

Le traitement hormonal des patients transsexuels et ses conséquences métaboliques

V. Corman, J.-J. Legros*

Service d'endocrinologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique

Disponible sur internet le 13 août 2007

Abstract

Transsexualism is a sexual identity disorder distinguished by the extreme conviction of belonging to the opposite sex with a total disharmony in the original sex. Diagnosis is established when patients respond to three criteria (DSM-IV): 1) Desire to live and to be accepted as members of opposite sex; 2) Presence of sexual identity disorder for minimal two years; 3) Lack of mental disease or chromosomal anomalies. When diagnosis is confirmed, hormonal treatment can be started and so, improve the secondary sexual characters of selected sex. For patients F–M, treatment is composed of testosterone, most commonly esters of testosterone. For patients M–F, treatment consists of estrogens. These estrogens are frequently associated to an anti-androgen (cyproterone acetate) in the pre-reassignment phase. Avoiding the hepatic way, transdermal form is recommended. Hormonal treatments are not devoid of secondary effects: the most frequent one is venous thromboembolism. Considering contraindications and potential complications, each patient must be selected carefully. The endocrinological follow-up is essential and necessary.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résumé

Lorsque le diagnostic de transsexualité est établi selon les critères du DSM-IV, le patient peut débuter un traitement hormonal et ainsi développer les caractères sexuels secondaires du sexe choisi. La thérapeutique est de type androgénique chez les patients F–M et de type estrogénique chez les patients M–F. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires ou de complications plus sévères, dont la thrombophlébite profonde est la plus fréquente. Les formes transdermiques, par l'absence de passage hépatique, engendrent moins de complications que les formes orales. Au vu des contre-indications et des complications potentielles, chaque patient doit être sélectionné de manière rigoureuse. Le suivi endocrinologique se révèle indispensable.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

En tant qu'endocrinologues, nous sommes amenés à prendre en charge le traitement hormonal de réassignation sexuelle chez les patients transsexuels. Le diagnostic de transsexualité est un diagnostic bien établi qui répond à des critères spécifiques et dont la guérison ne peut être obtenue que par réassignation du sexe initial.

Le transsexualisme a été défini pour la première fois en 1953, par un trouble de l'identité sexuelle caractérisé par la conviction extrême d'appartenir au sexe opposé avec un mal-être ressenti dans le sexe originel. En 1980, le diagnostic de transsexualité est accepté dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III), mais de manière peu

clarifiée. Il faut attendre 1994 pour le voir modifié et prendre le terme de « trouble de l'identité sexuelle » dans le DSM-IV [19].

Le diagnostic différentiel des troubles de l'identité sexuelle est important. Il nécessite une mise au point tant endocrinologique que psychologique.

De nombreuses hypothèses biologiques, physiologiques et/ou psychologiques ont été proposées pour tenter d'établir l'étiologie du transsexualisme ; mais celle-ci reste, à ce jour, incertaine. Les études — dont celles citées ci-dessous — tentent par leurs analyses étiopathologiques d'accroître nos connaissances face au transsexualisme.

Selon Kruijver et al. [15], les différences sexuelles cérébrales relèveraient, notamment de la partie centrale de la strie terminale du *bed nucleus*. Chez la femme, ainsi que chez les patients en transformation masculin-féminin (M–F) sous traitement, cette structure est décrite plus petite que chez l'homme. Chez l'homme par rapport à la femme, l'aire préoptique et le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-jacques.legros@ulg.ac.be (J.-J. Legros).

noyau suprachiasmatique sont plus grands, les corps médians et latéraux mamillaires, localisés dans la partie postérieure de l'hypothalamus, sont plus larges et la commissure antérieure est plus petite. Ces structures contiennent des récepteurs aux androgènes, plus nombreux chez l'homme. Ces différences résident probablement dans la variation de la concentration en testostérone circulante dans le post-hypothalamus (et son complexe mamillaire), plutôt qu'en une différence inhérente à l'orientation sexuelle ou à l'identité de genre.

L'étude des gènes a également été abordée. Comme le décrivent Henningson et al. [12], il existerait, chez les patients transsexuels M–F, une différence significative concernant le gène *Erβ*. Il semblerait que la susceptibilité de s'orienter vers un transsexualisme résiderait en partie dans la longueur de l'allèle du gène *Erβ* : plus ce gène est long, plus cette probabilité augmente. Ce gène, tout comme celui de l'aromatase et du récepteur aux androgènes, est localisé, notamment dans la partie centrale de la strie terminale du *bed nucleus*.

Si l'on s'en tient aux critères standards de prise en charge repris dans la sixième version (2001) éditée par la Harry Benjamin International Gender Dysphoric Association (HBI-GDA), le *diagnostic de transsexualité* peut être établi lorsque le patient répond aux trois critères suivants :

- le désir de vivre et d'être accepté comme membre du sexe opposé ;
- la présence du trouble de l'identité sexuelle depuis deux ans minimum ;
- l'absence de maladie mentale ou d'anomalie chromosomique.

