



HAL
open science

Traitement hormonal de la transition de genre : évaluation de l'efficacité et de la tolérance des agonistes GnRH chez les patients MtF et FtM

Manon Le Guiniec

► **To cite this version:**

Manon Le Guiniec. Traitement hormonal de la transition de genre : évaluation de l'efficacité et de la tolérance des agonistes GnRH chez les patients MtF et FtM. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04141731

HAL Id: dumas-04141731

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04141731v1>

Submitted on 26 Jun 2023

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**TRAITEMENT HORMONAL DE LA TRANSITION DE GENRE :
ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE DES
AGONISTES GNRH CHEZ LES PATIENTS MTF ET FTM**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE-NUTRITION

Mme Manon LE GUINIEC

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 12/06/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Pr Pascale HOFFMANN

Membres :

M. le Pr Olivier CHABRE (directeur de thèse)

Mme le Dr Camille BUIS (co-directrice de thèse)

M. le Dr François ISTASSE

Mme le Dr Sandrine FAVRE

Mme le Dr Alexandra CRAND

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants de l'UFR de médecine de l'université Grenoble-Alpes



Doyen de la Faculté : Pr Olivier PALOMBI
ANNÉE 2022-2023
ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MÉDECINE

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÉS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire

Remerciements

Il me semble normal de commencer par remercier ma famille :

Tout d'abord **mes parents** : merci pour tout ce que vous avez fait pour moi jusqu'à présent. Merci de votre soutien, de votre aide, de votre attention et de votre amour. Merci de m'avoir soutenue dans ces études et dans la vie de manière générale. Je ne serais jamais arrivée aussi loin sans vous. Je vous aime.

Maman : merci pour ta force, ton écoute et ta gentillesse. Merci pour ton amour indéfectible.

Papa : merci pour ta compréhension, ton soutien et ton intégrité. Merci pour ton amour sans faille. Claque une bise à un manchot pour moi !

Ma sœur : mon Percy, merci d'être là ! Merci de ton soutien et de ton amour ! Je serais toujours là pour toi ! Je t'aime Miss Monde !

+ un petit mot pour **Malo** : hello petit bulot, t'as vu ? Tata a pensé à toi dans sa thèse ! C'est qui la meilleure tata ?!

Clément : à mon meilleur ami et désormais compagnon. Tu es la personne qui me comprend le plus. Merci d'avoir été là par le passé, d'être là à présent, et de prévoir de l'être encore longtemps. Même si nos vies ont été bouleversées dernièrement, je te remercie d'avoir cru en nous et de t'être accroché (t'es pire qu'une tique !). Je t'aime.

Mes grands-parents : merci de votre soutien sans faille toutes ces années. **Mamé**, merci de m'avoir fait réviser la SSH alors même que tu ne comprenais rien aux textes (#dracunculose, on pense à toi) et merci pour les goûters pile à 16h tout le temps que je révisais chez vous.

Pépé, merci pour le soutien indéfectible et mon premier stéthoscope !

Et une pensée pour **Grand-mère** qui me répétait tout le temps : « *si toi tu n'y arrives pas, personne ne le pourra* ».

Mes oncles et tantes :

Caroline : merci pour tous tes excellents conseils au fil de ces années ! Merci d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments ! Vivement qu'on termine notre tour des restaurants d'Annecy !

Arnaud : mon cher syncytiotrophoblaste, tu es le frère que je n'ai jamais eu. Merci de ton humour, de ton soutien et de ton écoute ! Merci de m'avoir collée devant un Zelda alors que je n'étais qu'une enfant ! Force et honneur à toi ! Tu gères la fougère !

Yann : mon cher parrain, merci pour toutes ces soirées particulièrement stimulantes et arrosées. Vivement notre prochaine excursion en bateau !

+ une pensée particulière pour **Jonathan, Claire, Christine, Enora, Eric** et **Hélène** : merci d'avoir été là, tout simplement !

Ensuite, mes amis :

Cathy : malgré les derniers mois qui ont été très difficiles, j'espère sincèrement que les choses s'arrangeront entre nous. Tu es quelqu'un d'extraordinaire, vraiment ! Crois-en toi !

Marie-Lou : merci de ton soutien et de ton écoute ! Tu es une personne extrêmement sensible, gentille et attentionnée. Merci également pour tous ces fous rires (« c'est ici le coin des promos ? Ah oui ! »). Tu mérites le meilleur et j'espère que tu finiras par prendre pleinement conscience de ta valeur.

Solène : merci pour ta présence discrète mais indéniable au cours de ces dernières années. Le petit moucheron a bien grandi ! Je suis émue ! Bon courage pour la suite, je serai toujours là pour toi !

Justine : ma sœur d'écriture ! Merci de ton soutien, de ta bonne humeur et de ton écoute ! Merci également pour le temps passé à relire les versions successives de ce document et à me corriger ! Merci pour tes conseils, qu'ils soient professionnels ou personnels. Promis, dès ce soir, je me remets à écrire ! On va le finir ce roman !

+ *une pensée particulière à la Drasuli, qui reste la meilleure d'entre nous*

Eléa : ma grande sœur de la diabéto et future assistante (hiiii trop hâte !). Merci pour ta présence, ton aide, ton écoute et tout le reste ! Merci d'être une des rares personnes à me comprendre quand je cite du Kuzco (plus de brocolis ?). Vivement qu'on travaille encore ensemble !

Adel : merci d'avoir été là au début, quand je ne savais même pas prescrire de l'insuline (#petitscarabé). Tu as vraiment eu une place particulière au cours de mon internat et dans ma vie de manière générale. Malheureusement pour toi, je compte bien te coller aux baskets encore un moment ! Merci pour les sorties piscine, les sorties buffets et les sorties course. Il faut vraiment qu'on se fasse découvrir mutuellement la Syrie et la Bretagne ! Merci d'être mon ami. Tu mérites d'être heureux.

Elsa : ma super coéquipière de Pole Dance ! Merci de me soutenir (aussi bien psychologiquement que physiquement #RIPTonbras). Tu es une personne douce, empathique, compréhensive et extrêmement courageuse ! Vivement qu'on se retrouve à Annecy (hi hi hi).

Reuben : « pas ma fille ». Je ne sais pas pourquoi, dès que je pense à toi, c'est cette phrase qui me vient ! Mon super partenaire de Smash #captain ! Merci de m'avoir empêchée de prescrire 6 grammes de paracétamol à un patient ! Heureusement que tu n'étais pas à ton cours d'aqua-chocobo ce jour-là !

Thaïs : merci de m'avoir patiemment supportée durant ce semestre ! Tu as toujours été d'excellents conseils et j'ai adoré passer ces mois à tes côtés ! Tu me diras comment est la vie à Clermont !

Anaïs : Dr Le Boulée ! Merci d'avoir été là durant cette période compliquée ! Merci pour les crousti-potins et les fous rires (« - qu'est-ce que vous voulez ?! – une margarita per favor !). Tu es une personne solaire et déjà une endocrinologue de talent ! J'ai hâte qu'on se refasse des trucs ensemble !! Reviens vite sur Grenoble !

Léa : merci pour ton écoute et tes bons conseils ! Tu as été un soutien très important pour moi. Je ne doute en aucun cas de ta réussite et te souhaite le meilleur !

Alice : ma lilice ! Merci d'avoir illuminée les Ecrins pendant un semestre et merci de m'avoir accueillie chez toi ! Tu es déjà un super médecin, et j'espère qu'on aura l'occasion de passer d'autres moments ensemble à l'avenir !

Julie : j'ai tellement hâte d'être à ton mariage ! Comme je te l'ai déjà dit : tu es dotée de toutes les qualités et nul doute que tu seras un excellent médecin !

Marine : ma super co interne de promo ! Tu es plus forte que tu ne le penses. Vivement ton mariage !

Louise : je n'oublierai jamais notre duo mémorable lors de ce karaoké. Ce fut un vrai plaisir de chanter Barbie Girl à tes côtés ! Tu m'as toujours beaucoup impressionnée et tu restes un modèle à suivre pour moi.

Djo : le « roc » des Ecrins. Même si on ne se connaît pas encore très bien, sache que ton calme et ton self-contrôle m'ont toujours impressionnée !

Victoria : merci pour tous tes petits topos de gynéco ! Tu es une personne lumineuse et incroyable ! Bon courage avec l'agrandissement de ta famille !

Clémence : mon amie d'enfance, qui a su rester à mes côtés malgré le temps et la distance. T'as vu, qui a cru que « Rémon » finirait bébé docteur ? Je pense fort à toi en attendant de pouvoir te revoir !

