

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

le 16 juillet 2021 à POITIERS

par **Mademoiselle JAULIN Charlotte**

Née le 24 avril 1992

**Prise en charge de la dysphorie de genre à l'officine : état des lieux des connaissances et enquête auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Fauconneau Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Professeur Marchand Sandrine, Pharmacocinétique

Madame le Docteur Flamen d'Assigny Marie, Endocrinologue

Madame le Docteur Salles Mélody, Pharmacien

Directrice de thèse : Madame le Professeur Marchand Sandrine, Pharmacocinétique

Co-directrice de thèse : Madame le Docteur Flamen d'Assigny Marie, Endocrinologue

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

le 16 juillet 2021 à POITIERS

par **Mademoiselle JAULIN Charlotte**

Née le 24 avril 1992

**Prise en charge de la dysphorie de genre à l'officine : état des lieux des connaissances et enquête auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Fauconneau Bernard, Toxicologie

Membres : Madame le Professeur Marchand Sandrine, Pharmacocinétique

Madame le Docteur Flamen d'Assigny Marie, Endocrinologue

Madame le Docteur Salles Mélody, Pharmacien

Directrice de thèse : Madame le Professeur Marchand Sandrine, Pharmacocinétique

Co-directrice de thèse : Madame le Docteur Flamen d'Assigny Marie, Endocrinologue

**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, pharmacien

**A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)**

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

**Enseignants d'anglais**

- DEBAIL Didier

## Remerciements

*À mon président de jury, Monsieur Bernard FAUCONNEAU,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci pour les précieux enseignements que vous dispensez aux étudiants depuis toutes ces années.

*À ma directrice de thèse, Madame Sandrine MARCHAND,*

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail. Je vous suis reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre écoute. Un grand merci pour vos enseignements et le temps que vous passez auprès des étudiants.

*À ma co-directrice de thèse, Madame Marie FLAMEN D'ASSIGNY,*

Je te remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et de m'avoir accompagné dans ce sujet qui me tenait à cœur depuis plusieurs années. Je tiens à te remercier sincèrement pour ton implication, ta disponibilité et tes corrections tout au long de cette rédaction, ainsi que pour tes connaissances dont j'ai pu bénéficier.

*À Madame Mélody SALLES,*

Merci de gentiment compléter mon jury. Je te remercie de ton aide précieuse dans le lancement de la « Machine Jaulin », un bon vieux diesel qui démarre quand on lui injecte une bonne dose de pression ! Merci pour ton soutien sans faille, tes relectures, tes encouragements bienveillants qui m'ont poussé à terminer cette thèse. Tout au long de mes études, tu as toujours été à mes côtés, prête à me relever quand j'étais dans le dur. Je ne t'en remercierai jamais assez et je compte bien partager encore pleins de moments de complicité avec toi. Je t'aime d'amour ma Mélo, ma préférée.

*À mes parents et à (feu) la pharmacie JAULIN,*

Papa, Maman, vous m'avez donné toutes les clés pour réussir mes études et je vous en remercie. Dans les moments compliqués comme les plus beaux, vous m'avez toujours apporté votre soutien et vos conseils avisés. Cette pharmacie dans laquelle vous m'avez élevé est devenue ma passion, un terreau sur lequel je m'épanouie à présent. Merci à tous les deux, je vous aime fort.

*À ma sœur Caroline, à mon frère Benoît, à leurs moitiés respectives Mathieu et Marie, et à mes neveux et nièces chéris,*

Merci pour votre amour, merci de me redonner le sourire et de me supporter depuis toujours. Mon frère et ma sœur, votre vie est bien remplie par vos petites familles et par de beaux projets mais vous avez toujours soutenu votre petite sœur malgré la distance et le rythme à tenir. D'ailleurs, je suis admirative de votre volonté de faire et d'entreprendre. Je vous remercie chaleureusement car votre exemple a fondé ma détermination de réussir. Ne changez rien, je vous aime parfaits comme ça.

***À toute l'équipe de la pharmacie FERRAND à Ronce-les-bains,***

Merci de m'avoir formé avec passion et humour, merci de m'avoir donné le goût de conseiller et de soigner les patients au cours de ces quatre saisons. Je vous suis reconnaissante de tous ces bons souvenirs dans cette officine. Les craquages avec Mathildo, les moulass au barbecue de Gailles, les gardes au champagne rillettes de poissons et accras de chez Gaby, les radio cancans avec Cricrine, Valéry, Alexia, Karine et Sylvie. Sans oublier les aventures à la villa avec mes deux colocs d'été Mario et Toniok !

Puisse le Dieu des moustiques être toujours avec vous...

***À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie DEMI-LUNE à Poitiers,***

Merci de m'avoir accueilli dans cette belle équipe soudée. Sachez que votre soutien et vos mots bienveillants m'ont permis de garder ma motivation. Un grand merci à Madame Defretière qui a facilité la diffusion du questionnaire. Enfin, la voilà ma thèse !!

***À mes amies d'enfance : Marie, Margot, Clarisse et Valentine***

Les années passent mais vous restez à mes côtés. Nous nous sommes vu grandir malgré les coups de fils manqués et les kilomètres à traverser. Je suis fière des jeunes femmes que vous êtes devenues et j'espère parcourir encore du chemin avec vous. Vous me manquez.

***À mes Gon'z : Mélo, Mathou, Lulu, BB et Maylou, les meilleures qui soient.***

Je vous remercie pour votre présence, pour ces fous rires, ces moments de doutes (parfois de larmes), et ces cafés ! Aaaaah elles en ont fait couler du café nos études (et pas que) ! Entre les cafés panique pré-partiel « *Dis Mélooo, tu as fait des fiches ? Lulu sinon ?* », les cafés pour tenir pendant les partiels « *si je me lève à 5h je peux revoir toute l'UE avant l'épreuve* », les cafés débreaif' de partiels « *Oh noonon, j'ai pas mis ça DU TOUT* », les cafés débreaif' des lendemains de soirée arrosée « *waah j'ai mal aux pieds, ah bah j'ai plus de chaussure. Jaulin faut que tu m'emmènes à la gare !* ». En fait, vous m'avez fait vivre de grands moments inoubliables et je vous assure que je n'aurais pas pu tenir sans vous. Je suis fière de nous toutes. Nous sommes devenues de belles jeunes femmes, pleines de projets à partager ensemble. Je regrette le temps où nous étions toutes à 5 minutes les unes des autres, mais je sais que les retrouvailles sont des moments précieux que nous dégustons à chaque fois.

À présent, toutes pharmaciennes, et ENFIN TOUTES DOCTEURS ! Je vous aime tellement.

***À ma Team Poitevine***, maintenant constituée de pharmaciens, médecins, kiné, infirmière... Ma petite équipe d'enfants avec qui j'ai vécu la vraie vie rêvée d'étudiante, dans cette fameuse fac de Poitiers. De belles années à vos côtés et encore bien d'autres, je le sens gros comme une... péninsule !

À Sephora, ma sœur de cœur, Rouleaud et Alvy, mes colocs préférés d'amour, Vincent alias VTB, Pierre Caillou, Massiiiime, Juju & Cam, Manu, Ponzy, Huguette, Gadou, Blanchard, Kavo, FlorentinPE, sans oublier Phimon, Mayline et Caca.

Enfin, n'oublions jamais : *Force et honneur & May Zizou be with us.*

*À Josselin, mon Amour,*

Ma moitié, mon pilier, mon chef à domicile, mon chanteur a capela de compèt', mon humoriste à plein temps...

Merci du fond du cœur pour ta présence, ton amour, et tes mots de réconforts toujours gorgés de ton optimisme légendaire. Merci pour tous les instants précieux que nous partageons. Nos beaux projets deviennent maintenant réalité. Je clos donc avec plaisir cette étape de ma vie pour entamer la nouvelle à tes côtés... Et je sens qu'on va bien se marrer !

Depuis le premier jour, tu me chéris et me témoigne l'attention dont j'ai besoin. Je n'ai pas assez de mots pour décrire toute la reconnaissance que je te porte. Mais quelques-uns feront l'affaire : Je t'aime mon ptitamour.

*Merci à la Team B.city* de m'avoir soutenue. Je suis ravie de vous avoir à mes côtés.

*Merci à Marie-Paule* pour vos relectures efficaces et vos encouragements.

*Merci à Jean-Claude et Lucie* d'avoir toujours cru en moi.

*Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé à achever mes études, et surtout à rédiger cette thèse. Elle est là. ENFIN.*

*Je dédie cette thèse à ma mamie Odette, mon papi André, mon pépé Serge, ma mémé Odile, et mon tonton Pierre.*

# Table des matières

<b>Table des illustrations</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Lexique</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>Partie 1 : La dysphorie de genre</b> .....	<b>18</b>
1.1 Généralités .....	18
1.1.1 Définitions .....	18
1.1.2 Épidémiologie .....	20
1.1.2.1 Dans le monde.....	20
1.1.2.2 En France .....	22
1.1.3 Hypothèses étiologiques .....	23
1.1.3.1 Hypothèses biologiques.....	23
1.1.3.1.1 Dimorphisme cérébral .....	23
1.1.3.1.2 Perturbateurs endocriniens .....	24
1.1.3.1.3 Hypothèses génétiques .....	25
1.1.3.2 Hypothèses psycho-familiales .....	26
1.1.3.2.1 Renforcement social.....	26
1.1.3.2.2 Désir prénatal des parents.....	26
1.1.3.2.3 Relations mère-enfant et père-enfant atypiques .....	27
1.1.4 Critères de diagnostic .....	27
1.2 Parcours de soins.....	30
1.2.1 Médecin généraliste.....	30
1.2.2 Exercice pluridisciplinaire .....	30
1.2.3 Rôle du psychiatre .....	31
1.2.4 Rôle de l'endocrinologue.....	33
1.2.5 Préservation de la fertilité et reproduction.....	34
1.2.6 Chirurgie de réassignation .....	36
1.2.6.1 Réassignation sexuelle FtM .....	37
1.2.6.2 Réassignation sexuelle MtF .....	38
1.2.6.3 Phase de suivi post-opératoire .....	39
1.2.7 Associations .....	40
1.3 Législation française .....	43
1.3.1 Données générales.....	43
1.3.2 Procédure de changement de prénom.....	44

1.3.3	Procédure de changement de la mention du sexe à l'état civil .....	44
1.3.4	Prise en charge financière par la sécurité sociale .....	45
<b>Partie 2 : Les traitements hormonaux .....</b>		<b>48</b>
2.1	Analogues de la GnRH.....	48
2.1.1	Mécanisme d'action .....	48
2.1.2	Spécialités médicamenteuses et prescription.....	49
2.1.3	Précaution d'emploi et modalité d'utilisation.....	49
2.2	Traitements MtF.....	51
2.2.1	Anti-androgènes .....	51
2.2.1.1	Effets attendus.....	51
2.2.1.2	Anti-androgènes stéroïdiens .....	52
2.2.1.2.1	Acétate de cyprotérone.....	52
2.2.1.2.2	Spironolactone .....	54
2.2.1.3	Anti-androgène non-stéroïdiens.....	55
2.2.1.3.1	Finastéride .....	55
2.2.1.3.2	Nilutamide et bicalutamide.....	56
2.2.2	Œstrogènes.....	57
2.2.2.1	Mécanisme d'action .....	57
2.2.2.2	Spécialités médicamenteuses et prescription.....	57
2.2.2.3	Précautions d'emploi et modalité d'utilisation .....	58
2.3	Traitements FtM.....	60
2.3.1	Progestatifs de synthèse.....	60
2.3.1.1	Effets attendus.....	60
2.3.1.2	Mécanisme d'action .....	60
2.3.1.3	Spécialités médicamenteuses et prescription.....	61
2.3.1.4	Précautions d'emploi et modalité d'utilisation .....	61
2.3.2	Androgènes .....	63
2.3.2.1	Effets attendus.....	63
2.3.2.2	Mécanisme d'action .....	64
2.3.2.3	Spécialités médicamenteuses et prescription.....	64
2.3.2.4	Précautions d'emploi et modalité d'utilisation .....	65
2.4	Suivi à long terme et prévention .....	68
<b>Partie 3 : Dysphorie de genre et le pharmacien en Vienne .....</b>		<b>70</b>
3.1	Pratique au CHU de Poitiers.....	70
3.2	Enquête auprès des pharmaciens et étudiants en pharmacie de la Vienne .....	71
3.2.1	Contexte.....	71
3.2.2	Méthodologie .....	72

3.2.3	Résultats.....	73
3.2.4	Discussion.....	76
3.3	Rôles du pharmacien.....	79
	<b>Conclusion .....</b>	<b>82</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>83</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>92</b>

## Table des illustrations

### Figures :

Figure 1 : Infographie des concepts de sexe et de genre (2).....	19
Figure 2 : Localisation du BSTc au niveau cérébral (26).....	24
Figure 3 : Schéma global du parcours de soins.....	31
Figure 4 : Logo de la fondation « Le Refuge » (70).....	40
Figure 5 : Surveillance du sur-risque de méningiome (107) .....	62
Figure 6 : Connaissance du parcours de soins (n=84).....	73
Figure 7 : Connaissance des conseils associés aux médicaments de la dysphorie (n=84) .....	74
Figure 8 : Nombre de personnes confrontées à la prise en charge trans (n=84) .....	74
Figure 9 : Nombre de patients trans rencontrés dans les 12 derniers mois (n=27) .....	75
Figure 10 : Ressenti en matière de compétence dans la prise en charge des patients trans (n=84) .....	75

### Tableaux :

Tableau I : Classification des définitions transgenres, traduit et adapté de (16) .....	21
Tableau II : Comparatif des sex-ratio MtF/FtM par pays et par période, traduit et adapté de (23) .....	21
Tableau III : Aspects biographiques cités dans le cadre d'une dysphorie de genre (46).....	28
Tableau IV : Vue d'ensemble des principales chirurgies de réassignation sexuelle (4).....	37
Tableau V : Effets des hormones féminisantes et leur délai d'apparition (WPATH) (5) .....	52
Tableau VI : Effets des hormones masculinisantes et leur délai d'apparition (WPATH) (4) ..	64
Tableau VII : Risques associés à la prise de TH dans la dysphorie de genre (soulignés, les plus significatifs cliniquement) (4).....	68
Tableau VIII : Répartition par période des consultations trans dans le service d'endocrinologie .....	70

## Liste des abréviations

<b>A-GnRH</b>	Analogue de la GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>ALD HL</b>	Affection de Longue Durée Hors Liste
<b>AM</b>	Assurance Maladie
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>APA</b>	American Psychiatric Association – Association américaine de psychiatrie
<b>AR</b>	Androgen Receptor - Récepteur aux androgènes
<b>BSTc</b>	Bed nucleus of the Stria Terminalis Central subdivision
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CCNE</b>	Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé
<b>CECOS</b>	Centre d’Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CPAM</b>	Caisse Primaire d’Assurance Maladie
<b>CRS</b>	Chirurgie de Réassignation Sexuelle
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone
<b>DMO</b>	Densité Minérale Osseuse
<b>DPC</b>	Développement Professionnel Continu
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
<b>E2</b>	Œstradiol
<b>EI</b>	Effet Indésirable
<b>EPh</b>	Etudiant en pharmacie
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone - Hormone folliculostimulante
<b>FtM</b>	Female to Male, abréviation anglo-saxonne évoquant la transition du genre féminin vers le genre masculin
<b>GPA</b>	Gestation Pour Autrui
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IM</b>	Intra-Musculaire

<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LGBTQ+</b>	Lesbienne, Gay, Bisexuel, Transgenre, Queer etc.
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone - Hormone lutéinisante ou lutéostimulante
<b>LP</b>	Libération Prolongée (forme à)
<b>MtF</b>	Male to Female, abréviation anglo-saxonne évoquant la transition du genre masculin vers le genre féminin
<b>NFS</b>	Numération de la Formule Sanguine
<b>NR</b>	Non Remboursable
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCB</b>	Polychlorobiphényle
<b>PMA</b>	Procréation Médicalement Assistée
<b>PRL</b>	Prolactine
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit ou Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>SoFECT</b>	Société Française d'Etudes et de prise en Charge de la Transidentité
<b>SRY</b>	Sex determining Region of Y chromosom – Région du chromosome Y déterminant le sexe
<b>T</b>	Testostérone
<b>TGI</b>	Tribunal de Grande Instance
<b>TH</b>	Traitement Hormonal
<b>THC</b>	Transformation Hormono-Chirurgicale
<b>THF</b>	Traitement Hormonal Féminisant
<b>THM</b>	Traitement Hormonal Masculinissant
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>WPATH</b>	World Professional Association for Transgender Health – Association mondiale des professionnels pour la santé transgenre

## Lexique

Anamnèse : ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade et/ou son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédée (1).

Auto-détermination : défini comme le principe de « parcours libre » selon lequel chacun a la possibilité de choisir son parcours, ses médecins, ses traitements, ou ses opérations, les actions qu'il veut réaliser ou non (2).

Auto-identification : manière dont une personne choisit de décrire son identité de genre ou son orientation sexuelle (3).

Chirurgie de réassignation sexuelle (dite d'affirmation de genre) : qui change les caractères sexuels primaires et/ou secondaires pour affirmer l'identité de genre d'une personne (4).

Cisgenre : congruence du sexe biologique d'une personne et de son identité de genre (homme cisgenre ou cis ; femme cisgenre ou cis) (3).

Co-occurrence : désigne les comorbidités dans le langage spécialisé de la psychiatrie (5).

Drag-queen : habituellement un homme qui, temporairement, s'habille et se comporte de manière exagérément féminine, généralement dans le cadre d'un spectacle. Comme tout travestissement, le fait de s'habiller en drag-queen n'est pas une indication de l'orientation sexuelle de la personne, ni de son identité de genre (3).

Dysmorphophobie : préoccupation exagérée au sujet de l'aspect disgracieux de tout ou partie de son corps, que cette crainte ait un fondement objectif ou non (6).

Dysphorie de genre : détresse psychologique provoquée par l'incongruence entre le sexe assigné à la naissance et le genre ressenti par une personne (7).

Expression/rôle de genre : caractéristiques dans la personnalité, l'apparence et le comportement qui dans une culture donnée, à un moment historique donnée, sont désignées comme masculines ou féminines (4).

Genderfluid : anglicisme qui désigne une personne dont l'expression ou l'identité de genre se déplace le long du spectre de genre dans le temps (3).

Genre : rôle social d'une personne, qui peut être féminin, masculin ou non binaire. A l'inverse du sexe qui considère uniquement le biologique, le genre est influencé par plusieurs facteurs dont les caractéristiques biologiques mais aussi culturelles et comportementales, l'expérience personnelle etc. (3)

Genre non-conforme ou variant : individu dont l'identité, le rôle et/ou l'expression de genre sont différents de ce qui est normatif par rapport au sexe d'assignation dans une culture donnée à une période donnée (4).

Identité de genre : sentiment intrinsèque d'être un homme, une femme ou d'un genre alternatif (4).

Identité sexuelle (orientation sexuelle) : désigne l'attraction sexuelle d'un individu pour un autre (hétérosexuel, homosexuel, lesbienne, bisexuel, pansexuel, asexuel etc.) (3).

Intersexué(e) : qualifie une personne dont les caractères sexuels à la naissance ne correspondent pas aux critères médicaux du sexe féminin ou masculin. Les termes « intersexué(e) », « intersexe », « intersexualité » et « intersexuation » concernent les caractères du sexe biologique et n'ont aucun rapport avec l'orientation sexuelle ni l'identité de genre (3).

Mégenrer / Mégenrage : utiliser un pronom ou des accords qui ne sont pas ceux utilisés par la personne par rapport à son identité de genre. S'il est volontaire et répété, il peut être qualifié d'acte transphobe. (2)

Méta-analyse : Méthode d'analyses statistiques utilisée pour interpréter et faire la synthèse de données concernant une question précise, issue d'études distinctes et indépendantes (8).

Non-binaire : personne dont l'identité de genre sort du modèle binaire homme/femme. Elle peut redéfinir le genre ou simplement refuser de se définir selon un genre (*voir notion apparentée plus loin : Queer*) (3).

Perturbateur endocrinien : substance ou mélange exogène qui altère une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraîne, en conséquence, des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de sa progéniture ou de (sous-) populations (9).

Prévalence : en médecine et en épidémiologie, nombre total de cas d'un phénomène de santé existant au sein d'une population, à un moment donné (prévalence instantanée) ou pendant une période donnée (prévalence de période), sans distinction des cas anciens ou récents (10).

Queer ou genderqueer : terme américain signifiant « étrange » ou « louche », insulte populaire autrefois, repris par la communauté militante LGBTQ+ pour désigner un individu qui, par le biais de son identité, de son expression de genre et de ses pratiques sexuelles, remet en cause les normes sociales en matière de genre (3).

Sex-ratio : proportion des individus de sexe masculin et de sexe féminin dans l'ensemble d'un groupe ou d'une population appartenant à une espèce à reproduction sexuée, parfois à un âge donné (donc ici :  $\frac{MtF}{FtM}$ ) (11).

Transidentité : fait de vivre socialement dans un genre qui ne correspond pas à son sexe de naissance (12).

Transition : Période durant laquelle une personne passe de son rôle de genre associé à son sexe biologique, à un autre rôle de genre ; impliquant généralement un apprentissage social de cet autre rôle de genre. Pour certains, il faudra se trouver une expression de genre qui lui soit plus confortable. La transition peut ou non comporter la masculinisation ou la féminisation du corps grâce à des interventions médicales et sa durée est variable et individualisée (4).

Transgenre : spectre des identités de genre et des expressions de genre pouvant se situer en dehors de la dichotomie traditionnelle homme/femme (ou genre binaire). Seule une partie des personnes transgenres sera amenée à subir une dysphorie de genre (13).

Transphobie : Attitude de peur, de dégoût et d'hostilité envers les personnes trans, ainsi que les préjugés dont elles font l'objet (3).

Transsexuel(le) : adjectif qualifiant une personne qui cherche à modifier ou qui a changé ses caractères sexuels primaires et/ou secondaires grâce à des interventions médicales de féminisation ou de masculinisation (hormonothérapie et/ou chirurgie), son expression et son identité de genre sont celles du sexe opposé (4).

**Ce terme ne doit plus être employé dans la pratique médicale** car il est considéré comme pathologisant.

Travestisme (ou transvestisme) : porter des vêtements et se présenter dans le rôle de l'autre genre, qui dans une culture donnée, est typique de l'autre sexe (4).

## Introduction

RaeRae en Polynésie française, Hijras en Inde, Muxes au Mexique, les personnes transgenres se trouvent aux quatre coins du globe et subsistent dans toutes les cultures depuis tout temps, représentant un troisième genre au-delà de la dichotomie homme/femme.

La terminologie dans le domaine a beaucoup évolué au fil des décennies. Le terme employé aujourd'hui est l'adjectif « transgenre », néologisme venant de *transgender*, qui désigne toute personne dont l'identité de genre n'est pas en accord avec son sexe d'assignation à la naissance, qu'il ait subi un traitement hormonal et/ou chirurgical ou non. Le terme « transidentité » est aussi préféré au terme « transsexualité ».

La nosologie médicale est passée du « transsexualisme », introduit par le sexologue et endocrinologue américain H. Benjamin dans les années 1950, à « trouble de l'identité sexuelle » introduit dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM) en 1994. Ensuite, cette affection a été désignée par le terme « trouble de l'identité de genre », et enfin « dysphorie de genre » publiée dans la cinquième version du DSM en 2013. Cette dernière expression laissera sûrement sa place à « l'incongruence de genre » en 2022, date où la onzième version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entrera en vigueur en France.

Aucun terme médical ne fait vraiment consensus auprès de la population transgenre mais les deux derniers sont mieux acceptés car ils ne font pas référence à la sexualité. L'auto-détermination des personnes est un principe à respecter dans tous les cas quand la question de la désignation terminologique est posée.

La visibilité des personnes transgenres a progressé ces dernières années, dans le sens d'une inclusion de cette communauté au sein de la population générale. La journée internationale de la visibilité transgenre, célébrée le 31 mars, en est un signal fort. De nombreuses personnalités et associations se saisissent de ce sujet. Leur médiatisation est utilisée comme vecteur de visibilité de la communauté trans et permet de faire évoluer les mentalités.

Pour preuve, le 25 mai 2019 a été adopté par les Etats membres de l'OMS, le retrait du trouble de l'identité de genre de la liste des maladies mentales dans la CIM-11. Elle consacre la dépsychiatriation de cette condition, ce que la loi française avait déjà permis en 2010 en retirant le « trouble précoce de l'identité du genre » des maladies psychiatriques.

La dysphorie de genre désigne une détresse psychologique qui touche certaines personnes transgenres quand le décalage entre leur identité de genre et leur sexe assigné à la naissance devient insurmontable. Cet état peut mettre en jeu le pronostic vital de certains patients et il doit être pris en charge par une équipe médicale compétente dans ce domaine.

La prise en charge des patients transgenres nécessite ainsi une expertise pointue, tant au niveau psychiatrique, que médical et chirurgical. Aucun médicament ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « dysphorie de genre » en France. Aussi, les recommandations nationales et internationales de soins encadrant le recours aux traitements hormonaux et chirurgicaux permettent aux équipes pluridisciplinaires de s'appuyer sur des pratiques cliniques revues par des experts qualifiés.

Malheureusement, au sein de la littérature scientifique, le pharmacien est absent de la prise en charge transgenre.

L'objectif de ce travail est d'intégrer ce professionnel de santé expert du médicament, dans le parcours de soins des personnes transidentitaires.

Pour ce faire, une revue des connaissances actuelles est établie par le prisme de publications récentes sur le sujet. La première partie de cette thèse présente les généralités caractérisant cette affection, le parcours de soins et les professionnels de santé concernés, pour finir par la législation française actuelle encadrant l'affirmation de genre. Dans la deuxième partie de cet écrit, les différentes stratégies d'hormonothérapies masculinisantes et féminisantes seront précisées, dans le but de donner des connaissances clés aux pharmaciens. La troisième et dernière partie de cette thèse exposera le développement de la prise en charge des personnes transgenres du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers, rendra compte de l'enquête menée auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne en mai 2021, et précisera ainsi le rôle que peut tenir le pharmacien en officine dans ce parcours de soins.

# Partie 1 : La dysphorie de genre

## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Définitions

La dichotomie homme/femme nous paraît naturelle mais les standards de genre et de sexe traditionnels sont interrogés par la dysphorie de genre.

En dehors du sens grammatical régissant les accords masculins et féminins, le genre désigne l'état « d'être homme ou femme » au sens psychosocial, tandis que le sexe se réfère aux différences biologiques et anatomiques. Le sexe est assigné à la naissance comme masculin ou féminin, et est généralement basé sur l'apparence des organes génitaux externes, mais d'autres éléments du sexe sont pris en compte en cas d'ambiguïté (4)(13).

La dysphorie de genre est définie par la WPATH (World Professional Association for Transgender Health) comme une « *détresse causée par la discordance entre l'identité de genre d'une personne et son sexe d'assignation à la naissance (et les rôles de genre et/ou caractères sexuels primaires ou secondaires associés)* » (4).

Il est important de distinguer cette identité de genre de l'identité sexuelle : la première désigne le sentiment d'appartenir à un genre, la seconde fait référence à l'orientation, l'attrance sexuelle. D'autre part, l'identité de genre ne correspond pas nécessairement à l'expression de genre d'un individu. Ce dernier qualifie le genre exprimé publiquement, par exemple par le comportement, l'apparence, le langage corporel (Figure 1 ci-après). \*<sup>1</sup>

La souffrance psychologique qui résulte de la dysphorie de genre peut concerner certaines personnes de genre non conforme, dont les transgenres :

- Une personne de genre non-conforme décrit un individu dont l'identité et l'expression de genre sont différentes de leur sexe biologique dans une culture donnée à une période donnée. Ce terme se veut délibérément inclusif et peut englober les personnes transgenres, les queers, les drag-queens, les hijras etc. (4).\*
- Le terme « transgenre ou trans » peut qualifier une personne aspirant à vivre et à être reconnue en tant que personne du sexe opposé, éprouvant ou non le besoin de modifier une partie ou tous ses caractères sexuels primaires et/ou secondaires, grâce à des interventions médicales de féminisation ou de masculinisation (hormonothérapie et/ou chirurgie) (4).\*

A l'opposé du terme « cisgenre », qui désigne une personne dont l'identité de genre est en adéquation avec son sexe de naissance, la communauté transgenre peut englober une population qui se considère homme ou femme (genre binaire), ou s'identifiant à un genre puis l'autre selon des périodes (*genderfluid*), ou ni l'un ni l'autre (genre non-binaire ou *queer*). \*

---

<sup>1</sup> \*Voir lexique pages 10, 11

Ainsi, un homme transgenre est une personne assignée femme à la naissance, s'identifiant au genre masculin, ayant effectué sa transition ou non, dit un FtM (sigle de l'anglais *Female to Male*, femme vers homme) et inversement pour une femme trans, dite une MtF (4)(14).

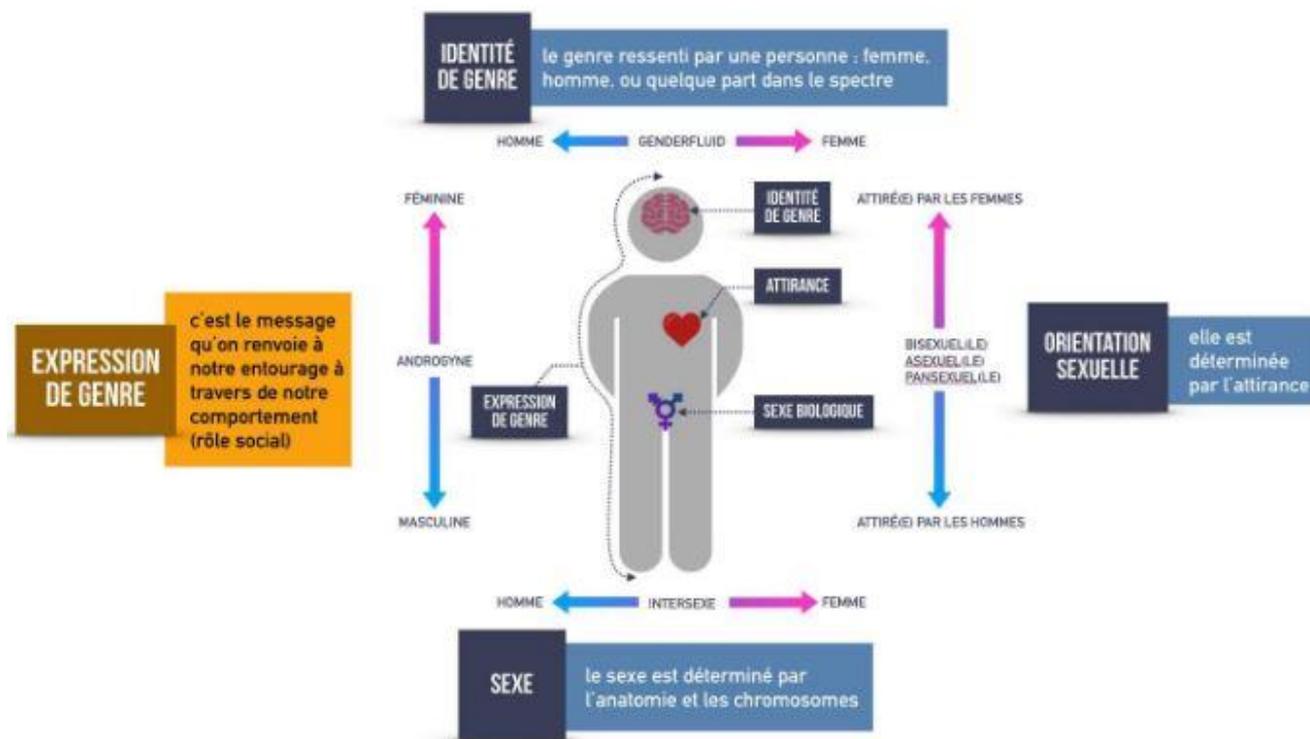


Figure 1 : Infographie des concepts de sexe et de genre (2)

La dysphorie de genre peut survenir à n'importe quel âge. La personne peut prendre conscience très tôt de ce mal-être et l'identifier grâce aux informations disponibles sur Internet (par exemple sur les réseaux sociaux ou des sites d'association), et pour autant ne commencer un parcours de transition qu'à l'âge adulte, notamment si elle a intériorisé ses questionnements.

Anciennement appelé « trouble de l'identité de genre » dans le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM), ouvrage de référence publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), l'expression « dysphorie de genre » est introduite dans sa 5<sup>ème</sup> version en 2013 (DSM-5) (7). Les termes « transsexualisme, transsexualité ou transsexuel(le) » quant à eux restent présents dans la littérature scientifique mais ils ne doivent plus être utilisés dans le langage médical quotidien. En effet, ces expressions datées sont perçues négativement par la population trans à cause de leur sémantique qui peut donner l'impression qu'elle est atteinte d'un trouble sexuel voire psychiatrique<sup>2</sup>.

Cette évolution nosologique fait écho aux revendications conjointes des associations militantes LGBTQ+ (Lesbienne, Gay, Bisexuel, Trans, Queer etc.) et de grande instance mondiale comme la WPATH de dépsychiatriser cette population : « être transsexuel, transgenre ou de genre non-conforme est une question de diversité, pas de pathologie ».

<sup>2</sup> Par commodité d'usage, j'ai choisi d'utiliser majoritairement les termes « transgenre, trans, transidentité, genre non-conforme ou variant » car ils n'ont pas, à ma connaissance, de connotation négative et ils se veulent plus inclusifs concernant la dysphorie de genre.

