, un certain nombre de progestatif utilisés dans le cadre de leur traitement de transition ont été associés à un risque rare mais grave de méningiome.

Afin de limiter ce risque, un ensemble de recommandations ont été mises en place concernant la prescription, la délivrance et la surveillance de ces mêmes progestatifs.

Enfin, concernant le risque de cancers hormono-dépendants induits par les THS ou la place des progestatifs dans le développement mammaire, les données sont par contre beaucoup plus nuancées. Il semble difficile de statuer à ce jour sur un réel bénéfice ou risque de leur utilisation.

D'après les réponses obtenues au questionnaire, les personnes transgenres semblent dans la majorité des cas être d'accord avec le fait qu'un suivi médical est nécessaire lors d'une transition médicamenteuse. Certain.e.s sont également capables de citer les principaux points de surveillances relatifs à leurs traitements de transition.

Concernant les difficultés rencontrées lors de leur transition médicamenteuse, les femmes transgenres semblent majoritairement impactées par l'indisponibilité des œstrogènes injectables en France, le manque de formation ainsi que la distance entre leur lieu de vie et les professionnel.le.s de santé impliqué.e.s dans leur suivi.

Ces mêmes facteurs expliquent d'ailleurs la majeure partie des parcours alternatifs décrits par les femmes transgenres interrogées. Les ruptures de médicaments et la lenteur des démarches associés à la transition en France sont également impliquées.

Enfin, il est intéressant de voir que parmi les participant.e.s au questionnaire, moins d'une personne sur deux s'est déjà tournée vers un.e professionnel.le de santé avec des questions et a obtenu les réponses attendues. Les autres ont soit obtenu des réponses jugées inadaptées (floues, contradictoires, dépassées ou fausses) ou ont décidé de s'informer différemment (principalement via internet ou grâce au savoir communautaire).

Il semble donc qu'un travail de sensibilisation auprès des professionnel.le.s de santé aurait toute sa place ici.

Éduquer sur les réalités des parcours de transition, les différents traitements disponibles, les ressources à disposition du public et les associations ou groupes vers qui rediriger la personne transgenre en demande semble alors représenter une vraie plus-value pour l'évolution de l'accompagnement des personnes transgenres.

C'est dans cette dynamique qu'ont été créées les différentes fiches exposées dans ce travail de thèse. Nous nous sommes par ailleurs rapprochés du Moniteur des pharmacies, avec qui nous sommes actuellement en discussion pour une éventuelle publication de ces fiches pratiques dans un numéro du Moniteur.

Il pourrait également être intéressant de proposer une formation sur le thème de la transidentité au sein de l'Université, sous forme d'EPU par exemple, pour les pharmaciens intéressés.

Annexes

Annexe : Fiche générale de prise en charge d'une personne transgenre au comptoir

L'ACCUEIL D'UNE PERSONNE TRANSGENRE AU COMPTOIR

THÉO NICASTRI

LES FONDAMENTAUX *

- Écoute, respect, confidentialité
- Absence de jugement
- Bienveillance
- Une transition n'est ni un caprice ni un effet de mode
- Chaque pharmacie est susceptible d'accueillir une personne transgenre et nous sommes donc tou.te.s concerné.e.s



* Bien que ces règles soient valables pour tout le monde, elles sont d'autant plus importantes pour les personnes transgenres, pour qui le passage à la pharmacie peut être source de stress

LA MISE EN CONFIANCE

- Utiliser le prénom et le(s) pronom(s) avec lesquels la personne se présente, parfois différents de ceux inscrits sur les documents d'identité
- S'excuser en cas de mégenrage (fait d'employer le mauvais genre)
- Il est souvent plus apprécié de dire "Bonjour" au lieu de "Bonjour Madame / Monsieur" et cela évite les erreurs inutiles
- Sauf en cas de nécessité pour la prise en charge, éviter toute question intrusive sur le processus de transition (opérations envisagées ou réalisées, raisons, etc)

POUR ACCOMPAGNER AU MEUX **

- Se renseigner sur les différents exemples de parcours de transition existants (chaque parcours est différent)
- S'informer sur les spécialités disponibles, leurs effets et leurs risques
- S'informer sur les associations existantes

** Vous retrouverez quelques-unes de ces informations au dos de cette fiche

Cela s'applique lorsqu'on discute avec la personne concernée mais aussi lorsqu'on discute de cette personne avec quelqu'un d'autre



QUELQUES INFORMATIONS PRATIQUES

LES SPÉCIALITÉS DISPONIBLES *

* Liste non exhaustive

Les traitements masculinisants (FtM) :

- Testostérone : [Androtardyl®](#) ou [Nebido®](#) (injection IM), [Androgel®](#) (gel transdermique)
- Traitements complémentaires : [Andractim®](#) et [Minoxidil®](#) (stimulation de la pilosité), [Danatrol®](#) (induction d'aménorrhées)

Les traitements féminisants (MtF) :

- Œstrogènes : [Dermestril®](#) (patch transdermique), [Estreva®](#) ou [Œstrodose®](#) (gels transdermiques)
- Anti-androgènes : [Bicalutamide](#), [Spironolactone](#)
- Analogues de GnRH: [Decapeptyl®](#), [Enantone®](#), [Zoladex®](#), [Firmagon®](#)
- Progestatifs: [Androcur®](#)

Et chez les mineurs ?