Ichrak : merci pour ton écoute et tes conseils. Merci de m'avoir soutenue dans des moments très difficiles. Et merci pour les pâtisseries !!

Agathe : merci pour ta bonne humeur et ton avis éclairé. Merci pour ce fou rire mémorable (#piment) et pour ton soutien.

Déborah : merci pour ta gentillesse et ton réconfort. Merci d'être si disponible et si à l'écoute.

Vous avez fait une équipe "d'astreinte" au top les filles. Vous êtes géniales !

Et, évidemment, toutes les personnes qui m'ont accompagnée au cours de ces dernières années :

M. Chabre : vous êtes celui qui m'a donné envie de faire de l'endocrinologie. Je n'oublierai jamais ce jour, en deuxième année, lorsque vous avez débuté votre cours dans l'amphithéâtre de Boucherle. Dès cet instant, j'ai su que je serais endocrinologue, et je vous remercie de m'avoir donné les connaissances et la possibilité de le devenir.

M. Benhamou : merci pour votre bienveillance et votre soutien.

Sandrine Lablanche : merci ton attention, ton intégrité et ta gentillesse.

Anne-Laure Borel : merci pour ton soutien et ta pédagogie.

Marie Muller : merci de m'avoir si bien accompagnée au cours de mon semestre à l'HDJ. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as apportées et ta patience à mon égard.

Nelly Wion : merci pour ton aide et ton écoute. Je regrette de ne pas avoir plus travaillé à tes côtés.

Marine Chobert : merci pour ton soutien indéfectible et tes encouragements. Merci de m'avoir écoutée et merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Eric Fontaine : merci pour votre encadrement et votre soutien.

Cécile Betry : merci de m'avoir accompagnée à mes débuts, et merci d'être si disponible.

Manon Jalbert (pas moi/l'autre/ou comme dirait Adel « celle qui est utile, pas toi ») : tu as été la meilleure des internes et la meilleure des assistantes. Merci pour ton écoute, ton soutien et ta compréhension. Et surtout, merci pour les cookies !! Même si ça me coûte de le dire, ils sont vraiment meilleurs que les miens...

Salomé Sommacal : tu es incontestablement l'une des personnes les plus gentilles et humaines que je connaisse. Tu es une endocrinologue et une assistance de choc et j'ai adoré travailler à tes côtés ! Vivement qu'on puisse te revoir aux Ecrins !

Camille Buis : merci de m'avoir soutenue et aidée tout le long de ce projet ! J'espère pouvoir rapidement faire des consultations de transition à tes côtés.

Justine Cristante : merci d'avoir été à l'écoute et de m'avoir accompagnée. Tu as été top comme assistante et j'ai hâte de pouvoir continuer de travailler avec toi !

Pauline Suzeau : merci pour ta gentillesse et ta patience.

Jessica Guggino : j'ai adoré travailler avec toi, merci pour ta patience et ton aide.

L'équipe du centre TCA et du 7eF : merci de m'avoir si bien accueillie le temps d'un semestre !

Les infirmières des Ecrins : Anne, Meg Anne, Françoise, Marie-Agnès, Noémie, Caroline, Claire, Amandine, Christelle, Emma : merci pour votre soutien, votre patience et votre confiance. Mon internat n'aurait pas été le même sans vous.

L'équipe d'Annecy : j'ai tellement hâte de travailler avec vous !

Agnès : merci pour ton écoute et ta gentillesse.

Sandrine F. : merci pour tout ce que tu m'as appris, et merci d'avoir bien voulu me suivre dans ce projet ! J'ai hâte de pouvoir travailler à tes côtés.

Sandrine M. : merci pour ta patience, ton écoute, ton soutien et ta pédagogie.

Florence : merci pour ta gentillesse, ta patience et ton empathie.

Marlène : merci pour ta douceur et ton accompagnement.

Marie : merci pour ton aide et ta pédagogie.

Hafid : merci de m'avoir fait si vite confiance et de m'avoir mise aussi vite à l'aise !

Dr Cédric Vadot : merci de m'avoir incitée à faire mon internat à Grenoble. C'est un choix que je n'ai jamais regretté.

Abréviations

FtM	Female to Male
MtF	Male to Female
LH	Luteinizing hormone
FSH	Follicle stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
TEBG	Testosterone Estradiol Binding Globulin
IMC	Indice de masse corporelle

Table des matières :

Remerciements	7
Résumé	13
Introduction	15
1) Définitions	15
2) Évolution au cours du temps	15
3) Recommandations françaises	16
a) Chez les MtF	17
b) Chez les FtM	18
4) Le freinage de l'axe gonadotrope	18
5) Problématique	20
Matériels et Méthode	21
1) Critères d'inclusion et d'exclusion	21
2) Modalités d'information et de traçabilité de la non-opposition/opposition	23
3) Analyse des résultats	24
Résultats	25
1) Population	25
2) Freinage de l'axe gonadotrope	27
a) Chez les MtF	27
b) Chez les FtM	29
3) Effets indésirables	30
Discussion	32
1) Freinage de l'axe gonadotrope	32
a) Chez les FtM	33
b) Chez les MtF	34
2) Effets indésirables	35
3) Limites	37
4) Forces	38
5) Souhait de chirurgie	38
Serment d'Hippocrate	45

Résumé

Introduction

L'hormonothérapie occupe une place prépondérante dans la prise en charge des transitions de genre, seule ou en association avec la chirurgie. L'utilisation d'une bi hormonothérapie est actuellement préconisée, avec comme double objectif : bloquer l'axe gonadotrope et apporter les hormones du sexe désiré.

Les analogues du GnRH, déjà prescrits dans le cadre des pubertés précoces et le traitement des cancers de la prostate, sont actuellement largement utilisés à visée de blocage de l'axe gonadotrope chez l'adulte-trans. Pour autant, il s'agit d'une thérapeutique coûteuse, dont l'utilisation dans le cadre des transitions n'a pas encore été précisément étudiée.

Objectif

Nous avons évalué le freinage de l'axe gonadotrope en nous basant sur les taux de testostérone pour les MtF et les taux d'estradiol pour les FtM, après la mise en route d'un traitement par analogue du GnRH.

Méthodes et patients

Il s'agit d'une étude descriptive, rétro-prospective, mono-centrique, comprenant 25 sujets dont 7 FtM et 18 MtF, bénéficiant ou ayant bénéficié d'un traitement par analogue du GnRH entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 octobre 2022 et suivis au CHU de Grenoble.

Pour chaque patient ont été étudiés le type de traitement reçu, leur durée, la dose totale reçue pour obtenir une efficacité, et leur tolérance.

Résultats

Chez les FtM : le freinage a été constaté chez 4 patients dont les données biologiques étaient disponibles, sur 7 (57.1%). Un patient n'avait jamais réalisé de biologie que ce soit avant ou

après traitement, un patient n'avait pas réalisé de dosage d'œstradiol de contrôle et le dernier a été perdu de vue.

Chez les MtF : le freinage a été confirmé chez 17 patientes sur 18 (94.4%), la dernière patiente n'ayant pas effectué de contrôle biologique. A noter, l'absence de bilan pré thérapeutique chez 5 patientes, sans traitement ou antécédents pouvant faire suspecter un freinage initial de l'axe gonadotrope par ailleurs.

Si 60% des patients rapportaient des effets indésirables sous traitement, il est à noter que la majorité pouvaient également être dû aux traitements par œstrogènes et testostérone concomitants. Il s'agit pour la plupart d'effets indésirables non graves, tel que l'apparition d'acné ou une prise de poids. Dans l'ensemble, les analogues du GnRH restent une thérapeutique bien tolérée.

Conclusion

Les analogues du GnRH permettent d'obtenir un freinage satisfaisant de l'axe gonadotrope associé à une bonne tolérance, dans le cadre des transitions de genre, que ce soit chez les sujets FtM ou les sujets MtF.

Introduction

1) Définitions

La transidentité correspond au fait de ressentir une inadéquation entre son sexe biologique et son genre (1-3).

Le sexe d'un individu est déterminé grâce à l'ensemble des attributs biologiques, génétiques et phénotypiques présents à la naissance, et classant l'individu en « homme », « femme » ou « intersexué ». Le genre est l'ensemble des attitudes, comportements et représentations sociales donné pour une catégorie sexuelle (2,4,5).

L'ensemble des attitudes et des comportements qui déterminent le rôle et le genre d'un individu est généralement regroupé sous le terme « d'identité de genre ». Cela reste différent de l'orientation sexuelle, qui peut se définir comme étant l'attirance physique et/ou émotionnelle pour une ou plusieurs catégories d'individus données (2,4,5).