Ainsi, si elle est présente, la détresse liée à l'inadéquation entre le sexe de naissance et l'identité de genre est l'entité à diagnostiquer et à soulager par différentes options de traitement, non pas la transidentité (4)(14).

Les personnes en demande de modifications corporelles ne suivent pas toutes le même parcours de soins : certaines souhaitent recourir à l'hormonothérapie suivie aussitôt d'une chirurgie et d'un changement d'état civil, d'autres n'envisagent pas la chirurgie, ou alors elle interviendra après plusieurs années. D'autres encore aspirent à une modification d'état civil sans subir de chirurgie de réassignation sexuelle (CRS). Bien que le suivi en équipe pluridisciplinaire soit privilégié, chaque prise en charge se doit d'être individualisée à la personne en demande de soins. D'ailleurs, le principe d'auto-détermination du parcours de soins par le patient est une des revendications des associations œuvrant à la défense des droits transgenres (14).

En définitive, pour citer l'ancien président de la WPATH, le psychologue américain Walter Bockting : « *il n'y a pas qu'une seule façon d'être transgenre* » (15). Il souligne ainsi une des caractéristiques qui complique l'élaboration d'un panorama précis de la population trans : leur diversité.

### 1.1.2 Épidémiologie

Les données épidémiologiques sont très peu nombreuses concernant la population transgenre dysphorique notamment à cause de la diversité des critères d'études, et les variations de définition de cette population d'un pays à l'autre (Tableau I ci-après) (16).

En effet, l'estimation de la prévalence peut se faire en s'appuyant sur le nombre d'opérations de réassignation sexuelle remboursées par l'Assurance Maladie (AM) ou plus globalement sur les patients pris en charge en centres spécialisés. De même, selon le référentiel diagnostique utilisé (voir les critères de diagnostic au paragraphe 1.1.4), les estimations sont différentes. Le nombre de changement de sexe à l'état civil, ou les enquêtes basées sur l'auto-identification sont également des outils épidémiologiques intéressants (17)(18).

#### 1.1.2.1 Dans le monde

Concernant la dysphorie de genre, le DSM-5 publié en 2013 rapporte une estimation de la prévalence entre 5 et 14 MtF pour 1000 adultes de génotype masculin et entre 2 et 3 FtM pour 1000 adultes de génotype féminin. Mais il s'agit probablement de sous-estimations puisque tous les patients ne s'adressent pas à des centres spécialisés (7)(19).

D'autre part, une étude effectuée aux Etats-Unis et publiée en 2012 a montré que le nombre de patients suivis pour la dysphorie de genre a été multiplié par 4 et que l'âge moyen de la première consultation avait diminué. La collecte des données a reposé sur les consultations du centre pédiatrique spécialisé dans la dysphorie de genre de Boston entre 1998 et 2010. Ces résultats semblent traduire une meilleure accessibilité à l'information (couverture médiatique, Internet) et aux soins pour les patients, mais aussi au fait que les parents sont plus enclins à amener leur enfant vers des soignants spécialisés.

De plus, les cliniciens ont conclu que les pédiatres devraient être plus formés à la dysphorie de genre afin de répondre aux inquiétudes des parents, mais également d'orienter les enfants vers les spécialistes compétents pour prévenir des co-occurrences dont les comportements autodestructeurs (20,6% d'automutilation et 9,3% de tentative de suicide) (20).

Véritable enjeu de santé publique, certains indicateurs de santé illustrent l'ampleur de la souffrance qu'accompagne l'incongruence de genre. En effet, une étude publiée en 2017 au Canada a montré que 65% des 14-18 ans ont « sérieusement songé au suicide » sur les 923 jeunes transgenres interrogés (21).

En 2016, une méta-analyse américaine a permis de combiner les résultats de 27 études menées dans le monde entre 1966 et 2015 (base de données Medline, PubMed et EMBASE). Cette étude a estimé que la dysphorie de genre concerne 5 à 20 personnes sur 100 000 sujets lorsque les données se basent sur le nombre de prise en charge dans les centres spécialisés. En revanche, cette valeur passe à 355 pour 100 000 quand les estimations reposent sur des enquêtes d'auto-identification (sondage sans diagnostic médical formel). Ces écarts de résultats nous montrent la difficulté d'obtenir des données statistiques significatives et représentatives de la population dysphorique selon les méthodes d'études utilisées (Tableau I ci-dessous) (16).

Tableau I : Classification des définitions transgenres, traduit et adapté de (16)

Catégories de définition	Critères de définitions des auteurs
Traitements permettant l'affirmation du genre	Ayant reçu une chirurgie de réassignation sexuelle Ayant fait la demande pour un protocole chirurgical Ayant reçu un traitement hormonal
Critères de diagnostic transgenre	DSM-4, trouble de l'identité du genre DSM-5, dysphorie de genre CIM-9, trouble de l'identité de genre, dysphorie de genre, transsexualisme CIM-10, transsexualisme Trouble de l'identité de genre Diagnostic de dysphorie de genre Diagnostic de « transsexuel » Diagnostic par enquête de sondage Identité transgenre auto-déterminée Genre non-conforme Dysphorie de genre auto-déterminée

D'autre part, menée en Belgique en 2007, une étude démographique auprès des centres spécialisés dans la dysphorie de genre a estimé le sex-ratio (rapport du nombre d'hommes de sexe biologique sur le nombre de femmes de sexe biologique) à 2,4 MtF pour 1 FtM (22). Depuis, la mise en évidence d'une progression vers la parité (autant de MtF que de FtM) a été démontré dans deux pays grâce aux résultats des études (données de 1988 à 2016) dans les centres spécialisés pour enfants et adolescents d'Amsterdam et de Toronto (Tableau II ci-après) (23).

Tableau II : Comparatif des sex-ratio MtF/FtM par pays et par période, traduit et adapté de (23)

Pays	Avant 2006	2006-2013
Période		
Toronto (Canada)	2.11 : 1	1 : 1.76
Amsterdam (Pays Bas)	1.41 : 1	1 : 1.72

Le sex-ratio dans l'hôpital des Pays-Bas était différent suivant les groupes d'âges étudiés. Ils ont observé qu'avant 8 ans, le sex-ratio était en faveur des garçons mais qu'entre 9 et 12 ans il était en faveur des filles.

Ici, le ratio homme-femme en faveur des garçons ne démontre pas nécessairement qu'il y a plus de jeunes garçons dysphoriques mais qu'il est probable qu'un comportement social féminin chez un garçon soit plus vite alarmant et mène ainsi à une consultation spécialisée plus tôt que chez une fille. Ensuite, le ratio en faveur des filles à l'âge de 9-12 ans peut être expliqué par une correspondance avec l'âge de la puberté, période où l'apparition des caractères sexuels secondaires (apparition des règles, développement de la poitrine par exemple) peuvent accentuer une dysphorie de genre déjà présente (23).

### 1.1.2.2 En France

Au niveau du territoire français, les informations sur l'identité du genre ne sont pas intégrées à ce jour dans les enquêtes représentatives nationales. Toutefois, nous disposons de quelques données épidémiologiques que nous expliciterons ci-dessous.

Tout d'abord, citons le rapport de 2009 de la HAS qui mentionne une prévalence de la dysphorie de genre entre 1 personne sur 10 000 et 1 sur 50 000 (pas de distinguo des sexes) grâce aux demandes de prise en charge de CRS par des assurés du Régime générale de l'AM entre 2000 et 2006. Cependant, tous les parcours de soins trans ne finissent pas par une chirurgie génitale (24), et cette étude ne prend pas en compte les Régimes spéciaux de l'AM, les opérations dans le privé ou celles non remboursées, ni les opérations à l'étranger. Ces résultats sont donc peu exploitables, sans parler des 15 ans qui nous en séparent (14).

La seconde étude d'intérêt que nous aborderons est celle réalisée par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) en 2010, en collaborant avec des associations LGBTQ+ et des professionnels de santé hospitaliers comme libéraux. Ainsi, l'INSERM a recueilli les réponses de 381 personnes dans le but d'étudier les caractéristiques sociodémographiques, le parcours de transition et le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) dans la population trans adulte (17)(24).

Parmi les résultats obtenus, le fait d'avoir été marié ou pacsé ou d'avoir eu des enfants concernait majoritairement les MtF par rapport au FtM. Un effet d'âge peut expliquer de façon partielle cette différence, car les FtM interrogés étaient en moyenne plus jeunes.

Cette disparité selon le sexe de naissance se manifeste fortement concernant le VIH puisqu'aucun FtM (n=96) n'a déclaré être porteur. Pour les MtF ayant déjà réalisé un test de dépistage, la prévalence du VIH était de 6,9%, et parmi celles ayant déjà eu une expérience de travail sexuel, 17,2% étaient séropositives. Cette enquête éclaire donc sur les disparités au sein de la population trans française (effet du sexe à la naissance comme déterminant social) mais aussi sur la gravité de l'épidémie du VIH chez les MtF, a fortiori si elles se prostituent (17)(24).

D'autre part, une enquête en ligne menée en 2009 par des associations LGBTQ+ françaises, a permis d'estimer que 67% des sondés (une centaine de jeunes trans de 16 à 26 ans) ont « déjà pensé au suicide en lien avec leur transidentité » et 34% ont « fait une ou des tentatives de suicide ». Ces chiffres coïncident avec ceux du Canada et nous alerte sur la fragilité de la santé mentale de cette population (25).

En définitive, il conviendrait de considérer les données actuelles comme un « *point de départ* » comme le souligne la WPATH dans ses dernières recommandations (4). Actuellement,

les résultats des études montrent des taux de prévalence en augmentation, ce qui traduit une demande de soins croissante. La majorité des auteurs s'accorde à dire qu'une part indéterminée de personnes échappe aux enquêtes et qu'il faudrait envisager ces données comme une estimation minimale (en cause notamment le biais créé par le recours aux filières « non officielles » de soins : hormones achetées illégalement, opération dans le privé ou à l'étranger etc.) (12).

### 1.1.3 Hypothèses étiologiques

L'étiologie de la dysphorie de genre reste irrésolue dans l'état actuel des connaissances. De nombreuses hypothèses biologiques et psycho-familiales sont présentées dans les études mais aucune ne fait consensus dans la communauté scientifique. Cette partie se donne l'ambition de faire le point sur les principales hypothèses étiologiques explorées à ce jour.

#### 1.1.3.1 Hypothèses biologiques

Actuellement, trois volets majeurs sont utilisés pour explorer les étiologies biologiques : un développement cérébral atypique, une imprégnation hormonale altérée et un polymorphisme génétique (26).

##### 1.1.3.1.1 Dimorphisme cérébral

Au début du développement embryonnaire, dès la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation, les chromosomes sexuels XX pour les femmes ou XY pour les hommes, déterminent la différenciation des organes génitaux internes, ovaires ou testicules. En particulier, l'expression du gène SRY (*Sex determining region of the Y chromosom*) chez l'embryon mâle transforme la gonade indifférenciée en testicules. Ces dernières sécrètent d'une part la testostérone, qui stimule le développement du phénotype masculin, et d'autre part l'hormone antimüllérienne, faisant disparaître les ébauches féminines (canaux de Müller). Sans l'expression de SRY, le phénotype féminin persiste de manière inhérente (27).

Cette différenciation génitale est ensuite complétée par la différenciation sexuée du cerveau dans la seconde moitié de la grossesse, influencée principalement par la sécrétion des hormones sexuelles. Ainsi, les testicules produiront une grande quantité de testostérone, qui, métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) via son enzyme 5 $\alpha$ -réductase, ira activer des récepteurs d'androgène (AR) cérébraux. Cette différenciation se poursuit en parallèle sous l'influence d'une partie de la testostérone, transformée en œstrogène via son enzyme aromatasase, qui agira également au niveau de plusieurs aires cérébrales.

L'imprégnation androgénique conduit à la masculinisation du cerveau, aussi appelé phénomène « organisationnel », contrastant avec le phénomène « activateur » de la testostérone lors de la puberté (28).

L'hypothèse d'une étiologie neurobiologique de la dysphorie de genre se fonde sur une incohérence entre la différenciation génitale et la différenciation du cerveau pendant la gestation, ce qui provoquerait une organisation cérébrale proche du genre ressenti. En effet, il est admis que de nombreuses différences morphologiques existent entre le cerveau masculin et féminin (volume cérébral, nombre de neurones, degré de connectivité via la densité et le type de fibres nerveuses, des synapses, des neurotransmetteurs, répartition des récepteurs hormonaux et des enzymes, etc.) (26).

Partant de ce postulat, plusieurs neuroscientifiques ont observé post mortem via l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des cerveaux de transgenres, comparés à des groupes contrôles cisgenres. Certaines structures ont été particulièrement étudiées dans la littérature médicale, notamment les noyaux sous-corticaux. Ainsi, les équipes de Swaab et Gooren ont montré que le volume de BSTc (noyau de la strie terminale de l'hypothalamus, *Bed nucleus of the Stria Terminalis central subdivision*) était deux fois plus important chez les hommes comparé aux femmes et aux MtF (Figure 2 ci-après) (29)(26).

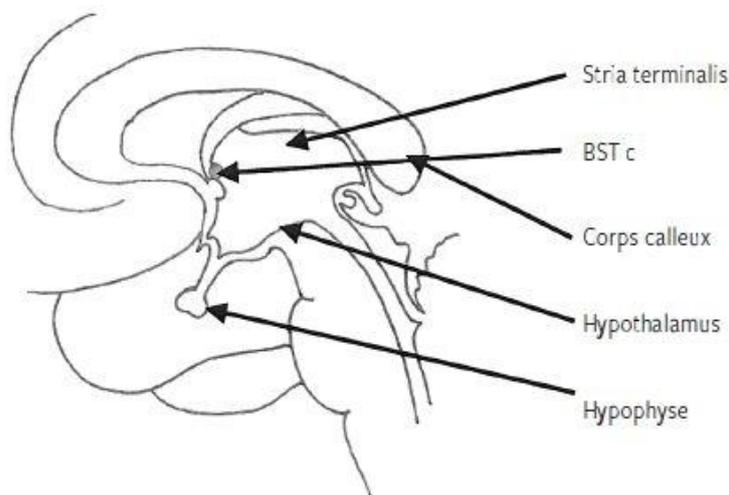


Figure 2 : Localisation du BSTc au niveau cérébral (26)

En poursuivant leur recherche, cette équipe a aussi montré que les neurones à somatostatine du BSTc étaient deux fois plus nombreux chez les hommes par rapport aux femmes et aux MtF, qui elles, avaient des niveaux semblables. Pour ce qui est du seul FtM participant à cette étude, le nombre de ses neurones était comparable à celui des hommes du groupe contrôle (29).

Concernant la matière blanche, plusieurs cliniciens ont observé des similitudes structurelles en son sein, notamment l'équipe de Yokota et Coll., qui constate que la forme du corps calleux chez les personnes trans est plus proche des sujets du sexe opposé auquel ils s'identifient (30).

Enfin la matière grise, elle aussi étudiée par des neuroscientifiques, aurait été chez les personnes transgenres observées plus proche du sexe désiré que de leur sexe biologique, comme l'ont conclu Lajos et coll. en 2013 (26).

Ces résultats vont dans le sens d'une inversion du cerveau sexuée par rapport au sexe biologique mais ils omettent en partie la capacité de plasticité de notre cerveau grâce à « l'expérience » de notre environnement. Le comportement féminin d'une MtF est-il à l'origine d'une structure cérébrale plus proche du sexe désiré ou inversement ? Difficile, voire impossible à déterminer car il faudrait étudier des individus témoins ne subissant aucune influence sociale ou culturelle sur une longue période (28).

#### 1.1.3.1.2 **Perturbateurs endocriniens**

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui altèrent une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraînent, en conséquence, des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de sa progéniture ou de (sous-) populations (9).

Une exposition prénatale à des médicaments et/ou des perturbateurs endocriniens pourraient affecter le niveau d'hormones stéroïdes et donc la différenciation sexuelle, tels que

le phénobarbital et la phénytoïne (antiépileptiques) (31) mais aussi les phtalates (32). Ces derniers sont retrouvés dans de multiples objets de la vie courante (cosmétiques, équipement médical, enrobage de certains médicaments, peinture, désodorisant etc.). Ainsi, l'équipe de Swan et al. a étudié l'exposition des femmes enceintes aux phtalates, en mesurant les concentrations urinaires des dérivés de ces substances. Plusieurs années après, les volontaires ont répondu à des questionnaires comportementaux sur leurs enfants (type de jouets, activité extra-scolaire par exemple) et les chercheurs ont observé une diminution des comportements de jeu masculin chez les jeunes garçons (32). Des études complémentaires restent indispensables pour conclure à une imputabilité des phtalates sur la survenue de comportement de genre non-conforme.

D'autres chercheurs se sont intéressés aux PCB (polychlorobiphényles) ou pyralène ; des produits de l'industrie qui étaient utilisés pour leur propriété isolante dans les transformateurs électriques, ou leur propriété stabilisante physico-chimique dans les encres et les peintures par exemple. Depuis leur interdiction en 1987, ils sont classés parmi les polluants organiques persistants et sont retrouvés dans les denrées d'origine animale, riches en graisses (réservoir des PCB dans les sédiments marins ou dans ceux d'eau douce puis accumulation au fur et à mesure de la chaîne alimentaire) (33). Grâce à une étude effectuée sur le rat, l'implication des PCB a été démontré sur la différenciation sexuelle de l'hypothalamus femelle (34). Après les rongeurs, des explorations supplémentaires sont nécessaires pour conclure à une influence des PCB équivalente sur l'espèce humaine.

#### 1.1.3.1.3 **Hypothèses génétiques**

Enfin, l'approche génétique apporte son lot d'hypothèses étiologiques. En effet, certaines structures cérébrales se développent sous l'influence de gènes portés par les chromosomes sexuels et leur taux d'expression. Les gènes SRY et ZFT situés sur le chromosome Y seraient responsables d'une différenciation sexuelle génétique primaire (dimorphisme) avant les premières sécrétions de testostérone, et ils agiraient comme des signaux intracellulaires de différenciation mâle du cerveau car absent chez la femme (35)(36).

Une autre hypothèse repose sur l'existence d'un polymorphisme de gènes codant pour le récepteur aux androgènes (AR), l'aromatase (CYP19), des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  (ER), des récepteurs à la progestérone (PGR) et de l'enzyme CYP17 impliquée dans le métabolisme des stéroïdes. Notamment, il a été constaté que le récepteur AR est plus actif s'il y a moins de répétitions de la séquence CAG sur le gène du AR (37). Une étude américaine quant à elle a montré que les personnes MtF avait un allèle plus long du AR, ce qui pourrait réduire son affinité avec la testostérone, empêchant la masculinisation cérébrale (38).

Cette hypothèse génétique a également été explorée en comparant le récepteur ER $\beta$  chez les MtF par rapport à un groupe d'hommes contrôle. Les chercheurs en ont conclu qu'une variation précise de gènes codant pour le ER $\beta$ , l'aromatase et le AR ainsi qu'un long allèle du gène du ER $\beta$  favoriseraient la dysphorie de genre.

Ce gène, tout comme celui de l'aromatase et du récepteur AR, est localisé dans la partie centrale de la strie terminale du *bed nucleus* (39).

Bien que ces recherches soient encourageantes, d'autres études hormonales et génétiques de personnes MtF et FtM n'ont pas permis de mettre en évidence un lien direct avec une anomalie hormonale (système hypothalamo-hypophysaire, thyroïdien, surrénalien), ni génétique (absence de mutation des principaux gènes responsables de la différenciation

sexuelle : SRY, AR, DAX1, SOX9, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , du PGR, ni du gène CYP19 et de la région AZF du chromosome Y) (37)(40).

### ***1.1.3.2 Hypothèses psycho-familiales***

De façon générale, la construction de l'identité de genre d'un enfant est influencée par son environnement familial. Les trois situations suivantes sont celles retrouvées principalement dans la littérature scientifique.

#### **1.1.3.2.1 Renforcement social**

Certains auteurs considèrent que l'attitude permissive de l'entourage familial vis-à-vis d'un « comportement transgenre » pourrait consolider voire encourager l'enfant dans cette voie et être un facteur de renforcement (41). En effet, en demandant leur première réaction aux parents d'enfants dont le genre exprimé variait (par exemple un garçon qui préfère porter des robes et jouer à la poupée), les réponses suggéraient que la tolérance était courante. L'étude rapportait plusieurs raisons possibles d'une telle réaction : les valeurs des parents en matière de développement psychosexuel dans l'enfance (relation au corps et à l'autre, construction de l'identité sexuée etc.), les conseils des professionnels de santé selon lesquels le comportement « n'est qu'une phase », ou des psychopathologies ou conflits parentaux les rendant insensibles au comportement de leur enfant (14)(42).

Pour autant, la majorité des garçons efféminés et des filles qualifiées de « garçons manqués » n'évolueront pas nécessairement vers une transidentité à l'âge adulte. En outre le taux de persistance d'une dysphorie de genre est très différent selon les études : de 2,2 à 30% chez les garçons et de 12 à 50% chez les filles (19). Ainsi, les parents qui acceptent que leur enfant exprime un genre opposé à leur sexe d'assignation ne peuvent pas être tenus pour responsables de la survenue d'une dysphorie de genre.

#### **1.1.3.2.2 Désir prénatal des parents**

Le désir prénatal d'un enfant de l'autre sexe a été exploré comme hypothèse expliquant la tolérance des parents à l'égard d'un comportement de genre non-conforme. Une étude en 1993 a recherché de façon empirique si les parents de garçons ayant un trouble de l'identité de genre auraient préféré avoir une fille. Les résultats n'ont pas prouvé que cela s'était produit. Les chercheurs ont cependant remarqué qu'une partie des mères de garçon désirant une fille semblaient éprouver ce qu'ils ont appelé « un deuil pathologique du sexe ». Cette dépression disparaissait chez les mères lorsque leurs garçons avaient des comportements de filles et qu'elles les élevaient comme tels (42). La résultante semble renforcer le genre exprimé par les jeunes garçons, sans être initialement une intention émanant directement des mères.

D'autre part, le décès d'un premier enfant de sexe biologique différent, et la difficulté des parents à surmonter leur deuil semblerait être un facteur d'identification du deuxième enfant. La psychiatre Colette Chiland a rapporté des situations similaires où des patients transgenres adultes relataient leur enfance et évoquaient leur dysphorie comme une manière de remplacer leur sœur ou leur frère décédé avant leur naissance (43)(44).

### 1.1.3.2.3 Relations mère-enfant et père-enfant atypiques

Enfin, des cliniciens avancent que des relations mère-enfant et/ou père-enfant atypiques sont fréquemment retrouvées chez les enfants trans, ce qui serait un déterminant étiologique. Selon Marantz, les mères de garçons dysphoriques auraient tendance à être plus dépressives comparées aux mères de garçons de la population générale. Leur comportement maternel envahissant, qualifié de symbiotique, empêchant le développement de l'autonomie de l'enfant, additionné à l'absence de lien étroit père-fils, induiraient alors l'identification féminine des garçons. Par ailleurs, concernant les jeunes filles s'identifiant comme des garçons, l'hypothèse de Marantz est que le syndrome dépressif chronique de la mère, associé à un soutien insuffisant du père, semblerait inciter les jeunes filles à prendre ce rôle d'homme (43)(45).

En conclusion, les résultats des études à ce jour confirment que la dysphorie de genre n'est pas simplement une construction psychosociale mais qu'elle résulte probablement d'une interaction complexe de facteurs biologiques, environnementaux et sociaux. Mais au-delà de la recherche scientifique stricto sensu, se pose la question du bien-fondé éthique de cette recherche étiologique de la transidentité. En effet, le consensus clinique actuel ne pourrait-il pas suffire à légitimer cette prise en charge ? À savoir que les symptômes de la dysphorie de genre sont socialement induits, principalement par les actes de discriminations ou de stigmatisations (transphobie), produisant une souffrance psychologique profonde. Ainsi « la cause » de la transidentité sous le prisme de la dépathologisation apporterait peu à la prise en charge de la dysphorie de genre.

### 1.1.4 Critères de diagnostic

L'étape du diagnostic de la dysphorie est indispensable pour initier le parcours de transition et répondre à une demande constante de modification corporelle. Cette démarche se déroule avec le psychiatre et/ou le psychothérapeute spécialisé, exerçant en libéral ou en équipe pluridisciplinaire. Le nombre de séances est à ajuster à chaque individu et relève de l'appréciation du professionnel de santé. Selon la HAS, cette évaluation diagnostique peut s'étaler sur 2 à 10 consultations (14).

En outre, l'étiologie biologique de la dysphorie de genre étant indéterminée, le thérapeute devra analyser l'anamnèse, sous forme « d'enquête biographique » auprès du patient et parfois, de son entourage, en évaluant la persistance et l'intensité de l'inconfort par rapport au sexe assigné. Le tableau ci-dessous nous donne des exemples d'émotions ou d'expériences (présentes ou passées) pouvant être évoquées au cours des entretiens (Tableau III ci-après) (46).

Tableau III : Aspects biographiques cités dans le cadre d'une dysphorie de genre (46)

– Sentiment d'être différent, qui ne peut être exprimé par des mots ou catégorisé
– Intérêts et comportements de jeu non conformes au sexe biologique en tant qu'enfant/adolescent (y compris travestissement)
– Soulagement lors des possibilités épisodiques d'expérimenter le rôle de genre vécu
– Conflits avec l'entourage en raison de comportements non conformes
– Retrait social dans un monde imaginaire
– Crises de puberté (allant jusqu'à des troubles psychiatriques nécessitant un traitement)
– Difficulté à se regarder nu allant jusqu'à des sensations de dégoût vis-à-vis des caractères sexuels innés
– Fantasmes sexuels dans le sexe d'identification
– Haine des caractéristiques corporelles du sexe de naissance (y compris automutilations)
– Comportement anorexique passager dont l'objectif est de conserver des caractéristiques physiques asexuées
– Restriction des pensées à la problématique de l'identité de genre
– Pression d'adaptation élevée, qui a empêché un changement d'expression de genre par le passé
– Efforts considérables déployés pour dissimuler les caractères sexuels primaires malgré les douleurs (par exemple bandage des seins ou fixation du pénis avec des pansements)

Ensuite, de par sa formation et ses compétences, le spécialiste fera correspondre le récit de vie du patient avec la nosographie de référence (ensemble des critères standardisés médicaux), tout en analysant l'authenticité des expériences exprimées car la validité diagnostique en dépendra (47). Plusieurs systèmes de classifications existent et vont le guider dans cette démarche :

- le DSM-5 publié par l'APA en 2013 : il est la référence des critères diagnostiques des troubles mentaux, en regroupant pour chaque pathologie les symptômes les plus fréquents associés à la maladie.
- la CIM élaborée par l'OMS et permettant un codage des morbi-mortalités commun ; la dernière version publiée en 2018 est la CIM-11, elle ne sera en vigueur en France qu'en 2022, date supposée de sa traduction finale. Elle introduit le nouveau terme officiel « *gender incongruence* » soit l'incongruence de genre qui remplace le « transsexualisme » et les « troubles de l'identité du genre », et le classe dans la catégorie « santé sexuelle » plutôt que « trouble mental et comportemental ». Ainsi, la CIM accorde sa classification avec une compréhension moderne de la santé et rejoint le DSM dans le but d'harmoniser le langage médical international (48)(49).

Selon le **DSM-5** (2013), les critères de la dysphorie de genre sont :

Critère A : une incongruence qui dure au minimum depuis 6 mois et se manifeste par au moins deux des caractéristiques suivantes :

- Non-congruence marquée entre un genre exprimé/vécu et les caractères sexuels primaires et/ou secondaires (ou chez l'adolescent, les caractères prévus)

- Fort désir de se débarrasser de ses caractères sexuels compte tenu de l'incongruence marquée avec un genre exprimé/vécu (ou chez l'adolescent, d'empêcher le développement de ses caractères)
- Fort désir de posséder les caractères sexuels de l'autre genre
- Fort désir d'être de l'autre genre (ou d'un genre alternatif différent du genre assigné)
- Forte conviction d'avoir des sentiments et des réactions typiques de l'autre genre (ou d'un genre alternatif)

Critère B : « *une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel... ou à un risque significativement accru de souffrir, comme la détresse ou l'invalidité* » (7).

La dysphorie de genre n'exclut pas une affection intersexuelle concomitante (par exemple le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes ou l'hyperplasie congénitale des surrénales). Décelée à la naissance, les enfants intersexués naissent avec une ambiguïté génitale et pour déterminer leur sexe, les organes génitaux internes, le caryotype (sexe chromosomique) et le bilan hormonal peuvent être pris en compte (14). Lorsque les critères A et B sont réunis, le DSM-5 décrit deux sous-types possibles : la dysphorie de genre avec variation du développement sexuel et celle sans (majorité des personnes dysphoriques) (43).

De son côté, la **CIM-10** (depuis 1993 en France) décrit le « transsexualisme » selon les critères à réunir suivants :

- « *Désir de vivre et d'être accepté en tant que personne appartenant au sexe opposé. Ce désir s'accompagne habituellement d'un sentiment de malaise ou d'inadaptation envers son propre sexe anatomique et du souhait de subir une intervention chirurgicale ou un traitement hormonal afin de rendre son corps aussi conforme que possible au sexe désiré.*
- *L'identité de type transsexuel est présente, de manière persistante depuis au moins deux ans.*
- *Le trouble n'est ni un symptôme d'un autre trouble mental tel qu'une schizophrénie ni associé à une anomalie chromosomique (50) ».*

Ce dernier critère de la CIM rejette les individus intersexes et met l'accent sur l'importance des diagnostics différentiels. En effet, ils sont nécessaires pour écarter un éventuel trouble confondu avec l'incongruence de genre : par exemple les troubles identitaires au sens large, le travestisme fétichiste ou non (isolé), les dysmorphophobies, une incertitude vis-à-vis de l'identité de genre dans le cadre de crises existentielles (par exemple l'adolescence), ou une méconnaissance de l'identité de genre dans le cadre des symptômes aigus d'une maladie psychotique (43)(46). Plusieurs tests pour déceler ces affections peuvent être utilisés par les experts en psychiatrie, tel que le test de Rorschach (14).

En définitive, les critères de la CIM et du DSM s'avèrent être indispensables pour établir un diagnostic certain de la dysphorie de genre, mais l'expérience du psychiatre et/ou du psychologue et la prise en compte de l'évolution des avis d'experts dans ce domaine particulier qu'est la transidentité sera aussi déterminante pour la suite du parcours du patient.

## 1.2 Parcours de soins

L'intégration de l'usager dans le système médical peut se faire de multiples manières. La demande étant difficile à formuler pour ces patients, le professionnel de santé doit la considérer comme une marque de confiance indéniable (46).

### 1.2.1 Médecin généraliste

Le premier interlocuteur est souvent le médecin généraliste, qui, par son écoute vigilante (51), estime que l'état de son patient nécessite un avis spécialisé (52). Il a donc un rôle d'orientation primordial vers les spécialistes compétents. Ensuite, si le diagnostic de dysphorie de genre est confirmé, le médecin traitant gardera une place de relais auprès des autres professionnels de santé, et un rôle de veille sanitaire en cas de problème tout au long du parcours de transition. En effet, étant situés principalement dans les grandes villes, les centres spécialisés peuvent être difficiles d'accès (trajet qui nécessite de prendre des congés et délais de prise de rendez-vous considérables) (53). Enfin, le médecin généraliste peut être amené à suivre des personnes trans pour d'autres pathologies courantes et il devra prendre en compte une éventuelle hormonothérapie prise au long cours (54).

### 1.2.2 Exercice pluridisciplinaire

Les grandes instances de santé, dont la HAS et la WPATH, recommandent aux hôpitaux spécialisés dans la prise en charge de la dysphorie de genre d'organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de travailler en coordination. Celles-ci permettent de réunir les compétences de l'ensemble des acteurs médicaux concernés, à savoir le psychiatre, le psychologue, l'endocrinologue, le chirurgien plasticien, le gynécologue spécialiste de la fertilité, l'orthophoniste, l'urologue etc. (selon les équipes, liste non exhaustive) (4)(14).

Chaque prise de décision au cours des RCP est animée par un objectif d'équilibre entre le principe éthique fondamental de bienfaisance et le respect de l'autonomie de la personne. Ainsi, l'évaluation de sa capacité à donner un consentement libre (absence de contrainte) et éclairé (précédé d'une information) sera une condition indispensable avant l'initiation du parcours de soins (Figure 3 ci-après).