- On utilise les mêmes analogues de GnRH

POUR ALLER PLUS LOIN

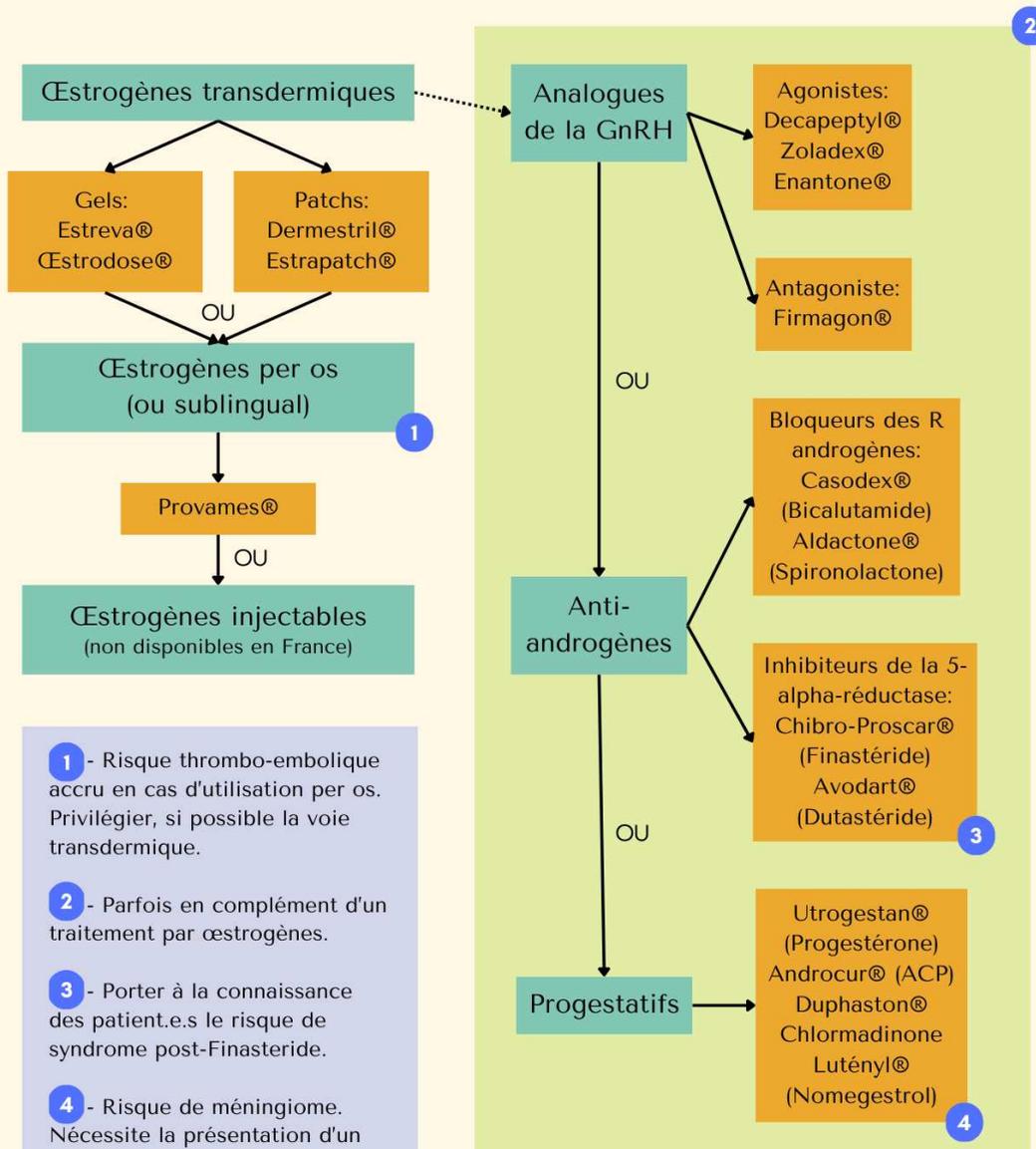
- De nombreuses associations existent pour soutenir et aider ceux qui en éprouvent le besoin : [Fransgenre](#), [Acceptess-T](#), [OUTrans](#), etc
- Des réseaux de soignant.e.s sensibilisé.e.s à ce sujet sont également mis en place et parfois accessibles auprès desdites associations

SOURCES

- <https://wikitrans.co>
- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- <https://espacesantetrans.fr>
- Standards of Care (SOC) for the Health of Transgender and Gender Diverse People (Version 8)

TRAITEMENTS DE TRANSITION MTX (FÉMINISANTS)*

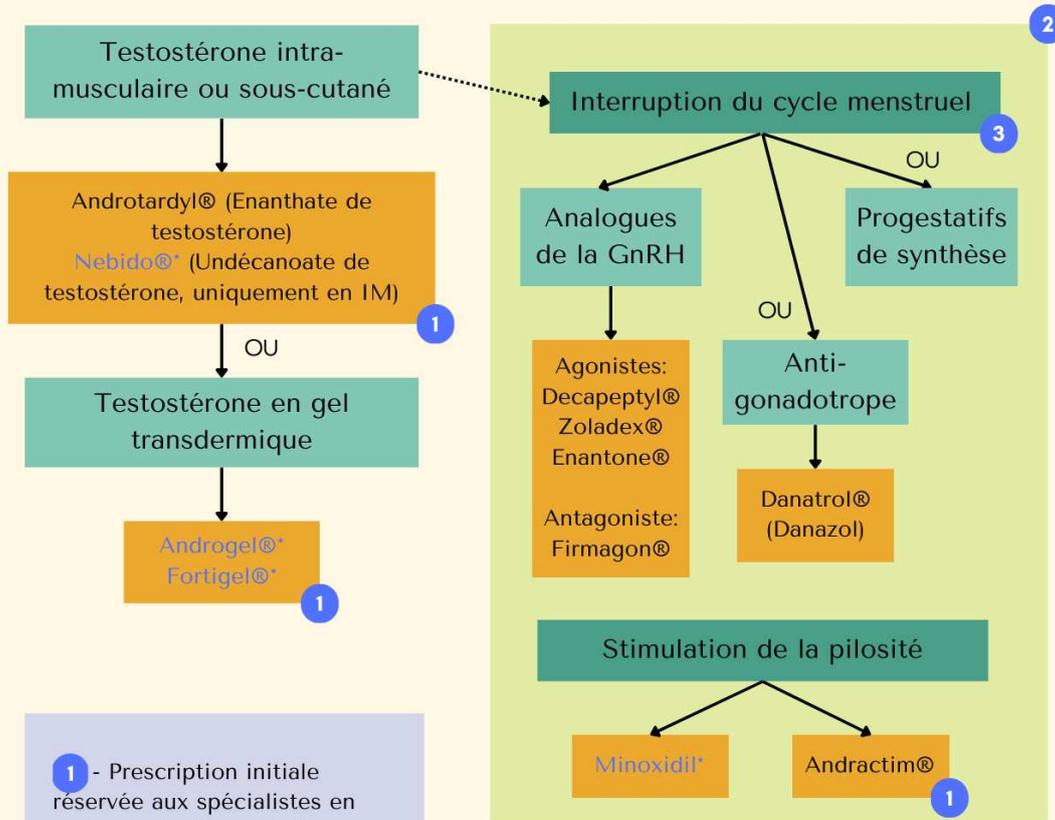
THÉO NICASTRI



- 1 - Risque thrombo-embolique accru en cas d'utilisation per os. Privilégier, si possible la voie transdermique.
- 2 - Parfois en complément d'un traitement par œstrogènes.
- 3 - Porter à la connaissance des patient.e.s le risque de syndrome post-Finasteride.
- 4 - Risque de méningiome. Nécessite la présentation d'un accord de soin co-signée avec le/la médecin traitant et un suivi par IRM cérébrale (Androcur®, Lutéran®, Lutényl®, Colprone®, Dépo Provera®).