On appelle « transition » le processus de changement dont le but final est d'acquérir les caractéristiques du genre ressenti (2,4).

Une personne ayant acquis le genre souhaité via une transition, est communément désignée par le suffixe « -trans » (« homme- ou femme-trans »), tandis qu'un individu ayant gardé le genre correspondant à son sexe biologique est désigné par le suffixe « -cis » (« homme- ou femme-cisgenre »). On peut également utiliser l'abréviation FtM (pour *female to male*) et MtF (pour *male to female*) (2-4,6).

2) Évolution au cours du temps

De tout temps, des hommes et des femmes se sont sentis en inadéquation avec leurs genres.

Il faudra pourtant attendre 1923 pour que le terme de « transvestisme » soit utilisé pour la première fois par le Dr Magnus Hirschfeld, sexologue allemand. Par la suite, l'endocrinologue

Harry Benjamin reprendra ses travaux et développera le terme de « transsexualisme » comme étant « *le sentiment d'appartenir au sexe opposé et le désir corrélatif d'une transformation corporelle* » (3,7,8).

C'est à cette époque qu'émerge l'idée d'accompagner les personnes trans dans leur désir de changement, plutôt que de chercher à les « guérir », avec notamment l'apparition des premières chirurgies et hormonothérapies (1,7).

En 1980, l'American Psychiatric Association (APA) fait entrer le terme « transsexualisme » dans le chapitre des « troubles psychosexuels » du DSM-III (3,9).

Le terme sera ensuite abandonné au profit du « trouble de l'identité de genre » dans le DSM-IV (10) puis pour celui de « dysphorie de genre », lequel sera rapporté dans le DSM-V de la façon suivante (11) :

A : la non-congruence marquée entre le genre vécu/exprimé par la personne et le genre assigné, d'une durée minimale de 6 mois.

B : le trouble est accompagné d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

En 2009, en France, le ministère de la santé prend la décision de ne plus considérer la transsexualité comme étant une affection psychiatrique, la faisant ainsi sortir du cadre des affections psychiatriques de longues durées pour l'inclure dans l'ALD 31 dites « hors liste » (12).

3) Recommandations françaises

Il n'existe pas d'étude estimant le nombre de personnes trans en France, du fait notamment de la difficulté à recenser cette population (13,14).

Selon la CNAM, le nombre de personnes éligibles à l'ALD 31 pour « transidentité » a été multiplié par 10 entre 2013 et 2020. Au total, 8 952 personnes ont bénéficié d'une ALD pour « transidentité » en 2020 (13,15). Pourtant les recommandations quant à la prise en charge de la transition restent mal définies (16), avec comme conséquences un défaut d'accompagnement des patients et une mise en difficultés des professionnels de santé (17).

En 2009, la HAS publie un premier rapport concernant le parcours de soins des personnes trans (18), dont les recommandations vont faire l'objet d'une actualisation en 2023 . Dans ce contexte, l'IGAS a publié un second rapport en 2022 dans le but de mettre en évidence les difficultés actuelles et les attentes des différents acteurs du parcours de transidentité (13,15).

Actuellement, les recommandations en terme de prise en charge médicamenteuse et de suivi, proviennent de l'Endocrine Society de 2017 (1,13).

A noter qu'il est actuellement recommandé de ne débiter une transition qu'après une évaluation globale du sujet, notamment sur le plan psychiatrique, et qu'après une explication claire sur les effets attendus et leur caractère souvent définitif (19). Une conservation des gamètes au CECOS est également systématiquement proposée avant l'initiation du traitement et/ou la programmation d'une chirurgie génitale (1).

Sur le plan endocrinien, il est préconisé de débiter par une hormonothérapie dont les buts recherchés sont de : freiner l'axe gonadotrope biologiquement déterminé d'une part, et apporter les hormones du genre désiré d'autre part (1,13,20,21).

a) Chez les MtF

La mise en place d'un traitement par œstrogènes permet le développement de la poitrine ainsi qu'une redistribution gynoïde des graisses (1,4). La suppression de la sécrétion de testostérone ou l'utilisation d'antagonistes de la testostérone permettent, quant à elles, une baisse de la pilosité et de la repousse du poil, ainsi qu'une baisse de la libido. Les œstrogènes peuvent être

pris par voie orale, transdermique ou injectable, ces deux dernières ayant l'avantage d'éviter le premier passage hépatique, et d'ainsi baisser le risque de maladie thromboembolique (1,4,21).

b) Chez les FtM

L'introduction d'un traitement par testostérone permet d'augmenter la masse musculaire et la pilosité, de diminuer la masse grasse au profit de la masse musculaire et d'induire une mue de la voix (1,4). Il existe plusieurs galéniques possibles pour la testostérone, cependant, la seule forme remboursée en France étant la forme injectable, le schéma le plus couramment utilisé consiste en une injection sous cutanée ou intramusculaire de testostérone par mois. Il existe également des formes transdermiques ou à base de gel (1,4,21).

4) Le freinage de l'axe gonadotrope

Si, chez les hommes transgenres, le traitement par testostérone seul semble suffisant pour bloquer l'axe gonadotrope physiologique (22), on peut cependant proposer un traitement freinateur complémentaire afin d'obtenir rapidement une aménorrhée (1,21). En l'absence de ce traitement complémentaire les cycles disparaissent en 3 à 6 mois. L'utilisation d'une bi-hormonothérapie peut également avoir l'avantage de diminuer les doses de testostérone nécessaires, et donc d'en limiter les effets indésirables (23). L'hormonothérapie frénatrice repose actuellement sur les analogues du GnRH ou en l'ajout d'un progestatif (1,21).

En revanche, chez les femmes transgenres, le traitement freinateur apparaît indispensable, la prise d'œstradiol seule ne permettant pas un rétro contrôle négatif suffisant (1,3,19,24,25). Il existe plusieurs possibilités thérapeutiques envisageables, comme le montre le *Tableau 1*.

L'utilisation d'acétate de cyproterone est largement répandue en Europe pour son action anti androgénique et anti gonadotrophine (1,24). Son utilisation en France reste limitée de par le risque de méningiome, lequel nécessite la réalisation d'une IRM pré thérapeutique puis à cinq ans, puis tous les deux ans (26).

La spironolactone est plutôt utilisée aux Etats-Unis, à visée également anti androgénique et pro oestrogénique (1,19,24,25). L'utilisation des analogues de la GnRH est limitée de par leur coût important mais restent prescrits au Royaume-Uni et en France (19,25).

	Posologie
FtM	
Testostérone	
Parentérale	100 à 200 mg toutes les 2 semaines (<i>enanthate de testostérone</i>) ou 1000 mg tous les 3 mois (<i>undecanoate de testostérone</i>)
Gel	50 à 100 mg/j
Patch ou implant	2.5 à 7.5 mg/j
MtF	
Œstrogène	
Per os	2 à 6 mg/j
Transdermique	0.025 à 0.2 mg/j avec changement du patch tous les 3 à 5 jours
Parentérale	5 à 30 mg toutes les 2 semaines
Anti androgène	
Spironolactone	100 à 300 mg/j
Acétate de cyprotérone	25 à 50 mg/j
Agoniste du GnRH	3.75 mg par mois

Tableau 1 – Thérapeutiques hormonales préconisées par l'Endocrine Society (1) dans le cadre des transitions de genre

Le GnRH est une hormone sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus, et permet la sécrétion de LH et de FSH au niveau de l'hypophyse (27).

Chez la femme-cis, elle permet in fine la sécrétion d'œstrogène et de progestérone par les follicules ovariens. Chez l'homme-cis, il s'agira de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig des testicules. Ces hormones vont exercer un rétro contrôle positif ou négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, permettant ainsi une régulation de l'axe (27).

Les analogues du GnRH sont déjà utilisés en médecine dans le cadre des cancers de prostate métastatiques, pour les prises en charge des pubertés précoces chez l'enfant ou dans certains cas de procréation médicalement assistée (25,28-31). Il s'agit d'une thérapeutique s'administrant par voie injectable de façon mensuelle. A noter qu'il existe également des formes à longue durée d'action, à réaliser tous les trois mois.

Le principe est d'apporter une molécule de synthèse analogue de la GnRH, qui dans un premier temps, active le récepteur GnRH des cellules hypophysaires gonadotropes puis, dans un deuxième temps, aboutit à l'internalisation de ce récepteur et sa disparition de la surface membranaire. Sous son action, l'hypophyse va d'abord sécréter de façon plus importante, mais transitoire, de la LH et de la FSH (« effet flare-up »), avant de cesser, entraînant une baisse de la production d'œstrogène ou de testostérone (27,29,32).