Au cours des consultations, l'équipe médico-chirurgicale aura un rôle de veille, dû aux risques de survenue de co-occurrences notamment anxiodépressives pendant, mais aussi après le parcours de transition. La réduction des risques sanitaires pour les personnes trans passent par :

- La création d'un environnement de confiance par les soignants : employer le pronom adéquat et le prénom d'usage choisi par le patient (porter au dossier pour éviter le mégenrage)
- L'amélioration de l'estime de la personne : apaiser une éventuelle transphobie internalisée par un respect inconditionnel
- La prévention, l'information et le soutien pour la réduction des risques de conduites addictives ou de comportements autodestructeurs (groupe de parole pour lutter contre l'isolement social par exemple) (55)

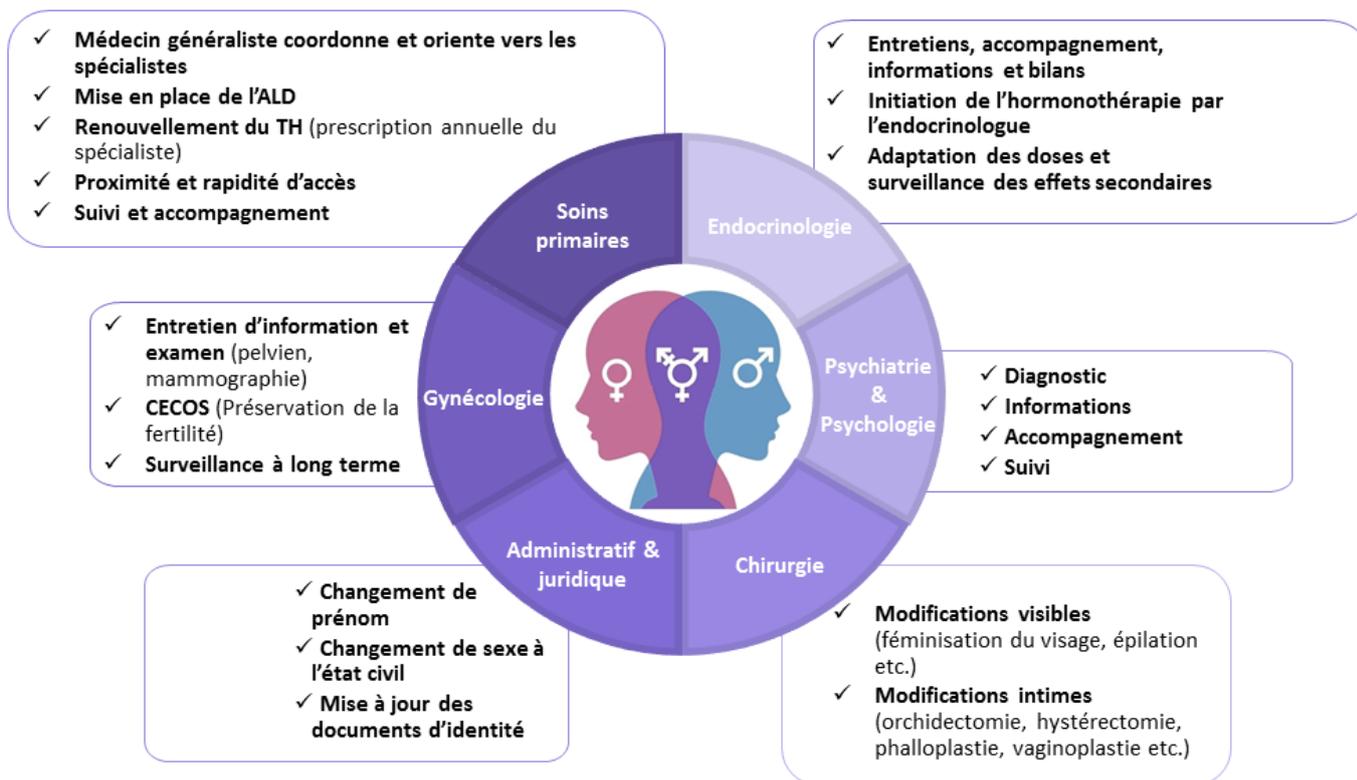


Figure 3 : Schéma global du parcours de soins

La transition est souvent une période délicate car elle concerne non seulement la personne trans, mais des systèmes sociaux entiers (la famille, les amis, le milieu professionnel ou l'école etc.). L'équipe pluridisciplinaire est ainsi amenée à accompagner sans jugement l'entourage de l'utilisateur, véritable socle pour la conduite d'une transition sereine (groupe de parole parent/enfant ou intervention en milieu scolaire du pédopsychiatre si besoins) (46).

A terme, la prise en charge est dite « curative » pour la dysphorie de genre car la satisfaction vis-à-vis des traitements est très élevée et la qualité de vie des patients est grandement améliorée (bien-être physique et mental) (46).

### 1.2.3 Rôle du psychiatre

Au début de leur prise en charge, les personnes qui sont adressées au psychiatre et/ou au psychologue ont souvent déjà élaboré un autodiagnostic de leur sentiment d'inadéquation à leur sexe de naissance. Il peut être frustrant pour elles de passer par le processus de diagnostic des médecins et leur validation clinique de l'existence de leur dysphorie de genre. Ainsi, le spécialiste qualifié aura un rôle d'écoute et de soutien bienveillant afin de ne pas rendre cette étape trop pénible (46).

Actuellement, l'évaluation diagnostique et pronostique est une étape indispensable pour obtenir les traitements hormonaux et chirurgicaux s'ils sont désirés. Le professionnel de santé mental s'assure notamment que la dysphorie de genre n'est raisonnablement pas secondaire ou mieux expliquée par d'autres diagnostics. Au cours des RCP avec les autres professionnels de santé, le médecin psychiatre et/ou le psychothérapeute donnera son avis de spécialiste vis-à-vis des dossiers discutés. Il s'agira d'évoquer certaines situations cliniques qui posent des questions éthiques complexes comme un trouble mental sous-jacent dont la dysphorie de genre pourrait

être un symptôme, ou lorsque la vulnérabilité du patient est telle qu'il présente des facteurs d'effondrement dépressif ou suicidaire, ou lorsqu'un trouble du spectre autistique est co-occurent par exemple (4).

Le diagnostic et le traitement des co-occurrences éventuels tels que la dépression, le stress, l'anxiété, l'automutilation, les addictions, les troubles du comportement alimentaire, un trouble du spectre autistique ou encore un trouble de déficit de l'attention ou d'hyperactivité seront autant de tâches qui reviendront au psychiatre. Chez certains patients, ces co-occurrences pourront être traitées en parallèle de la dysphorie de genre, mais pour d'autres, elles devront être maîtrisées avant toute initiation de traitement hormonal ou chirurgical de manière raisonnable (amélioration de la décision éclairée et de la qualité de vie) (4).

D'autre part, le processus d'évaluation diagnostique se déroulant sur plusieurs entretiens, il convient d'informer le plus tôt possible le patient des possibilités et des limites des transformations hormono-chirurgicales. Ces informations permettront de diminuer le risque de déception inhérent aux attentes parfois démesurées, et ses complications (épisode dépressif, comportements suicidaires etc.) (43). Le thérapeute aura alors l'occasion d'évoquer avec le patient les répercussions immédiates et à long terme des interventions médicales qu'il envisage, au niveau psychosocial, sexuel, professionnel etc. (4). Ces informations sont un premier pas dans le processus de recueil du consentement éclairé, sans toutefois se substituer aux explications des spécialistes tels que l'endocrinologue, le chirurgien, ou le spécialiste de la reproduction (46).

De plus, le psychiatre se révèle essentiel s'agissant de l'hormonothérapie et des chirurgies de réassignation particulièrement. Il devra évaluer lors d'un suivi pré-chirurgical la capacité du patient à donner son plein consentement (validation de l'éligibilité). Ensuite, il pratiquera un bilan de santé mentale post-chirurgicale afin de prévenir les épisodes de décompensations psychologiques, constatés dans de rares cas où les interventions chirurgicales n'auraient pas été satisfaisantes et où la dysphorie de genre n'était pas améliorée (46).

Le rôle du psychiatre ou du psychologue consiste évidemment à proposer un accompagnement psychologique. Il peut être assuré par un professionnel de santé différent de celui responsable de l'évaluation diagnostique, intervenant tout au long du parcours de soins en ambulatoire et même au-delà selon la volonté du patient. Cet accompagnement est recommandé afin que le patient puisse explorer son identité de genre, définir les moyens de l'exprimer et de l'accepter (56). L'expression du genre désiré par la personne trans à la vue de tous est appelée « l'expérience de vie réelle ». C'est une période où le patient va aussi choisir son prénom d'usage si ce n'est pas déjà le cas, et en informer ses proches. Il y a encore dix ans, cette expérience de vie réelle était un prérequis pour certaines équipes médicales, se déroulant en moyenne pendant un an avant la mise en place de l'hormonothérapie. Ce n'est plus le cas actuellement (46).

Enfin, au cours des différentes consultations, le thérapeute est amené à évaluer les relations que le patient entretient avec son entourage et leur évolution à travers sa transition. La personne transgenre pourra compter sur le spécialiste pour l'aider dans son *coming-out* auprès de ses proches, ou au niveau professionnel notamment. Par ailleurs, le professionnel de santé doit également soutenir la famille en proposant des thérapies familiales ou de groupe, pour mieux vivre la transition de son enfant ou de son mari par exemple. Ce n'est pas seulement une personne qui transitionne, mais souvent c'est toute une famille (4).

## 1.2.4 Rôle de l'endocrinologue

Spécialiste de la prise en charge hormonale et métabolique, le médecin endocrinologue est un acteur incontournable pendant et après la transition des personnes trans. Main dans la main avec le psychiatre et/ou le psychothérapeute, il a un rôle de soutien pendant la période d'affirmation de genre, puis il assure la mise en place des traitements hormonaux (TH) et encadre leur suivi au long cours.

L'endocrinologue peut initier l'hormonothérapie si les critères suivants sont réunis :

- Antécédents et persistance de la dysphorie de genre justifiant des soins
- Capacité totale de l'usager à formuler un consentement éclairé
- Age de la majorité (ou celui des deux parents si l'individu est mineur)
- Contrôle raisonnable des éventuelles psychopathologies présentes (4)

En pratique courante, la décision de l'initiation de l'hormonothérapie sera prise collégalement, après discussion au cours de RCP, même si aucun texte ne le rend obligatoire.

L'endocrinologue évalue lors d'un entretien personnalisé le contexte psychosocial et médical :

- Antécédents personnels et/ou familiaux : facteurs de risques (FDR) de maladie cardiovasculaires, thrombose veineuse, cancer hormono-dépendant, chirurgie, allergie etc.
- Traitement et automédication
- Consommation de toxique, tabac
- Situation personnelle, familiale et professionnelle (capacité adaptative de l'usager)
- Orientation sexuelle (déterminant la mise en place d'une contraception chez un FtM et les souhaits de chirurgie généralement)
- Désirs et attentes du projet de transition (informer sur les bénéfices / risques du TH)
- Evaluation des connaissances du patient : questions simples permettant au spécialiste de préciser des points éventuellement mal compris ou inconnus (devoir d'information pour éviter les attentes irréalistes ou sur les techniques de préservation de la fertilité par exemple)

Au cours de cette première consultation, un examen clinique peut aussi être conduit mais il est surtout réalisé en fonction de l'appréciation du contexte médical par le praticien qualifié.

Ensuite, les examens paracliniques suivants sont pratiqués pour valider l'éligibilité au TH et l'absence de contre-indication :

- Un bilan biologique classique : numération de la formule sanguine (NFS), hémostase, bilan métabolique, bilan hépatique, ionogramme, fonction rénale
- Des dosages hormonaux : FSH (hormone folliculostimulante), LH (hormone lutéostimulante), testostérone, estradiol, prolactine
- Une ostéodensitométrie (TH provoque une augmentation du FDR d'ostéoporose)
- Seulement si le contexte est évocateur :
  - un caryotype (intersexualité)
  - une IRM cérébrale (si le TH par acétate de cyprotérone est envisagé)
  - un bilan sérologique (VIH et syphilis s'il y a un projet de préservation de la fertilité et/ou si des comportements à risque le justifient)
  - une échographie pelvienne ou testiculaire
  - une exploration hormonale spécifique (bilan d'hyperandrogénie chez un FtM)

A la mise en place des traitements, le patient est informé des précautions d'emploi de ces médicaments (injections de testostérone par exemple) ; des rappels sur les effets attendus et les effets secondaires qui doivent l'alarmer sont aussi effectués. Une surveillance plus rapprochée au début puis régulière à long terme des doses hormonales et de l'apparition d'effets indésirables est également indispensables (13)(4).

Avant une éventuelle chirurgie de réassignation, l'endocrinologue pratique des examens biologiques pour valider le lancement des éventuelles gestes opératoires. De plus, une réévaluation des TH en post-opératoire est souvent conduite quand une ablation des organes sécréteurs est pratiquée (14).

Au total, le rôle de l'endocrinologue ne se limite pas à la seule prescription des TH mais à une prise en charge globale afin d'améliorer la qualité de vie des personnes trans dont il assurera un suivi au long cours.

### 1.2.5 Préservation de la fertilité et reproduction

Grâce aux progrès de la médecine, devenir parent pour les personnes trans est aujourd'hui possible en dehors de l'adoption. En outre, une enquête française a montré en 2009 que sur 377 personnes trans interrogées (96 FtM et 281 MtF), 48% avaient eu des enfants avant leur transition, que 14% souhaitaient en faire notamment grâce à la procréation médicalement assistée (PMA) et que 20% voulaient en adopter (57)(12).

Le désir d'enfant dans un contexte de dysphorie de genre doit être clarifier précocement, surtout si la personne trans envisage des chirurgies génitales irréversibles, mais aussi parce qu'il peut influencer le moment de la mise en place de l'hormonothérapie. Une consultation d'information avec un spécialiste compétent en médecine de la reproduction est donc recommandée, même en l'absence de projet parental :

- Avant le blocage du développement pubertaire si le patient est adolescent
- Avant la mise en place de l'hormonothérapie
- Avant la chirurgie génitale (stérilisante)
- Au cours du suivi, pour apprécier l'évolution de la demande

Le médecin a le devoir d'informer son patient des effets de l'hormonothérapie sur la fertilité, des différentes techniques de préservation et des utilisations potentielles de ses gamètes, au regard de la législation en vigueur. La personne pourra ensuite être dirigée vers un des 31 centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain français (CECOS) (13)(58).

Ainsi, les MtF pourront bénéficier d'une autoconservation soit d'une partie de leurs tissus germinaux par cryoconservation de tissu testiculaire, soit par cryoconservation de leurs gamètes issu d'un éjaculat de sperme. Quant aux FtM, la conservation par vitrification (congélation ultrarapide) des ovocytes est possible, généralement après stimulation ovarienne puis ponction folliculaire sous anesthésie. La stimulation ovarienne est réalisée idéalement avant l'hormonothérapie, néanmoins elle reste possible si le TH est commencé récemment, sinon il faudra le suspendre pendant plusieurs mois (motif parfois de refus de préservation de la fertilité). La congélation d'embryon ou de tissu ovarien est aussi possible mais moins courante. Dans tous les cas, les caractéristiques du prélèvement seront analysées par le CECOS pour ensuite être congelées à -196°C dans l'azote liquide (58).

Actuellement en France, la seule solution légale d'utilisation des gamètes est l'insémination par don de sperme anonyme au sein d'un couple hétérosexuel, dont l'un des deux individus est un homme transgenre (FtM en couple avec une femme cisgenre). Par conséquent, le changement de sexe à l'état civil de l'homme trans doit être effectué. Le couple doit également satisfaire les conditions d'accès générales à la PMA : l'infertilité doit être médicalement diagnostiquée, il faut avoir plus de 18 ans et vivre en couple depuis au moins deux ans ou être marié.

Pour l'heure, le recours à la gestation pour autrui (GPA) étant interdite en France, la conservation des gamètes permet seulement d'anticiper une possible évolution de la législation française ou de passer par les filières étrangères payantes (information et actualisation des utilisations légales fournis par les médecins).

En France, un projet de loi relatif à la bioéthique a été adopté le 29 juin 2021 par l'Assemblée nationale après deux ans de débats houleux. Il permet désormais l'ouverture de la PMA aux couples de femmes et aux femmes célibataires, entre autres évolutions (définition d'un nouveau mode de filiation, question du remboursement, redéfinition des conditions d'auto-conservation des ovocytes, levée de l'anonymat des donneurs de gamètes etc.). Sur le papier, le projet parental pour un couple composé d'une femme trans et d'une femme cis aurait pu alors évoluer vers une possible légalisation. En réalité, ce projet de loi surnommé « PMA pour toutes » exclue les personnes trans de l'accès à la PMA explicitement, les obligeant à continuer à recourir aux filières étrangères. L'association militante SOS Homophobie en septembre 2019 qualifie cette loi de consécration de la « *différence de traitement en raison du 'sexe' à l'état civil* » et dénonce les amendements qui discriminent les personnes trans (59)(60,61).

Pourtant, il a été démontré que les enfants issus de parents transgenres n'avaient pas plus de comportements opposés à leur sexe de naissance, comparés à la population générale. La seule étude française sur la parentalité après la transition est celle effectuée par la psychiatre Colette Chiland sur plus de 40 enfants, issus de l'insémination artificielle avec don de sperme d'une femme cis, en couple avec un homme trans (FtM). Dans la mesure où l'homme transgenre était stérile, que son changement d'état civil était effectif, et qu'il était marié ou qu'il vivait avec une femme cisgenre depuis au moins deux ans (formant un couple hétérosexuel), les critères de recours à la PMA étaient réunis.

Seulement en 1998, le CECOS de l'hôpital Cochin à Paris n'a pas été facile à convaincre. Le professeur Chiland et son équipe ont dû défendre le projet parental de ces familles lors de réunions d'éthique où plusieurs réserves ont été évoquées. A cette époque, le « transsexualisme » était largement assimilé à une psychose. Aussi, les capacités des hommes transgenres à maintenir une relation de couple stable et à élever leurs enfants en tant que « père compétent » posaient question. L'information de l'enfant sur sa conception et sur la transition de son père, ont aussi été deux points très débattus, car dans cette situation, l'enfant ne connaîtrait jamais son parent trans sous son identité de naissance, au contraire de la majorité de son entourage. Les demandes de PMA ont été finalement prise en charge mais le parcours était bien différent de celui d'un couple hétérosexuel cisgenre. Premièrement, deux entretiens psychologiques et/ou psychiatriques pré-PMA ont été conduits (au lieu d'un seul) dont l'un avec un spécialiste compétent en « transsexualisme ». Puis en post-PMA, les enfants ont été suivis par des psychothérapeutes pour évaluer leur développement cognitif et l'évolution de leur sphère familiale. Les cliniciens ont utilisé une méthodologie qualitative pour analyser le contenu des entretiens, dans le but de ne pas installer les parents tous les deux ans « *devant des questionnaires et des échelles* ». Les enfants quant à eux, ont été observés par une psychomotricienne et une psychologue pour évaluer leur comportement et leur interaction en

présence et en l'absence des parents. De ces entretiens, l'équipe de C. Chiland a démontré un bon développement psychomoteur et cognitif, ainsi qu'une « *bonne représentation du schéma corporel* » pour tous les enfants, incluant leur perception des différences entre les sexes.

Cette étude prospective, regroupant les résultats du suivi de ces familles pendant une dizaine d'années, permet aujourd'hui d'affirmer que la transparentalité n'engendre pas une « hérédité » de la transidentité (62).

### 1.2.6 Chirurgie de réassignation

Dans le parcours de soins, le désir de changement anatomique appelé chirurgie de réassignation sexuelle (CRS) ou chirurgie d'affirmation de genre n'intervient pas systématiquement après l'hormonothérapie, mais cette étape peut constituer l'aboutissement de la transition pour certaines personnes trans. L'éligibilité à la CRS est évaluée au cours des RCP, tout comme la mise en place des traitements hormonaux, généralement en s'appuyant sur les critères de la WPATH. Ainsi le patient :

- Doit présenter une dysphorie de genre persistante et bien documentée
- Doit avoir la capacité de donner un consentement éclairé (information préopératoire complète et compréhensible pour éviter les attentes irréalistes)
- Doit avoir l'âge de la majorité légale
- Si des problèmes mentaux ou médicaux sont présents, ils doivent être raisonnablement contrôlés
- Doit avoir respecté une période minimum de 12 mois sous hormonothérapie (sauf contre-indication)

De plus, pour les CRS reconstructrices, le critère de 12 mois continus de vie dans le rôle de genre congruent avec l'identité de genre (expérience de vie réelle) peut s'ajouter. Selon les experts de la WPATH, cette période fournit l'opportunité au patient de s'ajuster socialement dans son rôle de genre avant de subir une chirurgie lourde et irréversible (4).

La notion de dysphorie « persistante et bien documentée » se traduit en France par un critère de 2 ans de suivi psychologique ou psychiatrique pour rédiger la demande d'entente préalable à la CRS, co-signée par le chirurgien, le psychiatre et l'endocrinologue. Ainsi la CPAM pourra donner son accord pour la prise en charge à 100% du geste opératoire (voir plus loin 1.3.4 les conditions de prise en charge financière par l'Assurance maladie)(14).

Les opérations se déroulent en fonction des objectifs du patient, de leur faisabilité et des suites opératoires. Les CRS d'ablation et de reconstruction peuvent se succéder ou se faire simultanément, selon les techniques opératoires employées, et la compétence de l'équipe chirurgicale (43).

Les temps d'attente sont parfois incompris ou mal vécus, mais ils constituent une période de réflexion cruciale, s'agissant de gestes opératoires à risque de complications et, mutilants des organes a priori sains, de manière irréversible (Tableau IV ci-après) (14).

Tableau IV : Vue d'ensemble des principales chirurgies de réassignation sexuelle (4)<sup>3</sup>

Transition	FtM	MtF
<b>Chirurgie de la poitrine</b>	Torsoplastie / Mastectomie	Mammoplastie
<b>Chirurgie génitale</b>	Ovariectomie Hystérectomie Métaïdioplastie Phalloplastie (antébrachiale, par lambeau de cuisse, abdominale) Urétroplastie Scrotoplastie Implants pénien / testiculaires	Orchidectomie Pénectomie Vaginoplastie Clitoroplastie Clitorolabioplastie Vulvoplastie Urétroplastie
<b>Autres interventions</b>	Lipofilling (remodelage) Implants pectoraux Liposuccion	Chondroplastie thyroïdienne (réduction de la pomme d'Adam) Chirurgie des cordes vocales Féminisation du visage Implant capillaire Épilation définitive

### 1.2.6.1 Réassignation sexuelle FtM

Les chirurgies masculinisantes sont généralement plus complexes que les opérations féminisantes. Il s'agira de retirer les organes génitaux internes de l'homme trans et de créer un pénis morphologiquement normal au repos, doté d'une sensibilité cutanée normale, en respectant au mieux le maintien de sensations érogènes, et idéalement permettant la miction debout (14).

Avant cela, la première intervention effectuée est souvent la mastectomie bilatérale, réalisée soit par voie périaréolaire (idéalement car laisse peu de cicatrices), soit par une incision horizontale dans le pli pectoral (43). Sa réalisation peut être plus compliquée quand le patient se présente après plusieurs années de bandage des seins (pratique courante) ayant déformé sa poitrine (14). Selon la WPATH, l'hormonothérapie n'est pas un prérequis pour prétendre à cette chirurgie (4).

L'ablation des organes génitaux internes que sont l'ovariectomie (ablation des ovaires), l'hystérectomie (ablation de l'utérus) et la vaginectomie partielle (ablation du vagin), se fera de préférence par coelioscopie et/ou par voie vaginale. L'objectif principal est d'éviter les cicatrices abdominales qui pourraient gêner les futures interventions de reconstructions (14). La reconstruction génitale quant à elle peut être exécutée selon plusieurs techniques, les principales étant la métaïdioplastie et la phalloplastie (63).

La première procédure, plus récente, utilise le développement clitoridien obtenu par l'imprégnation en testostérone avant l'opération (taille d'un petit pénis). Ainsi, la base du clitoris est détachée de l'os pelvien, créant un néopénis avec la peau des petites lèvres. Les grandes lèvres sont suturées et l'urètre dévié (éventuellement avec urétroplastie), ce qui permettrait aux hommes trans d'uriner debout. En pratique courante, la métaïdioplastie ne permet pas de poser de prothèse érectile (même si quelques équipes spécialisées ont commencé à le faire), par conséquent la pénétration sexuelle sera généralement impossible.

<sup>3</sup> Seules les principales techniques de CRS seront développées

En revanche, si l'innervation et la vascularisation sont respectées pendant l'intervention, les corps caverneux clitoridiens garderont une fonction érectile et la sensibilité érogène sera préservée (14).

La seconde technique, la plus connue, est la phalloplastie antébrachiale, consistant à prélever un lambeau fascio-cutané antébrachial vascularisé (du bras non dominant), qui sera tubulisé sur une sonde urinaire pour construire un néopénis. Dans le même temps, le chirurgien urologue libère le clitoris en disséquant ses nerfs puis il l'enfouit en profondeur sous la base du lambeau, de façon à rester sensible au moyen de l'un de ses nerfs préservés. La fermeture de l'espace vaginal peut être faite par colpectomie et par rapprochement des muscles releveurs. L'urètre féminin trop court, est rallongé par urétroplastie grâce aux lambeaux des petites lèvres. Ainsi, cette technique permet la miction urinaire debout et une sensibilité érogène dans la plupart des cas (63).

Dans un second temps opératoire, selon les suites des différents gestes chirurgicaux et le désir du patient, la création d'un néoscrotum contenant des prothèses testiculaires peut être envisagée. La scrotoplastie avec lambeaux graisseux des grandes lèvres est une autre technique permettant d'éviter le risque infectieux due à l'utilisation d'implant en silicone. Aussi, elle diminue les douleurs liées aux mouvements des cuisses et élimine le risque de migration des prothèses (64).

Puis, dans les 6 à 12 mois suivant pour éviter les troubles cicatricielles et le risque de complication infectieuse, une prothèse de verge peut être posée pour obtenir une érection. Il en existe des gonflables ou des semi-rigides, fixées ou non à la symphyse pubienne (43).

D'autre part, pour les patients ne souhaitant pas de séquelles cicatricielles à l'avant-bras et/ou de fonction urinaire au niveau de la néoverge, la phalloplastie abdominale et la phalloplastie par lambeau antérolatéral de cuisse sont d'autres approches moins courantes (64).

### *1.2.6.2 Réassignation sexuelle MtF*

Dans le cas des opérations génitales féminisantes, il peut s'agir sur le plan technique d'une castration, et d'une chirurgie reconstructrice permettant de façonner des organes génitaux externes de type féminins (réalisé dans le même temps ou ultérieurement) (14).

La mammoplastie par mise en place de prothèses derrière le muscle pectoral est souvent ce qui constitue la première demande chirurgicale des patientes trans. Toutefois, le TH permet déjà d'obtenir un développement mammaire après quelques mois ; il est donc recommandé d'attendre au minimum 12 mois après la mise en place de l'hormonothérapie pour prendre une décision chirurgicale (4).

Concernant la vaginoplastie, elle est une des opérations les plus complexes et mobilise une équipe chirurgicale compétente sur un temps opératoire entre 3 et 5 heures. Elle est constituée d'une orchidectomie bilatérale (ablation des testicules), d'une pénectomie (ablation du pénis) en réséquant les corps caverneux et spongieux jusqu'à leur séparation, et en épargnant l'albuginée dorsale qui servira de support aux bandelettes vasculonerveuses. L'inversion de peau pénienne est la méthode la plus courante pour former un néovagin. Entre la vessie en avant et le rectum en arrière, le fourreau de la verge est inversé en doigt de gant permettant de tapisser une néo-cavité créée par le chirurgien au niveau du périnée. Si le lambeau pénien est insuffisamment grand, il est possible d'effectuer une greffe de peau. Pour confectionner les petites lèvres (vulvoplastie), l'urètre en excès peut être utilisé, les grandes lèvres étant confectionnées par une partie du scrotum et du fourreau de la verge restant. D'autre part, en

épargnant l'innervation et la vascularisation pendant la résection du gland, un lambeau dorsal du gland peut servir à construire le néoclitoris (clitoroplastie). Dans le même temps, une urétroplastie peut être réalisée pour raccourcir l'urètre et créer un méat à la face ventrale du néoclitoris (65)(14).

Moins courante, une autre approche peut compléter la première (en cas d'échec) en utilisant une partie du côlon sigmoïde pour modeler le néovagin. Mais cette technique de greffe est plus à risque de complications (fistule, infection, occlusion etc.) (65)(14).

D'autre part, la prostatectomie ne se pratique pas habituellement chez les femmes trans en raison du risque majeur d'incontinence urinaire ; elles resteront donc à risque de cancer et devront bénéficier du même dépistage que les hommes cisgenres (43).

### *1.2.6.3 Phase de suivi post-opératoire*

Le suivi post-opératoire est primordial pour prévenir l'apparition de complications (troubles mictionnels, saignement, fistule et sténose urétrale, infection du site opératoire, migration de prothèses etc.). Un traitement antibiotique prophylactique et des anticoagulants à visée préventive (héparine de bas poids moléculaire) sont généralement prescrits. La surveillance par le chirurgien a lieu aussi souvent que l'évolution l'exige pour la bonne cicatrisation des plaies et pour une meilleure satisfaction des patients à long terme (64). Des soins urogénitaux sont aussi nécessaires car les patients sortent avec une sonde urinaire, généralement laissée en place une semaine, puis retirée définitivement s'il y a absence de rétention urinaire réflexe, et après la réalisation d'une urographie pour contrôler l'anastomose urétrale (14).

Après la vaginoplastie des femmes trans, une dilatation du néovagin pluriquotidienne doit être effectuée une dizaine de jours après l'opération, ceci afin d'obtenir un élargissement progressif des parois du néovagin. Elle se fait sous supervision du personnel soignant, dans un premier temps pour contrôler la bonne évolution, puis par la personne seule régulièrement (protocole défini par le chirurgien). En l'absence de complications, la cicatrisation complète peut être obtenue entre 1 et 3 mois environ. Les rapports sexuels sont alors autorisés (65).

Concernant le traitement hormonal, il sera ajusté après les CRS par l'endocrinologue car la suppression des hormones du sexe de naissance ne sera plus nécessaire. Si le patient, comme souvent, ne réside pas auprès du centre hospitalier qui l'a pris en charge, la continuité des soins devra être assurée par des professionnels de santé compétents en santé transgenre (4).

Les complications de nature psychiatriques (regrets postopératoires, décompensation d'éventuelles pathologies associées) et/ou juridique (procès) doivent être prévenues, soulignant l'importance du travail en équipe pluridisciplinaire, composée notamment d'un médecin psychiatre et/ou psychologue expérimentés (64).

Bien que le désir de traitement chirurgical soit personnel, un bénéfice incontestable des CRS est décrit dans la littérature médicale grâce à des études longitudinales sur les résultats post-opératoires, selon les critères de bien-être, d'aspect esthétique ou de fonction sexuelle (4).

En définitive, les techniques de CRS sont nombreuses mais toutes présentent leurs avantages et leurs inconvénients. C'est pourquoi il est indispensable que le ou les chirurgiens déterminent avec le patient quels sont ses objectifs prioritaires (apparence esthétique, fonction urinaire, fonction érectile) et étudient leur faisabilité en fonction de ses antécédents éventuels et du rapport bénéfice/risque de chaque technique chirurgicale.

### 1.2.7 Associations

Au cours du parcours de soins comme en dehors, les associations LGBTQ+ françaises possèdent une place prépondérante pour les personnes transgenres. Essentiellement bénévoles et militantes, certaines se définissent comme des associations de terrain, d'autres organisations sont plus politiques ou revendicatives (l'un n'excluant pas l'autre). Par un rassemblement en communauté, elles apportent une visibilité à cette population trop souvent ignorée ou isolée, et une diffusion des revendications communes afin d'apporter du poids à leur parole.

La plupart d'entre elles organisent des permanences physiques ou téléphoniques, ou des ateliers d'échange afin de permettre le dialogue social. Certains groupes d'entraide proposent de réunir les usagers et leurs proches en ayant un rôle de médiateur au cours du parcours de transition. Les associations proposent parfois même un soutien juridique et/ou un accompagnement pour les démarches administratives, avec une permanence d'avocat, de travailleurs sociaux, de psychologues quand l'association en a les moyens, mais le bénévolat est la pierre angulaire de leur fonctionnement (66).

De plus, la majorité des associations diffusent des supports d'informations sur la transidentité (site internet, brochure) sur différents thèmes comme le déroulement du parcours de soins en lui-même, incluant des descriptions concrètes des démarches possibles. Par exemple, l'association Chrysalide basée à Lyon, propose sur son site internet, un simulateur de coût des opérations de réassignation sexuelle en incluant la CCAM (classification commune des actes médicaux) (67); elle a permis aussi la diffusion d'un guide de bonnes pratiques à l'intention des professionnels de santé en contact avec la population transgenre (68).

Des conseils sur les démarches à suivre pour changer son état civil, des pistes pour faire son *coming-out* trans<sup>4</sup>, des conseils en cas de discrimination professionnelle transphobe, des conseils pour une pratique sexuelle sécurisée, etc. sont autant d'exemples des thèmes abordés par les différentes structures associatives.

Une association en particulier possède un rayonnement national, il s'agit du Refuge (Figure 4), créé en 2003. Elle est reconnue fondation d'utilité publique depuis 2020, car elle lutte contre l'isolement des jeunes LGBTQ+ de 14 à 25 ans, victimes d'homophobie et de transphobie en situation de rupture familiale. Elle propose une assistance pour guider les jeunes vers l'autonomie et les aider à se reconstruire. Ses missions principales :

- Fournir un hébergement d'urgence
- Accompagnement socio-éducatif
- Aide alimentaire et matérielle
- Ligne d'écoute et d'urgence
- Ecoute et conseil
- Assistance psychologique et professionnel
- Aide juridique
- Prévenir et lutter contre l'isolement et le suicide chez ces jeunes
- Intervention en milieu scolaire pour sensibiliser (69)



Figure 4 : Logo de la fondation « Le Refuge » (70)

<sup>4</sup> Anglicisme qui désigne ici le fait de révéler à son entourage sa transidentité

Depuis les lois du 4 mars 2002 et 9 août 2004 relatives aux droits des malades et à la politique de santé publique, un mécanisme d'agrément a été mis en place pour permettre aux associations, sous certaines conditions, de représenter les usagers dans les instances hospitalières et de santé publique, et ainsi de participer à l'élaboration des politiques de santé. Actuellement, deux associations trans possèdent l'agrément. La première, les Séropotes, est agréée au niveau national ; elle accompagne les personnes LGBT+ concernées par le VIH. La seconde est agréée au niveau régional, il s'agit de l'association Contact Rhône qui travaille à restaurer le dialogue entre les personnes LGBT+ et leurs proches ainsi qu'à lutter contre les discriminations (71).

En réalité, même sans l'agrément, la plupart des équipes hospitalières travaillent avec des associations implantées localement, pour accompagner au mieux les personnes transgenres dans leur transition.