Avant de débiter un traitement hormonal, le patient doit également répondre à certains critères : il doit avoir atteint

l'âge de 18 ans, avoir une connaissance des risques et des bénéfices d'un traitement hormonal et avoir vécu la phase du *real life test* (vivre dans le sexe opposé) et/ou connu un suivi psychiatrique de minimum trois mois. Dans notre centre liégeois, la prise en charge psychologique est d'un an avant l'initiation du traitement hormonal.

Le but du traitement hormonal est de diminuer les effets hormonaux du sexe originel et de faire apparaître et croître ceux du sexe opposé. Pour la transformation masculin–féminin (M–F), le traitement hormonal est de type estrogénique, associé en début de traitement à un antiandrogène, pour la plupart des patients. Le traitement utilisé pour la transformation féminin–masculin (F–M) est la testostérone, le plus souvent sous la forme d'esters de testostérone.

Ces traitements hormonaux ne sont pas dénués d'effets secondaires et nécessitent une sélection attentive des patients pouvant en bénéficier. Les contre-indications et les conséquences des traitements seront exposées dans la suite de cet article.

2. Quel est le rôle de l'endocrinologue dans cette prise en charge multidisciplinaire ?

Le Tableau 1 reprend les différentes étapes de la prise en charge d'un(e) patient(e) transsexuel(le) et le rôle de l'endocrinologue à chacune de celles-ci [19].

3. Traitement hormonal

3.1. Types de traitement

Le traitement hormonal (Tableau 2) est peu différent d'un pays à l'autre.

À Liège, le traitement classique proposé aux patients M–F consiste, pour les patients jeunes, en un traitement oral par du

Tableau 1
Rôle de l'endocrinologue aux différentes phases de réassignation d'un patient transsexuel

Phase de réassignation	Rôle de l'endocrinologue	Méthodologie
Préinclusion	Confirmer l'absence de désordres endocrinologiques (intersexualité) Contrôler l'absence de contre-indications au traitement hormonal.	Anamnèse et examen clinique Caryotype Biologie basale et bilan endocrinien avec des tests dynamiques (TRH et LHRH) (optionnel : HGPO)
Préchirurgicale de castration	Surveiller l'absence d'effets secondaires cliniques et biologiques aux traitements	Anamnèse et examen clinique Biologie basale et tests endocriniens (tous les trois à six mois)
Post-chirurgicale	Surveiller l'absence d'effets secondaires	Anamnèse et examen clinique Biologie basale et tests endocriniens (de manière annuelle, avec suivi du PSA et de la prolactine entre autres) Ostéodensitométrie (un à deux ans) Mammographie (M–F, un à deux ans)
Vérifier le bon équilibre psychologique		
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; PSA : <i>prostate specific antigen</i> .		

Tableau 2
Les traitements hormonaux prescrits en préassignation dans notre centre liégeois

	Traitement M–F	Traitement F–M
Unité de psychoneuroendocrinologie université de Liège, Liège, Belgique (CHU de Sart-Tilman et CHR Citadelle)	Valérate 17β-estradiol (4 mg/j) per os ou Gel transdermique (Oestrogel® 3 mg/j à 4,5 mg /j) Association : acétate de cyprotérone (Androcur®) 100 mg/j ou spironolactone 100–200 mg/j per os rarement Progestogel® 2 sem/mois, transdermique	Esters de testostérone 250 mg i.m./2–3 sem ou undécanoate de testostérone 160 mg/j.

valérate d'estradiol (Progynova® 4 mg/j) et, pour les patients de plus de 40 ans et/ou à risque cardiovasculaire (tabagisme...), en un traitement constitué d'estradiol par voie transdermique (Oestrogel®, 3 mg/j à 4,5 mg/j). La forme transdermique, par l'absence de passage hépatique et, dès lors, par une limitation des effets secondaires, est préférée à la forme orale. Par ailleurs, sous réserve d'une contre-indication (dysfonction hépatique), un traitement à action antiandrogénique tel que l'acétate de cyprotérone (Androcur® 100 mg/j) ou, plus rarement, la spironolactone, est associé à cette thérapeutique par estrogènes.

Le traitement chez les patients transsexuels F–M consiste en esters de testostérone (Sustanon®, 250 mg/2–3 sem) administrés par voie intramusculaire. L'undécanoate de testostérone (Testocaps® 160 mg/j) peut être utilisé lorsque le patient le désire, ou s'il y a une intolérance ou une contre-indication (dérivés coumariniques, thrombopénie modérée...) aux formes injectables.