Les analogues du GnRH peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables. Il est cependant à noter que les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans le VIDAL correspondent à des effets liés à son action de freination de l'axe gonadotrope et qui sont en fait des « effets désirés » dans cette population précise : dysfonction érectile, aménorrhée... (32). Dans les autres effets indésirables décrits nous pouvons retrouver des effets toujours liés la freination de l'axe gonadotrope : bouffées de chaleur, baisse de la libido...et d'autres : céphalée, asthénie, trouble du sommeil, ou encore paresthésies.

5) Problématique

Bien que le traitement par analogues de la GnRH soit connu et employé depuis de nombreuses années, son utilisation dans le cadre des transitions de genre n'a été que peu étudiée. Il s'agit pourtant d'une thérapeutique onéreuse, possiblement pourvoyeuse d'effets secondaires et actuellement prescrite hors AMM (13,15).

Dans ce contexte, nous avons analysé les données de 25 patients chez lesquels un traitement par analogue du GnRH a été introduit, afin d'évaluer l'effet sur les taux de FSH et de LH, et leur tolérance.

Matériels et Méthode

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétro-prospective, concernant des patients ayant été pris en charge au CHU de Grenoble, dans le cadre du groupe multidisciplinaire TransGrenobleAlpes.

Les données des patients ont été extraites des dossiers médicaux de l'ensemble des patients adressés à notre centre pour l'initiation ou le suivi d'une transition de genre entre le 01/01/2020 jusqu'au 31/10/2022. Le recueil des données s'est étalé du 01/09/2022 au 01/11/2022.

Cette étude descriptive, « AgoTrans », n'a pas engendré de modification de prise en charge des patients.

L'étude a été validée par la DRCI le 30/09/2022 en respectant la méthodologie MR004.

1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Sur la base des 93,4% d'efficacité retrouvée dans l'étude de Klein et al. (2016) (33) et d'un risque alpha en situation bilatérale de 5%, un effectif de 28 patients serait suffisant pour détecter cette efficacité avec une précision de 10%, comme calculé avec l'aide du Dr Alexandre BELLIER.

Tous les patients majeurs bénéficiant d'un traitement par analogue du GnRH dans le cadre d'une transition de genre ont été inclus.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patient(e) s'opposant à l'utilisation de ses données dans le cadre de la recherche

- Patient(e) dont l'axe gonadotrope était déjà freiné avant le début du traitement par analogue du GnRH

2) Modalités d'information et de traçabilité de la non-opposition/opposition

Le service d'Endocrinologie a procédé à l'affichage d'une notice générique portant sur la recherche interne sur données. Cet affichage comportait toutes les mentions utiles sur la recherche au CHUGA et les modalités d'opposition. Une affiche spécifique au projet de recherche AgoTrans a également été réalisée et des formulaires d'opposition étaient conservés au secrétariat du service.

En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition était consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerçait à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engageait à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 2 mois.

Les données recueillies dans les dossiers médicaux informatisés du CHU de Grenoble (Easily, Cristalnet) comprenaient :

- Nom, prénom, âge, date de naissance
- Statut FtM ou MtF
- Poids et taille
- Date du début de l'hormonothérapie
- Dose d'agoniste GnRH reçue au total
- Dose d'agoniste GnRH reçue pour obtenir le freinage
- Présence ou non d'une aménorrhée
- Présence ou non d'une dysménorrhée (avant et après traitement),
- Persistance des érections résiduelles post traitement
- Baisse de pilosité post traitement
- Présence d'effets indésirables dans les suites de l'hormonothérapie

- Réalisation d'un ECG et d'une DMO pré et post traitement
- Taux plasmatique d'œstradiol, de FSH, LH, de testostérone et de Testosterone-Estradiol Binding Globulin avant et après traitement
- Date de recueil des taux plasmatique d'œstradiol, de FSH, LH, de testostérone et de Testosterone Estradiol Binding Globulin après initiation du traitement
- Autre hormonothérapie associée
- Souhait de chirurgie et si oui, type souhaité
- Désir ou non de préservation de la fertilité

3) Analyse des résultats

Le freinage de l'axe gonadotrope était défini comme un taux d'œstradiol inférieur à 128 pmol/L (35 pg/ml) chez les FtM et un taux de testostérone inférieur à 1.9 nmol/L (50 ng/dl) chez les MtF, comme préconisé dans les recommandations actuelles (1,22).

Une analyse descriptive a été réalisée en exprimant les variables quantitatives par une moyenne et un écart-type. Les données qualitatives ont été exprimées par un effectif et le pourcentage correspondant. Aucun ajustement n'a été réalisé. Les données manquantes n'ont pas été imputées, mais simplement décrites.

Résultats

1) Population

Entre le 01/01/2020 et le 31/10/2022, nous avons recensé 29 patients ayant bénéficié d'un traitement par analogues du GnRH dans le cadre d'une transition de genre (*figure 1*). Parmi eux, quatre patients n'ont pas été inclus. Dans les quatre cas, il s'agissait de patients dont l'axe gonadotrope était préalablement freiné avant la mise en route du traitement. Deux patientes MtF étaient préalablement traitées par ANDROCUR, un patient FtM était sous ANDROTARDYL depuis 2 ans, et une patiente MtF s'injectait une préparation non commercialisée en France d'œstradiol, responsable d'un surdosage en œstrogènes et d'un blocage de l'axe gonadotrope.

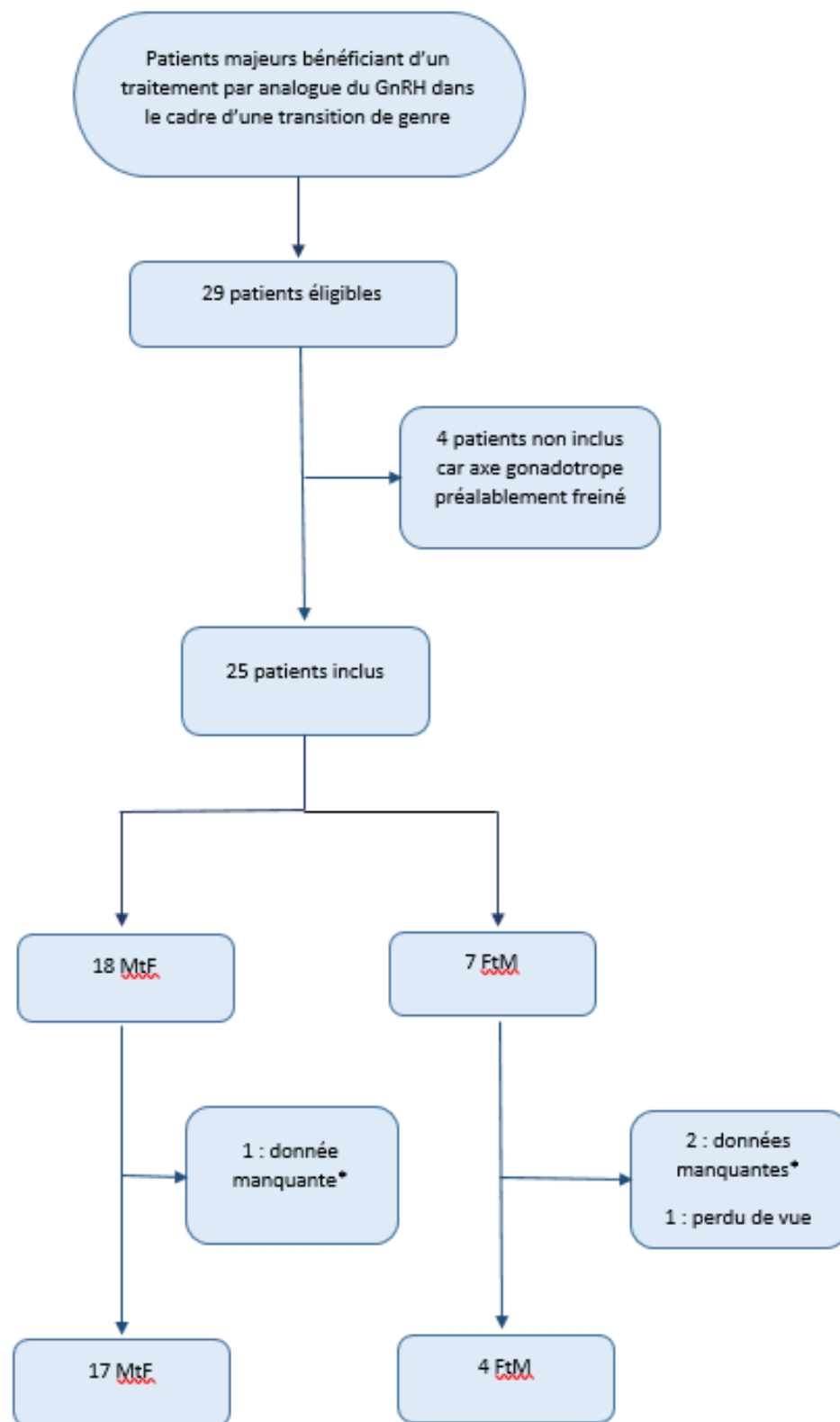


Figure 1 - Inclusion des patients FtM et MtF bénéficiant d'un traitement par analogue du GnRH

*absence de biologie de contrôle post traitement

Après exclusion de ces 4 patients, 25 patients ont été inclus dans l'étude : 7 FtM et 18 MtF. La moyenne d'âge au moment de l'inclusion était de 24 ans. L'IMC moyen était de 23.6 kg/m². Il y avait un souhait de préservation de la fertilité chez 8 patients (34.7%), dont 7 étaient des MtF (87.5%). Un souhait de chirurgie a été émis chez 17 patients (68%) dont 11 étaient des MtF (64.7%) (*Tableau 2*).