En 2010, naît la SoFECT (Société Française d'Etudes et de prise en Charge de la Transidentité) à la suite du rapport de la HAS qui encourage la création d'équipe pluridisciplinaire de référence du « transsexualisme » sur l'Hexagone. Elle se présente comme le réseau national réunissant des professionnels de santé expérimentés et compétents dans la prise en charge globale de la dysphorie de genre. Leurs objectifs étaient de réunir les équipes hospitalières spécialisés afin de coordonner, d'enseigner (création d'un diplôme universitaire), d'évaluer, et d'améliorer la prise en charge de la dysphorie de genre, dans le respect du code de la déontologie médicale et de la législation française (15).

Dès lors, la création d'une association strictement médicale, sans représentant des usagers transgenres, enflamme la communauté transidentitaire. Cette dernière perçoit la SoFECT comme une organisation médicale « toute-puissante », appliquant des protocoles de prise en charge trop linéaires et psychiatrisants.

En 2011, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) est chargée d'évaluer les conditions d'accès aux soins des personnes trans et d'émettre des recommandations pour concilier les deux parties. Le rapport relève sans équivoque l'ampleur des désaccords opposants les associations militantes et la SoFECT. La mission propose de changer les modalités d'évaluation psychiatrique, notamment en fixant une échéance maximale de 12 mois et en ne considérant plus l'expérience de vie réelle comme étape obligatoire. D'autres recommandations concernent la publication d'une liste de professionnels de santé publics et privés, qualifiés en santé transgenre et diffusés par l'ordre des médecins et des pharmaciens ; aussi l'intégration dans le cursus universitaires des médecins et des pharmaciens d'un module de prise en charge de la transidentité (66).

Dix ans plus tard, la SoFECT est toujours aussi critiquée par la majorité des associations militantes transidentitaires. Elle change de nom en 2020 pour marquer sa volonté d'évolution et devient Trans-Santé (Association pluriprofessionnelle française de Santé Trans) ou encore la FPATH (*French Professional Association for Transgender Health*) s'inspirant de l'association internationale WPATH. Sur le modèle des standards de soins mondiaux, Trans-Santé ouvre notamment des places dans son conseil d'administration à des associations militantes (3 sur 34 postes). Cette évolution est jugée trop timide par des dizaines d'associations (Fédération Trans et Intersexe), qui transmettent alors une lettre ouverte au président de la FPATH, exposant leurs revendications (dépsychiatriation, liberté de choix du médecin, signature d'une charte de bonne conduite par les praticiens etc.) sans lesquelles la collaboration et le dialogue ne pourra être rétabli (voir Annexe 2) (72).

Au total, la place des associations est incontournable dans la prise en charge de la dysphorie. Malgré des rapports difficiles avec le corps médical par le passé, de nombreux acteurs de santé travaillent encore et toujours à l'intégration systématique des usagers dans les modalités du parcours de soins.

## 1.3 Législation française

### 1.3.1 Données générales

En France, l'état civil est soumis aux principes d'indisponibilité et d'immutabilité de l'état des personnes. L'indisponibilité de l'état des personnes est le principe légal selon lequel un individu ne peut disposer de manière pleine et entière de sa personnalité juridique, ni un tiers pour lui. L'immutabilité de l'état civil signifie que le nom et le prénom sont par principe immuables. Pour autant ces principes ne sont pas sans limites : un individu peut en effet changer de situation matrimoniale, de nom, de sexe, de nationalité à condition que ce changement se fasse dans les conditions prévues par la loi, et non du fait de sa seule volonté (73).

Le système juridique français se dote actuellement d'une procédure de changement d'état civil pour les personnes transidentitaires, ceci depuis la loi n° 2016-1547 du 18 novembre 2016 de modernisation de la justice du XXI<sup>ème</sup> siècle (74).

Jusqu'alors, le changement de la mention du sexe à l'état civil reposait sur une construction jurisprudentielle. Livrées à l'interprétation du droit par les différentes juridictions, les personnes transidentitaires étaient dans une grande insécurité et inégalité juridique (14)(73).

En effet, la législation imposait de fournir au tribunal de grande instance (TGI) les pièces justifiant la demande :

- attestation d'un psychiatre : diagnostic du syndrome transsexuel établi
- attestation de médecin, chirurgien, endocrinologue : confirmation d'une hormonothérapie, chirurgie de réassignation sexuelle effectuée, se traduisant par une stérilisation obligatoire ou preuve de l'irréversibilité du processus
- courrier, attestation sur l'honneur de l'entourage : intégration sociale dans le genre désiré et apparence physique la rapprochant de l'autre sexe

Vécues comme intrusives, coûteuses et humiliantes par les personnes concernées, les expertises médicales contribuaient à rallonger la durée du processus (entre deux et neuf ans selon les juridictions) et compliquaient les démarches (66).

Dans son « Avis sur l'identité de genre et sur le changement de la mention du sexe à l'état civil », la Commission nationale consultative des droits de l'homme a dénoncé les limites de la législation française et recommande alors en 2013 une démedicalisation totale et une déjudiciarisation partielle de la procédure (73).

La loi de 2016 de modernisation de la justice a été promulguée en ce sens. Elle permet de mieux protéger la vie privée des personnes trans, notamment pour toutes les démarches administratives de la vie courante qui nécessitent de prouver son identité (par exemple la réception de courriers recommandés, les contrôles d'identité ou de douane lors de voyages, l'accès aux droits sociaux, etc.). Nous aborderons ci-après les procédures pour le changement de l'état civil.

### 1.3.2 Procédure de changement de prénom

Le changement de prénom(s) seul relève désormais de la compétence des officiers de l'état civil et est gratuit. La demande est faite à la mairie du lieu de résidence de la personne concernée ou du lieu où son acte de naissance a été dressé.

S'il s'agit d'une personne mineure ou majeure sous tutelle, la demande est remise par son représentant légal. La décision de changement de prénom est inscrite sur les registres de l'état civil (acte de naissance de la personne concernée, de ses enfants, acte de mariage, etc.) si l'officier de l'état civil considère que la demande traduit un « intérêt légitime ».

Pour les personnes transgenres, la caractérisation de cet intérêt légitime porte sur le décalage entre l'état civil et l'apparence physique. L'officier doit donc apprécier si l'apparence de la personne est féminine ou masculine (75).

En cas de doute, le refus de la requête est possible, et est encadré par l'article 60 de la section II du chapitre II, titre II, du livre 1er du Code civil :

*« S'il estime que la demande ne revêt pas un intérêt légitime, en particulier lorsqu'elle est contraire à l'intérêt de l'enfant ou aux droits des tiers à voir protéger leur nom de famille, l'officier de l'état civil saisit sans délai le procureur de la République. Il en informe le demandeur. Si le procureur de la République s'oppose à ce changement, le demandeur, ou son représentant légal, peut alors saisir le juge aux affaires familiales. »*

Dans le cadre de la simplification de la législation, il est possible de faire une demande de changement de prénom accompagnée de la modification de la mention relative au sexe devant le TGI (procédure conjointe énoncée à l'article 61-6 de la loi de modernisation de la justice) (74).

### 1.3.3 Procédure de changement de la mention du sexe à l'état civil

L'évolution de la loi n'a pas rendu le changement de sexe à l'état civil purement déclaratif. Seulement, le fait d'avoir subi des traitements médicaux et la stérilisation essentiellement, n'est plus requis par les TGI.

La loi du 18 novembre 2016 de modernisation de la justice du XXI<sup>ème</sup> siècle définit à l'article 61-5 que :

*« Toute personne majeure ou mineure émancipée qui démontre par une réunion suffisante de faits que la mention relative à son sexe dans les actes de l'état civil ne correspond pas à celui dans lequel elle se présente et dans lequel elle est connue peut en obtenir la modification.*

*Les principaux de ces faits, dont la preuve peut être rapportée par tous moyens, peuvent être :*

- *Qu'elle se présente publiquement comme appartenant au sexe revendiqué*
- *Qu'elle est connue sous le sexe revendiqué de son entourage familial, amical ou professionnel*
- *Qu'elle a obtenu le changement de son prénom afin qu'il corresponde au sexe revendiqué »*

L'article 61-6 précise :

*« Le fait de ne pas avoir subi des traitements médicaux, une opération chirurgicale ou une stérilisation ne peut motiver le refus de faire droit à la demande. » (74)*

Depuis, cette loi a été complétée par l'arrêt de la cour d'appel de Montpellier du 15 mars 2017 :

*« L'emploi, par le législateur, des termes « principaux de ces faits ... peuvent être », permet de considérer que l'énumération de ces faits et circonstances n'est ni exhaustive, ni cumulative. ... La reconnaissance sociale, posée par la loi nouvelle du 18 novembre 2016 comme seule condition à la modification de la mention du sexe à l'état civil » (76).*

Ainsi le changement de prénom ne saurait être une condition préalable à la modification de la mention du sexe à l'état civil, ces demandes pouvant être formulées conjointement.

En théorie, la procédure peut durer quelques mois ce qui écourte considérablement le processus par rapport à l'ancienne législation. Néanmoins, de nombreuses associations souhaiteraient aller plus loin en mettant en place une procédure déclaratoire (comme en Argentine, au Canada, en Norvège, en Irlande, au Danemark etc.). Elles revendiquent « l'autodétermination » des personnes trans sans la condition d'un juge ainsi que la suppression de la mention du sexe à l'état civil sur les documents d'identité, ou la création d'un sexe neutre.

En cause, l'inégalité de traitement selon les mairies et/ou les juridictions, dénoncée au même titre que les associations par le Défenseur des droits de la République française dans son « Avis du 18 juin 2020 ». En effet, ce dernier a été saisi à plusieurs reprises et il a constaté que certains TGI ou certaines mairies exigeaient des demandeurs/demandeuses des pièces médicales de nature à établir la non-concordance entre le sexe à l'état civil et le sexe revendiqué. Le caractère facultatif de la communication de ses pièces est encore trop souvent bafoué. En conséquence : un rallongement des procédures, l'exposition de la vie privée des personnes trans, et un découragement à faire valoir leurs droits (75).

#### 1.3.4 Prise en charge financière par la sécurité sociale

De manière générale, tout médicament commercialisé en France doit posséder une AMM, délivré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ou par l'Agence européenne des médicaments. Cette AMM sera déposée dans le cadre d'une ou plusieurs indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (77). Quant au remboursement de ce médicament, il est conditionné par la rédaction d'une ordonnance par un médecin (78) et à son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables par la HAS (79).

Le parcours de soins transgenre concerne une minorité de personnes et ne représente donc pas un marché suffisamment rentable pour que les laboratoires pharmaceutiques déposent des dossiers d'AMM correspondant à cette population cible. Par conséquent, tous les traitements hormonaux (TH) sont prescrits hors AMM avant un éventuel changement de la mention du sexe à l'état civil, car non-conforme aux RCP du médicament (14).

En théorie, le prescripteur doit inscrire en face de la spécialité pharmaceutique correspondante la mention « prescription hors AMM » ou « Non Remboursable » (NR) sur l'ordonnance (80). La prescription hors AMM relève de la liberté de prescrire des médecins et n'est pas rare (81). En revanche, l'inscription de la mention est en pratique exceptionnelle car elle entraîne un non remboursement par l'AM, confirmé par le rapport de l'Inspection Générale des Affaires sociales (IGAS) sur l'« Evaluation des conditions de prise en charge médicale et sociale des personnes trans et du transsexualisme » (66). Ainsi dans la plupart des cas, le remboursement des TH est assuré.

Dans son rapport de 2009, la HAS énonce que « *c'est sur le seul médecin que reposera la responsabilité liée à la prescription* » hors AMM, fondée sur des données acquises de la science ou par un usage médical établi (14). Malheureusement, ce rapport omet complètement l'engagement de la responsabilité du pharmacien in fine dans la dispensation à l'officine des traitements (article R.4235-48 CSP) (82).

En effet, en cas de faute, le pharmacien dispensateur peut être tenu responsable conjointement avec le prescripteur, comme le rappelle l'Académie nationale de Pharmacie et celle de Médecine dans son rapport en 2018 (80). Elles réclament à ce titre une clarification des conditions de prescriptions médicamenteuses hors AMM en France et énoncent des recommandations qui pourraient concerner les TH chez les populations trans dans les années à venir (Annexe 1).

Dans le cadre de soins pour une personne transgenre, l'AM prend en charge à 100% (exonération du ticket modérateur) au titre de l'affection de longue durée (ALD) tous les actes médicaux. Pour cela, un protocole de soins doit être élaboré par le médecin traitant, signé par l'utilisateur, et adressé au médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) afin qu'il rende un avis. Chaque cas est donc étudié de manière particulière avec un délai en générale d'un mois.

En 2010, « les troubles précoces de l'identité de genre » ont été retirés de la liste des affections psychiatriques de longue durée (ALD 23) par le ministère de la santé, dans une volonté de dépsychiatriser le parcours de soins des personnes transgenres. Depuis, la dysphorie de genre appartient aux ALD dites « hors liste » (ALD HL ou ALD 31) : elles concernent les patients atteints d'une forme grave d'une maladie, nécessitant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse (83).

Il a été constaté par l'IGAS dans son rapport de 2011, et plus récemment par le Défenseur des droits en juin 2020, que les critères actuels d'accès à l'ALD HL sont disparates selon les CPAM du territoire français. En effet, le parcours de soins repose toujours sur le protocole de la HAS élaborée en 1989 et repris dans son rapport de 2009, prévoyant notamment :

- le suivi pendant au moins 2 ans par une équipe « hautement qualifiée » composée d'un psychiatre, d'un endocrinologue, et d'un chirurgien plasticien
- la rédaction co-signée d'un certificat concluant au caractère indispensable des interventions médicales et chirurgicales envisagées au vu du diagnostic
- l'intervention chirurgicale dans un établissement public, au motif du caractère non lucratif de l'opération

Cependant, la HAS elle-même souligne « *bien qu'il représente le seul outil disponible sur lequel s'appuie la caisse, ce protocole ne repose sur aucune base légale* » dans son rapport de 2009 (14).

Le caractère thérapeutique des actes réalisés et leur inscription sur la classification commune des actes médicaux (CCAM) devraient être les seules conditions de prise en charge par les organismes de sécurité sociale pour le traitement des personnes transgenres (84). La CCAM précise si tel ou tel geste opératoire est remboursable et s'il nécessite un accord préalable de l'AM (liste disponible sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)). Le professionnel de santé consulté remplit un formulaire spécifique de demande d'entente préalable en fonction des soins prescrits et le remet au patient pour qu'il l'envoie au service médical de sa CPAM. L'absence de réponse de la caisse dans un délai de 15 jours à partir de la réception de la demande signifie qu'elle est acceptée. S'il y a refus, la caisse doit le motiver dans un courrier avant ce délai et donner les voies de recours dont dispose l'assuré pour contester la décision (85).

Concernant les chirurgies d'affirmation de genre à l'étranger, un remboursement des soins par l'AM est possible mais sur autorisation préalable à l'intervention, et les conditions varient si le pays fait partie de l'Union Européenne (UE) ou non. Les caisses examinent la demande en fonction de l'offre de soin disponible en France (prise en charge des soins envisagés prévue dans la réglementation française) et de l'état de santé du patient (86)(87).

En définitive, la diversité des interprétations retenues par les CPAM pour l'accès au remboursement ne simplifie pas le parcours de transition et des modifications en ce sens permettraient d'uniformiser les prises en charge, quel que soit le parcours de soins choisi par la personne trans (66)(75).

## Partie 2 : Les traitements hormonaux

Après la phase d'évaluation diagnostique et de bilan biologique général, l'hormonothérapie possède une place prépondérante dans la prise en charge de la dysphorie de genre. La stratégie thérapeutique consiste à prescrire des hormones exogènes dans le but d'inhiber les caractères sexuels secondaires du sexe de naissance et d'apporter ceux du sexe désiré. L'hormonothérapie doit être individualisée afin de trouver un protocole médicamenteux qui possède un rapport bénéfice/risque satisfaisant et qui réponde aux objectifs de la personne transgenre (4). La satisfaction du patient et son intégration socioprofessionnelle sont des marqueurs essentiels de l'efficacité du traitement (14).

En France, tous les TH de l'incongruence de genre sont prescrits hors-AMM jusqu'au changement d'état civil de la personne. Du fait de cette utilisation hors indication, les données cliniques sont variables et nous manquons d'études comparatives entre les différentes stratégies thérapeutiques. Aussi, il n'y pas de garantie dose/réponse en fonction de la molécule utilisée, par conséquent une surveillance rapprochée est mise en place à l'initiation des TH, prescrits à doses physiologiques comparables au sexe désiré (88).

Nous précisons également que les données concernant le profil de sécurité des médicaments sont issues des RCP correspondantes à leur AMM française, et l'extrapolation de leur utilisation à la situation transgenre se heurte souvent à un manque de consensus clairement défini.

Dans un premier temps, les analogues de la GnRH (*gonadotropin releasing hormon*) seront présentés, puis le traitement hormonal féminisant (THF), suivi du traitement hormonal masculinisant (THM)<sup>5</sup>, pour enfin terminer par la surveillance à long terme de ces traitements.

### 2.1 Analogues de la GnRH

Les analogues des gonadotrophines (a-GnRH) sont utilisés dans le but de bloquer la puberté chez les adolescents transgenres masculins ou féminins, afin qu'ils ne développent pas les caractères sexuels définitifs de leur sexe de naissance. Grâce à leur action réversible, l'adolescent aura le temps d'atteindre une pleine maturité de sa réflexion avant de commencer un éventuel traitement d'affirmation de genre irréversible. L'initiation d'un tel traitement doit se faire avant le démarrage pubertaire. Les a-GnRH peuvent également être utilisés chez les adultes, il s'agit d'ailleurs d'une pratique de plus en plus courante surtout dans la stratégie du THF, car c'est un très bon bloqueur de la testostérone, et cela en l'absence de contre-indication à un autre traitement (89)(90).

#### 2.1.1 Mécanisme d'action

Les a-GnRH utilisés dans la dysphorie de genre sont à libération prolongée (forme LP). Ils entraînent dans un premier temps une hypersécrétion des hormones gonadotropes LH et FSH par l'hypophyse, provoquant une augmentation initiale des taux de testostérone chez l'homme et des taux d'œstradiol chez la femme (effet *flare-up*). Ensuite, par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, il se produit une chute des sécrétions de LH et de FSH, conduisant à un blocage de sécrétion des œstrogènes chez la femme et à une inhibition des

---

<sup>5</sup> Les traitements qui concernent les adultes et qui sont disponibles sur le marché français au moment de cette rédaction seront principalement abordés.

androgènes chez l'homme. En résumé, il s'agit de mettre au repos les ovaires ou les testicules (91).

### 2.1.2 Spécialités médicamenteuses et prescription

L'a-GnRH utilisé en France en cas de dysphorie de genre est la triptoréline intra-musculaire (IM) ; son nom commercial est le DECAPEPTYL®. Il appartient à la liste I des substances vénéneuses et son taux de remboursement par l'AM est de 65% (coût onéreux). Cette substance, dont la prescription n'est pas restreinte, se présente sous quatre dosages, mais seulement deux sont utilisés couramment dans l'indication de l'incongruence de genre :

- Le DECAPEPTYL® LP 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable : une injection IM par mois
- Le DECAPEPTYL® LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable : une injection IM tous les 3 mois ; la plus courante car elle permet d'espacer les injections.

Les cas d'usages habituels de la triptoréline sont le cancer de la prostate ou du sein hormono-dépendants, l'endométriose, l'induction de l'ovulation dans un protocole de PMA, et le blocage de la puberté, en pratique clinique courante de pédiatrie (puberté précoce). La prescription dans le cadre d'un blocage de puberté chez les enfants transgenres relève de l'exceptionnel et se limite à quelques centres très spécialisés (91).

### 2.1.3 Précaution d'emploi et modalité d'utilisation

La voie IM est préconisée car il s'agit d'une suspension de poudre dans un solvant (mannitol), reconstituée immédiatement avant l'injection. Ainsi, il faut désinfecter en premier la zone d'injection qui est, la plupart du temps, le muscle fessier. Pour la préparation, il faut d'abord casser l'ampoule de solvant avec une compresse pour ne pas se blesser. Puis, la totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue en utilisant l'aiguille à reconstitution (sans système de sécurité). Ce solvant est ensuite transféré lentement dans le flacon contenant la poudre. La solution est agitée doucement (sans la retourner) pour obtenir un mélange laiteux homogène (vérifier l'absence d'agglomérat). Puis, il faut changer l'aiguille (38mm – 20G avec système de sécurité) avant d'effectuer l'administration.

Généralement, ce geste est effectué par une infirmière, dont l'acte est prescrit par le médecin (100% pris en charge avec l'ALD). L'auto-injection de ce produit est possible mais elle est moins courante (certaines équipes proposent de l'éducation thérapeutique) (90)(91).

A la première injection, l'effet *flare-up* sera surveillé, il doit se résorber en 1 à 2 semaines pour laisser place à un hypogonadisme persistant pendant toute la durée du traitement (91). En pratique, la co-prescription des hormones du sexe désiré chez les adultes empêche largement cet effet.

Les effets provoqués par la triptoréline s'apparentent à une « ménopause induite » chez une femme. Ces effets indésirables peuvent être des bouffées de chaleur, des maux de tête, un changement de l'humeur (risque de dépression à surveiller), une diminution de la libido, des douleurs dorsales (90)(91). De plus, les a-GnRH entraînent une aménorrhée chez les hommes trans, recherchée dans cette situation mais ils ne constituent en aucun cas une contraception effective (92).

Chez l'adulte et l'adolescent, une surveillance étroite de la densité minérale osseuse (DMO) par ostéodensitométrie<sup>6</sup> est nécessaire à cause de la potentielle perte osseuse provoquée par les a-GnRH, surtout si des FDR d'ostéoporose sont décelés (carence en vitamine D, activité physique réduite, tabagisme, malnutrition, alcoolisme chronique, corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose etc.).

La co-prescription d'œstrogènes dans le cadre d'un THF, ou d'androgènes pour un THM chez les adultes sera bénéfique pour palier à cette perte en DMO, et réduire le risque d'ostéoporose (ne peut être envisagé dans le cadre d'un blocage de la puberté à cause de leurs effets irréversibles). A long terme, l'E2 prescrit chez les MtF atteignant l'âge théorique de la ménopause est maintenu à faible dose, pour limiter le risque d'ostéoporose.

Des suppléments en vitamine D et en calcium peuvent aussi être prescrits, même si les études manquent pour prouver leur efficacité dans ce contexte (90)(91)(92).

Le traitement par DECAPEPTYL® expose également à une augmentation des risques cardiovasculaires car il peut provoquer un allongement de l'intervalle QT (attention aux interactions médicamenteuses), une moindre sensibilité à l'insuline, une prise de poids, de l'HTA ou une anémie (par diminution des androgènes) (91).

Avant l'initiation du traitement par a-GnRH, le médecin devra faire un bilan osseux, métabolique et cardio-vasculaire puis un suivi adapté et régulier sera mis en place. La vérification de l'absence de grossesse chez la femme est aussi indispensable avant la mise en route du traitement (contre-indication absolue) (90).

Au total, des études de suivi à long terme concernant l'influence des a-GnRH devraient être menées, notamment pour les femmes trans qui n'ont pas recours à une orchidectomie mais globalement cette option de traitement présente un profil de tolérance et d'efficacité satisfaisant (88).

---

<sup>6</sup> L'ostéodensitométrie permet de mesurer la répartition masse grasse/masse maigre, également modifiée par les TH, en plus de la DMO.

## 2.2 Traitements MtF

Le traitement hormonal féminisant (THF) a deux objectifs :

- La réduction des caractères sexuels secondaires masculins : par l'administration d'anti-androgène (objectif testostérone sérique < 0,5 ng/mL, correspondant au niveau d'une femme en préménopause)
- Le développement des caractères sexuels féminins secondaires : par l'utilisation d'œstrogène (objectif œstradiol sérique 100 – 200 pg/mL correspondant au niveau d'une femme en préménopause) (88)

L'administration des œstrogènes seuls ne suffit pas avant la chirurgie pour diminuer le niveau de testostérone et l'amener à celui d'une femme cisgenre. En pratique courante, le blocage de la testostérone se fera par un a-GnRH ou un anti-androgène, auquel sont ajoutés les œstrogènes simultanément (92). Les effets des anti-androgènes sont généralement réversibles, leur initiation peut très bien se faire sans œstrogène si la personne MtF veut explorer son changement de genre progressivement, ou si son identité de genre est non-binaire (90).

### 2.2.1 Anti-androgènes

Après la puberté, les effets de la testostérone physiologique sont définitifs. Ainsi, les traitements anti-androgéniques ne pourront que réduire les caractéristiques masculines acquises. Si une orchidectomie est pratiquée, les anti-androgènes seront généralement arrêtés définitivement car les organes majeurs synthétisant les androgènes seront retirés. Les médicaments utilisés dans le THF peuvent être classés en deux familles :

- les anti-androgènes stéroïdiens : l'acétate de cyprotérone et la spironolactone
- les anti-androgènes non stéroïdiens : le finastéride, le nilutamide, le bicalutamide (14)

#### 2.2.1.1 Effets attendus

Les modifications obtenues grâce à l'administration des hormones féminisantes comprennent la croissance du tissu mammaire (surtout avec les œstrogènes), la redistribution des tissus adipeux sous-cutanés du corps et du visage, la réduction de la masse musculaire et de la pilosité, le changement d'aspect de la peau, la réduction de la fonction érectile, des modifications de la libido et du fonctionnement émotionnel ainsi que la réduction de la taille des testicules.

La plupart de ces effets commenceront à apparaître après 3 à 12 mois de THF, et ils atteindront leur effet maximum au bout de 2 à 5 ans (voir Tableau VI ci-après) (4)(90).

En revanche, les THF n'auront pas d'influence sur le timbre de la voix. Un apprentissage complémentaire de la voix genrée par un orthophoniste est possible pour les patientes qui le désirent, et parfois même une prise en charge chirurgicale (93).

Tableau V : Effets des hormones féminisantes et leur délai d'apparition (WPATH) (5)

Effets attendus	Début d'apparition	Effet maximum attendu
Baisse de la libido	1-3 mois	1-2 ans
Diminution des érections spontanées	1-3 mois	3-6 mois
Dysfonction sexuelle masculine	Variable	
Baisse de la production de sperme		
Diminution du volume testiculaire	3-6 mois	2-3 ans
Accroissement mammaire	3-6 mois	2-3 ans
Diminution de la masse musculaire	3-6 mois	1-2 ans
Redistribution de la masse grasseuse	3-6 mois	2-5 ans
Peau moins grasse / assouplie	3-6 mois	Inconnu
Diminution de la pilosité (quantité et repousse)	6-12 mois	> 3 ans
Calvitie masculine	Pas de repousse, arrêt de la perte en 1-3 mois	1-2 ans

### 2.2.1.2 Anti-androgènes stéroïdiens

#### 2.2.1.2.1 Acétate de cyprotérone

##### ♦ Mécanisme d'action

L'acétate de cyprotérone est un progestatif dérivé du 17  $\alpha$ -hydroxy-progestérone, possédant une activité anti-androgénique et anti-gonadotrope. L'action anti-androgénique spécifique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la DHT (sécritée par les testicules et les corticosurrénales) à ses récepteurs cytosoliques au niveau de ses cellules cibles. L'effet anti-gonadotrope exercé au niveau central amène l'effondrement de la production de testostérone par les testicules (91), ce qui permet de l'utiliser dans la stratégie médicamenteuse féminisante (90).

##### ♦ Spécialités médicamenteuses et prescription

Le nom du princeps de l'acétate de cyprotérone est l'ANDROCUR® 50 mg. Ce dernier et ses génériques sont soumis à la réglementation de la liste I des substances vénéneuses et leur prescription peut être établie par tout médecin prescripteur (94). Ce sont surtout les génériques qui sont utilisés car ils sont mieux pris en charge par l'AM : 65% pour l'acétate de cyprotérone contre 30% pour l'ANDROCUR® (toujours 100% si la patiente dispose de l'ALD HL) (91).

Dans le THF, la dose initiale de l'ANDROCUR® est généralement de 12,5 mg par jour (1/4 de comprimé de 50 mg) et peut être augmentée jusqu'à 50 mg par jour. La posologie moyenne recommandée est située entre 12,5 et 25 mg par jour (90). Il sera souvent nécessaire d'avoir une galénique sécable pour obtenir certaines posologies, c'est pourquoi l'attention du pharmacien est indispensable dans le choix du générique à délivrer.

Étant un médicament à surveillance particulière, la dispensation d'acétate de cyprotérone l'officine est conditionnée par la présentation de l'attestation d'information annuelle liée au risque de méningiome, co-signée par la patiente et son prescripteur (voir Annexe 3) (95).

Pour mémoire, les indications habituelles de l'acétate de cyprotérone sont chez la femme, le traitement de l'hirsutisme d'origine non tumorale, et chez l'homme à plus forte dose, la prise en charge palliative du cancer de la prostate et le traitement de certaines paraphilies (91).

- ◆ Précautions d'emploi et modalité d'utilisation

L'acétate de cyprotérone demande une surveillance étroite de la fonction hépatique, par le dosage des transaminases notamment. Elle s'effectue avant le démarrage du traitement puis régulièrement selon l'état de santé de la patiente, à cause du risque d'hépatite cytolytique dose-dépendante. Une hépatotoxicité est suspectée quand la patiente présente un ictère, de la nausée, des vomissements, des urines foncées, des douleurs abdominales, ou des démangeaisons intenses. L'utilisation de ce principe actif est de ce fait contre-indiquée en cas d'affection hépatique sévère (91).

D'autre part, une étude de cohorte française (2006-2015) a montré que l'utilisation de ce médicament accroît le risque de survenue de méningiome. Plus le traitement est long et/ou à des doses importantes, plus le risque de méningiome augmente (risque dose cumulée-dépendant). Le risque est multiplié par 7 au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne  $\geq$  25 mg par jour. Pour un traitement d'environ 5 ans à 50 mg par jour (ou 10 ans à 25 mg par jour) ce risque est multiplié par 20. Le prescripteur doit donc prescrire une IRM cérébrale avant l'initiation du traitement afin d'éliminer cette contre-indication. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, d'autres IRM de surveillance seront pratiquées : au plus tard la cinquième année après la première, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans était normale (99).

Le médecin devra également informer sa patiente trans des principaux symptômes alarmants à connaître faisant suspecter un méningiome : maux de tête, vertiges, nausée, troubles de la vision, du langage, de la mémoire, de l'audition, de l'odorat, convulsions etc. La matérialisation de cette information sera tracée par la signature d'un accord de soins annuel par le prescripteur et sa patiente. La réévaluation annuelle de l'intérêt de ce traitement en tenant compte des bénéfices/risques sera impérative car l'utilisation prolongée n'est plus recommandée (91,95).

De plus, l'acétate de cyprotérone sera prescrit avec prudence si la personne MtF est diabétique car elle peut induire une augmentation de la glycémie (91). Des études ont également mis en évidence un effet prothrombotique de l'ANDROCUR®, car il augmente la résistance à la protéine C activée (+29%). L'administration de ce médicament nécessite donc le contrôle des FDR de thrombose veineuse profonde (96).

D'autre part, une seule association est formellement contre-indiquée : celle avec le Millepertuis, qui est un inducteur du métabolisme hépatique de l'acétate de cyprotérone. De manière générale, les autres inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, le pérampanel, la rifampicine, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, seront à utiliser avec précaution. Les posologies de l'acétate de cyprotérone avant et après ces associations seront éventuellement adaptées (91).

Outre les hépatopathies et les méningiomes, les contre-indications principales à l'utilisation de ce médicament comprennent la tuberculose, les antécédents thromboemboliques, une dépression sévère, et une anémie à hématies falciformes (91).

Enfin, le RCP d'ANDROCUR® mentionne le risque de perte osseuse, comme pour d'autres anti-androgènes, ce qu'il faudra prendre en compte comme FDR d'ostéoporose (91).

En pratique courante, l'acétate de cyprotérone est un anti-androgène très utilisé dans la dysphorie de genre MtF car il a montré une bonne efficacité même à faible dose, diminuant le risque de survenue d'effet indésirable (EI) (88)(90).

#### 2.2.1.2.2 Spironolactone

##### ♦ Mécanisme d'action

La spironolactone est un médicament diurétique épargneur potassique, dont le mode d'action principal est la liaison compétitive avec les récepteurs de l'aldostérone situés au niveau du tube rénal. L'aldostérone est une hormone libérée par le cortex surrénal, et qui contrôle des échanges d'électrolytes. L'effet antagoniste de la spironolactone vis-à-vis de l'aldostérone augmente alors l'excrétion urinaire de sodium, et réduit celle du potassium. Cette activité lui confère ses indications principales : l'hypertension artérielle (HTA), l'hyperaldostéronisme mais aussi l'insuffisance cardiaque (91).

La spironolactone possède également une activité anti-androgénique périphérique à plus forte dose par inhibition des cytochromes P450 surrénaliens et testiculaires responsables de la synthèse de testostérone, et par blocage des récepteurs aux androgènes dans les tissus périphériques (97). Ce principe actif présente aussi une faible activité oestrogénique et progestative (92)(90). Ainsi, la spironolactone peut être utilisée dans la stratégie médicamenteuse de THF en l'absence de contre-indication démontrée (88).

##### ♦ Spécialités médicamenteuses et prescription

La spironolactone est commercialisée sous le nom d'ALDACTONE® 25 mg, 50 mg ou 75 mg. Le princeps et ses génériques sont seulement disponibles sous forme orale. Ils font partie de la liste II des substances vénéneuses et sont remboursables à 65% par l'AM. Leur prescription est possible par tout médecin (91).

