

**FICHE D'INFORMATION SUR LES THÉRAPIES
HORMONALES D’AFFIRMATION DE GENRE
À DESTINATION DES MÉDECINS
GÉNÉRALISTES**

MAXENCE OUAFIK, 2021

DANS LE CADRE DU PROJET PRATIQ.BE

PRATIQ

Traitement masculinisant

Que faut-il vérifier avant l'instauration du traitement ?

Informez le patient sur l'impact partiellement réversible sur la fertilité et proposez des options de cryopréservation des ovocytes

Dépister les conditions pouvant potentiellement s'aggraver et les contrôler avant initiation du traitement :

- Hypertension artérielle
- Syndrome d'apnée/hypopnée du sommeil
- Polycythémie
- Insuffisance cardiaque congestive
- Coronaropathie instable

Quel bilan initial réaliser ?

En l'absence d'éléments particuliers à l'anamnèse qui pourraient inciter à demander des examens complémentaires, notamment pour exclure une pathologie qui pourrait évoluer péjorativement sous supplémentation androgénique, une prise de sang est généralement suffisante.

- Formule sanguine complète afin de dépister une éventuelle polycythémie et avoir une valeur de base pour l'hématocrite
- Une fonction rénale, un ionogramme et une mesure de la vitamine D afin de supplémer une hypovitaminose D
- Une glycémie et une insuline à jeun ainsi qu'un dosage des triglycérides, du cholestérol total ainsi que des HDL- et LDL-cholestérol
- Fonction hépatique (transaminases, LDH, GGT, phosphatases alcalines)
- Un bilan stéroïdien de base comprenant la FSH/LH, l'œstradiol et la testostérone totale. À cause des variations d'un laboratoire à l'autre dans la mesure de la testostérone libre, la testostérone totale est considérée comme plus reproductible et est privilégiée pour le suivi des taux hormonaux

En dehors de ça, un recueil de la tension artérielle ainsi que du poids se justifient afin de les monitorer au long du traitement.

Quel traitement prescrire ?

Le **Sustanon** est généralement le premier choix, en raison de son faible coût (10,56€ par ampoule pouvant faire l'objet d'un remboursement partiel via un endocrinologue). La posologie de base est d'une ampoule en intramusculaire toutes les 3 semaines, l'intervalle pouvant être ajusté entre 2 et 4 semaines selon le monitoring. Son désavantage principal, outre la répétition d'injections pouvant être douloureuses, réside dans les pics de testostérone dans les 48-72h post injection et les vallées peu avant l'injection suivante

Le **Nebido** est un autre ester de testostérone s'injectant par voie intramusculaire. Plus onéreux que le Sustanon (116,2€), il a l'avantage de ne devoir s'injecter que toutes les 12

semaines, l'intervalle pouvant être ajusté entre 10 et 14 semaines, selon le monitoring. Il permet d'obtenir des concentrations plus stables que le Sustanon mais expose à un risque de micro-embolie pulmonaire huileuse s'il est injecté par inadvertance dans un vaisseau sanguin.

L'**Androgel** ou le **Testarzon** sont deux testostérones s'administrant par voie transdermique, à la posologie de 25 à 100mg/J, selon la prise de sang et la satisfaction clinique du patient. Il a l'avantage de ne pas nécessiter d'injection mais doit être appliqué quotidiennement, avec un risque théorique de transfert aux proches. Les concentrations sanguines sont stables mais généralement plus faibles qu'avec les formes injectables, ce qui peut rendre l'aménorrhée plus difficile à atteindre. Enfin, il s'agit d'un produit onéreux (51,16€ par flacon, soit entre 25€ et 100€ par mois environ selon la posologie nécessaire).

Quel monitoring envisager ?

La première année, un monitoring trimestriel est de mise afin de s'assurer du bien-être du patient, d'ajuster l'intervalle entre deux injections ou la posologie du gel. Par la suite, un contrôle 1 à 2 fois par an suffit. Lors de ces entretiens, il faut donc :

- Monitorer la testostérone totale qui doit être entre 400-700ng/dL (14-24 nmol/L).
En cas de traitement par Sustanon, la prise de sang doit être réalisée à mi-chemin entre deux injections ou juste avant l'injection suivante. Les deux approches se valent, mais la deuxième peut être particulièrement justifiée si le patient se plaint de fatigue/baisse de moral les derniers jours avant l'injection, afin de s'assurer que les valeurs restent > 400ng/dL (14nmol/L)
En cas de traitement par Nebido, la prise de sang sera réalisée juste avant l'injection suivante.
- Monitorer l'hémoglobine, l'hématocrite, le poids, la pression artérielle et les lipides ; traitement habituel des facteurs de risque cardio-vasculaires
- Ostéodensitométrie selon les guidelines de la population générale ou, plus tôt, en cas de discontinuation du traitement après ovariectomie
- Frottis cervico-vaginaux selon les guidelines classiques
- Si mastectomie, encourager quand même une (auto-)palpation sous- et périaréolaire, le risque de cancer du sein devenant très faible mais non nul. Si la poitrine est toujours présente, dépistage du cancer du sein selon les guidelines classiques

Quelle sécurité sur le long terme ?