Identité sexuelle	
FtM	7 (28%)
MtF	18 (72%)
Age, années	24 (5)
IMC, kg/m²	23.9 (5)
Souhait de préservation de la fertilité	8 (32%)
FtM	1 (12.5%)
MtF	7 (87.5%)
Souhait de chirurgie	17 (68%)
FtM	6 (85.7%)
Mastectomie	6 (100%)
Hystérectomie	1 (16.6%)
Phalloplastie	1 (16.6%)
MtF	11 (61.1%)
Orchidectomie	10 (90.9%)
Vaginoplastie	10 (90.9%)
Chirurgie du visage	7 (63.6%)
Prothèses mammaires	4 (36.4%)
Grefte utérine	1 (9%)

Tableau 2 - Description de la population

2) Freinage de l'axe gonadotrope

a) Chez les MtF

Le freinage a été constaté chez 17 patientes sur 18, la dernière patiente n'ayant pas effectué de contrôle biologique. A noter, l'absence de bilan pré thérapeutique chez 5 patientes, sans traitement ou antécédents pouvant faire suspecter un freinage initial de l'axe gonadotrope par ailleurs. Au total, le freinage était constaté chez toutes les patientes dont les données étaient disponibles après 15 mois de traitement (*figure 2*). A noter cependant, une obtention du freinage

chez 44,4% des patientes au bout de 3 mois de traitement, contre 11,2% de non-freinage, la différence correspondant à des données manquantes. Les taux moyens de FSH et de LH une fois le freinage obtenu étaient respectivement de 0.86 UI/L et 0.77 UI/L.

La dose totale moyenne d'analogue du GnRH reçue pour obtention d'un freinage significatif était de 19 mg.

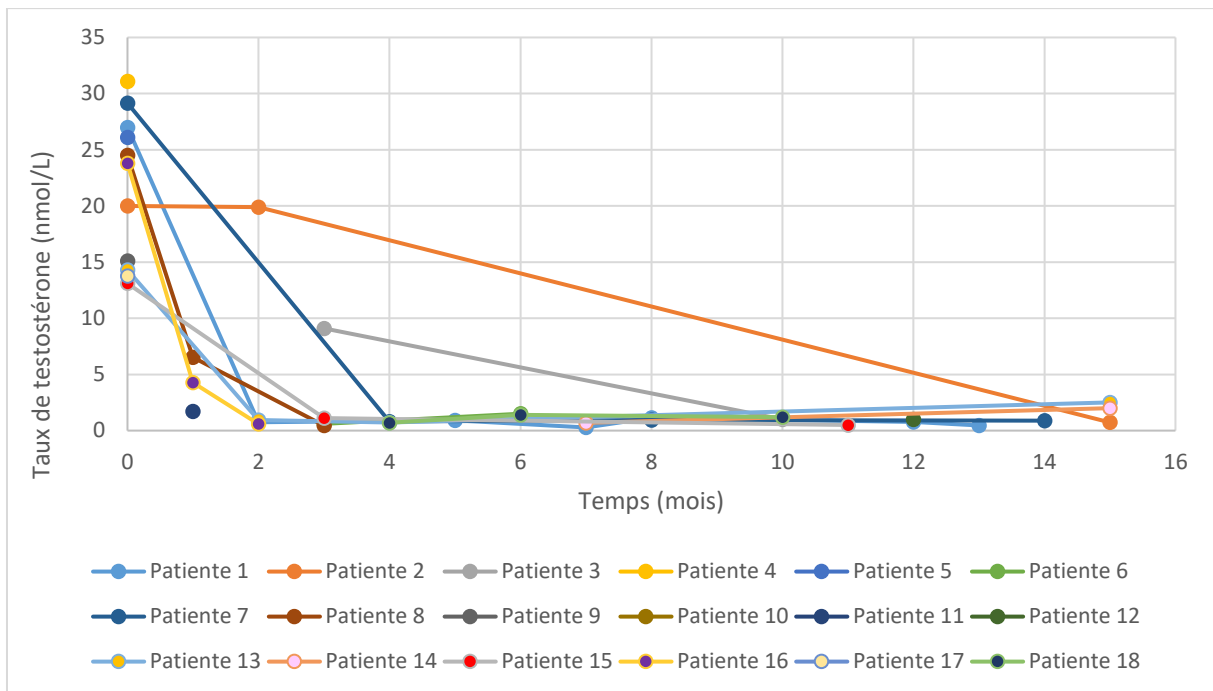


Figure 2 – Évolution du taux de testostérone au cours du temps chez les patientes MtF après introduction d'un analogue du GnRH

On note une disparition des érections chez 5 patientes (27.3%), ainsi qu'une baisse de la pilosité chez 9 patientes (50%). Une seule déclare ne pas avoir perçu de bénéfice sur le plan de la pilosité (Tableau 3). Les données étaient manquantes pour les 8 autres patientes. 17 patientes sur 18 ont bénéficié de manière concomitante d'un traitement par œstrogènes.

	Nombre de sujets concernés
FtM	
Aménorrhées	6 (85.7%)
Absence de dysménorrhée	5 (71.4%)
MtF	
Absence d'érection résiduelle	5 (27.3%)
Baisse de la pilosité	9 (50%)

Tableau 3 - Impact clinique du freinage de l'axe gonadotrope

b) Chez les FtM

Les données finales n'étaient pas disponibles pour 3 patients : un patient n'avait jamais réalisé de biologie que ce soit avant ou après traitement, un patient n'avait pas réalisé de dosage d'œstradiol de contrôle et le dernier a été perdu de vue. En revanche, l'ensemble des patients dont les données étaient disponibles présentait un freinage satisfaisant de l'axe gonadotrope 4 mois après l'introduction du traitement (*Figure 3*). La dose moyenne d'analogue du GnRH reçue pour l'obtention d'un freinage significatif était de 10 mg. Une fois le freinage obtenu, le taux moyen de FSH était de 2.1 UI/L et celui de LH de 0.67 UI/L.

A noter que tous les patients inclus ont bénéficié dans le même temps d'une hormonothérapie par testostérone.

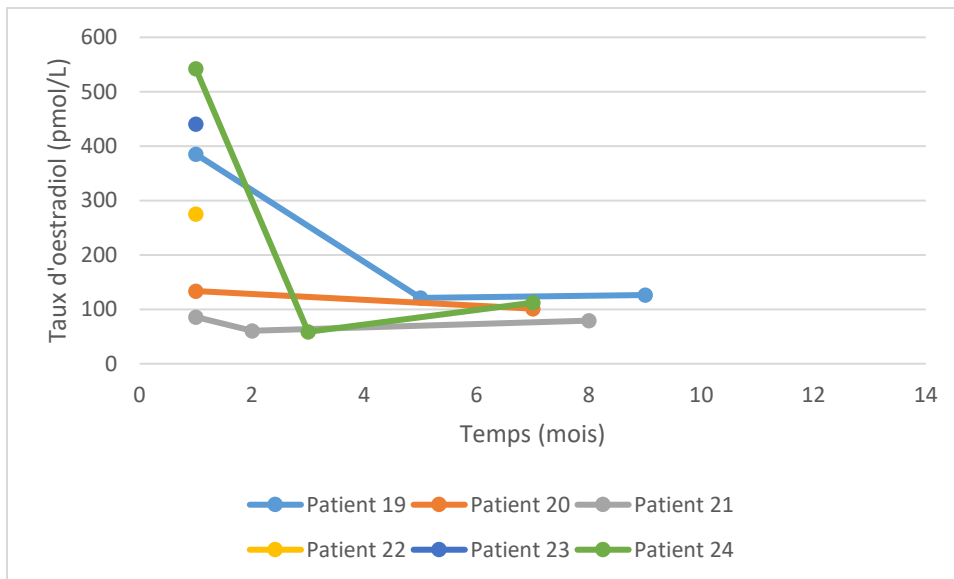


Figure 3 – Évolution du taux d'œstradiol au cours du temps chez les patients FtM après introduction d'un analogue du GnRH

6 patients (85.7%) rapportaient une aménorrhée après mise en place du traitement, et 5 d'entre eux (71.4%) signalaient une disparition des dysménorrhées (*Tableau 3*).