La posologie initiale du traitement par spironolactone est habituellement entre 50 et 100 mg par jour et peut être augmentée jusqu'à 150 mg deux fois par jour au maximum (90). La dose moyenne administrée est généralement entre 200 et 300 mg par jour (92)(89).

##### ♦ Précautions d'emploi et modalité d'utilisation

La surveillance de la pression artérielle, de la kaliémie, de la natrémie, de la fonction rénale et hépatique est nécessaire chez les personnes MtF qui prennent ce traitement. Une hydratation suffisante est aussi indispensable (88).

En cas de diabète, l'hyperglycémie favorise le risque d'hyperkaliémie ; il faudra instaurer ce traitement seulement chez des patientes stabilisées sous antidiabétiques et qu'elles s'astreignent à une surveillance régulière de leur kaliémie.

Les contre-indications de la spironolactone sont liées à son mode d'action : l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie, l'association à d'autres diurétiques épargneurs potassiques, un âge avancé, les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 etc. De manière générale, la prescription associée d'autres médicaments susceptibles de modifier la kaliémie devra être accompagnée d'une vigilance accrue des soignants : sels de potassium, médicaments agissant

sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines de bas poids moléculaire ou non fractionnées, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime (liste non exhaustive) (91).

En pratique courante, l'emploi de la spironolactone aura un intérêt pour les femmes transgenres qui désirent des caractères sexuels intermédiaires, à cause de son efficacité inférieure à l'acétate de cyprotérone et aux analogues de la GnRH (88).

### **2.2.1.3 Anti-androgène non-stéroïdiens**

#### **2.2.1.3.1 Finastéride**

##### ♦ Mécanisme d'action

Le finastéride est un inhibiteur de la 5- $\alpha$  réductase, bloquant la transformation de la testostérone en DHT. Cette activité entraîne une diminution partielle des androgènes car la testostérone circulante reste présente.

Pour des personnes MtF qui ne souhaitent pas avoir de développement mammaire remarquable, il est préférable d'opter pour le finastéride plutôt que pour l'acétate de cyprotérone ou la spironolactone. Mais ce traitement est surtout préconisé quand la femme transgenre possède une alopécie non réduite par les autres THF. En effet, la DHT a été reconnu responsable d'un raccourcissement du cycle pileux, à l'origine d'une miniaturisation des cheveux. En inhibant sa synthèse, le finastéride permet en théorie d'inverser le processus d'alopécie (89).

##### ♦ Spécialités médicamenteuses et prescription

Le finastéride 1 mg est commercialisé sous le nom de princeps PROPECIA®. Ce dernier et ses génériques sont non remboursables (NR) ; ils appartiennent à la liste I des substances vénéneuses et ils sont indiqués dans le traitement des stades peu évolués de l'alopécie androgénique chez l'homme entre 18 et 41 ans (91).

Quant au finastéride 5 mg, son nom original de spécialité est le CHIBRO-PROSCAR®, aussi sur liste I mais remboursé à 30% dans l'indication de l'hypertrophie bénigne de la prostate et dans la rétention urinaire aiguë chez l'homme (91).

La posologie usuelle du THF est de 1 à 5 mg en une prise journalière pour obtenir un effet anti-androgénique partiel (90).

##### ♦ Précaution d'emploi et modalité d'utilisation

Qu'il soit prescrit à 1 ou 5 mg, le finastéride diminue le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). Ainsi, lors d'un dépistage d'anomalie de la prostate, la valeur de PSA devra être multipliée par deux avant de considérer le résultat de ce test (91).

Les effets indésirables sexuels liés à ce principe actif sont pour la plupart recherchés dans une situation de dysphorie de genre (baisse de la libido, baisse de la sensibilité pénienne, troubles de l'éjaculation et de l'érection parfois permanente) (90)(98).

En revanche, des cas de cancers du sein chez des hommes sous finastéride ont été reportés et les symptômes de tension, de douleur ou de grosseur mammaire, ainsi qu'un écoulement du mamelon, devront être signalés immédiatement par la patiente à son médecin (91). La rareté de l'incidence du cancer du sein chez les hommes (environ 0,6% des cancers du sein) rend

difficile l'obtention de résultat statistiquement significatif (échantillon de population insuffisant). Pour autant, l'imputabilité du finastéride dans le cancer du sein n'est pas soutenu par les études actuelles, comme celle de Kjaerulff et al. de 2019 portant sur 1005 cas de cancers du sein chez l'homme (et 43 058 témoins), résultant de la combinaison des données de la Finlande, de la Suède et du Danemark (99).

Des changements de l'humeur (dépression, idées suicidaires) ont également été rapportés dans les études cliniques. Par conséquent, ce médicament nécessite une surveillance des troubles psychiatriques éventuels (91)(100).

Peu de données sont disponibles concernant l'influence du finastéride sur la fonction hépatique. Par prudence, ce traitement requiert une surveillance des transaminases (91).

Bien que ce principe actif possède peu de contre-indications et d'interactions médicamenteuses, sa prescription pour les MtF n'est pas courante car ses effets anti-androgéniques sont insuffisants pour induire une suppression des caractères sexuels masculins satisfaisante (90).<sup>7</sup>

#### 2.2.1.3.2 Nilutamide et bicalutamide

- ◆ Mécanisme d'action

Le nilutamide et le bicalutamide appartiennent à la famille des anti-androgènes non stéroïdiens, ils vont bloquer de façon spécifique les récepteurs aux androgènes mais ils n'ont pas d'autres effets endocriniens.

- ◆ Spécialité médicamenteuse et prescription

En France, le bicalutamide est commercialisé sous le nom de CASODEX® et son AMM se limite au cancer de la prostate, tout comme le nilutamide, commercialisé sous le nom d'ANANDRON®. Ils appartiennent à la liste I des substances vénéneuses et sont remboursés à 100% (91).

La posologie usuelle ne fait pas l'objet de recommandation actuellement à notre connaissance. En revanche aux Etats-Unis, une publication de 2019 a montré que le bicalutamide donnait suffisamment de résultat à 50 mg par jour. Cette étude rétrospective a été effectuée auprès de 23 jeunes MtF, dans un centre spécialisé en dysphorie de genre, pour qui l'utilisation des bloqueurs de puberté a-GnRH était compromise (dû à son coût onéreux, environs 1000 dollars par dose). Dans l'échantillon étudié entre 2013 et 2018, l'âge moyen était de 16 ans ; 17 des 23 jeunes étaient seulement traités par bicalutamide à 50 mg par jour, les 6 autres ont complété leur TH avec une oestrogénothérapie. Les résultats sont encourageants puisque près de 85 % des patientes MtF revus à 6 mois présentaient un développement mammaire classé entre II et V au score de Tanner. D'autres effets tels que la réduction de l'acné et de la fréquence du rasage de la barbe ont été également rapportés. D'autre part, cette étude n'a pas détecté d'effet secondaire ; la surveillance des constantes hépatiques a montré des valeurs normales.

Les auteurs concluent à une potentielle utilisation du bicalutamide comme alternative aux analogues de la GnRH, chez des jeunes prêts à entamer un traitement féminisant. Des investigations supplémentaires sont en revanche nécessaires pour garantir la sécurité et l'efficacité du bicalutamide car la petite taille de l'échantillon et la nature rétrospective de cette étude limite son niveau de preuve (101).

---

<sup>7</sup> Le finastéride est parfois utilisé chez les hommes trans également pour l'alopécie, qui peut être provoqué par le traitement à la testostérone (89,90).

#### ♦ Précaution d'emploi et modalité d'utilisation

L'hépatotoxicité de ces anti-androgènes non stéroïdiens est bien documentée dans les études qui concernent le cancer de la prostate. La survenue de rares cas d'hépatites sévères oblige les patients à faire des bilans hépatiques réguliers (102). Du fait du métabolisme hépatique de ces médicaments par le CYP 3A4, il faudra aussi associer avec prudence les inhibiteurs (majoration de la toxicité) et les inducteurs enzymatiques (risque d'échec thérapeutique) (91).

Le CASODEX® peut allonger l'intervalle QT et entraîner des torsades de pointes au niveau cardiaque. Cet EI doit être pris en compte par les médecins avant l'initiation du traitement, en évaluant les antécédents et les FDR d'allongement de l'intervalle QT (traitement antidépresseur comme l'escitalopram par exemple) (91).

Le RCP de ces médicaments mentionne également des cas de pneumopathies interstitielles. Si une dyspnée idiopathique apparaît, elle doit être explorée par une radiographie des poumons pour assurer la sécurité du traitement (91).

Au total, le bicalutamide et le nilutamide sont rarement utilisés dans la dysphorie de genre MtF car les recommandations des experts décrivent actuellement d'autres stratégies de THF plus documentées et mieux tolérées.

### 2.2.2 Œstrogènes

Chez l'homme, les œstrogènes proviennent de l'aromatase de la testostérone en œstradiol (E2), dans les tissus périphériques en grande partie (graisse, peau etc.) mais aussi au sein des cellules de Leydig qui synthétisent E2 directement (103).

La stratégie thérapeutique féminisante consiste à apporter les hormones du sexe féminin afin de développer les caractères sexuels désirés. Les œstrogènes ne pourront être utilisés que chez les adultes car ils induisent une soudure des cartilages de conjugaison et provoqueraient à forte dose une taille définitive plus petite (104).

#### 2.2.2.1 Mécanisme d'action

Le 17  $\beta$ -œstradiol est l'œstrogène de prédilection dans le THF car il est biologiquement identique à l'E2 endogène humaine. Il possède une action anti-gonadotrope en freinant la sécrétion de LH et de FSH et donc par rétrocontrôle négatif, il réduit la synthèse de testostérone (104).

#### 2.2.2.2 Spécialités médicamenteuses et prescription

Les spécialités contenant de l'œstradiol sont disponibles en France sous plusieurs formes. En général, ces médicaments sont indiqués dans la prise en charge hormonale substitutive chez la femme ménopausée et dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Nous nous intéresserons seulement à celles utilisées couramment dans la stratégie du THF.

Ces œstrogènes sont inscrits sur la liste II des substances vénéneuses et sont remboursables à 65% par l'AM. Leur prescription est possible par tout médecin (91).

♦ Formes orales :

Les comprimés portent les noms commerciaux de PROVAMES® 1 ou 2 mg ou OROMONE® 1 ou 2 mg (liste non exhaustive) (91).

Les posologies employées dans le THF sont la plupart du temps 2 à 3 fois supérieures à celles de leur indication dans la ménopause. Ici, la dose d'E2 est initiée habituellement à 1 ou 2 mg par jour, et peut être augmentée toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à un maximum de 8 mg par jour. La dose moyenne d'entretien se situe entre 4 et 8 mg de 17 β-œstradiol par jour, en une ou deux prises quotidiennes (limite les nausées) (89)(90).

En cas d'oubli, le comprimé doit être pris dès que possible si cela fait moins de 12 heures. Sinon il faudra attendre la prochaine prise sans prendre le comprimé oublié (ne pas doubler la dose) (91).

♦ Formes percutanées :

Deux formes percutanées peuvent être utilisées dans le THF, les patches/timbres transdermiques, ou les gels.

Les patches transdermiques sont commercialisés sous le nom de : VIVELLEDOT®, DERMESTRYL®, FEMSEPT® (liste non exhaustive). Leur posologie commence généralement à des doses de 100 µg par jour puis elle est adaptée en fonction de l'apparition des caractères désirés et de la tolérance de la patiente. La dose maximale n'est pas clairement définie selon les sources. Les timbres d'œstradiol seront changés 2 fois par semaine généralement (90)(105). En pratique courante, les patches sont rarement prescrits dans cette indication (14).

Les gels d'œstradiol portent les noms commerciaux d'OESTRODOSE® 0,06% et d'ESTREVA® 0,1%, conditionnés en flacon pompe doseuse.

Chaque pression d'OESTRODOSE® délivre 1,25 g de gel soit 0,75 mg d'œstradiol. Concernant l'ESTREVA®, chaque pression délivre 0,5 g de gel soit 0,5 mg d'E2. La posologie est adaptée en fonction des résultats des dosages d'E2 sanguin et de l'apparition des changements corporels. Il peut être prescrit 2 à 3 pressions par jour pour ces médicaments voire plus (certaines sources évoquent 5 pressions) (90).

Dans la pratique courante, les gels sont très utilisés car ils sont bien tolérés et ont peu d'effets indésirables. En revanche, cette forme peut favoriser l'automédication (par augmentation des doses prescrites).

### ***2.2.2.3 Précautions d'emploi et modalité d'utilisation***

Les gels d'E2 doivent être appliqués quotidiennement sur une peau propre, sèche et intacte. L'application se fait matin ou soir sur une large surface (avant-bras ou abdomen ou cuisse ou région lombaire etc.). Le gel ne devra jamais être appliqué sur les seins (augmentation du risque de cancer) ni les muqueuses (présence d'alcool). Il n'est pas nécessaire de masser mais il faut se laver les mains après l'application et attendre 2 minutes avant l'habillage (91).

Quant aux patches transdermiques, ils sont à coller sur une zone glabre, intacte, sans pli et sèche (favorise le maintien) en changeant régulièrement l'emplacement et en évitant les zones

de frottement avec les vêtements (partie supérieure des fesses, région lombaire ou abdominale). Ils ne devront jamais être positionnés à côté des seins. En cas de décollement prématuré, il est conseillé d'utiliser un nouveau dispositif transdermique, qui sera retiré à la date de changement initialement prévue (91).

Le risque principal du THF aux œstrogènes est le risque thromboembolique veineux. Cet effet secondaire est très documenté dans la littérature scientifique concernant le traitement hormonal substitutif chez la femme cis ménopausée, mais il l'est également chez les femmes transgenres grâce à des études rétrospectives (96). Le risque de thrombose dépend aussi du type d'œstrogène utilisé : l'éthinyl estradiol est plus prédisposant que le 17 β-œstradiol, ce pourquoi il n'est pas recommandé dans cette prise en charge (14,90).

En effet, lors de la métabolisation hépatique, l'administration d'E2 entraîne la synthèse de protéines par le foie tel que l'angiotensinogène, provoquant notamment une augmentation de la pression sanguine. L'E2 va également altérer la synthèse de facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité (augmentation des facteurs II, V, VII, VIII, X et du fibrinogène) et induit également une augmentation des triglycérides (91,106). Ces mécanismes entraînent une augmentation du risque de maladie thromboembolique. Par conséquent, il faudra suspendre le THF quelques semaines si une intervention chirurgicale est envisagée (93).

Le dépistage d'un trouble de l'hémostase peut nécessiter l'avis d'un hématologue avant l'initiation du traitement.

Aussi, les recommandations de pratique clinique dans le THF incitent les praticiens à délaissier les formes orales d'E2 et préconisent une utilisation par voie transdermique de ces hormones (90,92,93,105). Les œstrogènes par voie transdermique contournent l'effet de premier passage hépatique, ils auraient donc un meilleur profil d'innocuité, à la fois en termes de FDR thromboembolique veineux et d'effets métaboliques. Ce sont les œstrogènes de prédilection chez les femmes trans de plus de 40 ans et/ou qui présentent des FDR thromboemboliques veineux (89,90).

Au Canada, quand la forme per os est maintenue pour l'E2, l'Association des pharmaciens Canadiens recommande même de laisser les comprimés se dissoudre sous la langue pour contourner le plus possible le métabolisme du foie (89,90).

Concernant les interactions médicamenteuses, elles sont reliées au métabolisme hépatique de l'E2. L'association de Millepertuis est contre-indiquée à cause d'un risque d'échec thérapeutique et la co-prescription d'autres inducteurs enzymatiques pourra entraîner l'adaptation éventuelle des posologies de l'œstrogène avant et après l'arrêt du traitement inducteur. Là encore, la voie transdermique limite ce risque d'interaction et trouve son avantage.

De plus, une surveillance de la prolactine (PRL) sanguine chez les femmes transgenres traitées par œstrogène devra être conduite. Si une augmentation sanguine persistante de la PRL est détectée, malgré des posologies stabilisées, des explorations par imagerie seront requises (risque de prolactinome : tumeur bénigne de l'hypophyse) (88,92).

Enfin, les œstrogènes peuvent aussi modifier le dosage des taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes (augmentation de T3 et T4 totale). Cette surveillance est adaptée si la patiente est déjà atteinte d'une maladie de la thyroïde (91).

Au total, les contre-indications à l'utilisation des E2 sont les antécédents de thrombose veineuse, les antécédents de néoplasie sensible aux œstrogènes ou les stades terminaux des

maladies chroniques du foie. Des examens cliniques et biologiques réguliers sont indispensables surtout en présence de FDR d'évènement thromboembolique. Malgré une éventuelle orchidectomie, le traitement par œstrogènes sera poursuivi à long terme pour maintenir les changements corporels féminins et prévenir la perte en DMO. Une réduction des doses chez les femmes trans de plus de 50 ans est généralement effectuée pour atteindre celles données aux femmes cis ménopausées (4,89,91,92).

## 2.3 Traitements FtM

Généralement, l'hormonothérapie masculinisante se résume en deux stratégies :

- L'administration de progestatifs de synthèse : étape de déféminisation par le blocage des cycles menstruels (avant la chirurgie)
- L'administration de testostérone : présente naturellement chez la femme adulte mais à de faible taux. Son apport exogène permet de viriliser le corps de la personne assignée femme à la naissance. Cette stratégie médicamenteuse est comparable au traitement substitutif de l'hypogonadisme masculin.

Deux stratégies médicamenteuses existent donc, mais seule la testostérone (T) est incontournable dans le THM.

Les objectifs de T sont compris entre 320 et 1000 ng/dL (dépendant du dosage spécifique employé). Les niveaux supra physiologiques sont évités pour ne pas augmenter le risque de survenue d'effet indésirable (EI).

Concernant l'œstradiol, l'objectif est de l'abaisser à  $E2 < 42$  pg/mL (92).

### 2.3.1 Progestatifs de synthèse

#### 2.3.1.1 *Effets attendus*

L'objectif principal recherché avec les progestatifs est l'aménorrhée. Le THM par progestatif n'est pas initié systématiquement car la suppression des menstruations peut aussi être obtenu par l'administration de testostérone en 3 à 6 mois. Dès lors, le choix de cette stratégie thérapeutique dépendra du degré de dysphorie, et plus précisément dans cette situation, la gêne occasionnée par les règles chez la personne FtM.

Ces médicaments auront un bon intérêt avant la chirurgie génitale, puisqu'après la procédure d'ovariectomie, le cycle menstruel n'aura plus lieu de manière irrémédiable.

Autre effet remarquable : l'action contraceptive du désogestrel induite par l'augmentation de la viscosité de la glaire cervicale (blocage de la nidation) et par l'inhibition de l'ovulation (quasi complète dans le cas du désogestrel). Ce traitement a donc un intérêt pour les FtM en âge de procréer et qui sont en couple avec des hommes cisgenres (13,90,91).

#### 2.3.1.2 *Mécanisme d'action*

L'activité des progestatifs de synthèse est lutéomimétique, anti-œstrogène et gonadotrope modérée. Autrement dit, ils suppriment le pic d'ovulation des gonadotrophines, diminuent le taux d'œstrogènes circulants et inhibent la sécrétion de progestérone par un

rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Certains progestatifs de synthèse ont des propriétés androgènes mais pas le désogestrel (91).

### **2.3.1.3 Spécialités médicamenteuses et prescription**

Les progestatifs de synthèse per os utilisables en cas de dysphorie FtM sont :

- Le dérivé de la 17 hydroxy-progesterone : l'acétate de chlormadinone - LUTERAN® 5 mg ou 10 mg
- Le dérivé de la 19-norprogesterone : l'acétate de nomégestrol - LUTENYL® 3,75 mg ou 5 mg
- Le désogestrel - CERAZETTE® (NR), ANTIGONE Gé®, CLAREAL Gé®, OPTIMIZETTE Gé®, 0,075 mg (liste non exhaustive)

Les princeps et leurs génériques sont administrés par voie orale à heure fixe idéalement, et de manière continue à la posologie d'un comprimé par jour (jusqu'à une éventuelle chirurgie).

Des progestatifs à visée contraceptive sous forme de dispositifs intra-utérins (DIU) sont parfois utilisés chez les hommes trans qui n'ont pas fait de CRS et dont l'orientation sexuelle le nécessite. La substance active est le lévonorgestrel :

- KYLEENA® 19,5 mg : efficacité de 5 ans après insertion dans la cavité utérine
- JAYDESS® 13,5 mg : contraception efficace pendant 3 ans
- MIRENA® 52 mg : contraception efficace pendant 6 ans
- Autre : NEXPLANON® 68 mg : implant progestatif d'étonogestrel ou DIU au cuivre

Inscrit sur la liste I des spécialités médicamenteuses, la prescription des progestatifs est autorisée à tous les prescripteurs qualifiés (médecins généralistes, gynécologues, endocrinologues, sage-femmes) et ces médicaments sont pour la plupart pris en charge à 65% par l'AM (91).

### **2.3.1.4 Précautions d'emploi et modalité d'utilisation**

Les conseils en cas d'oubli de prise des comprimés de progesterone sont à exposer au patient trans comme pour toute contraception féminine. À savoir, un oubli constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise permet de prendre le comprimé oublié, puis le prochain à l'heure habituelle sans d'autres mesures. En revanche, si l'oubli est constaté après plus de 12 heures, l'homme trans devra prendre le comprimé oublié dès que l'oubli est constaté et prendre le prochain à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de 2 comprimés en même temps. Une méthode de contraception mécanique devra être utilisée pendant les 7 jours suivants s'il est en couple homosexuel. Si des rapports sexuels FtM-hommes cis ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, un risque de grossesse existe. La prise d'un contraceptif d'urgence (stérilet au cuivre, ulipristal acétate - ELLAONE®, lévonorgestrel - NORLEVO®) est indiquée dans ce cas-là comme pour une femme cis (13,91).

Concernant LUTERAN®, LUTENYL® et leurs génériques, plusieurs conditions sont à respecter pour réaliser leur prescription et leur délivrance. En effet, l'ANSM a informé les professionnels de santé d'un sur-risque de méningiome avec ces médicaments, au même titre que l'ANDROCUR®, et a émis des recommandations depuis 2019, qui ont été rappelé tout récemment dans une lettre de juillet 2021.

Ainsi, une IRM cérébrale est préconisée quel que soit l'âge de l'homme trans :

- ⇒ A l'initiation du traitement en cas de FDR de méningiome identifiés
- ⇒ À tout moment pendant ou après le traitement en cas de symptômes évocateurs
- ⇒ Au bout d'un an de traitement lorsqu'il nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la dernière IRM, et tous les 2 ans tant que le traitement est maintenu (Figure 5 à suivre) (107)

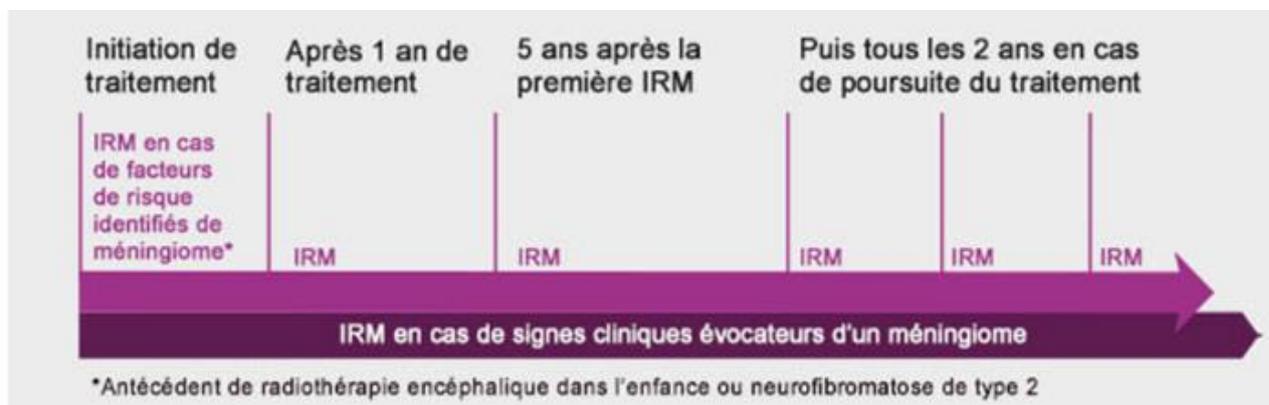


Figure 5 : Surveillance du sur-risque de méningiome (107)

En cas de prescription, l'ANSM précise la conduite à tenir suivante pour les médecins :

- ⇒ Informer le patient transgenre du risque de méningiome et des modalités de surveillance par IRM cérébrale
- ⇒ Remettre le document d'information et une copie de l'attestation d'information annuelle cosignée par le patient et son médecin (voir Annexe 4 et 5)
- ⇒ Limiter la durée d'utilisation de ces traitements et employer les doses minimales efficaces (risque dépendant des doses cumulées)
- ⇒ Réévaluer au minimum une fois par an la pertinence du traitement en tenant compte du bénéfice/risque individuel
- ⇒ En cas de découverte d'un méningiome au cours du traitement, l'arrêt du traitement est définitif et un avis neurochirurgical sera requis
- ⇒ Ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome

A l'officine, la délivrance de LUTERAN®, LUTENYL® et leurs génériques est ainsi conditionnée à la présentation de l'attestation d'information annuelle dès que le traitement est renouvelé au-delà d'un an. L'ANSM précise que « *pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention 'traitement inférieur à 1 an' sur l'ordonnance. La dispensation est possible uniquement si cette mention figure sur l'ordonnance* » (107).

D'autre part, la prudence s'impose en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'HTA sévère ou de diabète. Les autres EI à prendre en compte sont des symptômes de céphalée, d'anxiété, de dépression, ainsi que des métrorragies (92).

Ces médicaments sont aussi à risque d'interaction médicamenteuse. La prise concomitante d'un autre médicament inducteur enzymatique du cytochrome P450 peut rendre ce mode de contraception inefficace (contre-indication au Millepertuis, prudence avec les anticonvulsivants, anti-infectieux etc.) (91).

Pour conclure, les progestatifs de synthèse à base de lévonorgestrel ou de désogestrel ont l'avantage d'avoir un effet contraceptif sans empêcher les effets escomptés de l'administration de la T. En revanche, la balance bénéfice/risque de l'acétate de nomégestrol et de l'acétate de chlormadinone n'est plus favorable au vu des connaissances actuelles (pour information, pas d'utilisation de ces deux molécules au Canada ni aux Etats-Unis) (89,90).

### 2.3.2 Androgènes

Chez la femme, les androgènes sont synthétisés en partie par les ovaires (T et androstènedione) et par les glandes surrénales. La T se transforme ensuite en DHT, qui est son métabolite actif. Outre son utilisation chez l'homme, le traitement par T chez la femme est observé dans le syndrome de déficit en androgène (108).

Dans la prise en charge dysphorique FtM, les androgènes représentent le traitement indispensable à ce jour lorsque le désir de changement corporel vers le genre masculin est indéniable.

#### 2.3.2.1 Effets attendus

Les modifications obtenues grâce à l'administration de la T touchent à l'ensemble du corps. Les premiers changements provoqués par la T sont souvent la modification de l'aspect de la peau, devenant plus rugueuse et grasse, pouvant entraîner de l'acné. L'augmentation de la pilosité faciale et corporelle survient généralement après 3 mois, dans les zones dépendantes aux androgènes. La voix diminue en timbre et mue progressivement pour devenir plus masculine de manière irréversible. Une alopecie peut également apparaître chez les sujets prédisposés par l'âge et les antécédents familiaux.

La distribution de la masse adipeuse corporelle est modifiée par la T. Typiquement, le stockage des graisses au niveau de la ceinture abdominale sera privilégié au lieu des cuisses et des fesses (passage de la morphologie gynoïde à la morphologie androïde). De plus, la prise de masse musculaire est facilitée par les androgènes si la quantité d'activité physique est adaptée (diminution des tissus glandulaires et augmentation des tissus fibreux). Ce pourquoi, la prise de poids est à surveiller, d'autant plus qu'elle survient rapidement (en moyenne 7 kg) (4,92,93).

Au niveau génital, la T provoque une atrophie de la muqueuse vaginale et de l'endomètre. Une diminution de la fertilité temporaire ou permanente est soupçonnée malgré le manque de donnée suffisante à ce sujet (90). La libido elle, est amplifiée, le tissu mammaire peut s'atrophier et le clitoris prend du volume (clitoromégalie irréversible et parfois douloureuse). Quant aux effets sur les ovaires, la testostérone bloque l'ovulation, ainsi les FtM seront généralement en aménorrhée après 6 mois de THM (93).

La plupart de ces changements se produisent à partir de 3 à 12 mois de TH, les effets maximum seront attendus au bout de 2 à 5 ans d'hormonothérapie masculinisante (voir Tableau VI ci-après) (4).

Tableau VI : Effets des hormones masculinisantes et leur délai d'apparition (WPATH) (4)

Effets attendus	Début d'apparition	Effet maximum attendu
Peau grasse / acné	1-6 mois	1-2 ans
Développement de la pilosité	3-6 mois	3-5ans
Chute des cheveux	> 12 mois	Variable (fonction de l'âge / hérédité)
Augmentation de la masse musculaire	6-12 mois	2-5 ans
Redistribution de la masse graisseuse	3-6 mois	2-5 ans
Arrêt des menstruations	2-6 mois	
Hypertrophie du clitoris	3-6 mois	1-2 ans
Atrophie vaginale	3-6 mois	1-2 ans
Aggravation de la voix	3-12 mois	1-2 ans

### 2.3.2.2 Mécanisme d'action

La T et son dérivé la DHT ont un effet général anabolisant sur la synthèse protéique grâce à leur action au niveau des noyaux cellulaires, provoquant une augmentation de la pression systolique et un développement des muscles squelettiques notamment. Les androgènes stimulent l'hématopoïèse par augmentation de la synthèse d'érythropoïétine, provoquant l'élévation du nombre de globules rouges, l'augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

L'administration d'androgène freine également la sécrétion de LH, FSH, E2, PRL et de progestérone par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les échanges électrolytiques sont également modifiés (augmentation de la calcémie et rétention hydrosodée), ainsi que le métabolisme lipidique (diminution des HDL cholestérol, augmentation des triglycérides) (91,108).

### 2.3.2.3 Spécialités médicamenteuses et prescription

Les spécialités contenant de la T existent sous plusieurs formes. Nous aborderons celles qui peuvent être utilisées dans le cadre du THM des patients FtM<sup>8</sup>.

La T est classée comme substance dopante et appartient à la liste I des substances vénéneuses. Sa prescription initiale est réservée aux spécialistes en endocrinologie, en gynécologie et en urologie. Le renouvellement est non restreint, donc il est possible par tout prescripteur sur présentation de l'ordonnance du spécialiste même si elle date de plus d'un an.

#### ♦ Formes injectables :

La voie parentérale est celle qui est la plus prescrite en pratique courante, car elle est généralement bien tolérée, efficace et peu contraignante en termes d'administration quand les doses sont stabilisées. Ce sont des esters de testostérone (14).

<sup>8</sup> Les spécialités à base de T qui s'administraient per os - PANTESTONE® - ou par voie transdermique - sachet dose d'ANDROGEL® ou patch TESTOPATCH® - sont retirées du marché français.

Le médicament le plus utilisé est l'énanthate de testostérone - ANDROTARDYL® 250mg/mL, qui se présente en boîte unitaire contenant une ampoule de 1mL de solution injectable en IM. Il est remboursable à 65% par l'AM après changement de l'état civil, ou à 100% en ALD. Sa posologie d'initiation varie selon les équipes spécialisés et le patient lui-même, le plus souvent à raison d'un tiers d'ampoule tous les dix jours, ou bien d'une demi ampoule par mois (109).

Une autre spécialité injectable existe : l'undécanoate de testostérone - NEBIDO® 1000 mg/4 mL solution injectable en IM. Ce médicament présente l'avantage de contenir plus de solution, ce qui permet d'espacer les injections toutes les 10 à 14 semaines. Dans la pratique, ce médicament est peu prescrit car il est NR et onéreux (110).

- ◆ Formes percutanées :

La voie transdermique est moins utilisée mais elle constitue une alternative à la voie IM si le patient présente des contre-indications ou des EI à l'administration parentérale, ou s'il ne souhaite pas être traité par injection. En revanche, ces médicaments sont NR (prix accessible).

Deux spécialités sont commercialisées : FORTIGEL® 2% délivrant 10 mg de T par dose de gel et ANDROGEL® 16,2mg/g, délivrant 20,25 mg de T par dose de gel (111).

Les avantages de cette forme sont sa commodité d'usage et sa capacité à stabiliser plus facilement la testostéronémie. Cependant, elle présente une efficacité moindre comparée à la voie parentérale (14,90).

#### ***2.3.2.4 Précautions d'emploi et modalité d'utilisation***

- ◆ Formes injectables :

A l'initiation du traitement par ANDROTARDYL®, l'intervalle entre deux injections est réduit pour contrôler les fluctuations pics/creux de la testostéronémie. La posologie et le rythme d'injection sont adaptés individuellement, en prenant en compte les changements corporels désirés, et les EI qui peuvent survenir. L'objectif est d'obtenir des dosages de T sanguine avec une allure en plateau afin d'avoir une valeur quasi-constante entre la concentration maximale (pic) et la concentration minimale (nadir). Par exemple, si la valeur du pic est très importante mais que le nadir est très faible, le dosage sera diminué et les injections seront moins espacées. Les dosages sanguins se font entre J+3 et J+7 après l'injection quel que soit la dose, puis juste avant la nouvelle, à la fin de l'intervalle entre deux administrations.