- La plupart des études ne retrouvent pas d'effet sur la résistance à l'insuline ou la glycémie à jeun,
- Instauration d'un profil métabolique athérogène avec majoration des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol. Impact incertain sur le LDL-C,

- Majoration de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite, atteignant un plateau avant de redescendre en général. Rarement cliniquement significatif au point de devoir ajuster la dose,
- Élévation transitoire des transaminases hépatiques possibles mais données rassurantes sur l'hépatotoxicité,
- Résultats contradictoires sur la tension artérielle (stable, augmentée voire diminuée selon les études),
- Aucun surplus d'évènement cardio-vasculaire (infarctus, AVC ni TVP) ni de décès par rapport à la population générale n'a été remarqué,
- Pas de risque excédentaire de cancer de l'endomètre démontré, bien que les résultats soient conflictuels sur l'aspect prolifératif de l'endomètre (légère prolifération endométriale dans certains cas, atrophie semblable à la ménopause dans d'autres),
- Pas de risque excédentaire de cancer ovarien mais modifications histopathologiques bénignes courantes (atrophie, aspect polyfolliculaire, kystes)
- Pas de risque accru de cancer mammaire, possible effet protecteur de par la diminution de l'estradiol induite par le traitement,
- Densité osseuse stable ou majorée après initiation de la THAG mais perte osseuse en cas de supplémentation insuffisante après ovariectomie.

Quelle contraception proposer ?

On retrouve une anovulation liée à une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique chez une partie des patients mais des phénomènes d'échappement peuvent survenir par la suite, ce qui induit la nécessité d'une méthode contraceptive, si les pratiques sexuelles du patient le justifient.

- Le DIU cuivre est une possibilité n'offrant aucune interaction au niveau hormonal. Néanmoins, le spotting et les crampes peuvent être anxigènes tandis que le placement en lui-même peut générer de la dysphorie. Penser à une crème locale œstrogénique avant le placement pour réduire l'inconfort, vu l'atrophie et la sécheresse vaginale induite par la diminution en estradiol liée au traitement hormonal.
- Le DIU au lévonorgestrel est une autre possibilité n'induisant par d'interaction avec le traitement hormonal, le lévonorgestrel étant un progestatif avec un profil androgénique. Il a l'avantage de réduire potentiellement les douleurs sus-pubiennes et la dysménorrhée tout en pouvant favoriser une aménorrhée.
- Les pilules contraceptives contenant uniquement des progestatifs (« minipilules ») sont des options envisageables. Veiller à choisir un progestatif avec un profil androgénique ou neutre pour éviter une interaction (en Belgique, les minipilules à base de Désogestrel sont à préconiser, en raison de son effet androgénique très faible mais sans interaction avec le traitement).
- Le Depo-Provera (« piqûre contraceptive ») a l'avantage d'un mode d'administration non-généré et habituel pour le patient, sans induire d'interaction avec le traitement.

Il peut en outre favoriser l'aménorrhée lorsque celle-ci est difficile à obtenir par traitement hormonal seul. Les inconvénients sont une prise de poids possible, un effet négatif sur le bilan lipidique et des inquiétudes sur la santé osseuse à long terme.

- L'implant contraceptif peut également être envisagé, l'étonogestrel ayant une activité androgénique faible et ne représentant pas un risque d'interaction avec le traitement hormonal
- Les pilules œstro-progestatives sont à éviter, en raison d'interactions potentielles vu l'augmentation du SHBG pouvant mener à une diminution de la testostérone libre. En outre, on retrouve une possible stimulation mammaire pouvant entraîner de la dysphorie chez le patient.

Traitement féminisant

Que faut-il vérifier avant l'instauration du traitement ?