Le traitement par analogue du GnRH a finalement pu être arrêté chez 71.4% des FtM et 16.7% des MtF, avec toutefois nécessité de reprise chez trois patients (2 FtM et 1 MtF) qui rapportaient une ré apparition du phénotype de base (reprise des règles ou des érections matinales).

3) Effets indésirables

Il faut souligner que le traitement par agoniste GnRH a, dans la majorité des cas, été accompagné dès son introduction par un traitement par testostérone (FtM) ou estrogènes (MtF). Dans ce contexte, il est important de souligner que les effets indésirables retrouvés chez les patients peuvent être liés soit au traitement par agoniste GnRH soit à l'un de ces deux traitements. 15 patients ont rapporté des effets indésirables (*Tableau 3*). Les effets indésirables les plus souvent décrits sont une prise de poids (rapportée chez 60% des patients : prise moyenne de 14,1 kg chez les MtF contre 6 kg chez les FtM) et un développement de l'acné

(concernant 12% des patients) attribuable à la testostérone plutôt qu'à l'agoniste du GnRH. Dans l'ensemble, ces manifestations restent mineures, et le traitement n'a dû être stoppé que chez un patient, lequel avait présenté un épisode dépressif des suites de l'injection.

Type rapporté	Nombre de sujets concernés		
	FtM (sous testostérone)	MtF (sous œstrogène)	Total
Prise de poids	5	10 [°]	15 (60%)
Acné	3*	0	3 (12%)
Baisse de la libido	0	2	2 (8%)
Céphalées	0	1	1 (4%)
Nausées	0	1	1 (4%)
Vertiges	0	1	1 (4%)
Paresthésies au point d'injection	0	1	1 (4%)
Bouffées de chaleur	0	1	1 (4%)
Fléchissement thymique	0	1	1 (4%)
QTc long	0	1	1 (4%)
Total	5	10	15 (60%)

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés sous analogues du GnRH.

*effet imputable à la testostérone

°effet imputable aux œstrogènes

Concernant la recherche d'une ostéoporose, seuls 2 patients ont réalisé une ostéodensitométrie osseuse après l'initiation du traitement. Les résultats n'étaient disponibles que pour l'un d'entre eux.

Discussion

1) Freinage de l'axe gonadotrope

Dans la population MtF, nous n'avons pu conclure à un freinage efficace chez l'ensemble des patientes qu'au bout de 15 mois. Toutefois cette durée a pu être surestimée du fait de données de suivi biologique manquantes (44,4% à 3 mois), ayant pu conduire à une mise en évidence tardive du freinage (34). Néanmoins, ce délai d'action peut également s'expliquer par le cas particulier de la patiente 2, laquelle ne présentait toujours pas de freinage de l'axe gonadotrope 2 jours après la troisième injection d'analogue du GnRH. Ces valeurs étaient en désaccord avec la clinique, avec une patiente rapportant une baisse de la libido, des érections spontanées et de l'acné. A noter qu'une hormonothérapie substitutive par œstrogène n'a été initiée que 9 mois après le traitement par analogue du GnRH. Le traitement avait fini par être changé au profit d'une forme à longue durée d'action, permettant finalement un freinage de l'axe, 15 mois après l'initiation. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce retard d'efficacité, à commencer par un effet « Flare up ». L'effet « Flare up » est décrit comme étant une élévation transitoire des gonadotrophines en début de traitement, expliquée par l'action activatrice des analogues du GnRH. Cette montée hormonale peut s'accompagner de symptômes, dont la persistance du phénotype de base. Dans le cas de la patiente 2, les taux de LH et de FSH restaient dans les valeurs normales pour le sexe de naissance, avec tout de même une légère diminution par rapport aux taux pré thérapeutiques. De plus, l'effet « Flare up » disparaît habituellement dans les 20 jours suivant la première administration (35). Une autre hypothèse, serait l'absence d'hormonothérapie substitutive par œstrogène en début de traitement. Bien qu'un traitement isolé par œstrogène n'apparaît pas suffisant pour bloquer l'axe gonadotrope (1,24), on ne peut exclure une action même modérée à ce niveau, qui viendrait alors s'ajouter à l'action des analogues du GnRH. Le freinage ayant finalement été obtenu des suites d'un changement de

forme (passage d'une forme mensuelle à une forme à longue durée d'action), la question de l'équivalence entre les galéniques peut également se poser. La dernière hypothèse que l'on pourrait évoquer est le rapport entre la diffusion du traitement selon l'IMC, la patiente présentant un surpoids avec un IMC à 27 au début du suivi.

Si l'efficacité des analogues du GnRH est avérée, la question de poursuivre le traitement au long cours peut se poser. Le but du traitement étant de contrer l'action des hormones du sexe de naissance, il est évidemment stoppé en cas d'ablation des gonades, comme ce fut le cas pour 3 patientes. Si la chirurgie pelvienne n'est pas souhaitée, la prise du traitement au long cours semble malheureusement la seule alternative dans la population MtF. Dans notre étude, on note 2 cas d'arrêt sans chirurgie : l'un du fait d'effets indésirables invalidants, l'autre pour tenter de simplifier le traitement. Ces 2 arrêts ont été suivis d'une ré ascension des taux de testostérone, avec nécessité de ré introduction dans un cas. Chez les FtM, le traitement est plus débattu, le traitement par testostérone seul semblant suffisant pour obtenir le freinage (1,22). Dans notre étude, l'aménorrhée a été obtenue chez 6 patients sur 7, le dernier ayant été perdu de vue. L'arrêt du traitement a ensuite été tenté chez 5 patients, avec la reprise des cycles pour deux d'entre eux justifiant la réintroduction de l'analogue du GnRH. Pour les trois autres patients, nous ne disposons malheureusement d'aucune donnée pouvant nous renseigner sur la reprise ou non des cycles par la suite.

La prise en charge médicamenteuse des transitions de genre reste un sujet en cours d'actualisation. La tendance actuelle tendrait à s'orienter vers une monothérapie seule, au détriment des analogues du GnRH et autres traitements freinateurs.

a) Chez les FtM

Dans notre étude, le traitement par analogue du GnRH a pu être arrêté chez 71.4% des patients FtM, avec toutefois une notion de reprise des cycles chez deux patients, soit 40% des cas. Dans

ces situations, il existait un traitement concomitant par testostérone 250 mg, 1 demi ampoule toutes les 2 semaines dans un cas, toutes les 3 semaines dans l'autre. Dans le premier cas, l'analogue du GnRH avait été stoppé au bout de 4 mois. Les taux de testostérone obtenus à ce moment-là étaient tout à fait satisfaisants. 5 mois après l'arrêt, le patient était toujours en aménorrhée mais l'on pouvait déjà observer une augmentation des taux de FSH et de LH. La testostérone restait alors dans les objectifs, tout comme les œstrogènes. Les cycles sont revenus 8 mois après l'interruption du traitement.

Dans le second cas, l'arrêt de l'analogue du GnRH avait été réalisé au bout de 10 mois de traitement, et de manière concomitante à la baisse du traitement par testostérone (passage de 250 mg ½ ampoule à 1/3 d'ampoule toutes les 3 semaines). Les cycles étaient alors revenus au bout d'un mois. La biologie réalisée 2 mois après la reprise des cycles retrouvaient un taux d'œstrogène augmenté malgré des valeurs satisfaisantes de testostérone. A noter l'absence de contrôle de FSH ou de LH. Dans les deux cas, il n'y avait pas de notion d'inobservance, pas de surpoids ou de comorbidités pouvant expliquer une mauvaise diffusion du traitement.