*Chaque parcours de transition est unique et individualisé selon l'état de santé et les objectifs de la personne transgenre (et peut donc différer du schéma présenté ici)

- Surveillance:
- Bilan initial: bilan hormonal (testostérone, œstrogène, progestérone, LH, FSH), NFS, prolactine, bilan thyroïdien (TSH), bilan hépatique (ALAT, ASAT, Gamma-GT), bilan rénal (créatinine), EAL, glycémie à jeun
 - Suivi: bilan hormonal et NFS tous les 3 mois pendant 1 an puis 1 à 2 fois par an



1 - Prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, urologie, andrologie, gynécologie ou médecine de la reproduction.

2 - Parfois en complément d'un traitement par testostérone.

3 - Se produit généralement à terme grâce au traitement par testostérone ou en cas d'hystérectomie.

**Chaque parcours de transition est unique et individualisé selon l'état de santé et les objectifs de la personne transgenre (et peut donc différer du schéma présenté ici)

* Traitements non remboursés par la sécurité sociale

Surveillance:

- Bilan initial: bilan hormonal (testostérone, œstrogène, progestérone, LH, FSH), NFS, prolactine, bilan thyroïdien (TSH), bilan hépatique (ALAT, ASAT, Gamma-GT), bilan rénal (créatinine), EAL, glycémie à jeun
- Suivi: bilan hormonal et NFS tous les 3 mois pendant 1 an puis 1 à 2 fois par an

Annexe : flashcards des traitements de transition féminisants

ESTREVA® / ŒSTRODOSE® (17-B-ESTRADIOL EN GEL)



Comment ça marche ?

La 17-β-Estradiol est **chimiquement et biologiquement identique** à l'estradiol naturel. Elle **bloque la production de testostérone par rétro-contrôle**.

Après absorption cutanée du gel, la concentration d'estradiol augmente progressivement et atteint son maximum après 4 jours.

Interactions avec les autres médicaments ?

Certains médicaments pourront augmenter l'effet du gel (**inducteurs enzymatiques**), comme par exemple des médicaments contre l'épilepsie, certains antibiotiques ou encore des anti-viraux.

Effets indésirables ?

Il est possible de ressentir **une tension ou des douleurs mammaires**, ou encore une sensation de brûlure ou d'irritation sur le site d'application. La 17-β-Estradiol peut également provoquer une modification du poids et des maux de tête.

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédent de **cancer du sein** ou **hormono-dépendant**, d'antécédent de **thrombose veineuse** ou d'**embolie pulmonaire**, d'**insuffisance hépatique** ou d'**hémorragie génitale** non diagnostiquée.

Comment l'utiliser ?



Le gel doit être appliqué sur une peau **propre, sèche, saine et pauvre en poils**, généralement au niveau de l'**abdomen** ou des **cuisse**s (on peut aussi l'appliquer sur le scrotum pour augmenter la concentration et l'efficacité).

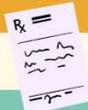
Ne pas appliquer sur les seins.

Laisser sécher quelques minutes avant de s'habiller et éviter tout contact étroit prolongé de la zone d'application avec une autre personne.

Posologie: généralement **2 à 6 mg** (donc **4 à 12 pressions de pompe**) à répartir en 1 ou 2 application(s) dans la journée.

Délivrance et remboursement ?

Les gels d'estradiol ne sont disponibles que sur **ordonnance**, ils sont remboursés à hauteur de 65% par la sécurité sociale.



Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par gel d'estradiol, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.



DERMESTRIL® / ESTRAPATCH® (17-B-ESTRADIOL EN PATCH)

Comment ça marche ?

La 17-β-Estradiol est **chimiquement et biologiquement identique** à l'estradiol naturel. Elle **bloque la production de testostérone par rétro-contrôle**.

Après application du patch, la concentration d'estradiol augmente progressivement et atteint un taux physiologique après 8 heures.

Interactions avec les autres médicaments ?

Certains médicaments pourront augmenter l'effet du gel (**inducteurs enzymatiques**), comme par exemple des médicaments contre l'épilepsie, certains antibiotiques ou encore des anti-viraux.

Effets indésirables ?

Il est possible de ressentir **une tension ou des douleurs mammaires**, ou encore une sensation de brûlure ou d'irritation sur le site d'application. La 17-β-Estradiol peut également provoquer une modification du poids et des maux de tête.

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédent de **cancer du sein** ou **hormono-dépendant**, d'antécédent de **thrombose veineuse** ou d'**embolie pulmonaire**, d'**insuffisance hépatique** ou d'**hémorragie génitale** non diagnostiquée.

Comment l'utiliser ?



Le patch doit être appliqué sur une peau **propre, sèche, saine et pauvre en poils**, sur une zone qui ne se plisse pas (au dessus de la hanche ou de la fesse, sur le haut des cuisses ou du dos).

Il faut **éviter de mettre le patch sur les bras** pour ne pas fausser les résultats des prises de sang de contrôle.

Ne pas appliquer sur les seins.

Posologie: **entre 25 et 100 µg/24h**.
Le patch doit être changé tous les 3 jours, et il est important de **changer de site d'application à chaque changement de patch**.

Délivrance et remboursement ?

Les patches d'estradiol ne sont disponibles que sur **ordonnance**, ils sont remboursés à hauteur de 65% par la sécurité sociale.



Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par patch d'estradiol, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.



PROVAMES® (ESTRADIOL MICRONISÉ)

Comment ça marche ?

La 17-β-Estradiol est **chimiquement et biologiquement identique** à l'estradiol naturel. Elle **bloque la production de testostérone par rétro-contrôle**.