Informez la patiente de l'impact potentiellement irréversible et rapide sur la fertilité et discutez des options de cryopréservation des gamètes

Dépister les conditions pouvant potentiellement s'aggraver et les contrôler avant initiation du traitement :

- Antécédents de TVP ; correction des facteurs de risque ; pas de screening de routine pour thrombophilie sauf si éléments à l'anamnèse dans les antécédents personnels ou familiaux
- Cancers hormono-dépendants
- Maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire
- Hyperprolactinémie, hypertriglycéridémie
- Lithiase vésiculaire

Quel bilan initial réaliser ?

En l'absence d'éléments particuliers à l'anamnèse qui pourraient inciter à demander des examens complémentaires, notamment pour exclure une pathologie qui pourrait évoluer péjorativement sous supplémentation œstrogénique, une prise de sang est généralement suffisante.

- Formule sanguine complète
- Une fonction rénale, un ionogramme et une mesure de la vitamine D afin de compléter une hypovitaminose D. En outre, une première valeur de kaliémie est intéressante pour le monitoring s'il est nécessaire d'introduire du spironolactone
- Une glycémie et une insuline à jeun ainsi qu'un dosage des triglycérides, du cholestérol total ainsi que des HDL- et LDL-cholestérol
- Fonction hépatique (transaminases, LDH, GGT, phosphatases alcalines)
- Un bilan stéroïdien de base comprenant la FSH/LH, l'œstradiol, la testostérone totale et la prolactine

En dehors de ça, un recueil de la tension artérielle ainsi que du poids se justifie afin de les monitorer au long du traitement.

Quel traitement prescrire ?

La base du THAG féminisant se compose d'œstradiol afin d'obtenir les effets féminisants (pousse de la poitrine, répartition des graisses, assouplissement de la peau). L'œstradiol seul peut suffire à diminuer la testostérone jusqu'à lui faire atteindre les valeurs d'une femme cisgenre, mais cela n'est pas le cas la plupart du temps. L'ajout d'un anti-androgène doit se faire en concertation avec la patiente, en expliquant les effets indésirables potentiels et en les mettant en balance avec les effets désirables pour la patiente. En effet, une partie des effets du traitement hormonal (diminution de la pilosité, diminution des érections spontanées, arrêt de la perte des cheveux et diminution de la masse musculaire) sont liés aux concentrations en testostérone et non à celles en œstradiol. Selon les valeurs, les préférences et le point de confort de la patiente, l'ajout d'un anti-androgène peut se justifier

d'emblée ou par la suite du suivi en l'absence d'une suppression satisfaisante de la testostéronémie chez une patiente accordant une importance plus forte aux effets liés à la testostérone. L'impact de la testostérone sur la pousse de la poitrine n'est pas clairement établi, mais un effet négatif semble plausible.

La progestérone micronisée est parfois utilisée en raison de reports anecdotiques sur une meilleure forme de la poitrine. Néanmoins, cet effet n'a pas encore été scientifiquement étudié et aucune preuve formelle n'existe dans un sens ou l'autre. Il est à noter qu'il existe un risque potentiel de réduire l'accroissement mammaire si pris au début de la pousse de la poitrine (dans les 12 à 24 premiers mois) et qu'un risque accru de TVP et d'AVC a été mis en évidence chez les femmes cisgenres qui en prenaient en plus de l'estradiol comme traitement substitutif à la ménopause.

En terme de traitement à base d'estradiol, 3 options sont possibles :

- Le **gel** (œstrogel) a l'avantage d'être peu onéreux (20,83€ la boîte de 3 flacons, partiellement remboursée) mais nécessite une application quotidienne. La posologie n'est pas clairement établie dans la littérature mais, en se basant sur les équivalences, une dose de 1,5 à 6mg/J semble raisonnable et devra être adaptée en fonction du monitoring.
- Les **patches** (Dermestril) sont un peu plus onéreux que les gels (10 à 30€ par mois selon la posologie) et ont l'avantage de ne devoir être remplacés que 2x/semaine. La posologie varie entre 50 et 200µg/24h. Des effets d'irritation locale sont possibles
- Les **estradiol par voie orale** (Progynova/Estrofem/Zumenon/Aacifemine) ont l'avantage de ne pas nécessiter d'application ou de devoir être portés toute la journée. Néanmoins, ils sont liés à un risque potentiellement accru de TVP de par le premier passage hépatique qui génère un profil pro-coagulant plus fort que pour les formes transdermiques.