Les injections sont réalisées par les infirmières à domicile dans un premier temps, puis le patient pourra être formé à l'auto-injection s'il le souhaite (ou le conjoint par exemple). L'acte d'injection et le matériel nécessaire (seringue, aiguilles) devront être prescrits par le médecin.

Avant l'injection, une inspection visuelle de l'ampoule d'ANDROTARDYL® doit être faite. La solution huileuse, limpide et de teinte jaunâtre doit être exempte de particule. L'injection sera faite très lentement en IM (muscle fessier), immédiatement après l'ouverture de l'ampoule, et à l'aide d'une seringue de verre de préférence (109).

L'administration par voie IM n'est pas un geste anodin. La présence d'huile de ricin peut provoquer de façon exceptionnelle une réaction allergique sévère ou une micro-embolie

pulmonaire (signes : toux, dyspnée, malaise etc.), qui peuvent survenir pendant ou juste après l'injection (109).

◆ Formes percutanées :

FORTIGEL® et ANDROGEL® sont des gels à base d'alcool, ainsi ils ne s'appliqueront pas sur les muqueuses, ni sur une peau endommagée. Ils sont également inflammables jusqu'au séchage du produit.

Il est nécessaire d'amorcer la pompe avant que le flacon libère une dose complète. La dose quotidienne sera appliquée le matin de préférence à la même heure et elle est adaptée selon le dosage de la testostéronémie avant l'administration.

Le RCP d'ANDROGEL® précise de ne pas dépasser l'équivalent de 4 pressions de pompe soit 81 mg de T quotidienne, tandis que celui de FORTIGEL® évoque une dose maximale de 80 mg de T soit 8 pressions. En pratique, les posologies sont variables.

L'application des gels se fait en couche mince sur les épaules, les bras, l'abdomen ou l'intérieur des cuisses, sans masser, ensuite le patient attendra 5 minutes avant l'habillage afin de laisser sécher le produit. Il faut se laver les mains après application. Il est aussi conseiller d'alterner les sites d'applications pour diminuer le risque d'irritation locale (91).

Avec cette voie d'administration, un transfert accidentel de T à une autre personne peut survenir si les précautions suivantes ne sont pas respectées. Quelques conseils sont à donner au patient :

- ⇒ Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel
- ⇒ Recouvrir le site d'application avec un vêtement (comme une chemise à manches) après séchage du gel
- ⇒ Laver soigneusement la zone d'application avant toute situation où un contact rapproché est prévu

Et aux personnes non traitées par ces médicaments :

- ⇒ En cas de contact accidentel avec ce médicament, la personne concernée devra laver la zone de contact à l'eau et au savon, immédiatement.
- ⇒ Signaler l'apparition de signes d'androgénisation tels que l'acné ou la modification du système pileux à son médecin

Concernant la substance en elle-même, la T a des propriétés anabolisantes. La redistribution des graisses, notamment au niveau abdominal, augmente le risque de développer un diabète non insulino-dépendant ou de l'aggraver si le patient en est déjà atteint. Comme avec d'autres androgènes, une adaptation de la posologie des antidiabétiques par l'endocrinologue est parfois requise (93). Le suivi du poids, de la glycémie, et de la tension artérielle est indispensable (90).

Des paramètres sont à rechercher avant la mise en place du THM par T pour éviter la majoration d'une pathologie préexistante : apnée du sommeil, épilepsie, trouble de la coagulation, maladie hépatique, HTA, antécédents personnels ou familiaux de cancer ou de maladie thromboembolique (90).

La T est considérée comme athérogène à cause de sa stimulation sur l'hématopoïèse, son influence sur le métabolisme des lipides et sur l'équilibre électrolytique. Dès lors, le traitement doit être mis en place avec un suivi régulier de la NFS : taux d'hémoglobine, hématocrite,

calcémie, fonction hépatique, rénale et bilan lipidique sont nécessaires pour prévenir les EI (92,93).

De plus, le RCP d'ANDROTARDYL® mentionne une interaction avec les anticoagulants oraux dérivés de la coumarine, par augmentation de leur activité. La surveillance étroite de l'INR est donc requise. Les études pharmacologiques récentes effectuées sur la population d'homme cis présentant un hypogonadisme associé à une pathologie cardiaque suggèrent que la T augmente aussi les effets d'autres anticoagulants oraux. En co-administration avec le Dabigatran - PRADAXA®, le risque serait modéré tandis qu'avec le Rivaroxaban - XARELTO®, le risque serait mineur (109,112). Ainsi, la prudence s'applique concernant la co-administration de ces médicaments et de la T chez les hommes transgenres, de la même manière que dans la population cis. A l'avenir, des études supplémentaires permettraient de mieux appréhender ces risques.

D'autre part, même si l'apport en T limite la perte en DMO (baisse des œstrogènes mais aromatisation de la T en œstradiol), le suivi osseux des patients FtM restera primordial. Le taux de LH est un bon indicateur de la densité osseuse car il évolue inversement proportionnel à la DMO ; les taux plasmatiques de LH devront être maintenus en dessous de 20UI/L (93).

Concernant les autres effets indésirables de la T, des crampes musculaires ou des œdèmes périphériques peuvent survenir par diminution de l'excrétion hydrosodée rénale. Des fluctuations de l'humeur et de l'énergie sont aussi observées (90).

Les contre-indications absolues de la T concernent la grossesse et l'allaitement (tératogène), l'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère, une polyglobulie non-traitée, l'hypercalcémie associée à une tumeur maligne et les cancers sensibles aux androgènes mais aussi aux œstrogènes (aromatisation de la T en œstradiol) (91).

Au total, la mise en place et le suivi du traitement par testostérone chez les hommes trans requièrent des compétences médicales spécifiques. Les perturbations métaboliques et le risque cardio-vasculaire imposent de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques adéquates et un suivi régulier (13,14,92).

## 2.4 Suivi à long terme et prévention

Dans le cadre de l'évaluation des effets attendus du TH et de la prévention des effets secondaires au long cours, des consultations régulières seront prévues avec l'endocrinologue, le gynécologue et/ou le médecin traitant. La coopération entre professionnels de santé permettra un meilleur suivi des patients.

Les praticiens évalueront la bonne imprégnation hormonale du patient par un dosage des hormones en laboratoire d'analyse biologique tous les 3 à 6 mois la première année, puis tous les 6 à 12 mois. Ces dosages ont un intérêt dans l'optimisation de la réponse clinique en cohérence avec les objectifs du patient, mais aussi pour détecter les EI. Ces dosages s'effectueront auprès du même laboratoire pour limiter la variabilité des résultats. Les bilans seront ensuite espacés si la stabilité de l'hormonothérapie est assurée.

Les bilans métaboliques et cardiovasculaires pratiqués permettront de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires (fonction rénale, fonction hépatique etc.), et de contrôler les FDR cardiovasculaires (surveillance de la NFS, du cholestérol, du rythme cardiaque et de la tension artérielle, de l'apparition d'œdème périphérique etc.)(90,92,93).

La WPATH a réuni dans ses standards de soins les risques associés à la prise des TH au vu des connaissances actuelles (Tableau VII suivant) (4).

*Tableau VII : Risques associés à la prise de TH dans la dysphorie de genre (soulignés, les plus significatifs cliniquement) (4)*

Niveau de risque	THF	THM
<b>Risque accru élevé</b>	<u>Thromboembolie veineuse</u> Calculs biliaires Augmentation des enzymes hépatiques Prise de poids <u>Hypertriglycémie</u>	<u>Polyglobulie</u> Prise de poids Acné Alopécie androgénique (calvitie) Apnée du sommeil
<b>Risque accru avec présence de FDR additionnels</b>	Maladie cardiovasculaires	
<b>Risque éventuellement accru</b>	<u>HTA</u> Hyperprolactinémie ou prolactinome	Augmentation des enzymes hépatiques <u>Hyperlipidémie</u>
<b>Risque éventuellement accru avec présence de FDR additionnels</b>	<u>Diabète de type 2</u>	<u>Déstabilisation de certains troubles psychiatriques</u> <u>Maladies cardiovasculaires</u> <u>HTA</u> <u>Diabète de type 2</u>
<b>Pas d'augmentation des risques ou résultat non concluant</b>	<u>Cancer du sein</u>	Perte de la densité osseuse <u>Cancer du sein</u> <u>Cancer du col de l'utérus</u> <u>Cancer ovarien</u> <u>Cancer utérin</u>

Dans une démarche de prévention, le gynécologue peut être amené à suivre des hommes trans qui n'ont pas subi de CRS, en pratiquant des examens de routine comme des frottis, des échographies pelviennes, la palpation des seins et des mammographies. Ces actes médicaux peuvent être mal vécus par certains FtM car elles nécessitent une exposition du corps au spécialiste et elles renvoient la personne à son sexe de naissance. Une attitude bienveillante et soutenante de la part du professionnel de santé est indispensable. Le rappel du bien-fondé de cette surveillance peut également faciliter l'adhésion du patient.

Les examens permettront de contrôler l'aspect des ovaires et de l'endomètre afin de détecter des éventuelles anomalies comme un syndrome des ovaires polykystiques ou des dysplasies. Actuellement, il n'y a pas de recommandation officielle concernant la pratique de ces examens de suivi mais un consensus d'experts préconise de réaliser une échographie pelvienne une fois par an.

Pour les personnes MtF comme les personnes FtM (avec ou sans mastectomie), faire pratiquer une mammographie avec les mêmes modalités que les femmes cis est recommandé : tous les 2 ans à partir de 50 ans. En cas de prothèses mammaires en place, la surveillance pourra être effectuée par échographie mammaire. Dans la pratique courante, la fréquence des examens sera adaptée vis-à-vis des FDR inhérents au patient et à son traitement (88,90).

Une vaste étude néerlandaise publiée en 2019 a permis d'émettre ces recommandations. La cohorte rassemblait les dossiers de patients entre 1972-2016, soit 2260 femmes trans et 1229 hommes trans et a permis d'étudier la survenue des cancers du sein dans ces populations. Cette étude a montré que le risque de développer un cancer du sein par les femmes trans était plus important par rapport à la population générale masculine, mais que ce risque restait inférieur à celui de la population générale de femmes cis.

Des études antérieures ont montré que le TH à base d'œstrogènes substitutif augmentait le risque de cancer du sein chez les femmes cis ménopausées. Cela suppose donc qu'il y aurait une augmentation similaire du risque chez les femmes trans. Le tableau de la WPATH date de 2013 et devrait donc être mis à jour à la prochaine édition de leurs recommandations.

Concernant les cancers du sein développés chez les hommes trans, ils étaient inférieurs à la population générale féminine dans les résultats de cette étude, confirmant que le traitement par testostérone n'est pas un FDR de cancer (cohérent avec le Tableau VII de la WPATH) (4,113).

Pour ce qui est du maintien de l'hormonothérapie chez les personnes trans qui ont un âge avancé, il n'y a pas actuellement de recommandation à cause d'un manque de données disponibles après 65 ans. Dans la pratique courante, le TH sera poursuivi en l'absence de contre-indication, en maintenant une balance bénéfique/risque positive et en prescrivant les plus faibles doses efficaces (114).

A l'avenir, comme le précisait la HAS, il serait bénéfique pour les patients et les médecins, que les laboratoires pharmaceutiques collaborent avec les grandes instances de santé (ANSM, HAS, EMA etc.) pour établir un suivi de pharmacovigilance ou des recommandations temporaires d'utilisation, ce qui permettrait de définir les bonnes conditions d'utilisations, de sécurité et d'efficacité de ces traitements (14).

## Partie 3 : Dysphorie de genre et le pharmacien en Vienne

### 3.1 Pratique au CHU de Poitiers

Depuis plus de deux ans, le CHU de la Milétrie à Poitiers accueille des patients transidentitaires demandeurs de soins hormono-chirurgicaux. Ce tout nouveau site de prise en charge complète l'offre de soins déjà disponible sur le territoire de la Nouvelle-Aquitaine (CHU de Bordeaux et CHU de Limoges par exemple) et permet d'agrandir le réseau des praticiens de référence.

L'équipe est composée de spécialistes issus de plusieurs services, qui sont formés à la prise en charge de la dysphorie de genre, et exerçant en coordination, grâce à la mise en place de RCP notamment. Ces réunions sont l'occasion pour les médecins qualifiés d'échanger sur les nouvelles demandes de soins. Composition de l'équipe pluridisciplinaire de Poitiers :

- L'endocrinologue : Dr Flamen d'Assigny
- Le psychiatre : Dr Borderes
- La gynécologue spécialiste en préservation de la fertilité : Dr Poudou
- Le chirurgien plasticien : Pr Leclère
- Le chirurgien ORL : Pr Dufour

L'initiation du TH et sa surveillance régulière sont assurées par le Dr Flamen d'Assigny ; son arrivée au CHU de Poitiers permet à certains endocrinologues exerçant en libéral, ou à des médecins généralistes d'orienter leurs patients vers une praticienne qualifiée en hormonothérapie transgenre.

Cependant, la pandémie de coronavirus de ces dernières années a influencé l'exercice de cette nouvelle équipe car les RCP n'ont pas pu se faire aussi régulièrement qu'escompté. Cette prise en charge étant très singulière, elle ne se prêtait pas aux nouvelles pratiques développées pendant les confinements telle que la Visio-consultation (surtout pour des patients primo-consultants).

Sur les 13 mois d'activité (données en date d'avril 2021), les consultations en endocrinologie concernant l'incongruence de genre se sont réparties ainsi (voir Tableau VIII ci-dessous) :

*Tableau VIII : Répartition par période des consultations trans dans le service d'endocrinologie*

<b>Période</b>	<b>Nombre de consultation</b>
Octobre 2019 – Décembre 2019	8
Janvier 2020 – Décembre 2020	20
Janvier 2021 – Avril 2021	21

Sur l'année 2020, il y a eu moins de consultations qu'en 4 mois en ce début d'année. Ces chiffres traduisent une nette augmentation des demandes de soins, en cohérence avec les données épidémiologiques évoquées en Partie 1 de cet écrit. Le délai est d'environ 6 mois avant les prochaines consultations disponibles pour des primo-consultants en endocrinologie et d'environ 4 mois en psychiatrie.

L'équipe pluridisciplinaire comptabilise (en date d'avril 2021) :

- 5 RCP menées (dont 2 auxquelles j'ai assisté)
- 11 initiations de TH effectuées après validation collégiale en RCP
- En psychiatrie : en moyenne 1 nouveau patient par semaine et 50 patients en liste active
- Une chirurgie de réassignation (vaginoplastie) réalisée par le Pr Leclère
- Une préservation de la fertilité (MtF) réalisée par le Dr Poudou

La prise en charge sur le site de Poitiers étant en développement, plusieurs projets sont en cours de discussion au sein de l'équipe. La rédaction d'un livret de présentation de l'équipe pluridisciplinaire à destination des patients et/ou des professionnels de santé est en cours de réalisation.

La rencontre avec une association est une de leurs prochaines missions, afin de construire une relation de confiance avec les acteurs locaux (Contact Vienne par exemple) et d'œuvrer à une collaboration pérenne.

La coopération entre services est amenée à évoluer au sein du CHU, pour impliquer de manière plus étroite d'autres acteurs médicaux dans la prise en charge trans tels que des cardiologues, des addictologues / tabacologues, des orthophonistes, des nutritionnistes, des psychologues, des infirmiers etc.

Enfin, l'organisation d'une rencontre entre les professionnels de santé de ville (médecin spécialiste et généraliste, psychologue, pharmacien, infirmier) et les acteurs du CHU de Poitiers autour de cette prise en charge est en réflexion. Cet événement serait l'opportunité d'améliorer la collaboration interprofessionnelle ville-hôpital, et de mieux prendre en charge les demandes de soins.

## 3.2 Enquête auprès des pharmaciens et étudiants en pharmacie de la Vienne

### 3.2.1 Contexte

De plus en plus visible dans les médias ces dernières années, la dysphorie de genre est un sujet dont le pharmacien doit se saisir, pour respecter son engagement de formation actualisée et continue au cours de son activité. Par ailleurs, sur le plan du suivi médicamenteux, il doit faire preuve du même dévouement envers toute personne prise en charge (Article R.4235-6 et Article R.4235-11 du code de déontologie pharmaceutique) (115).

La prise en charge de l'incongruence de genre à l'officine ne s'appuie sur aucun rapport officiel ni sur une formation initiale commune délivrée aux étudiants en pharmacie. Pour preuve, la HAS, dans son rapport de 2009 de 223 pages, cite seulement une fois le mot « pharmacien », et malheureusement pour évoquer les filières parallèles d'automédication hormonale et ses « *pharmaciens complaisants ou compréhensifs* » (14).

Le rapport de l'IGAS de 2011 quant à lui, réserve un peu plus de place au rôle du pharmacien, en le citant comme un acteur potentiel pour faciliter l'accès au soin pour les personnes trans. En effet, la commission de l'IGAS a recommandé la création d'un module général sur la dysphorie au cours des études de pharmacie pour palier à un manque de connaissances sur le sujet, ainsi que la diffusion d'une brochure de formation via le Cespharm (Comité d'éducation

sanitaire et sociale de la pharmacie française) de l'Ordre national des pharmaciens (66). A ce jour, aucun document sur le sujet n'a été diffusé.

En revanche, une explosion des publications scientifiques au niveau international est remarquable ces dernières années. Une analyse bibliométrique des publications entre 1900 et 2017 a relevé que sur les 5772 documents publiés, 3836 l'ont été sur la période de 2005 à 2017, soit une augmentation de 58.5% (domaines majeurs : la médecine et les sciences sociales) (116).

Ainsi, l'implication du pharmacien étant très peu évoquée dans les études sur le sujet, et l'activité du CHU de Poitiers dans ce domaine commençant tout juste à se développer, je me suis intéressée aux connaissances des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie autour de ce nouveau site français de prise en charge de la dysphorie de genre, ceci permettant de saisir leur implication dans ces nouvelles missions.

### 3.2.2 Méthodologie

Étant donné la pauvreté des formations à propos de la dysphorie, un état des lieux des connaissances des pharmaciens et des étudiants en pharmacie a été effectué dans le but d'évaluer les forces, les lacunes et les évolutions possibles des pratiques. Les résultats permettront aussi d'orienter les informations de la fiche récapitulant la prise en charge des personnes transgenres à l'officine.

Réalisé avec l'outil Googleform®, l'enquête composée de 19 questions, nécessitant un temps de réponse d'environ 5 minutes (voir le questionnaire complet Annexe 6), a été diffusé par Internet via plusieurs méthodes :

- en récoltant les adresses e-mails publiques des officines, trouvées via les Pages jaunes®, ou leur page Facebook®, sur les sites de groupement d'officine (Giphar® par exemple), ou en contactant par téléphone les pharmacies pour obtenir leur e-mails, après leur avoir exposé le but de l'enquête et obtenu leur accord ; ces méthodes ont permis de récolter 56 adresses e-mails
- en diffusant le lien du questionnaire via le réseau Facebook® sur le groupe inter-promotion 2020-2021 d'étudiants en pharmacie de la faculté de Poitiers (environs 480 membres)
- en partageant le lien de l'enquête au syndicat URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé pharmaciens) de Nouvelle-Aquitaine, soit une diffusion à 144 officines de la Vienne
- en partageant le lien de l'enquête à la directrice des maîtres de stage de la Nouvelle-Aquitaine, qui l'a ensuite envoyé aux pharmaciens maîtres de stage du Poitou-Charentes (biais de la zone géographique)

À noter, la diffusion de l'enquête ne s'est pas faite par messagerie sécurisée (annuaire.sante.fr) car les messageries d'entreprise sont en majorité utilisées au quotidien. D'autre part, une demande a été formulée auprès du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) de la Nouvelle Aquitaine pour une diffusion via l'Ordre, mais cela a été refusé à cause du souci de confidentialité des adresses mails professionnelles.

Le département de la Vienne comptait 147 officines, composées de 190 pharmaciens titulaires et 179 pharmaciens adjoints en 2019 (dernières données démographiques disponibles) (117).

L'échantillon de l'enquête est représenté par les 84 réponses récoltées (n=84), sur les 369 pharmaciens de la Vienne et les 480 étudiants du groupe Facebook® de l'Université de Poitiers. Les résultats feront l'objet de statistiques descriptives.

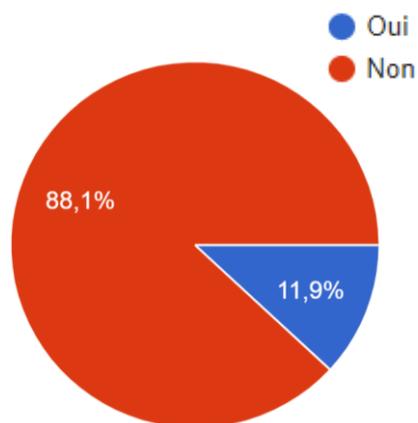
### 3.2.3 Résultats

Concernant le profil des répondants, la répartition des résultats est proche de la démographie générale des pharmaciens dans la Vienne : 64,3 % des réponses ont été données par des femmes et 34,5 % par des hommes (67 % des pharmaciens sont des femmes en Vienne et 33% des hommes) (117). Sur notre échantillon n=84, la majorité des participants étaient des pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans (53,6%), contre 13,1% de pharmaciens exerçant depuis moins de 10 ans (56 pharmaciens au total).

Quant aux étudiants en pharmacie (EPh), ils représentent un tiers des participants de l'enquête (28 personnes) et ils sont, pour leur majorité, en fin de cursus universitaire, les cinquième et sixième années (PH5 et PH6) représentant 57% des EPh de notre échantillon.

La première question de cette enquête reprenait la définition de la dysphorie de genre. Le sondé devait indiquer si celle-ci était exacte ou non. La quasi-totalité (83 sur 84 personnes) a répondu correctement à l'intitulé de cette définition.

A la question « Connaissez-vous le parcours de soins associé à ce trouble ? », la majorité des participants ont répondu qu'ils ne le connaissaient pas (74 non et 10 oui) (Figure 6 ci-après).



Parmi les 10 personnes qui estiment connaître ce parcours de soins, ils étaient 6 EPh, 3 pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans et 1 pharmacien exerçant depuis moins de 10 ans.

Figure 6 : Connaissance du parcours de soins (n=84)

Concernant les traitements hormonaux, plus de la moitié des répondants ont estimé qu'ils ne connaissaient aucun conseil associé à la délivrance des familles pharmacologiques citées.

Certains médicaments apparaissent plus connus par notre échantillon de population : les œstrogènes et les anti-androgènes étant en tête, avec respectivement 28,6% et 26,2% des réponses. Tandis que les a-GnRH se présentent apparemment comme les médicaments les moins maîtrisés (Figure 7 ci-après).

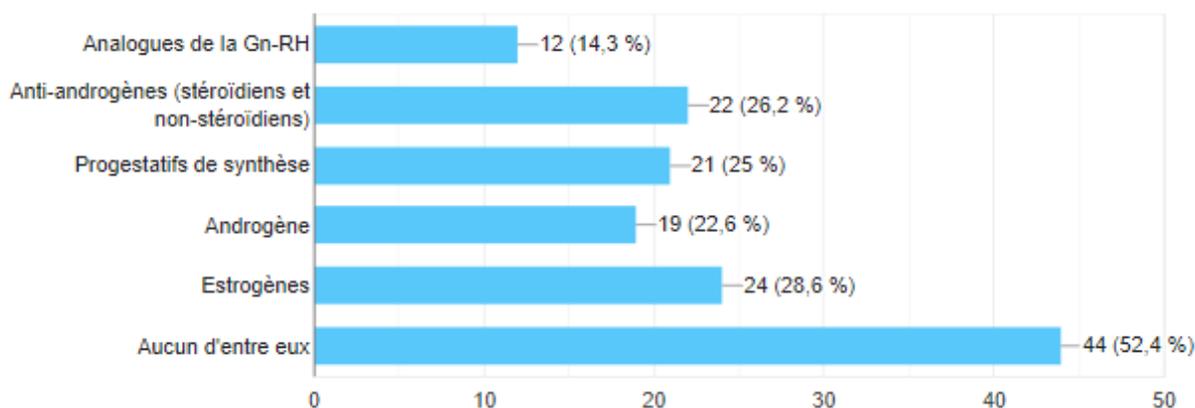


Figure 7 : Connaissance des conseils associés aux médicaments de la dysphorie (n=84)

Quant à l'ALD permettant le remboursement de l'hormonothérapie, elle n'était connue que par 25% des répondants. L'absence d'AMM pour tous médicaments dans cette indication semble être également un élément dont peu de participants avaient connaissance (29,8%). En revanche, l'engagement de la responsabilité du pharmacien dans la délivrance des médicaments hors AMM semble être une notion majoritairement acquise (84,5%).

Les recommandations nationales à propos de l'initiation de l'hormonothérapie étaient elles aussi, plutôt bien connues, au vu des 85,7% des personnes ayant répondu que l'endocrinologue devait être le prescripteur initial après décision collégiale.

Concernant le parcours administratif, il apparaît mal connu puisque 83,3% des sondés indiquent ne connaître ni les démarches pour changer de prénom, ni celles pour modifier la mention du sexe à l'état civil.

La deuxième partie de l'enquête se donnait l'ambition d'estimer le nombre de pharmaciens ou EPh confrontés à cette prise en charge au cours de leur exercice. À la question : « Avez-vous déjà suivi un patient possédant une dysphorie de genre dans votre carrière ? », près d'un tiers des pharmaciens et des EPh ont répondu avoir déjà eu affaire à une personne transgenre à l'officine (Figure 8 : ci-dessous).

Il s'agissait surtout de pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans dans des villes de plus de 10 000 habitants ou dans des villes comprenant entre 2500 et 10 000 habitants.

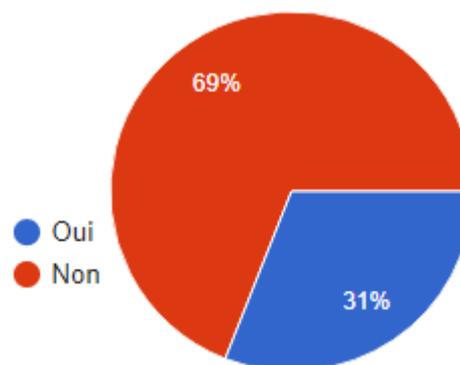


Figure 8 : Nombre de personnes confrontées à la prise en charge trans (n=84)

Ensuite, les pharmaciens et les EPh ayant répondu positivement à la question précédente, ont rendu compte du nombre de patients trans rencontrés dans les 12 derniers mois. Il apparaît que notre population (n=27) a croisé entre 0 et 5 patients trans au cours de l'année précédente (Figure 9 ci-après). Les 5 personnes ayant répondu « zéro » sont des pharmaciens qui ont déjà

eu l'occasion de prendre en charge une personne transgenre, cependant ce n'était pas dans les 12 derniers mois. La majorité d'entre eux ont croisé 1 seul patient dans l'année précédente.

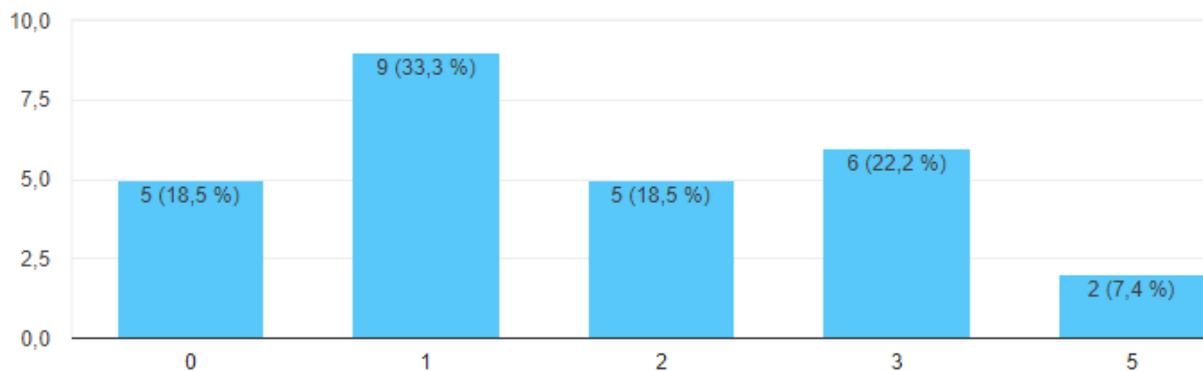


Figure 9 : Nombre de patients trans rencontrés dans les 12 derniers mois (n=27)

La question qui suivait portait sur les prescriptions initiales des TH. Les sondés devaient indiquer quels professionnels de santé avaient rédigé ces ordonnances. Il en ressort que plus de la moitié des répondants n'avaient pas connaissance du médecin concerné (51%), pour le reste, la majorité des prescripteurs étaient des endocrinologues (40,8%).

Une autre question permettait d'aborder le ressenti des participants sur leur compétence en matière de prise en charge à l'officine de ces patients (Figure 10 à suivre).

Il en ressort que la grande majorité d'entre eux ne se sentent pas formés à cette prise en charge. Les 3,6% qui estiment être compétents sont deux pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans et un Eph de sixième année. Ces 3 personnes ont toutes eu l'occasion de rencontrer ce type de prise en charge au cours des 12 derniers mois.

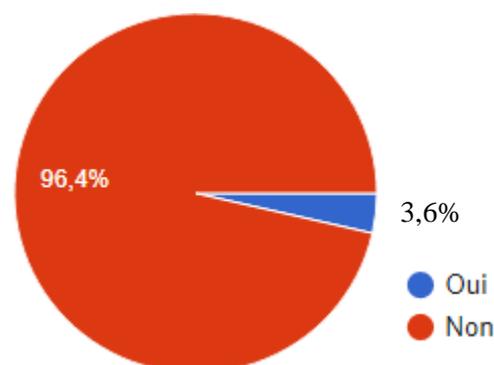


Figure 10 : Ressenti en matière de compétence dans la prise en charge des patients trans (n=84)

La fin du questionnaire portait sur les informations que les pharmaciens et les Eph souhaiteraient recevoir et la manière d'obtenir ces données. 90,5 % des sondés ont notifié leur désir d'être informés sur les médicaments utilisés et leurs conseils associés. Les autres aspects de la prise en charge ne sont pas en reste puisque 78,6% des personnes interrogées attendent des renseignements sur le parcours de soins, 64% sont en demande d'informations sur le parcours administratif et 57% des pharmaciens et Eph ont montré leur intérêt à propos des généralités de la dysphorie de genre.

Concernant la manière dont ils voulaient recevoir ces renseignements, la majorité d'entre eux (65,5%) souhaitait les avoir sur un support papier. La formation en *e-learning* via le DPC (développement professionnel continu) était plébiscitée par plus de la moitié des répondants (53,6%). Enfin, la formation à la prise en charge de l'incongruence de genre au cours du cursus

universitaire était une option considérée comme pertinente pour près d'un tiers des répondants (31%).

De plus, la personne avait la possibilité d'obtenir les résultats de cette enquête en inscrivant son adresse e-mail. Au total 39 personnes sur les n=84 ont laissé leur contact en fin de questionnaire.

### 3.2.4 Discussion

Tout d'abord, les limites de cette enquête doivent être prises en compte. Un biais concernant la diffusion du questionnaire est présent car certaines officines ont probablement reçu plusieurs fois le lien pour y répondre. En effet, la diffusion faite par les intermédiaires (syndicat URPS et directrice des maîtres de stage du Poitou-Charentes) a été effectuée sans connaissance des adresses e-mails préalablement récupérées par téléphone. Le croisement des officines ayant reçu ou non le lien du questionnaire, ou celles l'ayant reçu plusieurs fois, était impossible. Il est probable que la réception de ce lien par différentes sources ait eu un effet bénéfique modéré sur le taux de réponse à l'enquête. Il faut aussi noter que la directrice des maîtres de stage a diffusé l'enquête au-delà de la Vienne. Ce point constitue aussi un biais de diffusion, puisque des officines en dehors de la zone géographique visée ont répondu. Dû à l'absence de recueil systématique des adresses e-mails, ces biais de diffusion ne sont pas quantifiables et nous ne pouvons donc pas conclure sur leur caractère négligeable, modéré ou important.

Le nombre de participants étant plutôt faibles, il est difficile d'extrapoler les résultats à la population tout entière de pharmaciens et d'EPH de la Vienne. Dès lors, nous considérons qu'un biais d'échantillonnage est présent puisque l'échantillon n'est pas représentatif de la population générale étudiée. Nous pouvons évoquer la période particulière de diffusion du questionnaire, à savoir mai-juin 2021. Pour les EPH, cette période était le moment des révisions et des examens du second semestre. Pour les pharmaciens, plusieurs m'ont fait part de leur manque de temps à consacrer à ma requête à cause des nouvelles missions qu'ils assuraient depuis l'arrivée du coronavirus (tests antigéniques, organisation de la vaccination anti-covid19 etc.). Ainsi, la période de diffusion du questionnaire a pu influencer le nombre de réponses recueillies et donc constituer un biais d'échantillonnage.

Parmi les officines contactées par téléphone, certains pharmaciens m'ont fait remarquer qu'il n'y avait pas la possibilité dans quelques questions de répondre « je ne sais pas ». Ainsi, quand les participants ne savaient pas répondre, ils devaient probablement sélectionner des items au hasard. Il aurait été judicieux de rajouter cette option « je ne sais pas » dans 5 questions sur 19. Cet élément peut être considéré comme un biais de formulation modéré.

Concernant la définition de la dysphorie de genre, le fait que la quasi-totalité de notre échantillon réponde correctement à cette question met en évidence que les pharmaciens et les EPH ont une connaissance élémentaire de cette population. Cela montre aussi que la condition des personnes trans est véritablement visible actuellement.