Après absorption, la concentration d'estradiol augmente progressivement et atteint son maximum après 6 heures.

Interactions avec les autres médicaments ?

Certains médicaments pourront augmenter l'effet du gel (inducteurs enzymatiques), comme par exemple des médicaments contre l'épilepsie, certains antibiotiques ou encore des anti-viraux.

Effets indésirables ?

Il est possible de ressentir une tension ou des douleurs mammaires, une modification du poids et des maux de tête.

Il existe également un risque de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et d'atteinte hépatique.

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédent de **cancer du sein** ou **hormono-dépendant**, d'antécédent de **thrombose veineuse** ou d'**embolie pulmonaire**, d'**insuffisance hépatique** ou d'**hémorragie génitale** non diagnostiquée.

Comment l'utiliser ?

Les comprimés sont à prendre **tous les jours à la même heure**. En cas d'oubli, il est possible de prendre le comprimé oublié si **cela fait moins de 12 heures**, sinon attendre la prochaine prise **sans doubler la dose**.

Posologie: **2 à 6mg par jour**, à répartir en 1 ou 2 prises sur la journée.

Il est aussi possible de laisser fondre les comprimés sous la langue (**sublingual**), ce qui **augmente les concentrations et l'efficacité** tout en **réduisant le risque de thrombose**.

Cependant l'administration sublinguale augmente la vitesse d'élimination, nécessitant de **prendre plus de comprimés par jour** pour garder un bon taux d'oestrogène.

Délivrance et remboursement ?

Provames® n'est disponible que sur ordonnance, il est remboursé à hauteur de 65% par la sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par Provames®, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

Il est aussi important de reconnaître les signes d'une **thrombose** (jambe rouge, gonflée et douloureuse) et d'une **embolie pulmonaire** (douleur thoracique et difficultés à respirer) et de consulter rapidement en cas de doute.

A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

CASODEX® (BICALUTAMIDE)

Comment ça marche ?

Le bicalutamide est un **anti-androgène non stéroïdien**. Il **se fixe sur les récepteurs** aux androgènes et empêche la testostérone de s'y fixer et d'agir. Il **ne diminue donc pas les taux de testostérone** mais empêche son action.

Interactions avec les autres médicaments ?

Il peut être dangereux d'associer le bicalutamide avec les médicaments susceptibles de modifier les pulsations cardiaques, comme l'**hydroxyzine**, le **citalopram**, l'**escitalopram**, l'**amiodarone**, le **sotalol** ou encore certains **antibiotiques**.

Effets indésirables ?

Il est possible de ressentir une tension ou des douleurs mammaires, des **bouffées de chaleur**, des vertiges, ou une **sécheresse cutanée**.

Ce médicament peut aussi provoquer une **anémie** ou une **hématurie** (fait d'uriner du sang).

Enfin, il peut entraîner des **modifications de l'humeur et du poids**.

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédent de **toxicité hépatique** provoquée par la prise de bicalutamide

Comment l'utiliser ?

Les comprimés doivent être pris **tous les jours à la même heure**, pendant ou en dehors du repas.

Posologie: en moyenne, **50mg par jour**.

Délivrance et remboursement ?

Le bicalutamide n'est disponible que sur ordonnance, il est remboursé à hauteur de 100% par la sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par bicalutamide, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

CHIBRO-PROSCAR®/AVODART® (FINASTERIDE/DUTASTERIDE)

Comment ça marche ?

Ces deux médicaments sont des **anti-androgènes inhibiteurs de la 5-alpha-réductase** (enzyme qui produit la forme active de la testostérone). Ils ne diminuent donc pas les taux de **testostérone** mais empêchent son action.

Interactions avec les autres médicaments ?

Le finastéride et le dutastéride n'interagissent pas avec les autres médicaments.

Effets indésirables ?

Bien que rares, il existe un risque **troubles de la libido, de troubles de l'humeur, de dépression voire d'idées suicidaires** avec ces médicaments, qui peuvent être irréversibles à l'arrêt du traitement (**syndrome post-Finastéride**).

Contre-indiqué pour qui ?

Ne pas associer ces deux médicaments ensemble. Le dutastéride est contre-indiqué en cas d'**insuffisance hépatique**.

Comment l'utiliser ?

Les comprimés sont à prendre **tous les jours à la même heure**.

Posologie: **0,25 à 2mg par jour** pour le finastéride, **5mg par jour** pour le dutastéride.

En cas d'**oubli**, il est possible de **prendre le comprimé oublié**, mais **ne pas doubler les doses** si l'oubli est constaté au moment de la prise suivante.

Syndrome post-finastéride?

L'association AVFIN possède un grand nombre de ressources et de témoignages à ce sujet.

Délivrance et remboursement ?

Ces médicaments ne sont disponibles que sur **ordonnance**, ils sont **remboursés à hauteur de 30%** par la sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par finastéride ou dutastéride, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

ALDACTONE® (SPIRONOLACTONE)

Comment ça marche ?

La spironolactone est un **diurétique**. Elle possède également un **effet anti-androgène par blocage des récepteurs à la testostérone et inhibition de la 5-alpha-réductase** (enzyme qui produit la forme active de la testostérone). Elle ne diminue donc pas les taux de **testostérone** mais empêche son action.

Interactions avec les autres médicaments ?

Il peut être dangereux d'y associer les médicaments qui augmentent le potassium, comme le **Diffu-K®**, le **Kaleorid®**, certains médicaments anti-hypertenseurs (**perindopril, ramipril**) ou encore certains immunosuppresseurs (**tacrolimus, ciclosporine**).

Effets indésirables ?

Ici, les effets indésirables sont les effets propres du médicament, à savoir l'**effet diurétique**, associé au risque d'**hyperkaliémie** (fait d'avoir trop de potassium dans le sang) ou d'**hyponatrémie** (fait d'avoir trop peu de sodium dans le sang).

Contre-indiqué pour qui ?

En association avec un **autre diurétique épargneur potassique** ou en cas d'**hyperkaliémie, d'insuffisance hépatique ou rénale, ou de maladie d'Addison** (insuffisance des glandes surrénales).

Comment l'utiliser ?

Les comprimés doivent être pris **tous les jours à la même heure**, pendant ou en dehors du repas.