En termes de traitement anti-androgénique, 4 options existent

- La **spironolactone** est généralement le premier choix de par son faible coût (5,38€). La posologie est de 100 à 300mg/J en 2 prises, vu sa faible $\frac{1}{2}$ vie. Son risque principal au niveau médical est d'induire une hyperkaliémie et l'ionogramme devra donc être monitoré. Au niveau clinique, de nombreuses patientes signalent des troubles de la concentration sous Spironolactone, ce qui peut parfois nécessiter de changer de traitement.
- Les **analogues de la GnRH** se présentent sous forme d'injection sous-cutanée mensuelle ou trimestrielle. Ils ont l'avantage d'être très efficaces pour diminuer les taux de testostérone et d'être bien tolérés cliniquement. Leur désavantage principal est leur prix (182,71€ pour l'injection trimestrielle de Depo-Eligard) ainsi que leur mode d'administration sous-cutanée. Il est à noter que, puisqu'il s'agit d'analogues du GnRH, un pic transitoire de testostérone aura lieu à la 1^{ère} injection. À ce titre, un autre anti-androgène devrait être introduit 3 jours avant la 1^{ère} injection et maintenu pendant 3 semaines.
- Le **bicalutamide** est un antagoniste fort de la testostérone. Il connaît actuellement une certaine popularité parmi une partie des patientes et sur certains sites internet mais ne fait pas partie des habitudes de prescription. Sa popularité provient du fait

qu'il exerce une puissante action anti-androgénique et qu'il exerce une action féminisante intrinsèque. En effet, les taux de testostérone augmentent avec ce traitement mais leur action est bloquée au niveau des récepteurs. À ce titre, une partie de la testostérone est aromatisée en estradiol. Néanmoins, il n'a été que très peu évalué sur des femmes transgenres, est coûteux (181€ la boîte de 100cp) et expose à un risque faible d'hépatotoxicité fulminante. En outre, vu la majoration du taux de testostérone, son dosage devient peu informatif pour le monitoring du traitement.

- L'**Androcur** a longtemps été utilisé comme premier choix mais tombe actuellement en désuétude à cause des risques de méningiomes, d'hépatotoxicité, de TVP, de prolactinome ainsi que de son effet dépressogène important. Lorsqu'il ne peut être évité, il ne faut pas dépasser la posologie de 10mg/J car le développement de méningiome est un effet indésirable dose-dépendant.

Un traitement anti-androgénique n'a évidemment aucun intérêt si la patiente décide de procéder à une orchidectomie.

Quelle sécurité sur le long terme ?

- Majoration des triglycérides mais pas d'impact sur le cholestérol
- Marqueurs de résistance à l'insuline
- Majoration des transaminases hépatiques jusqu'à 2xVN possible mais données rassurantes sur l'hépatotoxicité malgré des incertitudes encore présentes
- Pas de preuve d'une majoration du risque d'hypertension
- Apparition d'un profil pro-coagulant, cette forme étant plus marquée pour les formes orales, bien que la différence soit faible
- Aucun surplus d'évènement cardio-vasculaire (AVC, infarctus, TVP) ni de décès n'a été mis en évidence par rapport à la population générale
- Hyperprolactinémie classique mais risque faible de prolactinome
- Plus faible prévalence de cancers prostatiques de par la déprivation androgénique mais il n'y a pas de valeur seuil connue du PSA pour les femmes transgenres
- Prévalence plus élevée de cancers mammaires que chez les hommes cisgenres mais risque restant relativement faible
- Densité minérale osseuse préservée sous œstrogènes

Quel monitoring envisager ?

La première année, un monitoring trimestriel est de mise afin de s'assurer du bien-être de la patiente, d'ajuster la posologie du traitement et l'ajout éventuel d'un anti-androgène, selon les besoins et désirs de la patiente.

- L'estradiol devrait se situer entre 100 et 200pg/mL et la testostérone totale ne devrait idéalement pas dépasser 50ng/dL (1,73nmol/L) pour éviter l'apparition d'effets androgéniques sur la musculature, la pilosité, les érections ou la calvitie

- Monitorer le poids, la pression artérielle, la glycémie à jeun et les lipides ; traitement classique des facteurs de risque cardio-vasculaires
- Si du Spironolactone est utilisé, la fonction rénale et la kaliémie devraient être monitorés
- Une ostéodensitométrie est conseillée à 60 ans ou en cas de prises irrégulières du traitement
- Un screening des cancers mammaires et prostatique est recommandé selon les guidelines habituelles

FICHE D'INFORMATION SUR LES THÉRAPIES HORMONALES
D’AFFIRMATION DE GENRE À DESTINATION DES GÉNÉRALISTES
fiche écrite dans le cadre du projet PraTIQ.be

Rédaction : Maxence Ouafik
Relecture : Clay Pier
Supervision : Arc-en-Ciel Wallonie asbl
Publication : novembre 2021 – Belgique