Ces cas particuliers mettent en évidence la possibilité d'un échappement au traitement par testostérone, même bien conduit. Toutefois, la monothérapie par testostérone est désormais l'option thérapeutique privilégiée chez les FtM (1,19,22). En cas de reprise ou de persistance des cycles sous traitement, les recommandations actuelles conseillent d'ajouter un analogue du GnRH ou des progestatifs en deuxième intention (1,13). Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de facteur prédictif clair de l'absence de réponse au traitement par testostérone seule. L'hypothèse d'un IMC élevé a été évoquée, avec la nécessité d'utiliser des doses plus fortes de testostérone le cas échéant (22), sans pour autant sembler suffisant pour expliquer l'absence de réponse au traitement chez certains patients.

b) Chez les MtF

Dans notre étude, sauf demande explicite des patientes, le traitement par analogue du GnRH n'a jamais été arrêté. Comme décrit plus tôt, le traitement par œstrogène seul semble insuffisant pour obtenir un freinage satisfaisant de l'axe (1,3,13,19,24), ce qui a été confirmé dans notre cas, avec une ré ascension des taux de testostérone et une ré apparition des érections spontanées chez les 2 patientes chez lesquelles le traitement avait été arrêté. Ces résultats viennent s'opposer avec ceux d'une étude de cohorte rétrospective de 2021 (22), dans laquelle le freinage avait été obtenu chez 84.8% des patientes sous œstrogènes seuls. A noter cependant que 31 patientes sur les 33 incluses bénéficiaient dans le même temps d'un traitement par spironolactone, à la dose de 100 ou de 200 mg/j. Cette étude mettait également en évidence la nécessité d'utiliser des doses d'œstrogènes plus élevées que celles préconisées, afin d'obtenir un freinage et une féminisation satisfaisants. Ce rationnel pose néanmoins la question de la sécurité, avec un risque d'effets indésirables, notamment thromboemboliques, augmentés et pour lequel des études complémentaires seraient à prévoir (36).

2) Effets indésirables

Concernant les effets indésirables, les plus souvent rapportés étaient la prise de poids (60%) et l'apparition d'acné (12%). La prise de poids concernait dans la majorité des cas (75%) des patientes MtF, également sous traitement oestrogénique. Quant à l'apparition d'acné, elle concernait uniquement des patients FtM, tous également sous traitement par testostérone. Dans ce contexte, il n'est pas possible d'attribuer l'ensemble de ces effets à l'analogue du GnRH, la testostérone étant connue pour donner de l'acné, et les œstrogènes pour induire une prise de poids.

Sur le plan paraclinique, on note 1 cas où le QTc calculé après traitement était supérieur aux normes attendues pour le sexe d'origine (455 ms pour une norme < 440 ms), sous réserve d'absence d'ECG de référence. L'ECG post traitement n'a pas été réalisé chez 84% des MtF. La baisse de la testostérone étant un facteur de risque d'allongement du QTc chez l'homme cis

(37), on pourrait questionner l'intérêt de réaliser un ECG pré et post traitement de manière systématique.

L'utilisation des analogues du GnRH est également pourvoyeuse d'ostéoporose. Ce risque est toutefois expliqué par l'hypogonadisme hypogonadotrope induit, sans corrélation envers la molécule elle-même (32,38,39). En pratique, dans le cadre des transitions de genre, les analogues du GnRH sont constamment utilisés en association avec une hormonothérapie substitutive (40). La réalisation d'une ostéodensitométrie n'est pas codifiée dans ce genre de situation, néanmoins, il est conseillé aux patients d'en faire une « en cas de traitement prolongé par analogue du GnRH », sans critère précis de temps (41). Cependant, il pourrait sembler licite d'en réaliser une en pré thérapeutique. En pratique, les délais d'obtention d'une ostéodensitométrie et le souhait des patients de débiter rapidement le traitement freinateur font que l'examen n'est souvent réalisé que dans les premiers mois suivant l'initiation du traitement.

Notre étude n'a rapporté qu'un cas d'ostéopénie modérée sous traitement, sous réserve d'absence d'ostéodensitométrie de contrôle chez 92% des patients. Il s'agissait d'une patiente traitée depuis 8 mois par analogue du GnRH, et par œstradiol depuis 13 mois. A noter qu'aucune ostéodensitométrie n'avait été réalisée en pré thérapeutique. La dose d'analogue du GnRH était alors de 3 mg par mois. Aucun élément clinique, anamnestique ou biologique, laisserait supposer une prédisposition à l'ostéoporose dans ce cas, ce qui nous ferait penser que la supplémentation oestrogénique, bien qu'ayant atteint des doses physiologiques pour une femme-cis au bout de 8 mois, serait insuffisante ici.

Concernant les autres effets indésirables rapportés, on peut noter ceux directement liés au freinage de l'axe gonadotrope et à la carence oestrogénique ou androgénique induite, à savoir : la baisse de la libido, les bouffées de chaleur et le fléchissement thymique (42)(43). Quant aux autres, ils peuvent être la conséquence du mode d'administration par voie intra musculaire

(paresthésies au point d'injection) et/ou sans physiopathologie évidente (céphalées, nausées, vertiges).

Concernant les effets à long terme, notre étude ne permet malheureusement pas de les mettre en évidence. Dans la littérature, les effets à long terme des agonistes du GnRH dans la population trans ne sont pas décrits, contrairement à ceux des traitements par œstrogènes ou testostérone (1,4,38,39).

3) Limites

Notre étude présente certaines limites, qu'il est important de souligner.

En premier lieu, nous n'avons pu recruter que 25 patients au total, sur les 28 nécessaires au départ, ce qui altère la puissance de notre étude. Notre échantillon a été encore réduit avec un perdu de vue dans la population FtM, qui ne comportait déjà que 7 patients.

De plus, chez les patients suivis, de par notamment le caractère rétro-prospective de notre étude, nous avons dû faire face à un manque de données conséquent, avec notamment l'absence de bilan pré thérapeutique chez 5 patientes MtF. Cependant, rien dans l'histoire clinique ou dans les traitements pris par ces patientes ne présageait d'un freinage antérieur de l'axe gonadotrope. Un certain nombre d'autres données, notamment sur les critères de tolérance, était également manquant. Dans la population FtM, l'absence de biologie de contrôle concernait 2 patients, soit 28% de l'effectif.

En plus d'un manque de données important, notre étude doit déplorer l'absence de groupe traité uniquement par analogue du GnRH. Comme expliqué plus tôt, l'utilisation d'une bi-hormonothérapie est nécessaire, afin d'initier le changement de phénotype et de limiter le risque d'ostéoporose. L'utilisation d'un groupe contrôle traité uniquement par agoniste GnRH n'aurait donc pas été éthique, avec un risque d'ostéoporose conséquent dans ce groupe. En revanche, cela vient encore surestimer nos résultats, notamment dans la population FtM, le traitement par

testostérone seul étant maintenant reconnu suffisant pour freiner l'axe (1,19,22). On note simplement le cas du patient 23, traité uniquement par analogue du GnRH, mais chez lequel le traitement a dû être stoppé au bout de 4 mois en raison de son refus de l'adjonction de l'hormonothérapie par testostérone, lui faisant courir un risque ostéoporotique au long cours. Ce patient n'avait malheureusement pas réalisé de biologie de contrôle. En revanche, il est important de signaler qu'il décrivait une aménorrhée des suites du traitement.

4) Forces

Pour autant, notre étude a permis une analyse descriptive d'une population peu souvent étudiée, et pour laquelle plusieurs points seraient à souligner :

L'utilisation des analogues du GnRH dans le cadre des transitions de genre apparaît donc être une option efficace et sûre d'utilisation, avec l'obtention du critère de jugement principal chez l'ensemble des patients dont les données étaient disponibles. Pour ceux dont le recueil de données était incomplet, la tendance des valeurs semblait tout de même suivre l'évolution attendue sous ce type de traitement, avec une régression rapide des taux de testostérone et d'œstrogène sur les premiers mois (34,44,45).

5) Souhait de chirurgie

Dans notre étude, 68% des patients ont émis le souhait de bénéficier d'une chirurgie, dont 61.1% des MtF et 87.5% des FtM. Le geste le plus fréquemment demandé est la mastectomie, qui concerne 100% des FtM souhaitant une chirurgie, bien loin devant les souhaits d'hystérectomie et de phalloplastie, lesquels n'intéressent que 16.6% des FtM.

Chez les MtF, le geste le plus souvent rapporté est l'association vaginoplastie/orchidectomie, qui concerne 90.9% des patientes souhaitant la chirurgie.