Posologie: **100mg par jour** à répartir en 1 à 2 prises.

On évitera de prendre ce médicament le soir, toujours en raison de son effet diurétique.

Délivrance et remboursement ?

La spironolactone n'est disponible que sur **ordonnance**, elle est **remboursée à hauteur de 65%** par la sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par spironolactone, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

Enfin, il faut également surveiller la **kaliémie** (taux sanguin de potassium) et la **natrémie** (taux sanguin de sodium).

UTROGESTAN® (PROGESTERONE)

Comment ça marche ?

La **progestérone naturelle micronisée** (ou bio-identique) possède un **effet anti-androgène par rétro-contrôle négatif sur la production de testostérone.**

Interactions avec les autres médicaments ?

La progestérone n'interagit avec aucun médicament.

Effets indésirables ?

On retrouve principalement une sensation de vertige et de somnolence dans les heures qui suivent la prise.

Contre-indiqué pour qui ?

La progestérone est contre-indiquée en cas d'**insuffisance hépatique.**

Comment l'utiliser ?

Les capsules sont à prendre **tous les jours à la même heure**, à distance des repas et de préférence le soir au coucher. En cas d'effets indésirables importants, **il est possible d'administrer les capsules molles par voie rectale**, ce qui permet d'améliorer la tolérance.

Posologie: **100 à 200mg par jour** à répartir en 1 à 2 prises dans la journée.

Délivrance et remboursement ?

La progestérone n'est disponible que sur **ordonnance**, elle est **remboursée à hauteur de 30%** par la sécurité sociale.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par progestérone, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin. A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT).

ANDROCUR® (ACETATE DE CYPROTÉRONNE)

Comment ça marche ?

Androcur® possède un **effet anti-androgène par fixation compétitive sur les récepteurs à la DHT** (forme active de la testostérone). Elle **diminue le taux de testostérone par rétro-contrôle négatif.**

Interactions avec les autres médicaments ?

Certains médicaments pourront augmenter l'effet d'Androcur® (inducteurs enzymatiques), comme par exemple des médicaments contre l'épilepsie, certains antibiotiques ou encore des anti-viraux.

Effets indésirables ?

On retrouve des perturbations de la libido, de l'humeur et du poids, des risques de **dépression**, d'**accident thrombo-emboliques**, d'**ostéoporose** et de céphalées. Il existe également un risque rare mais grave de **méningiome.**

Contre-indiqué pour qui ?

En cas d'antécédents d'**accident thrombo-embolique**, d'**insuffisance hépatique**, de **tuberculose**, de **dépression sévère chronique**, d'**anémie à hématie falciforme** ou d'**antécédent de méningiome.**

Comment l'utiliser ?

Les comprimés doivent être pris **tous les jours à la même heure**, pendant ou en dehors du repas. En cas d'oubli, il est possible de **prendre le comprimé oublié si cela fait moins de 12 heures**, sinon attendre la prochaine prise **sans doubler la dose.**

Posologie: **50mg par jour** à répartir en 1 à 2 prises.

Délivrance et remboursement ?

Androcur® n'est disponible que sur **ordonnance**, il est **remboursé à hauteur de 30%** par la sécurité sociale.

À chaque délivrance, il est nécessaire de présenter à la pharmacie l'accord de soin annuel co-signé avec le/la médecin traitant.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par Androcur®, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin. Il est aussi important de reconnaître les signes d'une **thrombose** (jambe rouge, gonflée et douloureuse) et d'une **embolie pulmonaire** (douleur thoracique et difficultés à respirer) et de consulter rapidement en cas de doute. A cause des risques pour le foie, il est également important de faire régulièrement un **bilan sanguin hépatique** (ALAT, ASAT, Gamma-GT). Enfin, un suivi par **IRM cérébrale** (imagerie par résonance magnétique) doit être effectué en lien avec le risque de **méningiome.**

N° vert en cas de questions: **0.805.04.01.10**
(appels gratuits du lundi au vendredi de 9h à 19h).

DECAPEPTYL®, ZOLADEX®, ENANTONE®, FIRMAGON®

Comment ça marche ?

Les analogues de la GnRH sont des **anti-androgènes**. Firmagon® agit **en se fixant sur les récepteurs à la GnRH** pour **bloquer son action** sur la production d'hormones sexuelles. Decapeptyl®, Zoladex® et Enantone® viennent au contraire **stimuler ces récepteurs** et agissent par **rétro-contrôle négatif** sur la production hormonale.

Interactions avec les autres médicaments ?

Il peut être dangereux d'associer ces spécialités avec les médicaments susceptibles de modifier les pulsations cardiaques, comme l'hydroxyzine, le citalopram, l'escitalopram, l'amiodarone, le sotalol ou encore certains antibiotiques.

Effets indésirables ?

On retrouve principalement des troubles de la libido, de l'humeur et du sommeil, un risque de dépression, des céphalées, des vertiges, une prise de poids, de l'acné, des crampes musculaires et une réaction au point d'injection.

Contre-indiqué pour qui ?

Ces spécialités ne présentent pas de contre-indication particulière.

Comment l'utiliser ?

Les analogues à la GnRH sont des médicaments qui s'administrent par **injection intra-musculaire ou sous-cutané, tous les mois ou tous les 3 mois** (le mode d'administration et la fréquence dépendent de la spécialité et de la concentration).

Ils nécessitent tous une **étape de reconstitution**, qui diffère également **en fonction du produit utilisé**.

Délivrance et remboursement ?

Les analogues de la GnRH ne sont disponibles que sur **ordonnance**, et sont remboursés à hauteur de 65 à 100% par la sécurité sociale, en fonction du médicament.

Que faut-il surveiller ?

Lors d'un traitement par analogues de la GnRH, il faut surveiller les **taux hormonaux** (testostérone, œstrogène, LF et FSH) régulièrement par bilan sanguin.

SPECIALITE® (DCI)

Comment ça marche ?

Interactions avec les autres médicaments ?

Effets indésirables ?

Contre-indiqué pour qui ?

Comment l'utiliser ?

Délivrance et remboursement ?

Que faut-il surveiller ?

Annexe : Questionnaire à destination des personnes transgenres

Amélioration de l'accompagnement des personnes transgenres

Bonjour!