Ensuite, il est intéressant de discuter du rapport entre la connaissance du parcours de soins par les participants et le fait d'avoir été confronté à la prise en charge d'un patient trans. Mon hypothèse était que toutes les personnes ayant répondu connaître le parcours de soins étaient des soignants ayant déjà rencontrés ce type de prise en charge. Le résultat est étonnant car parmi les 10 personnes qui ont répondu connaître le parcours de soins, seule 4 ont déjà eu affaire à ces usagers durant leur exercice : 3 pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans et 1 EPH de sixième année. Les 6 autres répondants ont donc connaissance du parcours de soins trans mais

par un autre moyen que l'expérience à l'officine. Il aurait été intéressant d'ajouter cette question «Si vous connaissez ce parcours de soins, indiquez de quelle manière vous vous êtes informés ? ». Néanmoins, pour ne pas augmenter le temps de réponse et potentiellement perdre en taux de participation, nous avons limité le nombre de questions.

Le faible pourcentage de soignants (11,9%) connaissant le parcours de soins était un résultat attendu au vu de l'absence de formation initiale sur la dysphorie de genre. Cependant, près d'un tiers de l'échantillon a déjà eu l'occasion de rencontrer une personne trans au comptoir. Cette part était sous-estimée par nos prévisions.

Ainsi, nombreux sont les sondés qui estiment avoir des lacunes sur le sujet. Ils ont probablement plus de connaissances que leurs confrères n'ayant jamais pris en charge une personne trans, mais cela met en évidence que l'acquisition de connaissances ne se limite pas à un recueil d'informations par l'expérience.

La question du nombre de patients rencontrés au cours des 12 derniers mois visait initialement à estimer le nombre de patients transgenres en Vienne. Toutefois, les résultats n'étaient pas exploitables en ce sens, car il aurait fallu croiser l'identité des patients rencontrés par les sondés, pour s'assurer qu'un même patient n'avait pas été suivi dans plusieurs officines, ou au sein d'une même officine par plusieurs confrères. Dès lors, le nombre de patients annuels nous sert plutôt à estimer le nombre de pharmaciens ayant suivi récemment des personnes trans.

Concernant la localisation des officines où un patient trans s'était déjà rendu, la quasi-totalité était des villes de plus de 10 000 habitants, ou comprenant entre 2500 et 10 000 habitants. En revanche, nous ne pouvons pas dire que les pharmaciens et EPh en milieu urbain sont les seuls à rencontrer ce type de prise en charge. Sur les 26 personnes ayant déjà suivi une personne trans, un pharmacien exerçait dans une ville de moins de 2500 habitants et il avait suivi 2 patients trans au cours de l'année précédente.

Les questions portant sur l'hormonothérapie et leurs résultats semblent indiquer un manque de connaissance au sein de la population étudiée. Certaines familles de médicaments sont rencontrées dans d'autres indications plus courantes, comme les œstrogènes dans le traitement substitutif de la ménopause, pourtant peu de sondés ont estimé qu'ils connaissaient les conseils associés à leur délivrance. Cette question a, semble-t-il, été mal formulée. Elle invitait les participants à rendre compte de leurs connaissances des médicaments dans le cadre de la dysphorie de genre, mais il fallait comprendre que les conseils étaient aussi retrouvés dans d'autres indications et qu'ils variaient peu malgré la population spécifique (précautions d'emploi, modalité d'utilisation etc.).

De manière générale, l'intérêt de la profession pour la question trans est ressorti au cours de cette étude. En effet, le fait d'avoir 39 personnes sur 84 qui laissent leur adresse e-mail montre que les pharmaciens et les EPh attendent un retour de résultats concrets au questionnaire. Les commentaires positifs sur le choix de ce sujet sur le groupe Facebook® des EPh, mais aussi de certains pharmaciens par téléphone ou par e-mail montrent également que ce type de prise en charge a sollicité de l'intérêt.

Grâce à ce questionnaire, le besoin d'informations des pharmaciens et des EPh de la Vienne a été mis en évidence. En effet, dans le domaine qui concerne le plus la profession, à savoir les médicaments utilisés et les conseils associés, les sondés sont globalement tous demandeurs de renseignements, et ils se sentent responsables de la délivrance des médicaments dans cette indication.

Les résultats montrent que les pharmaciens exerçant depuis plus longtemps et dans des villes plus importantes ont plus de chances de rencontrer ces patients au cours de leur carrière. La formation aux éléments fondamentaux de la prise en charge de la dysphorie de genre grâce à un document récapitulatif ou à des formations via le DPC est un point à envisager au vu des réponses récoltées, surtout dans le contexte du développement de l'activité du CHU de Poitiers. De plus, le fait que des étudiants aient été confrontés à cette prise en charge montre qu'une formation au cours du cursus universitaire serait également bénéfique pour leur futur exercice.

### 3.3 Rôles du pharmacien

Le pharmacien n'est que rarement voire jamais mentionné dans les sources précisant la prise en charge des patients transidentitaires. Il est pourtant certain qu'il est présent à un moment du parcours de soins : celui de la dispensation à l'officine de l'hormonothérapie aux patients, et ce de manière répétée puisque les traitements seront pris à long terme. Le rôle du pharmacien doit donc être précisé dans ce contexte.

L'enquête menée auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne a montré un manque de connaissance dans le domaine transidentitaire, néanmoins leur volonté d'être formé et d'acquérir des compétences dans cette prise en charge est évidente. Pour clôturer ce travail, voici les différents rôles que le pharmacien peut être amené à tenir dans la prise en charge des patients transgenres.

Grâce au maillage officinal, le pharmacien est un des professionnels de santé les plus accessibles sur le territoire. Par sa proximité et sa disponibilité sans rendez-vous, il peut assurer une continuité de soins pendant et en dehors du parcours de transition des personnes transgenres.

Il peut avoir un rôle d'orientation, en incitant ses patients à consulter un praticien qualifié, mais il peut aussi les orienter vers des associations pour que les personnes trans obtiennent une aide sociale, juridique ou un soutien de leurs pairs. L'orientation vers le planning familial peut parfois être pertinent quand la personne possède peu de moyen financier.

Le pharmacien peut être amené à répondre aux questions de patients ou de familles s'interrogeant sur le parcours de soins transgenres. Selon l'agencement de l'officine (manque de distance entre les comptoirs par exemple) et selon la demande formulée, le pharmacien peut proposer de s'entretenir dans l'espace de confidentialité. Cela peut permettre une mise en confiance du patient et une libération de la parole. Le pharmacien est évidemment soumis au respect du secret professionnel ; il doit si besoin soutenir l'entourage sans dévoiler les aspects inhérents à la prise en charge de son patient, ni ses propos personnels (115).

Acteurs de santé publique, les pharmaciens ont non seulement le devoir de faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à eux, mais aussi de contribuer à la stratégie de réduction des risques par la prévention des conduites addictives. Il faudra qu'il adapte ses conseils en fonction de la personne transgenre, sans insister non plus et sans poser de question indiscrete. Par un dialogue sans embarras ni tabou, il faut rappeler les conseils d'hygiène de vie et de prévention, sans jamais faire de leçon de conduite, même face à un comportement à risque (consommation de toxiques, non-observance des traitements, prostitution etc.).

Le soutien à l'arrêt du tabac est un élément important de la prise en charge chez ces patients, pour limiter les facteurs de risques thromboemboliques (surtout chez les femmes trans prenant des œstrogènes) et pour permettre une bonne cicatrisation si la personne envisage des CRS. Le pharmacien pourra aussi discuter de l'intérêt de la prescription de bas de contention avec le médecin traitant si des symptômes d'insuffisance veineuse sont évoqués par le patient (demande spontanée de DAFLON® pour une problématique de jambes lourdes par exemple).

Le pharmacien peut être amené à délivrer des informations élémentaires sur la dysphorie de genre comme le remboursement des traitements si l'ALD est demandée par le médecin traitant, ou rappeler les surveillances nécessaires à la mise en place de l'hormonothérapie. De plus, il peut être pertinent d'informer la personne transidentitaire que la CPAM peut délivrer sur demande un numéro de sécurité sociale provisoire, jusqu'au changement d'état civil. Seule une attestation papier est alors délivrée.

En pratique courante, le pharmacien peut être dérouté par la non concordance du numéro de sécurité sociale et de l'apparence de la personne trans, ou par un prénom sur la carte vitale typiquement affecté au sexe opposé. Dans ce type de situation, le pharmacien devra faire preuve de tact et de bienveillance, en demandant poliment et discrètement le prénom d'usage choisi par la personne trans, ainsi que le genre à utiliser (il/elle ; monsieur/madame). Ces éléments sont de préférence portés au dossier du patient afin de limiter le mégenrage au sein de toute l'équipe de la pharmacie.

Au cours de l'acte de dispensation, le pharmacien doit mettre à disposition les informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Le pharmacien possède un rôle d'expert du médicament, permettant de déceler des interactions médicamenteuses entre l'hormonothérapie et un traitement mis en place pour une affections passagères. Malgré un contrôle compliqué des posologies employées dans le TH (pas de consensus des pratiques de prescription), le pharmacien peut détecter des prescriptions inadaptées au vu des connaissances actuelles (doses d'acétate de cyprotérone sur une longue période et/ou à des doses importantes, pas d'IRM réalisée etc.).

Concernant la dispensation des médicaments injectables, le pharmacien devra délivrer le matériel nécessaire à l'injection s'il n'est pas présent dans le conditionnement, ainsi que les boîtes DASRI indispensables aux bonnes pratiques d'élimination des déchets de soins. Un rappel du mode de conservation des médicaments peut aussi être utile (tout ce qui est injectable ne va pas forcément au réfrigérateur).

Le pharmacien trouve aussi sa place dans la lutte contre l'auto-médication. Des pratiques telles que l'augmentation des doses prescrites, l'usage détourné des voies d'administration, ou un recours à des médicaments hors des circuits officiels (qualité et provenance non vérifiables) sont autant d'exemples où le pharmacien joue un rôle de prévention des risques. Les personnes trans sont parfois dans une telle souffrance qu'elles sont prêtes à tout pour parvenir à un état plus satisfaisant. L'apparence comptant plus que la santé pour certains, le pharmacien devra dispenser des conseils de prévention permettant de sécuriser la dispensation des traitements prescrits.

De manière générale, augmenter les doses sans être suivi par un endocrinologue ou un médecin généraliste compétent dans cette prise en charge, n'accélère pas forcément la transition physique mais augmente plutôt le risque de survenue d'EI (risque de polyglobulie avec l'augmentation des doses de T par exemple). D'ailleurs, les EI survenant au cours des TH peuvent être déclarés sur le portail de pharmacovigilance de l'ANSM par le pharmacien ([signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)).

Le pharmacien devra garder à l'esprit qu'une personne trans peut développer des pathologies spécifiques de son sexe initial, en fonction des organes conservés. Beaucoup de personnes trans ne passent pas par la CRS. Les femmes trans peuvent être atteinte du cancer de la prostate, du cancer du sein et les hommes trans peuvent être à risque de cancer mammaire et de cancer gynécologique.

Le pharmacien d'officine peut aussi être un acteur de la lutte contre la stigmatisation de ces patients. Les actes transphobes ont des conséquences sur la santé mentale des patients mais aussi sur leur capacité à s'ouvrir et à parler de leurs symptômes (évitement des discussions sur des comportements à risque ; pas d'adhésion aux dosages prescrits ; évitement des dépistages etc.).

Un pays fait figure de modèle dans la formation de ses pharmaciens à la situation transgenre : il s'agit du Canada. En effet, l'Association des pharmaciens du Canada met à disposition des ressources sur son site Internet pour aider les professionnels de la pharmacie à fournir des soins de santé plus inclusifs aux personnes de la communauté LGBTQ+. Elle organise également des webinaires de formation et elle a diffusé un guide des médicaments utilisés dans leur pays. Un lexique LGBTQ+ et des affiches ont aussi été proposés pour sensibiliser les professionnels du secteur à la prise en charge des personnes trans (89).

Au total, le pharmacien d'officine est un maillon essentiel du parcours de soins transgenre, étant donné sa proximité, ses compétences d'experts du médicament et ses conseils en prévention des risques. Certes le pharmacien doit s'appropriier cette prise en charge sans véritable guide de bonnes pratiques médicamenteuses, ni formation initiale, mais finalement les médicaments utilisés ne sont pas nouveaux, puisqu'il les dispense dans d'autres indications plus courantes.

## Conclusion

La dysphorie de genre touchant certaines personnes transidentitaires est de plus en plus étudiée par les scientifiques, et ainsi de plus en plus documentée dans la littérature médicale. Pourtant, son étiologie reste encore inconnue et les hypothèses biologiques, génétiques et environnementales formulées peinent à expliquer cette affection. Les données épidémiologiques sont elles aussi difficiles à combiner, à cause de la variété des critères de définition de la population transgenre.

Le parcours de soins trans en France repose sur les recommandations internationales et nationales des comités d'experts dans ce domaine mais il tend vers une individualisation du parcours. En effet, la personne transgenre a aujourd'hui la possibilité d'explorer son identité de genre selon sa volonté et elle n'est plus obligée de réaliser toutes les étapes autrefois préconisées par les équipes pluridisciplinaires. Ceci constitue l'autodétermination du parcours de soins par le patient.

La prise en charge médicamenteuse est un volet du parcours de soins où le pharmacien a toute sa place. En effet, au travers de cette rédaction, les précautions d'emploi et les modalités d'utilisation des différents traitements hormonaux ont été évoqués. En tant qu'expert du médicament, ces données sont à transmettre aux pharmaciens s'intéressant à cette prise en charge.

À l'inverse des médecins disponibles seulement sur rendez-vous, la proximité du pharmacien à l'officine lui permet de constituer un maillon important dans la continuité du parcours de soins. Il pourra avoir un rôle de veille sanitaire et de prévention des risques des EI associés à la prise du traitement hormonal. Par l'analyse des ordonnances prescrites dans le cadre de soins primaires, le pharmacien peut prévenir les interactions médicamenteuses éventuelles avec le traitement hormonal chronique.

Au CHU de Poitiers, la prise en charge toute récente de la dysphorie de genre montre déjà des signes d'augmentations importantes des demandes dans les services dédiés (surtout en endocrinologie, psychiatrie et chirurgie). Ceci montre que cette nouvelle offre de soins répond à une demande des patients transgenres d'être encadrés par une équipe pluridisciplinaire compétente.

Enfin, l'enquête a permis de mettre en lumière les points essentiels à connaître par les pharmaciens d'officine, à savoir les informations concernant les pratiques courantes médicamenteuses, le parcours de soins, la législation et le remboursement.

A l'issue de ce travail, ces renseignements seront combinés prochainement dans un document type à l'intention des équipes officinales et les résultats obtenus grâce au questionnaire seront transmis aux personnes interrogées qui ont laissé leurs adresses e-mails.

Le grand intérêt des professionnels interrogés sur le territoire de la Vienne met en évidence leur volonté de suivre une formation, pourquoi pas à l'avenir organisée avec les équipes spécialisées du CHU de Poitiers.

## Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : anamnèse - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anamn%C3%A8se/3248>
2. Lexique [Internet]. Wiki Trans. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://wikitrans.co/lexique/>
3. Gouvernement du Canada S publics et AC. Lexique sur la diversité sexuelle et de genre - Lexiques et vocabulaires - TERMIUM Plus® - Ressources du Portail linguistique du Canada - Langues - Identité canadienne et société - Culture, histoire et sport - Canada.ca [Internet]. 2009 [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.btb.termiumplus.gc.ca/publications/diversite-diversity-fra.html>
4. WPATH. Standards de Soins pour la santé des personnes transsexuelles, transgenres et de genre non-conforme [Internet]. 2013 sept. Report No.: version 7. Disponible sur: [https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/SOC%20V7\\_French.pdf](https://www.wpath.org/media/cms/Documents/SOC%20v7/SOC%20V7_French.pdf)
5. Masson E. Comorbidité et co-occurrence symptomatique [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/4294/comorbidite-et-co-occurrence-symptomatique>
6. Larousse É. Définitions : dysmorphophobie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dysmorphophobie/27153>
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition). Vol. 5. 2013.
8. Méta-analyse — acadpharm [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/M%C3%A9ta-analyse>
9. Perturbateur endocrinien — acadpharm [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Perturbateur\\_endocrinien](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Perturbateur_endocrinien)
10. Prévalence — acadpharm [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pr%C3%A9valence>
11. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=sex+ratio>
12. Huchet-Eberhardt A. Transsexualité et parentalité : contribution à un état des lieux - Thèse de médecine. Faculté de Médecine de Nice; 2019.
13. Dr Feigerlova E, Dr Phialy L. La Dysphorie De Genre [Internet]. calameo.com. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0000557464ae7003182ea>
14. HAS. Situation actuelle et perspectives d'évolution de la prise en charge médicale du transsexualisme en France [Internet]. 2009 nov. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/rapport\\_transsexualisme.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/rapport_transsexualisme.pdf)

15. Giami A, Nayak L. Controverses dans les prises en charge des situations trans : une ethnographie des conférences médico-scientifiques. *Sci Soc Santé* [Internet]. 3 juill 2019 [cité 14 janv 2021]; Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-02172204>
16. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of Transgender Depends on the “Case” Definition: A Systematic Review. *J Sex Med*. 1 avr 2016;13(4):613-26.
17. Giami A. Identifier et classifier les trans : entre psychiatrie, épidémiologie et associations d’usagers. *Inf Psychiatr*. juin 2011;(87):269-77.
18. Wilson K d’Almeida, Lert F, Berdougou F, Hazera H. Transsexuel (le) s: conditions et style de vie, santé perçue et comportements sexuels. Résultats d’une enquête exploratoire par Internet, 2007. *Epidemiol Infect*. 2005;133:121-5.
19. Gallarda T. Etre soi-même dans l’autre genre : quels enjeux ? *Rev Prat Médecine Générale*. févr 2016;(955).
20. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, et al. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics*. 2012;129(3):418-25.
21. Veale JF, Watson RJ, Peter T, Saewyc EM. Mental Health Disparities Among Canadian Transgender Youth. *J Adolesc Health*. 1 janv 2017;60(1):44-9.
22. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, Crael B, Heylens G, Rubens R, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*. 1 avr 2007;22(3):137-41.
23. Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Zucker KJ. Evidence for a Change in the Sex Ratio of Children Referred for Gender Dysphoria: Data from the Center of Expertise on Gender Dysphoria in Amsterdam (1988–2016). *J Sex Marital Ther*. 3 oct 2018;44(7):713-5.
24. Giami A. Caractéristiques sociodémographiques, identifications de genre, parcours de transition médicopsychologiques et VIH/sida dans la population trans. Premiers résultats d’une enquête menée en France en 2010. :12.
25. Schneider E. Les droits des enfants intersexes et trans’ sont-ils respectés en Europe ? Une perspective. nov 2013;66.
26. Bianchi-Demicheli F, Butty A-V. Le point sur les étiologies biologiques de la transsexualité. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2016 [cité 10 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-510/Le-point-sur-les-etologies-biologiques-de-la-transsexualite>
27. Sexe et différenciation sexuelle [Internet]. CESH / CSHS. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.stresshumain.ca/le-stress/difference-de-sexe-de-genre-et-impact-sur-le-stress/sexe-et-differenciation-sexuelle/>
28. Ciofi P. La différenciation sexuelle du cerveau par les gonadostéroïdes. *Minirevue. Andrologie*. déc 2000;10(4):388-406.
29. Bao A-M, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol*. 1 avr 2011;32(2):214-26.

30. Yokota Y, Kawamura Y, Kameya Y. Callosal Shapes at the Midsagittal Plane: MRI Differences of Normal Males, Normal Females, and GID. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2005;2005:3055-8.
31. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Poll NVD, Koppe JG, Boer K. Prenatal Exposure to Anticonvulsants and Psychosexual Development. *Arch Sex Behav.* 1999;28(1):31-44.
32. Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl.* 2010;33(2):259-69.
33. PCB, carte d'identité | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/pcb-carte-d%E2%80%99identit%C3%A9>
34. Dickerson SM, Cunningham SL, Patisaul HB, Woller MJ, Gore AC. Endocrine Disruption of Brain Sexual Differentiation by Developmental PCB Exposure. *Endocrinology.* 1 févr 2011;152(2):581-94.
35. Ngun TC, Ghahramani N, Sánchez FJ, Bocklandt S, Vilain E. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol.* avr 2011;32(2):227-46.
36. Lentini E, Kasahara M, Arver S, Savic I. Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cereb Cortex N Y N 1991.* oct 2013;23(10):2322-36.
37. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1241-4.
38. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Female Transsexualism. *Biol Psychiatry.* 1 janv 2009;65(1):93-6.
39. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 1 août 2005;30(7):657-64.
40. Lombardo F, Toselli L, Grassetto D, Paoli D, Masciandaro P, Valentini F, et al. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. *J Endocrinol Invest.* 1 sept 2013;36(8):550-7.
41. Bradley SJ, Zucker KJ. Gender Identity Disorder: A Review of the Past 10 YearsG. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 juill 1997;36(7):872-80.
42. Zucker KJ. Gender identity development and issues. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* juill 2004;13(3):551-68.
43. Morel Journal N, Terrier J-E, Courtois F, Droupy S, Gorin-Lazard A. Le transsexualisme. *Prog En Urol.* 1 juill 2013;23(9):718-26.
44. Chiland C. *Changer de sexe : Illusion et réalité.* Odile Jacob. 2005.

45. Marantz S, Coates S. Mothers of boys with gender identity disorder: a comparison of matched controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 1991;30(2):310-5.
46. Garcia D, Gross P, Baeriswyl M, Eckel D, Müller D, Schlatter C, et al. De la transsexualité à la dysphorie de genre. *Forum Méd Suisse*. 7 mai 2014;14(19):382-7.
47. Hérault L. Approche anthropologique de la pratique diagnostique du “ trouble de l’identité de genre ”. *L’Évolution Psychiatr*. 2015;(80):275-85.
48. OMS. Un pas de plus vers l’amélioration de la santé et des droits des personnes transgenres [Internet]. 2019 [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/countries/belarus/news/news/2019/05/moving-one-step-closer-to-better-health-and-rights-for-transgender-people>
49. APA. DSM-5 FAQ [Internet]. 2020 [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/feedback-and-questions/frequently-asked-questions>
50. Organisation mondiale de la Santé O. Troubles de l’identité sexuelle in *Classification statistique Internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème version (CIM-10)*. Masson. Genève; 1993.
51. Ordre nationale des médecins. Article 7 - Non discrimination [Internet]. Code de déontologie médicale mars 14, 2019. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-7-discrimination>
52. Ordre nationale des médecins. Article 70 - Omnivalence du diplôme et limites - Légifrance [Internet]. Code de déontologie médicale 1995. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006680579/1995-09-08](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006680579/1995-09-08)
53. Cannasse S. Les transsexuels ne sont pas des malades mentaux ; entretien avec Thierry Gallarda. *Rev Prat Médecine Générale*. mars 2012;(878).
54. Ordre nationale des médecins. Article 32 - Qualité des soins [Internet]. Code de déontologie médicale mars 14, 2019. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-32-qualite-soins>
55. Ordre nationale des médecins. Article 37-4 - Accompagnement du patient et de son entourage [Internet]. Code de déontologie médicale mars 14, 2019. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-37-4-accompagnement-patient-entourage>
56. Netgen. Réseau de soins pour patients souffrant de dysphorie de genre. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2016 [cité 30 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-531/Reseau-de-soins-pour-patients-souffrant-de-dysphorie-de-genre#anchor-B6>
57. Hérault L. La gestion médicale de la parenté trans en France. *Enfances Fam Génér Rev Interdiscip Sur Fam Contemp* [Internet]. 15 nov 2015 [cité 6 juin 2021];(23). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/efg/396>
58. Préserver sa Fertilité | CECOS [Internet]. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.cecocos.org/?page\\_id=4941](https://www.cecocos.org/?page_id=4941)

59. Projet de loi relatif à la bioéthique [Internet]. Vie publique.fr. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/268659-loi-bioethique-pma>
60. L'impasse de la PMA pour toutes au Parlement. Le Monde.fr [Internet]. 1 juin 2021 [cité 6 juin 2021]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/politique/article/2021/06/01/loi-bioethique-au-parlement-l-impasse-de-la-pma-pour-toutes\\_6082410\\_823448.html](https://www.lemonde.fr/politique/article/2021/06/01/loi-bioethique-au-parlement-l-impasse-de-la-pma-pour-toutes_6082410_823448.html)
61. Projet de loi de bioéthique : ce que contient le texte adopté définitivement par l'Assemblée nationale [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/societe/loi-de-bioethique/projet-de-loi-de-bioethique-ce-que-contient-le-texte-adopte-definitivement-par-lassemblee-nationale\\_4682871.html](https://www.francetvinfo.fr/societe/loi-de-bioethique/projet-de-loi-de-bioethique-ce-que-contient-le-texte-adopte-definitivement-par-lassemblee-nationale_4682871.html)
62. Chiland C, Clouet A-M, Guinot M, Golse B, Jouannet P, Revidi P. Pères d'un nouveau genre et leurs enfants = Fathers of a new gender and their children. *Psychiatr Enfant*. 2013;56(1):97-125.
63. Binder J-P, Desgrandchamps F, Revol M. Phallopoïèse pour transsexualisme. *Rev Prat Médecine Générale*. févr 2016;(955):2.
64. Morel Journal N, Terrier J-E. Hystérectomie - Métaioplastie et autres reconstructions. 2016.
65. Revol M. Transformation génitale homme-femme : Aïdoïopoïèse - EMC - Technique Chirurgicale - chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique. 2014.
66. Hayet Zeggar, Dahan M. Evaluation des conditions de prise en charge médicale et sociale des personnes trans et du transsexualisme [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2011 déc. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/124000209.pdf>
67. Calcul du coût des interventions [Internet]. Chrysalide. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.chrysalide-asso.fr/calcul-du-cout-des-interventions/>
68. Association Chrysalide. L'accueil médical des personnes transidentitaires - Guide pratique à l'usage des professionnels de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://associationespacesantetrans.files.wordpress.com/2019/03/chrysalide-guide5.pdf>
69. La Fondation [Internet]. Fondation Le Refuge. 2017 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.le-refuge.org/fondation>
70. Ressources [Internet]. Fondation Le Refuge. 2018 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.le-refuge.org/fondation/ressources>
71. DGS\_Anne.M, DGS\_Anne.M. Associations d'usagers du système de santé agréées [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/partenaires/associations-d-usagers-du-systeme-de-sante-agreees>
72. FTI. Lettre ouverte des associations trans à Nicolas Morel-Journal, président de la SoFECT et de la FPATH – Fédération Trans et Intersexes [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.fedetransinter.org/index.php/2020/12/03/lettre-ouverte-des-associations-trans-a-nicolas-morel-journal-president-de-la-sofect-et-de-la-fpath/>

73. CNCDH. Avis sur l'identité de genre et sur le changement de la mention de sexe à l'état civil [Internet]. juin 27, 2013. Disponible sur: [https://www.cncdh.fr/sites/default/files/avis\\_cncdh\\_identite\\_de\\_genre\\_27\\_juin\\_2013\\_1.pdf](https://www.cncdh.fr/sites/default/files/avis_cncdh_identite_de_genre_27_juin_2013_1.pdf)
74. LOI n° 2016-1547 du 18 novembre 2016 de modernisation de la justice du XXIe siècle. 2016-1547 nov 18, 2016.
75. Toubon J. Décision cadre du Défenseur des droits 2020-136 [Internet]. Défenseur des droits - République française; 2020 juin. Disponible sur: [https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/decision\\_cadre\\_ndeg2020-136\\_1.pdf](https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/decision_cadre_ndeg2020-136_1.pdf)
76. Cour d'appel de Montpellier, 15 mars 2017, 16/02691 [Internet]. 2017 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000034909461?isSuggest=true>
77. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3)
78. Article R5123-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006915037](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915037)
79. Article R163-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042270657](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270657)
80. Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre M-P. Les prescriptions médicamenteuses hors AMM en France. Une clarification est indispensable [Internet]. Académie nationale de pharmacie et Académie nationale de médecine; 2018 nov. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_Hors\\_AMM\\_pour\\_ANM\\_V\\_2018.12.03.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Hors_AMM_pour_ANM_V_2018.12.03.pdf)
81. Article L162-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006741332?tab\\_selection=code&searchField=ALL&query=L162-2&page=1&init=true&nomCode=CKHyIA%3D%3D&](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006741332?tab_selection=code&searchField=ALL&query=L162-2&page=1&init=true&nomCode=CKHyIA%3D%3D&)
82. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/)
83. Article R322-6 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://circulaire.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000020044298/2008-12-31](https://circulaire.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020044298/2008-12-31)
84. Article L162-1-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041396891/2020-04-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041396891/2020-04-01)

85. Accord préalable de la Sécurité sociale (Assurance maladie) [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F168>
86. Article R332-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028969446/2014-05-24](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028969446/2014-05-24)
87. Section 2 : Soins dispensés hors de France. (Articles R332-2 à R332-6) - Légifrance [Internet]. code la sécurité sociale. Sect. 2. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000028969441/2014-05-24/>
88. Johnson N, Chabbert-Buffet N. Hormonothérapie féminisante chez les femmes transgenres. *Presse Médicale Form.* 1 déc 2020;1(6):597-603.
89. Association des pharmaciens du Canada. Guide des médicaments dans la population LGBT2SQ à l'intention des pharmaciens [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/function/utilities/pdf-server.cfm?%20lang=fr&thefile=/cpha-on-the-issues/SmashingStigma\\_medguide\\_FR.pdf](https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/function/utilities/pdf-server.cfm?%20lang=fr&thefile=/cpha-on-the-issues/SmashingStigma_medguide_FR.pdf)
90. Bourns DA. Guidelines for Gender-Affirming Primary Care with Trans and Non-Binary Patients. *Shelbourne HEALTH*; p. 134.
91. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/>
92. 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.
93. Corman V, Legros J-J. Le traitement hormonal des patients transsexuels et ses conséquences métaboliques. *Wwwem-Premiumcomdatarevues0003426600680004258* [Internet]. 27 mars 2008 [cité 30 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources.univ-poitiers.fr/article/131030/resultatrecherche/32>
94. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
95. 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 - ANSM [Internet]. [cité 26 juin 2021]. 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>
96. Toorians AWFT, Thomassen MCLGD, Zweegman S, Magdeleyns EJP, Tans G, Gooren LJG, et al. Venous Thrombosis and Changes of Hemostatic Variables during Cross-Sex Hormone Treatment in Transsexual People. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2003;88(12):5723-9.
97. PSA et spironolactone [Internet]. 2020 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/psa-et-spironolactone>

98. Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G, Trombetta C. An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology*. mars 2016;4(2):245-50.
99. Kjørulff TM, Ersbøll AK, Green A, Emneus M, Brasso K, Iversen P, et al. Finasteride Use and Risk of Male Breast Cancer: A Case-Control Study Using Individual-Level Registry Data from Denmark, Finland, and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2019;28(5):980-6.
100. Ganzer CA, Jacobs AR. Emotional Consequences of Finasteride: Fool's Gold. *Am J Mens Health*. janv 2018;12(1):90-5.
101. Neyman A, Fuqua JS, Eugster EA. Bicalutamide as an Androgen Blocker With Secondary Effect of Promoting Feminization in Male-to-Female Transgender Adolescents. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. avr 2019;64(4):544-6.
102. Canada S. Bulletin canadien des effets indésirables, Volume 22 - numéro 4 - octobre 2012 [Internet]. 2012 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/infovigilance-produits-sante/bulletin-canadien-effets-indesirables-volume-22-numero-4-octobre-2012.html>
103. l'Urologie M de. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2018 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.urologie-sante.fr/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
104. Estrogènes [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/estrogenes-progestatifs-estrogenes/>
105. Tomlins L. Prescribing for transgender patients. [cité 29 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/prescribing-for-transgender-patients>
106. Khan J, Schmidt RL, Spittal MJ, Goldstein Z, Smock KJ, Greene DN. Venous Thrombotic Risk in Transgender Women Undergoing Estrogen Therapy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Chem*. 1 janv 2019;65(1):57-66.
107. Dossier thématique - Recommandations d'utilisation de Lutényl, - ANSM [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>
108. Androgènes – Effets [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-sexuelles-steroidiennes/androgenes-effets/>
109. ANDROTARDYL 250 mg/1 ml sol inj intramusculaire [Internet]. VIDAL. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androtardyl-250-mg-1-ml-sol-inj-intramusculaire-1073.html>
110. NEBIDO 1000 mg/4 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nebido-1000-mg-4-ml-sol-inj-68105.html>
111. ANDROGEL 16,2 mg/g gel [Internet]. VIDAL. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androgel-16-2-mg-g-gel-171633.html>

112. Aykan DA, Aykan AÇ. The interaction of drugs to treat cardiovascular diseases and testosterone therapy, their effects and characteristics. *J MENS Health*. 2021;17(2):25-31.
113. Blok CJM de, Wiepjes CM, Nota NM, Engelen K van, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 14 mai 2019;365:11652.
114. Brémont-Weil C. Dysphorie de genre : la place de l'endocrinologue. *Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr*. sept 2017;XXI(7):140.
115. Ordre nationale des pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens [Internet]. calameo.com. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0024493953009f087bf17>
116. Sweileh WM. Bibliometric analysis of peer-reviewed literature in transgender health (1900 – 2017). *BMC Int Health Hum Rights*. 21 mars 2018;18(1):16.
117. Données départementales - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2/Carte-departementale-Section-D/Donnees-departementales#>

## Annexes

### **Annexe 1 : Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie nationale de Médecine (80)**

Il existe dans le domaine des prescriptions hors AMM justifiées un besoin de régulation, de sécurisation, d'harmonisation et de prise en charge par l'AM.