Que ce soit chez les FtM ou les MtF, la disparition du phénotype de naissance semble être la préoccupation principale des patients. Ces résultats sont en désaccord avec ceux rapportés en 2017, dans l'étude descriptive « *Prevalence and types of gender-affirming surgery among a sample of transgender endocrinology patients prior to state expansion of insurance coverage* » qui retrouvait une demande de prise en charge chirurgicale chez 35% des patients dont 54% des MtF et 28% des FtM. Dans cette étude, les demandes concernaient en premier lieu les chirurgies thoraciques (mastectomie pour 86% des FtM ou prothèses mammaires pour 91% des MtF), suivies par les chirurgies génitales, avec toutefois seulement 56% de souhait d'orchidectomie et 22% de vaginoplastie (46). Cette augmentation des demandes peut s'expliquer avec l'amélioration de la prise en charge du parcours de transition au cours des dernières années. La chirurgie thoracique, qui était alors privilégiée de par son caractère « visible », se retrouve alors rattrapée par les chirurgies génitales, jusqu'alors temporisées par les patients.

En France, de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des personnes transgenres sont en cours d'évaluation par la HAS, lesquelles devraient faire l'objet d'une publication en septembre 2023 (13).

THÈSE SOUTENUE PAR : Manon LE GUINIEC

TITRE :

Traitement hormonal de la transition de genre : évaluation de l'efficacité et de la tolérance des agonistes GnRH chez les patients MtF et FtM

CONCLUSION :

La prise en charge des patients en transition de genre est une pratique encore jeune pour laquelle de nouvelles recommandations sont en cours d'évaluation. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'une bi-hormonothérapie, avec comme double objectif de bloquer l'axe gonadotrope et d'apporter les hormones du sexe désiré. Les analogues du GnRH sont une classe médicamenteuse déjà utilisée, entre autres choses, dans le traitement des cancers de la prostate ou pour la prise en charge des pubertés précoces. Bien qu'ils soient sûrs d'utilisation, ils restent une thérapeutique coûteuse dont l'efficacité dans le cadre des transitions de genre n'a pas été établie.

Dans notre étude rétro-prospective, nous avons recueilli les données de 25 patients en cours de transition et bénéficiant d'un traitement par analogue du GnRH. Dans la population FtM, le freinage a pu être constaté chez l'ensemble des patients dont les données étaient disponibles au bout de 4 mois. En revanche, dans un contexte de recueil de données variables entre les patientes, le freinage n'a pu être constaté chez toutes les patientes qu'au bout de 15 mois dans la population MtF.

La tolérance rapportée était correcte, avec comme principaux effets indésirables une prise de poids et un développement de l'acné, mais également possiblement imputables au traitement concomitant par testostérone.

Au total, les analogues du GnRH apparaissent comme une thérapeutique efficace et bien tolérée dans le cadre des transitions de genre. Toutefois, les données récentes laisseraient penser qu'un traitement seul par testostérone serait suffisant dans le cadre des transitions FtM. De nouvelles recommandations sont actuellement en cours d'évaluation par la HAS, et devraient faire l'objet d'une publication en septembre 2023.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/05/23

le 16/05/2023

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Olivier PALOMBI

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UGA de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA



Pr Pascale HOFFMANN

Bibliographie

1. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2017;102(11):3869-903.
2. Winter DS. Transgender people: health at the margins of society.
3. Fradelizi J. Comorbidités dans la population transgenre et défauts de soins : une revue de la littérature. *Médecine humaine et pathologie*. 2020. dumas-03464326 [Internet] [Médecine humaine et pathologie]. 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464326>
4. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocrine Reviews*. 1 févr 2019;40(1):97-117.
5. Rosenthal SM. Challenges in the care of transgender and gender-diverse youth: an endocrinologist's view. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2021;17(10):581-91.
6. Safer JD, Tangpricha V. Care of Transgender Persons. *The New England journal of medicine*. 2019;
7. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav* . 1975;11.
8. Favre T. Du transsexualisme à la transidentité [Internet]. SoFECT; 2018. Disponible sur: <https://www.sfsc.fr/pdf/La%20SoFECT-Du%20Transsexualisme%20C3%A0%20la%20Transidentit%C3%A9.pdf>
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-III*. 1986. (*Rev Neurol (Paris)*.142(5):489-99.).
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV*. Washington, DC; 1994.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V*. American Psychiatric Publishing. 2013. (5th ed.).
12. Décret n° 2010-125 du 8 février 2010 portant modification de l'annexe figurant à l'article D. 322-1 du code de la sécurité sociale relative aux critères médicaux utilisés pour la définition de l'affection de longue durée « affections psychiatriques de longue durée » [Internet]. SASS0926272D, 32 févr 10, 2010. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2010/2/8/SASS0926272D/jo/texte>
13. HAS. Parcours de transition des personnes transgenres [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/reco454_cadrage_trans_mel.pdf
14. Fron P. Panorama de la société 2019 : les indicateurs sociaux de l'OCDE [Internet]. Éditions OCDE; 2019. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/e9e2e91e-fr/index.html?itemId=/content/publication/e9e2e91e-fr>

15. Picard DH, Jutant S. Rapport relatif à la santé et aux parcours de soins des personnes trans [Internet]. 2022 mars. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-relatif-a-la-sante-et-aux-parcours-de-soins-des-personnes-trans>
16. Radix A, Davis AM. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons. *JAMA*. 17 oct 2017;318(15):1491.
17. Irwig MS. Transgender care by endocrinologists in the United States. *Endocr Pract*. 7 juill 2016;22(7).
18. HAS. Situation actuelle et perspective d'évolution de la prise en charge médicale du transsexualisme en France [Internet]. HAS; 2009 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/rapport_transsexualisme.pdf
19. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, Ettner R, Fraser L, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 6 sept 2022;
20. Weill CB. Dysphorie de genre : la place de l'endocrinologue. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. 2017;
21. Meyer G, Boczek U, Bojunga J. Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria. *Deutsches Ärzteblatt International*. oct 2020;11.
22. Pappas II, Craig WY, Spratt LV, Spratt DI. Efficacy of Sex Steroid Therapy Without Progestin or GnRH Agonist for Gonadal Suppression in Adult Transgender Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 8 mars 2021;106(3):e1290-300.
23. Jensen RK, Jensen JK, Simons LK, Chen D, Rosoklija I, Finlayson CA. Effect of Concurrent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on Dose and Side Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Adolescent Transgender Patients. *Transgender Health*. déc 2019;4(1):300-3.
24. Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, Cheung AS. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clinical Endocrinology*. 2021;94(5):743-52.
25. Glintborg D, T'Sjoen G, Ravn P, Andersen MS. Management of endocrine disease : Optimal feminizing hormone treatment in transgender people. *Eur J Endocrinol*. 28 juin 2021;185(2):R49-63.
26. ANDROCUR 50 mg cp séc [Internet]. VIDAL; 2022. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/androcur_50_mg_cp_sec-1072.html
27. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*. 2002;5 Suppl 1:1-7.
28. Kittai AS, Blank J, Graff JN. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists in Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 17 déc 2018;32(12):599-602, 604-6.
29. Swayzer DV, Gerriets V. Leuprolide. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551662/>

30. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs*. août 2015;17(4):273-81.
31. Rosario DJ, Davey P, Green J, Greene D, Turner B, Payne H, et al. The role of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in the treatment of patients with advanced hormone-dependent prostate cancer in the UK. *World J Urol*. 2016;34(12):1601-9.
32. DECAPEPTYL LP 3 mg pdre/solv p susp inj LP IM [Internet]. VIDAL; 2023. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/decapeptyl_lp_3_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_im-4811.html
33. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 17 janv 2016 [cité 9 mars 2023];0(0). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2015-0376/html>
34. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol*. 2019;60(4):244.
35. Eckstein N, Haas B. Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;
36. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. juin 2015;6.
37. Salem JE, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Waintraub X, Gandjbakhch E, Hidden-Lucet F, et al. Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. nov 2019;112(11):699-712.
38. Den Heiger M. Long term hormonal treatment for transgender people. *BMJ*. 2017;
39. Wierckx K. LongTerm Evaluation of CrossSex Hormone Treatment in Transsexual Persons. *J Sex Med*. 2012;11.
40. Dittrich R, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Mueller A. Endocrine Treatment of Male-to-Female Transsexuals Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. déc 2005;7.
41. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.
42. Warnock JK. Depressive symptoms associated with gonadotropin-releasing hormone agonist. 1988;
43. HAS. Commission de la transparence : triptoréline. 2016.
44. Glocova K, Cizek P, Novotny R, Hauptman K, Tichy F. Effect of GnRH agonist deslorelin implant on spermatogenesis and testosterone concentration in Guinea pigs (*Cavia aperea porcellus*). *Theriogenology*. sept 2020;154:232-6.

45. Schagen SEE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J Sex Med.* juill 2016;
46. Kailas M, Lu HMS, Rothman EF. Prevalence and types of gender-affirming surgery among a sample of transgender endocrinology patients prior to state expansion of insurance coverage. *Endocr Pract.* 2017;20.

Serment d'Hippocrate

*L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”