Je m'appelle Théo, je suis pharmacien et je réalise ma thèse d'exercice sur l'accompagnement des personnes en transition médicale.

Les différents traitements à base d'hormones - comme tout autre médicament - ne sont pas dénués de risque(s). Un accompagnement médical par un.e professionnel.le de santé est important afin de s'assurer que votre transition puisse se dérouler dans les meilleures conditions. Ce suivi est malheureusement souvent compliqué à mettre en place - voire parfois impossible.

Par le biais des témoignages que je pourrais recueillir via ce formulaire, je souhaiterais mettre en lumière les multiples difficultés rencontrées et questionner les dispositifs d'accompagnement médical disponibles actuellement.

Ce formulaire, rapide et anonyme, servira d'argumentaire pour mon travail de thèse.

Les questions rédactionnelles ont pour but de vous laisser vous exprimer le plus librement possible n'hésitez pas à partager votre point de vue et votre ressenti.

Je vous remercie pour le temps et la confiance que vous m'accorderez et je reste disponible pour toute question.

Il y a 22 questions dans ce questionnaire.

Présentation

Vous êtes:

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Cochez tout ce qui s'applique.

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Un homme transgenre
- Une femme transgenre
- Une personne transgenre non binaire
- Autre:

Vous résidez actuellement dans une agglomération de : *

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous.

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Moins de 10 000 habitants
- Entre 10 000 et 50 000 habitants
- Entre 50 000 et 100 000 habitants
- Plus de 100 000 habitants

Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

S'agit-il d'un traitement féminisant ou masculinisant?

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Envisagez-vous de prendre des hormones ?

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Non' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non, car je n'en ai pas envie / besoin
- Non, car cela m'est impossible
- Autre

S'agit-il d'un problème d'accès à un accompagnement médical par les professionnel.le.s de santé compétent.e.s ? (S'agit-il d'un problème en lien avec le système de soins actuel ?)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Non, car je n'en ai pas envie / besoin' ou 'Non, car cela m'est impossible' ou 'Autre' à la question '[G02Q04]' (Envisagez-vous de prendre des hormones ? (Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.))

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Pourriez-vous me dire par quels biais envisagez-vous de commencer les hormones ?

(Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G02Q04]' (Envisagez-vous de prendre des hormones ? (Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.))

Veillez écrire votre réponse ici :

Avez-vous actuellement un suivi médical relatif à votre prise d'hormones ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Effectuez-vous ce suivi médical en France ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q08]' (Avez-vous actuellement un suivi médical relatif à votre prise d'hormones ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

S'agit-il d'un problème d'accès à un accompagnement médical par les professionnel.le.s de santé compétent.e.s ? (S'agit-il d'un problème en lien avec le système de soins actuel ?) *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Non' à la question '[G00Q08]' (Avez-vous actuellement un suivi médical relatif à votre prise d'hormones ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

S'agit-il d'un problème d'accès à un accompagnement médical par les professionnel.le.s de santé compétent.e.s ? (S'agit-il d'un

problème en lien avec le système de soins actuel ?) *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Non' à la question '[G00Q09]' (Effectuez-vous ce suivi médical en France ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Selon vous, votre traitement hormonal nécessite-t-il un suivi médical ?

Si non, pourquoi ? Si oui, lequel (ou lesquels) ?

(Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Avez-vous eu (ou avez-vous actuellement) des difficultés à vous procurer vos hormones ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Pourriez-vous expliquer quelles difficultés ?

(Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q13]' (Avez-vous eu (ou avez-vous actuellement) des difficultés à vous procurer vos hormones ?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Pourriez-vous expliquer par quel(s) moyen(s) vous avez commencé les hormones ?

(Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Non' à la question '[G00Q15]' (Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Vous avez commencé les hormones de cette manière car (plusieurs réponses possibles)

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.) :

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Non' à la question '[G00Q15]' (Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Cette option était plus simple pour vous
- Cette option vous permettait de garder votre anonymat
- Cette option vous permettait d'éviter les jugements extérieurs
- Vous éprouvez une défiance vis-à-vis des professionnels de santé
- Autre:

Avez-vous, à un moment donné de votre transition, arrêté de vous procurer vos hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q15]' (Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Pourriez-vous expliquer la raison de cet arrêt et par conséquent les changements dans la prise de vos hormones ? (moyens d'obtention, d'administration, etc)

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q18]' (Avez-vous, à un moment donné de votre transition, arrêté de vous procurer vos hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Depuis le début de votre transition, vous est-il arrivé d'aller vers un.e professionnel.le de santé pour répondre à vos questions concernant votre traitement hormonal ?

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui, et j'ai obtenu les réponses attendues
- Oui, mais je n'ai pas obtenu les réponses attendues
- Non, car je n'ai pas de questions

Veuillez écrire votre réponse ici :

Vous avez commencé les hormones de cette manière car (plusieurs réponses possibles)

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.) :

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Non' à la question '[G00Q15]' (Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Cochez tout ce qui s'applique

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Cette option était plus simple pour vous
- Cette option vous permettait de garder votre anonymat
- Cette option vous permettait d'éviter les jugements extérieurs
- Vous éprouvez une défiance vis-à-vis des professionnels de santé
- Autre:

Avez-vous, à un moment donné de votre transition, arrêté de vous procurer vos hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ? *

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q15]' (Avez-vous commencé les hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Pourriez-vous expliquer la raison de cet arrêt et par conséquent les changements dans la prise de vos hormones ? (moyens d'obtention, d'administration, etc)

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q18]' (Avez-vous, à un moment donné de votre transition, arrêté de vous procurer vos hormones par le biais d'une prescription médicale et d'une délivrance en pharmacie ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Depuis le début de votre transition, vous est-il arrivé d'aller vers un.e professionnel.le de santé pour répondre à vos questions concernant votre traitement hormonal ?

(Veuillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé.)

*

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '[G00Q03]' (Prenez-vous actuellement des hormones dans le cadre de votre transition ?)