#### **Les Académies nationales de médecine et de Pharmacie considérant :**

- 1) qu'une AMM, octroyée un jour donné, est administrativement difficile à faire évoluer au même rythme que les données médicales et scientifiques produites en permanence ;
- 2) que même si, par principe, toute prescription de médicaments doit se faire dans le cadre de l'AMM, il apparaît que beaucoup de situations cliniques sont encore dépourvues de moyens thérapeutiques médicamenteux labellisés par une AMM. Que le système des RTU est complexe et ne permet pas de couvrir la problématique mentionnée ci-dessus ;
- 3) qu'il est juridiquement attendu du prescripteur qu'il prescrive à son patient le traitement le plus approprié à son état et que de ce fait, en l'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM, dès lors qu'un médicament possède un effet bénéfique scientifiquement établi dans une indication spécifique, le prescripteur est en droit - et a même le devoir - de le lui prescrire ;
- 4) qu'il est contraire à une bonne prise en charge des patients de stigmatiser toutes les prescriptions hors AMM et qu'il y a lieu de distinguer les situations de prescriptions hors AMM injustifiées et inacceptables parce que sans nécessité et dangereuses, des situations où une prescription hors AMM est utile dans l'intérêt du patient ;
- 5) que la grande majorité des prescriptions de médicaments hors AMM injustifiées ne sont pas identifiables comme telles par l'Assurance Maladie qui les prend indûment en charge.

#### **Considérant en outre :**

- 6) qu'une prescription hors AMM peut parfois constituer une prise en charge rationnelle et pertinente lorsque, sans alternative thérapeutique, elle est justifiée par des données scientifiques robustes et validées ou par un usage médical établi ;
- 7) que certaines prescriptions hors AMM sont susceptibles de contribuer au développement du progrès thérapeutique à l'échelle collective en fournissant des éléments utiles et favorables à une demande ultérieure d'AMM ou d'extension d'AMM.

#### **Considérant enfin:**

- 8) que certains médicaments de même composition peuvent avoir des indications non superposables ou différentes, les octrois étant accordés au fil du temps et au coup par coup par les autorités de santé ;
- 9) qu'il existe une contradiction entre l'obligation de prescrire le médicament approprié jugé indispensable au regard des données acquises de la science et le fait que si la prescription de ce médicament est mentionnée hors AMM, il ne sera pas pris en charge, incitant le prescripteur à ne pas inscrire la mention " hors AMM " sur l'ordonnance ;

- 10) que le prescripteur est souvent isolé, face au cas particulier de son patient et aux données de la littérature, pour prendre la décision de prescrire hors AMM ;
- 11) qu'une prescription hors AMM dite justifiée ne devrait toutefois être mise en œuvre que dans un cadre maîtrisé. Médicalement et scientifiquement étayée, connue des autorités de santé et acceptée par elles, une prescription hors AMM doit constituer le dernier recours ou la seule possibilité thérapeutique. Une prescription hors AMM doit rester l'exception.

**Les Académies nationales de médecine et de pharmacie recommandent que :**

- 1) la prescription dans le cadre de l'AMM reste la règle mais que les pouvoirs publics ne considèrent pas systématiquement le domaine des prescriptions hors AMM comme un ensemble de situations où la seule réponse est l'interdiction ou le frein, mais adoptent suivant les cas une attitude discriminante ;
- 2) les pouvoirs publics se donnent davantage de moyens pour identifier les prescriptions hors AMM injustifiées. Une première étape pourrait permettre de se focaliser sur les médicaments à risques, très largement prescrits et/ou coûteux (à partir d'un certain seuil) ;
- 3) dans le domaine des maladies rares, le circuit de remboursement des médicaments utilisés hors AMM, actuellement pris en charge par un fond de solidarité, soit rationalisé et simplifié ;
- 4) les industriels soient fortement incités par les autorités de santé à demander une AMM (ou une extension d'AMM ou des modifications de leurs libellés d'AMM), dès lors qu'il existe des données robustes sur des médicaments déjà recommandés ou en cas d'usage médical bien établi reconnu par les sociétés savantes ;
- 5) soit favorisée, dans le cadre d'une entrée par pathologie et non par produit, une harmonisation des libellés d'AMM nationale des médicaments de même composition dont les octrois au coup par coup au fil du temps par les autorités de santé ont abouti à des différences médicalement injustifiées et que soient initiées au niveau communautaire des démarches d'harmonisation par les autorités européennes ;
- 6) dans le cadre de leur formation et de leur exercice professionnel, prescripteurs et pharmaciens dispensateurs soient régulièrement sensibilisés, grâce à des exemples concrets, aux problèmes posés par la prescription et la dispensation médicamenteuses hors AMM y compris dans ses conséquences économiques et médico-légales ;
- 7) soient produites à destination des prescripteurs et des dispensateurs des mises à jour à type de synthèses actualisées d'informations scientifiques sur les médicaments, en complément de l'information statique que représente le libellé de l'AMM et que soient particulièrement sollicitées les instances de la Pharmacovigilance, les Sociétés savantes et les Comités hospitaliers du médicament ;
- 8) soit créé par les pouvoirs publics un Comité permanent d'experts. Ce Comité :
  - examinerait et traiterait de certaines prescriptions hors AMM, permettant ainsi une meilleure adéquation des pratiques aux données actualisées de la science ;
  - émettrait des avis fondés sur le caractère indispensable à la prise en charge médicamenteuse des pathologies concernées, en particulier en l'absence

d'alternative disposant d'une AMM ou dans le cas de médicaments se révélant supérieurs à des produits anciens disposant d'une AMM, et sur les données scientifiques disponibles. Ces données incluraient celles colligées par les industriels, les informations émanant des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, les prises de position des Sociétés savantes et des Centres de référence, en lien avec l'expression des souhaits des patients en termes de prise de risques médicamenteux ;

- serait rattaché au Ministère chargé de la santé ou à la HAS ; ce comité auquel l'ANSM participerait et auquel les Académies de médecine et de Pharmacie seraient prêtes à contribuer, pourrait être saisi par le Ministère chargé de la santé, la HAS, l'AM, l'ANSM, l'INCa, les Sociétés savantes, les Centres de référence et les Associations de patients.

- 9) les prescriptions hors AMM, identifiées comme pertinentes par ce Comité, fassent l'objet d'un recueil de données et d'une surveillance spécifique et soient prises en charge par l'AM.

\* \* \*

\*

## Annexe 2 : Lettre ouverte des associations trans au président de la SoFECT et de la FPATH (72)



### Lettre ouverte des associations trans à Nicolas Morel-Journel, président de la SoFECT et de la FPATH

Le 3 décembre 2020

Le 19 novembre 2020, la FPATH (French Professional Association for Transgender Health) a été créée, déclarant s'inscrire dans les standards internationaux de prise en charge des personnes trans (WPATH-EPATH). Dans sa déclaration d'intention, cette nouvelle structure semble enfin écouter ce que demandent les associations trans depuis des années (la dépathologisation des parcours et l'inclusion des personnes concernées), confirmant ainsi la justesse de nos positions.

*« Un changement de nom ne change pas celles et ceux qui le portent. »*

La SoFECT, Société Française d'Études et de prise en Charge de la Transidentité, rassemblant des professionnels de santé prenant en charge des personnes trans, doit être dissoute, répondant là encore à une revendication des associations trans.

Mais nous, associations de personnes trans, savons qu'un **changement de nom ne change pas celles et ceux qui le portent.**

À l'occasion de ce baptême, le 19 novembre, veille du jour de commémoration des personnes victimes de transphobie, **la SoFECT-FPATH essaie de faire croire que tout a changé, qu'un nouveau sigle effacera des années de maltraitance**, de psychiatrisation systématique, d'examens gynécologiques intrusifs et inutiles, de pathologisation et d'infantilisation des personnes trans.

**Les membres de la SoFECT ont, pendant des années, imposé des protocoles inhumains aux personnes trans**, sélectionnées sur des critères sexistes, homophobes, grossophobes, putophobes, sérophobes, classistes et âgistes. Ils et elles ont été **dénoncé·e·s à maintes reprises par les associations trans françaises et internationales**, mais sont accueilli·e·s à bras ouverts à la nouvelle SoFECT-FPATH.

La volonté affichée de cette nouvelle structure de **dépsychiatriser la transidentité** nous apparaît par ailleurs en contradiction avec sa revendication de reprendre les standards de la WPATH, puisque cette dernière préconise encore le recours à un diagnostic de dysphorie de genre pour les hormonothérapies. Elle est aussi en contradiction avec **la présence massive de psychiatres au bureau de la nouvelle association** (3 postes sur 7).

Dans leur déclaration d'intention, les dirigeants de la SoFECT-FPATH disent vouloir **intégrer les associations et les personnes concernées**.

Mais que penser de ce souhait quand le conseil d'administration ne réserve **que 3 places aux associations sur 34 ? Les associations trans n'ont pas été associées à la construction de la FPATH**, alors qu'elles accompagnent chaque jour des personnes trans, premières concernées et premières actrices de leur propre santé, et font entendre leurs voix en défendant leurs intérêts.

La voix des associations serait ainsi moins forte que celles de quatre personnes trans - et de deux parents - qui ne représenteront que leurs parcours et situations particulières et dont les conditions d'indépendance vis-à-vis de la SoFECT-FPATH ne sont pas garanties. Surtout, que penser de cette opposition entre associations et personnes individuelles, sinon comme d'une volonté de diviser la parole des personnes trans ?

**Cependant, dans un souci d'amélioration de la l'accompagnement des personnes trans, nous proposons d'ouvrir le dialogue et donnons le cadre dans lequel nous pourrions envisager une collaboration avec ces équipes.**

*« Dans un souci d'amélioration de la l'accompagnement des personnes trans, nous proposons d'ouvrir le dialogue »*

- Nous exigeons que, si une association devait être constituée, **la moitié des postes du conseil d'administration et du bureau soit réservée aux associations représentatives des personnes trans**, car la parole des personnes concernées doit, enfin, et conformément aux recommandations de la HAS, être écoutée et mise au centre des pratiques médicales. Les associations trans doivent aussi pouvoir se désolidariser de tout projet ou déclaration signée par cette entité.
- Nous exigeons que l'objectif principal de toute collaboration soit **la fin effective et immédiate de toute psychiatrisation, directe ou indirecte des parcours de transition**, ainsi que leur **dépathologisation intégrale tout en assurant le maintien de la prise en charge à 100% des parcours transidentitaires**. Seule l'autodétermination des personnes trans peut fonder une transition médicale.

- Nous exigeons que tous les professionnels de santé rejoignant cette collaboration signent **une charte de bonne conduite impliquant le respect de l'autodétermination et de l'auto-identification des personnes trans** (prénoms, pronoms...), la reconnaissance de la diversité des parcours, le partage de la décision médicale, le respect du secret médical et la diffusion des connaissances sur le domaine pour développer la prise en charge des personnes trans en parcours libre. Les membres de cette entente doivent se donner les moyens d'assurer le respect de cette charte.
- Nous exigeons **que la FPATH reconnaisse publiquement que les équipes de la SoFECT ont eu des pratiques inacceptables** et qu'elle les dénonce et écarte les professionnels de santé qui les perpétuent.
- Nous exigeons que **tout·e praticien·ne maltraitant·e soit immédiatement dénoncé·e et écarté·e**.
- Nous demandons qu'un **guide des bonnes pratiques** soit rédigé avec les associations et diffusé largement aux professionnel·le·s de santé.

*« Toutes les décisions médicales concernant les personnes trans soient prises avec les personnes concernées. »*

- Nous exigeons que **toutes les décisions médicales concernant les personnes trans soient prises avec les personnes concernées**. Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires, réunissant psychiatres, endocrinologues et chirurgiens évaluant l'éligibilité des demandes de prise en charge, doivent systématiquement être ouvertes aux personnes concernées et à leurs associations.
- Nous exigeons que tous les **projets visant à construire l'offre de soins**, et tous les projets de recherche médicale sur des personnes trans, soient au préalable **discutés avec les associations** représentatives de personnes trans, et le cas échéant construits en collaboration avec elles, dûment intégrées dans les comités de pilotage et financées pour leur travail de conseil.
- Nous exigeons **la dénonciation de tous les protocoles de la SoFECT-FPATH** qui se revendiquent comme "officiels" et imposent un parcours unique et linéaire, pathologisant et psychiatrisant, aux mains seules des professionnel·le·s de santé.
- Nous **refusons** que toute équipe de professionnel·le·s de santé, constituée dans le cadre hospitalier ou dans tout autre cadre, se déclare – ou laisse entendre qu'elles puissent être – "équipe officielle".
- Nous exigeons **la suppression de tout délai ou étape imposés** dans les parcours de transition.
- Nous exigeons, de facto, le respect des droits en vigueur : libre choix du médecin, sanction des refus de soins...

Ces préalables, qui sont à prendre **dans leur ensemble**, nous semblent indispensables avant tout dialogue au vu du passé de la SoFECT-FPATH.

**Nous encourageons l'ensemble des associations ayant les intérêts des personnes trans à cœur à soutenir ces exigences, et de ne pas rejoindre ce qui s'apparente en l'état à une tentative de division au sein des mouvements de lutte trans.** Un conseil d'administration composé de si peu d'associations et de particuliers **sans garantie d'indépendance** et sans réel poids face aux corps médical **ne saurait être représentatif des personnes trans** et ne servirait que de caution à la FPATH.

Malheureusement, nous craignons que les déclarations d'intentions, tout comme le changement de nom, ne soient qu'**une nouvelle manœuvre destinée à redorer une image ternie par les années de mauvaises pratiques** et, qu'au final, rien ne change. Il ne nous restera alors qu'à remplacer sur nos banderoles le nom de SoFECT par celui de FPATH et à regretter que, dans notre pays, des professionnels de santé continuent à s'organiser contre une prise en charge humaine et respectueuse de la transidentité.

*« Nous appelons de nos vœux la construction d'un véritable réseau de santé en France, respectueux des personnes trans. »*

**Nous appelons de nos vœux la construction d'un véritable réseau de santé en France, respectueux des personnes trans** et ouvert à tout·e·s professionnel·le·s de santé ou personne intervenant dans la prise en charge des transidentités.

Nous invitons toutes les associations trans, mais aussi les associations LGBTI+ et féministes, et celles qui, chaque jour, œuvrent à leurs côtés à se joindre à nous, à signer et à diffuser cette lettre ouverte.

### **LES ASSOCIATIONS SIGNATAIRES**

- Acceptess-T
- C'est pas mon genre!
- Chrysalide
- Espace Santé Trans
- Fédération Trans et Intersexe
- Ouest Trans
- OUTrans
- Rita
- T-Time
- TRANS INTER action
- FRISSE
- AIDES
- ENIPSE
- SOS homophobie
- Marseille Féministe
- ExisTransInter
- WikiTrans
- Alternatif World
- Transféministe France

**Annexe 3 : Attestation d'information annuelle sur le risque de méningiome avec l'acétate de cyprotérone (95)**

**Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome**

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyprotérone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

**Attestation d'information**

*Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases*

**Nous confirmons avoir discuté des points suivants :**

- Ce médicament est prescrit :
  - dans les indications de son AMM
  - hors AMM
- Ce médicament est **contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**. Une imagerie du cerveau par **IRM en début de traitement** est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone **au delà de 6 mois**, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le **risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement**.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué **annuellement** en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, **une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM**, puis **tous les deux ans** si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté **définitivement** et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

Nom du patient :

Date

Signature

**L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).**

## Annexe 4 : Attestation d'information annuelle sur le risque de méningiome avec LUTENYL®, LUTERAN® et leurs génériques (107)



### ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 3,75 ou 5 mg ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ou 10 mg (LUTENYL, LUTERAN ET LEURS GÉNÉRIQUES) ET RISQUE DE MÉNINGIOME

Attestation annuelle d'information à remplir et signer par le médecin et la patiente pour tout traitement d'une durée supérieure à un an

La prise d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone est associée à une augmentation importante du risque de méningiome (tumeur généralement non cancéreuse des membranes entourant le cerveau, les méninges). Le risque est très faible quand le médicament est pris pendant moins d'un an. Au contraire, au-delà d'un an d'utilisation, le risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente.

L'objectif de cette attestation est de garantir l'information des patientes par leur médecin sur :

- ◆ le risque de méningiome lié à la prise du traitement,
- ◆ les mesures permettant de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement, et de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
- ◆ la conduite à tenir en cas de diagnostic d'un méningiome.

#### CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN ET PAR LA PATIENTE ET/OU SON REPRÉSENTANT\*

*Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases*

Nous confirmons que les points suivants ont été discutés:

##### Informations sur le risque de méningiome:

- ◆ Le risque de développer un méningiome est **multiplié par 12 à partir de 5 ans d'utilisation d'acétate de nomégestrol** (Lutényl et génériques). Il est **multiplié par 7 à partir de 3,5 ans d'utilisation pour l'acétate de chlormadinone** (Lutéran et génériques).
- ◆ Les symptômes cliniques pouvant évoquer un méningiome sont notamment : des maux de tête, des troubles de la vision, du langage, de l'audition ou bien des convulsions. En cas de doute, il est nécessaire de consulter son médecin traitant.

##### Avant de prendre le médicament:

- ◆ Ces médicaments sont **contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**.
- ◆ Il n'est **pas nécessaire de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement**, sauf en cas de facteur de risque de méningiome (radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2). Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

##### Suivi au cours du traitement :

- ◆ L'intérêt du traitement doit être **réévalué au moins une fois par an en consultation**. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée du traitement, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- ◆ Si le traitement est poursuivi au-delà d'un an, une IRM cérébrale devra être réalisée à la fin de la première année de traitement puis au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement sera maintenu.
- ◆ En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.

##### Important:

- ◆ Cette attestation confirme que la patiente a reçu une information de la part de son médecin mais ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité.

Nom du médecin:	Date:	Signature et tampon du médecin:
.....	.....	.....
Nom de la patiente:	Date:	Signature:
.....	.....	.....
Nom du représentant*:	Date:	Signature:
.....	.....	.....

\*Pour les patientes mineures, signature obligatoire d'un titulaire de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures, protégées par la loi, signature obligatoire du représentant légal.

L'original de ce document, daté et signé, doit être conservé avec le dossier médical de la patiente. Une copie est remise à la patiente qui doit la présenter impérativement au pharmacien pour chaque délivrance du médicament lorsque l'antériorité du traitement est supérieure à un an. La durée de validité de cette attestation est de un an. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessite une nouvelle attestation d'information (formulaire annuel).

Cette attestation est diffusée par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'acétate de nomégestrol 3,75 ou 5 mg et d'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, sous l'autorité de l'ANSM.

## Annexe 5 : Fiche d'information à destination des patients sous LUTENYL®, LUTERAN® et leurs génériques (107)

# LUTÉNYL, LUTÉLAN ET LEURS GÉNÉRIQUES

[acétate de noméggestrol 3,75 ou 5 mg et acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg]

Votre médecin vous a prescrit de l'acétate de noméggestrol (Lutényl ou génériques) ou de l'acétate de chlormadinone (Lutéran ou génériques).

► Ce document présente les informations importantes à connaître sur ces médicaments et le suivi qui sera mis en place selon votre situation individuelle.

### Acétate de noméggestrol ou acétate de chlormadinone et méningiome : ce qu'il faut savoir

Comme tous les médicaments, l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone peuvent provoquer des effets indésirables. **La prise de ces médicaments est associée à une augmentation importante du risque de méningiome.** Ce risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible, au-delà, ce risque est multiplié par :

- 12 à partir de 5 ans de traitement par acétate de noméggestrol (Lutényl et génériques)
- 7 à partir de 3,5 ans de traitement par acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)<sup>[1]</sup>

**Qu'est-ce qu'un méningiome ?** Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau: les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Dans l'immense majorité des cas, ces tumeurs ne sont pas cancéreuses mais sont susceptibles d'être à l'origine de troubles graves et nécessiter alors une intervention chirurgicale lourde et à risque.

Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

### Le point sur votre suivi médical selon votre situation

Malgré le risque de méningiome, ces médicaments peuvent être utiles en dernier recours pour prendre en charge certaines maladies gynécologiques invalidantes comme l'endométriose, les règles très abondantes, irrégulières et prolongées, qu'elles soient ou non en lien avec un fibrome.

► **Après en avoir discuté avec vous, votre médecin a considéré que dans votre cas le bénéfice attendu par la prise de ce traitement était supérieur au risque : c'est pourquoi il vous le prescrit.**

**À savoir :** Au-delà d'un an de traitement, votre médecin doit vous remettre chaque année une attestation d'information à compléter et signer ensemble. Vous devrez systématiquement présenter cette attestation annuelle à la pharmacie pour obtenir votre médicament.

Quelle que soit l'ancienneté de votre traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

Date de début de votre traitement :

.....

Afin de prévenir le risque et de détecter le plus tôt possible tout développement de méningiome, un suivi par imagerie cérébrale est nécessaire au-delà d'un an de traitement. Cette technique permet de dépister des méningiomes, y compris s'ils sont de petite taille (IRM = imagerie à résonance magnétique).

[1] <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-les-rapports-des-etudes-epidemiologiques-sont-disponibles>

### Que faire si vous êtes actuellement traitée ?

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé :

- à tout moment pendant le traitement en cas de symptômes évocateurs de méningiome (voir ci-dessous) ;
- si vous êtes traitée depuis plus d'un an et que votre traitement nécessite d'être poursuivi.

Si vous êtes traitée depuis moins d'un an et que vous ne ressentez pas de symptômes évocateurs de méningiome, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que faire si vous débutez un traitement ?

Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf si vous avez un **facteur de risque de méningiome**. Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

**Facteurs de risque de méningiome :** radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2.

### Que faire si vous avez été traitée par le passé avec un de ces médicaments ?

Parlez-en à votre médecin à l'occasion d'une prochaine consultation de gynécologie. En cas de symptômes évocateurs de méningiome, une IRM cérébrale devra être pratiquée, même à distance de l'arrêt du traitement.

En l'absence de symptômes évocateurs, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que se passe-t-il si votre IRM révèle la présence d'un méningiome ?

**Votre traitement sera définitivement arrêté et un avis neuro-chirurgical sera requis.** La prise d'acétate de nomégestrol, chlormadinone ou cyprotérone ne sera plus jamais possible.

### Que se passe-t-il si votre IRM ne révèle rien de particulier ?

Vous pourrez poursuivre votre traitement, après discussion avec votre médecin. Dans ce cas, il vous prescrira une **IRM 5 ans après la première, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu**. Chaque année, il vous remettra également une **attestation d'information que chacun de vous signera** ; elle vous sera indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

**À savoir :** Si votre traitement assurait votre contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, vous devez penser à utiliser une méthode contraceptive efficace.

**Dans tous les cas, restez attentive aux signes ou symptômes évoquant un méningiome.**

### Méningiomes : quels symptômes doivent vous alerter ?

Les symptômes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome, les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive). En cas de survenue d'un de ces symptômes en cours de traitement, contactez votre médecin.



➔ Pour déclarer tout effet indésirable :  
[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

➔ Pour vous informer sur ces médicaments :  
[www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

## **Annexe 6 : Enquête pharmaciens et étudiants en pharmacie : prise en charge de la dysphorie de genre en Vienne**

Cher confrère et chère consœur, dans le cadre de ma thèse pour le diplôme de Docteur en pharmacie, je sollicite votre aide sous forme d'un questionnaire rapide (5 min) portant sur la prise en charge de la dysphorie de genre à l'officine.

Cette enquête me permettra d'établir une étude statistique sur l'état des connaissances actuelles des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne, notamment grâce à votre expérience sur cette prise en charge.

Plusieurs pharmaciens et étudiants différents par officine peuvent répondre à cette enquête ; les données recueillies sont anonymes, naturellement.

Merci d'avance pour le temps précieux que vous m'accorderez.

Charlotte Jaulin

UFR Médecine-Pharmacie de Poitiers

Thèse encadrée par le Professeur Sandrine Marchand, Pharmacocinétique et le Docteur Marie Flamen d'Assigny, PH médecin endocrinologue au CHU de Poitiers

### **\* questions obligatoires**

Etes-vous : \*

- une femme
- un homme
- ne se prononce pas

A quelle catégorie appartenez-vous ? \*

- étudiant en pharmacie
- pharmacien exerçant depuis moins de 10 ans
- pharmacien exerçant depuis plus de 10 ans

A quelle tranche d'âge appartenez-vous ? \*

- 18 - 30 ans
- 30 - 45 ans
- 45 - 60 ans
- 60 ans et plus

Si vous êtes étudiant en pharmacie, à quelle promotion appartenez-vous ?

- PH2
- PH3
- PH4
- PH5
- PH6

Quelle est la localisation de votre officine ? \*

- ville de moins de 2 500 habitants
- ville entre 2 500 et 10 000 habitants
- ville de plus de 10 000 habitants

Définition : la dysphorie du genre résulte d'une inadéquation entre le genre ressenti par l'individu et le genre qui lui a été assigné à la naissance, provoquant une souffrance psychique. \*

- Vrai
- Faux

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

- Oui
- Non

D'après les recommandations nationales, le traitement hormonal féminisant ou masculinisant doit être initié par : (une ou plusieurs réponses possibles) \*

- un médecin généraliste après concertation pluridisciplinaire
- un psychiatre après concertation pluridisciplinaire
- un endocrinologue après concertation pluridisciplinaire

Parmi ces médicaments, lesquels ont une AMM dans l'indication dysphorie de genre ? (une ou plusieurs réponses possibles) \*

- Androcur (acétate de cyprotérone)
- Androtardyl (testostérone énanthate)
- Décapeptyl (triptoréline)
- Lutéran (chlormadinone)
- Aucun d'entre eux

Connaissez-vous les conseils associés à la délivrance officinale de ces médicaments ? (une ou plusieurs réponses possibles) \*

- Analogues de la Gn-RH
- Anti-androgènes (stéroïdiens et non-stéroïdiens)
- Progestatifs de synthèse
- Androgène
- Estrogènes
- Aucun d'entre eux

L'hormonothérapie dans cette indication est prescrite hors AMM. Son remboursement est alors conditionné par : (une ou plusieurs réponses possibles) \*

- des accords de soins de la caisse régionale d'Assurance maladie dont dépend le patient
- l'ALD dont le médecin traitant peut faire la demande
- l'absence de la mention "hors AMM" sur l'ordonnance, car elle entraîne le non-remboursement des médicaments

La responsabilité du pharmacien est-elle engagée lors de la délivrance de médicaments hors AMM ? \*

- Oui
- Non

Connaissez-vous les démarches en France : \*

- Pour modifier la mention du sexe à l'état civil
- Pour changer de prénom
- Aucun des 2

## Estimation des patients traités en Vienne

Les questions suivantes peuvent nécessiter l'utilisation de votre logiciel de délivrance à l'officine

Avez-vous déjà suivi un patient possédant une dysphorie de genre dans votre carrière en officine (stage compris) ? \*

- Oui
- Non

Si oui, combien au cours des 12 derniers mois ?

Vous sentez-vous compétent dans la prise en charge de la dysphorie du genre ? \*

- Oui
- Non

Dans quel domaine souhaiteriez-vous recevoir des informations sur la dysphorie de genre ? (une ou plusieurs réponses possibles) \*

- Les généralités sur la dysphorie de genre
- Le parcours administratif/législatif (ALD, remboursement, état civil...)
- Le parcours de soins
- Les médicaments utilisés et conseils associés
- Aucun
- Autre :

De quelle manière souhaiteriez-vous recevoir ces informations ? \*

- formation initiale à la faculté
- formation e-learning via le DPC (Développement Professionnel Continu)
- document récapitulatif sur support papier

Indiquez votre adresse mail si vous souhaitez recevoir les résultats de cette enquête, puis n'oubliez pas de cliquer sur "envoyer" :

## Résumé

La prise en charge de la dysphorie de genre requiert les compétences et la collaboration multidisciplinaire de plusieurs professionnels de santé, qualifiés en santé transgenre. Les endocrinologues, psychiatres, psychologues, gynécologues spécialistes en fertilité, chirurgiens plasticiens, ORL et urologues se réunissent au cours de RCP pour décider de manière collégiale de la prise en charge adaptée à chaque demande. Avant l'initiation de l'hormonothérapie, le diagnostic de dysphorie de genre doit être posé par le psychiatre. Il se fonde sur un consensus clinique d'absence de diagnostic différentiel, et sur une cohérence entre le récit de vie du patient et les critères du DSM-5 et de la CIM-10. Ensuite, il faudra que l'équipe médicale étudie l'éligibilité du patient au traitement hormonal en fonction de la demande ; des bilans biologiques et cliniques seront effectués pour écarter toute contre-indication. De plus, les médecins de la reproduction sont amenés à informer les patients transgenres des techniques de préservation de la fertilité, réalisées de préférence avant l'initiation de l'hormonothérapie. Les chirurgies de réassignations ne sont pas faites par la majorité des personnes transgenres et sont seulement pratiquées par des équipes sur-spécialisées. D'ailleurs, la législation actuelle permet le changement de sexe à l'état civil sans opération de réassignation sexuelle et le changement de prénom peut se faire sur simple demande à la mairie.

Le déroulement du parcours de soins en France s'appuie sur les recommandations nationales et internationales, émises par des comités d'experts reconnus dans leur domaine (WPATH, Société Endocrinologique Américaine). Recommandations où le rôle du pharmacien est absent.

L'hormonothérapie aura pour but d'inhiber les caractéristiques sexuelles secondaires propre au sexe assigné à la naissance, et d'ajouter l'hormone principale du sexe désiré. Pour les hommes transgenres, ce traitement repose principalement sur des injections en IM à intervalle régulier d'énanthate de testostérone, chef de file des médicaments à base de testostérone. Concernant les femmes transgenres, la connaissance des EI graves de l'acétate de cyprotérone limite l'utilisation de cet anti-androgène autrefois largement employé. L'utilisation des analogues de la GnRH constitue une alternative efficace et leur prescription se démocratise dans les pratiques courantes. Ils sont associés à une administration d'œstrogènes qui sera faite à long terme (par voie transdermique de préférence) même après une éventuelle chirurgie.

La prise en charge de la dysphorie de genre à l'officine est une problématique dont le pharmacien veut se saisir. Pour preuve, l'enquête réalisée auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne a permis de montrer que la profession était intéressée par cette prise en charge et qu'elle était demandeuse d'informations dans ce but. Ce travail permet de dégager différentes missions que peuvent tenir les pharmaciens : l'orientation et l'information des patients, les conseils associés à la délivrance des traitements, les conseils hygiéno-diététiques, la lutte contre la stigmatisation, la veille sanitaire et la prévention des risques.

### Mots clés :

Dysphorie de genre – pharmacien – personne transgenre – incongruence de genre – transidentité – hormonothérapie – œstrogène – testostérone – chirurgie de réassignation sexuelle



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens, De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

## Résumé

La prise en charge de la dysphorie de genre requiert les compétences et la collaboration multidisciplinaire de plusieurs professionnels de santé, qualifiés en santé transgenre. Les endocrinologues, psychiatres, psychologues, gynécologues spécialistes en fertilité, chirurgiens plasticiens, ORL et urologues se réunissent au cours de RCP pour décider de manière collégiale de la prise en charge adaptée à chaque demande. Avant l'initiation de l'hormonothérapie, le diagnostic de dysphorie de genre doit être posé par le psychiatre. Il se fonde sur un consensus clinique d'absence de diagnostic différentiel, et sur une cohérence entre le récit de vie du patient et les critères du DSM-5 et de la CIM-10. Ensuite, il faudra que l'équipe médicale étudie l'éligibilité du patient au traitement hormonal en fonction de la demande ; des bilans biologiques et cliniques seront effectués pour écarter toute contre-indication. De plus, les médecins de la reproduction sont amenés à informer les patients transgenres des techniques de préservation de la fertilité, réalisées de préférence avant l'initiation de l'hormonothérapie. Les chirurgies de réassignations ne sont pas faites par la majorité des personnes transgenres et sont seulement pratiquées par des équipes sur-spécialisées. D'ailleurs, la législation actuelle permet le changement de sexe à l'état civil sans opération de réassignation sexuelle et le changement de prénom peut se faire sur simple demande à la mairie.

Le déroulement du parcours de soins en France s'appuie sur les recommandations nationales et internationales, émises par des comités d'experts reconnus dans leur domaine (WPATH, Société Endocrinologique Américaine). Recommandations où le rôle du pharmacien est absent.

L'hormonothérapie aura pour but d'inhiber les caractéristiques sexuelles secondaires propre au sexe assigné à la naissance, et d'ajouter l'hormone principale du sexe désiré. Pour les hommes transgenres, ce traitement repose principalement sur des injections en IM à intervalle régulier d'énanthate de testostérone, chef de file des médicaments à base de testostérone. Concernant les femmes transgenres, la connaissance des EI graves de l'acétate de cyprotérone limite l'utilisation de cet anti-androgène autrefois largement employé. L'utilisation des analogues de la GnRH constitue une alternative efficace et leur prescription se démocratise dans les pratiques courantes. Ils sont associés à une administration d'œstrogènes qui sera faite à long terme (par voie transdermique de préférence) même après une éventuelle chirurgie.

La prise en charge de la dysphorie de genre à l'officine est une problématique dont le pharmacien veut se saisir. Pour preuve, l'enquête réalisée auprès des pharmaciens et des étudiants en pharmacie de la Vienne a permis de montrer que la profession était intéressée par cette prise en charge et qu'elle était demandeuse d'informations dans ce but. Ce travail permet de dégager différentes missions que peuvent tenir les pharmaciens : l'orientation et l'information des patients, les conseils associés à la délivrance des traitements, les conseils hygiéno-diététiques, la lutte contre la stigmatisation, la veille sanitaire et la prévention des risques.

### Mots clés :

Dysphorie de genre – pharmacien – personne transgenre – incongruence de genre – transidentité – hormonothérapie – œstrogène – testostérone – chirurgie de réassignation sexuelle