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui, et j'ai obtenu les réponses attendues
- Oui, mais je n'ai pas obtenu les réponses attendues
- Non, car je n'ai pas de questions

Bibliographie

1. Baleige A, Chenelière MDL, Dassonneville C, Martin MJ. Following ICD-11, Rebuilding Mental Health Care for Transgender Persons: Leads from Field Experimentations in Lille, France. *Transgender Health*. 1 févr 2022;7(1):1-6.
2. Parcours de transition des personnes transgenres. Muriel D, HAS. 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/reco454_cadrage_trans_mel.pdf
3. Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgender Health*. 2 avr 2020;21(2):125-37.
4. Insee [En ligne]. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2024 [Cité 13 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7752095>
5. OUTrans. [En ligne]. Brochure Hormones et parcours trans; août 2023 [Cité le 18 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.outrans.fr/wp-content/uploads/2023/08/Hormones-et-parcours-trans-2-3.pdf>
6. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2017;102(11):3869-903.
7. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, De Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgender Health*. 19 août 2022;23(sup1):S1-259.
8. Académie Nationale de Médecine [En ligne]. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Cité 13 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=hormone>
9. Nhuan TQ. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique About exploration of the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. 2003;
10. Wiki Trans [En ligne]. Site d'information pour les personnes trans et leurs proches [Cité 5 juin 2024]. Disponible sur : <https://wikitrans.co/>
11. Base de données publique des médicaments [En ligne]. [Cité 5 juin 2024]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
12. Partsch CJ, Weinbauer GF, Fang R, Nieschlag E. Injectable testosterone undecanoate has more favourable pharmacokinetics and pharmacodynamics than testosterone enanthate. *Eur J Endocrinol*. avr 1995;132(4):514-9.
13. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. 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*. oct 1999;84(10):3469-78.
14. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *The Lancet*. 9 août 2003;362(9382):428-32.
15. Levin J, Maibach H. Interindividual variation in transdermal and oral drug deliveries. *J Pharm Sci*. 2012;101(11):4293-307.
16. Iyer R, Mok SF, Savkovic S, Turner L, Fraser G, Desai R, et al. Pharmacokinetics of testosterone cream applied to scrotal skin. *Andrology*. 2017;5(4):725-31.
17. Ameli [En ligne]. Embolie pulmonaire [Cité le 23 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>
18. Ameli [En ligne]. Reconnaître une phlébite [Cité 23 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/phlebite/symptomes-diagnostic-evolution>
19. Doll EE, Gunsolus I, Lambertson N, Tangpricha V, Sarvaideo JL. SUN-LB9 Pharmacokinetics of Sublingual Versus Oral Estradiol in Transgender Women. *J Endocr Soc*. 8 mai 2020;4(Suppl 1):SUN-LB9.
20. Price TM, Blauer KL, Hansen M, Stanczyk F, Lobo R, Bates GW. Single-dose

- pharmacokinetics of sublingual versus oral administration of micronized 17 beta-estradiol. *Obstet Gynecol.* mars 1997;89(3):340-5.
21. Calzada S, Sarvaideo JL. Stability of Weekly Intramuscular Estradiol Cypionate in a Transgender Woman. *J Endocr Soc.* 3 mai 2021;5(Suppl 1):A796.
 22. Barakat R, Ko CJ. Female Antiandrogens. In: Skinner MK, éditeur. *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2018. p. 748-52.
 23. Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, Tuntiviriyapun P, Wainipitapong S. Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med.* 1 juill 2021;18(7):1299-307.
 24. ANSM [En ligne]. Actualité - Finastéride : rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle [Cité 31 déc 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-rappel-sur-les-risques-de-troubles-psychiatriques-et-de-la-fonction-sexuelle>
 25. Institut du Sein | Paris [En ligne]. Comment reconnaître et traiter des seins tubéreux ? 2022 [Cité 26 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.idsein.fr/blog/comment-reconnaitre-traiter-seins-tubereux/>
 26. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2008;93(1):19-25.
 27. Van Kesteren P, Lips P, Gooren LJ, Asscheman H, Megens J. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 1998;48(3):347-54.
 28. Ford K, Huggins E, Sheean P. Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(6):1105-14.
 29. Streed CG, Harfouch O, Marvel F, Blumenthal RS, Martin SS, Mukherjee M. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy. *Ann Intern Med.* 15 août 2017;167(4):256-67.
 30. Arrington-Sanders R, Connell NT, Coon D, Dowshen N, Goldman AL, Goldstein Z, et al. Assessing and Addressing the Risk of Venous Thromboembolism Across the Spectrum of Gender Affirming Care: A Review. *Endocr Pract.* déc 2022;S1530891X22008989.
 31. Nguyen HB, Chavez AM, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Davies RD, et al. Gender-Affirming Hormone Use in Transgender Individuals: Impact on Behavioral Health and Cognition. *Curr Psychiatry Rep.* 11 oct 2018;20(12):110.
 32. Medicalcul [En ligne]. Score de Caprini (v.2005) ~ Anesthésie [Cité 24 mars 2024]. Disponible sur : <http://medicalcul.free.fr/caprini05.html#:~:text=Le%20score%20de%20Caprini%20sert,Plusieurs%20r%C3%A9visions%20ont%20%C3%A9t%C3%A9%20publi%C3%A9es.>
 33. Berliere M, Coche M, Lacroix C, Riggi J, Coyette M, Coulie J, et al. Effects of Hormones on Breast Development and Breast Cancer Risk in Transgender Women. *Cancers.* 30 déc 2022;15(1):245.
 34. De Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *The BMJ.* 14 mai 2019;365:l1652.
 35. Parikh U, Mausner E, Chhor CM, Gao Y, Karrington I, Heller SL. Breast Imaging in Transgender Patients: What the Radiologist Should Know. *RadioGraphics.* janv 2020;40(1):13-27.
 36. Ameli [En ligne]. Dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes entre 50 et 74 ans [Cité 24 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-organise-50-74-ans>
 37. Tyagi S, Tyagi S. Incidence of Prostate Cancer in Transgender Women Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Review. *Indian J Endocrinol Metab.* 2023;27(6):476-9.

38. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Androcur et risque de méningiome [Cité 4 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/androcur-et-risque-de-meningiome>
39. Baxter DS, Orrego A, Rosenfeld JV, Mathiesen T. An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* mars 2014;21(3):421-6.
40. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrli P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocr Abstr.* 1 mai 2008;16(1):158.
41. ANSM [En ligne]. Actualité - Médicaments à base de cyprotérone, à base de méthotrexate, fluoropyrimidines, GILENYA (Fingolimod) : retour d'information sur le PRAC de juillet 2019 [Cité 7 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-cyproterone-a-base-de-methotrexate-fluoropyrimidines-gilenya-fingolimod-retour-dinformation-sur-le-prac-de-juillet-2019>
42. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyproterone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. ANSM. 2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/30/20201030-rapport-androcur-juin-2019.pdf>
43. ANSM [En ligne]. Actualité - Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : Résultats de l'enquête de pharmacovigilance n°2 [Cité 10 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-resultats-de-lenquete-de-pharmacovigilance>
44. ANSM [En ligne]. Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone [Cité le 10 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-resultats-de-lenquete-de-pharmacovigilance>
45. ANSM [En ligne]. CSST Méningiome et acétate de cyprotérone. Compte rendu de séance. 2018 [Cité le 5 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/cr-csst-meningiome-acetate-cyproterone-2018-06-13.pdf>
46. ANSM [En ligne]. Lettre aux professionnels de santé. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques). 2019 [Cité le 10 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-cyproterone-dosees-a-50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques>
47. ANSM [En ligne]. Actualité - Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques) : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome [Cité 5 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimes-doses-a-50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-linformation-sur-le-risque-de-meningiome>
48. European Medicines Agency [En ligne]. Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk [Cité 10 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk>
49. ANSM [En ligne]. Actualité - Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés [Cité 11 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes>
50. ANSM [En ligne]. Actualité - Androcur (acétate de cyprotérone) : les mesures prises depuis 2018 ont permis une nette réduction du risque de méningiome [Cité 15 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-acetate-de-cyproterone-les-mesures-prises-depuis-2018-ont-permis-une-nette-reduction-du-risque-de-meningiome>
51. ANSM [En ligne]. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs :

- recommandations générales pour limiter ce risque [Cité 25 févr 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>
52. EPI-PHARE [En ligne]. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracranien : une étude cas-temoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). 2023 [Cité le 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracraniens/>
 53. ANSM [En ligne]. Actualité - Progestatifs et méningiome : pas d'augmentation du risque avec les DIU au lévonorgestrel mais confirmation du risque pour 3 nouvelles substances [Cité 25 févr 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-et-meningiome-pas-daugmentation-du-risque-avec-les-diu-au-levonorgestrel-mais-confirmation-du-risque-pour-3-nouvelles-substances>
 54. ANSM [En ligne]. Actualité - Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome [Cité 14 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/colprone-depo-provera-et-surgestone-premieres-recommandations-pour-limiter-le-risque-de-meningiome>
 55. ANSM [En ligne]. Actualité - Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque [Cité 14 mars 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-et-risque-de-meningiome-recommandations-pour-limiter-ce-risque>
 56. Académie Nationale de Médecine [En ligne]. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [cité 1 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Tanner%20%28stades%20de%20d%C3%A9veloppement%20pubertaire%20de%29>
 57. Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: Breast development in trans women receiving cross-sex hormones. *J Sex Med.* mai 2014;11(5):1240-7.
 58. Prior JC. Progesterone Is Important for Transgender Women's Therapy—Applying Evidence for the Benefits of Progesterone in Ciswomen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2019;104(4):1181-6.
 59. Iwamoto SJ, T'Sjoen G, Safer JD, Davidge-Pitts CJ, Wierman ME, Glodowski MB, et al. Letter to the Editor: “Progesterone Is Important for Transgender Women's Therapy—Applying Evidence for the Benefits of Progesterone in Ciswomen”. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2019;104(8):3127-8.
 60. Nolan BJ, Frydman AS, Leemaqz SY, Carroll M, Grossmann M, Zajac JD, et al. Effects of low-dose oral micronised progesterone on sleep, psychological distress, and breast development in transgender individuals undergoing feminising hormone therapy: a prospective controlled study. *Endocr Connect.* 6 avr 2022;11(5):e220170.
 61. Patel KT, Adeel S, Rodrigues Miragaya J, Tangpricha V. Progestogen Use in Gender-Affirming Hormone Therapy: A Systematic Review. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* déc 2022;28(12):1244-52.
 62. Bahr C, Ewald J, Dragovich R, Gothard MD. Effects of progesterone on gender affirmation outcomes as part of feminizing hormone therapy. *J Am Pharm Assoc.* 1 janv 2024;64(1):268-72.
 63. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC, Fisher AD, Nieder TO, Özer M, et al. European Society for Sexual Medicine Position Statement “Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, with Attention for Sexual Function and Satisfaction”. *J Sex Med.* 1 avr 2020;17(4):570-84.
 64. Isselin H. Le transsexualisme: les différentes stratégies médicamenteuses, modalités pratiques, efficacité, effets indésirables.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Nicastri
Prénom : Théo

Titre de la thèse : Prise en charge et accompagnement des personnes en transition médicamenteuse

Mots-clés : Traitements hormonaux substitutifs, hormonothérapie, traitements de transition, personnes transgenres, personnes en transition, transition médicamenteuse, transidentité, transition de genre, parcours de transition

Résumé :

Une personne transgenre est une personne qui ne s'identifie pas au genre qui lui a été assigné à la naissance. Lorsqu'elle le souhaite, la personne transgenre entreprend une transition médicamenteuse à l'aide de différents traitements hormonaux que nous listons dans cette thèse.

Les données actuelles concernant l'impact à moyen/long terme de ces traitements de transition restent peu nombreuses. Nous nous sommes efforcés de faire le point ici sur les informations à notre disposition concernant les traitements de transition féminisants et leur utilisation.

Les personnes transgenres font face à un certain nombre d'obstacles lors de leur parcours de transition, parfois à l'origine de parcours alternatifs dépourvus d'accompagnement par des professionnel.le.s de santé compétent.e.s. Grâce à un questionnaire, nous avons recueilli les témoignages de personnes transgenres en traitement hormonal à propos de ces freins et parcours alternatifs.

Les informations obtenues nous ont permis d'élaborer un certain nombre de fiches pratiques à destination des officinaux et des personnes transgenres afin d'améliorer l'accompagnement dans le cadre des parcours de transition.

Membres du jury :

Président : Mr DÉCAUDIN Bertrand – Professeur des Universités, Praticien hospitalier – Université de Lille

Assesseur(s) : Mme CARRIÉ Hélène – Maître de conférences des Universités – Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme ESPOSITO Christel – Pharmacien titulaire – Pharmacie Esposito-Tabary