3.2. Effets attendus de ces traitements [10]

3.2.1. Patients M–F

La thérapeutique par estrogènes associée à un antiandrogène permet une réduction de la pilosité avec, le plus souvent, la nécessité d'un recours à la technique du laser, voire de l'électrolyse (Tableau 3) :

- le développement mammaire maximum est atteint après deux ans de traitement. Il satisfait 40 à 50 % des patients ;
- la peau peut s'assécher et nécessiter l'application d'une crème hydratante ;
- la répartition des graisses se modifie avec une majoration de la graisse sous-cutanée et une diminution de la masse maigre ; le poids, quant à lui, augmente ;
- la prostate s'atrophie, tout comme les testicules qui pénètrent dans le canal inguinal ;
- la voix reste inchangée et, dès lors, certains patients ont recours à une prise en charge logopédique et phonétique, voire à une chirurgie laryngée ;

Tableau 3
Effets des différents traitements hormonaux en phase de préreassignation

M–F	<ul style="list-style-type: none"> ↑ du volume mammaire Sécheresse cutanée ↓ de la perte de cheveux Perte des réponses éroticogénitales ↓ de la force et du poids ↓ de la pilosité ↓ de la fertilité et de la taille des testicules Redistribution de la graisse
F–M	<ul style="list-style-type: none"> Raucité de la voix ↑ du clitoris ↓ de la graisse des hanches ↑ du poids ↑ de la pilosité Atrophie mammaire ↑ de la force musculaire Arrêt des menstruations

- les antiandrogènes ont comme but spécifique de diminuer la pilosité et de favoriser le développement mammaire.

3.2.2. Patients F–M

- Le traitement par androgènes permet une augmentation de la pilosité. La peau devient plus grasse ; de l'acné apparaît parfois ;
- la graisse sous-cutanée diminue mais la graisse abdominale et la masse maigre augmentent. Le poids croît en moyenne de 7 kg ;
- le clitoris s'élargit et 5 à 8 % des patientes le considèrent comme suffisant pour les rapports sexuels.
- la libido est exacerbée ;
- la glande mammaire demeure de taille identique, mais l'activité glandulaire ralentit ;
- les ovaires peuvent devenir polykystiques.

3.3. Contre-indications aux traitements [6,19]

Les traitements, tant par estrogènes qu'androgènes, sont dans certaines situations contre-indiqués. La sélection des patients pouvant bénéficier de ces traitements nécessite un bilan préalable ainsi qu'une anamnèse personnelle et familiale approfondie.

Le Tableau 4 reprend les contre-indications des traitements par estrogènes. Celles-ci sont principalement de type cardiovasculaire, hépatique, ou inhérentes à un passé personnel, voire familial, néoplasique. La principale complication à craindre est la thrombophlébite.

Le Tableau 5 reprend les contre-indications du traitement androgénique.

Tableau 4
Contre-indications du traitement estrogénique

<i>Absolues</i>
HTA sévère
Thrombophlébite profonde, embolie pulmonaire
Accident ischémique cérébral
Dysfonction hépatique
<i>Relatives</i>
Cardiopathie ischémique
Insuffisance rénale
Migraine, épilepsie, lésions rétiniennes
Hyperprolactinémie
Histoire familiale de cancer du sein
Tabagisme
Obésité

Tableau 5
Contre-indications du traitement androgénique

Dysfonction hépatique
Obésité
Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie
Diabète déstabilisé
Problèmes psychiatriques
Apnées du sommeil
Cancer de l'endomètre

Une parenthèse est à faire pour les antiandrogènes : en effet, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est contre-indiquée s'il existe une dysfonction hépatique. Le traitement est, en général, arrêté après la chirurgie de réassignation, mais peut être maintenu s'il existe une contre-indication à l'utilisation de hautes doses d'estrogènes. Van Kesteren et al. [26] décrivent trois cas d'hépatocarcinomes cellulaires sous traitement par acétate de cyprotérone, mais à des doses bien au-delà de celles utilisées chez nos patients. La spironolactone, quant à elle, est un agent thérapeutique antihypertenseur de la classe des diurétiques d'épargne potassique. Son usage nécessite donc un suivi de kaliémie et est contre-indiqué s'il existe une insuffisance rénale ou une hypotension sévères.

3.4. Complications générales des traitements hormonaux

Les traitements hormonaux, tant par estrogènes qu'androgènes, peuvent aboutir à des complications qui exigent, de la part de l'endocrinologue, une surveillance rigoureuse.

Nous les rappellerons ici : tout d'abord, selon le type d'hormones prescrites (estrogènes ou androgènes), ensuite, de façon plus systématique, sur les grands systèmes métaboliques.

3.4.1. Selon le type d'hormones prescrites

3.4.1.1. Traitement par estrogènes. La complication principale de ce type de traitement est la thrombophlébite. Futterweit et al. [6] signalent une incidence de 2,1 % chez les patients transsexuels de moins de 40 ans, augmentée jusqu'à 12 % chez ceux de plus de 40 ans. Cela est surtout vrai pour le traitement oral et durant la première année. En effet, selon Van Kesteren et al., l'incidence est de 2,6 % la première année et diminue ensuite en moyenne de 0,4 % par année [26]. Le risque thromboembolique augmente de 20 fois chez les patients transsexuels. Certaines études permettent de démontrer un moindre risque pour les formes transdermiques. En effet, le traitement oral, par son passage hépatique, accentue la synthèse de certaines protéines [13].

Il est important, sous traitement, de surveiller le statut osseux. Les estrogènes préviennent la perte osseuse et augmentent la densité osseuse, principalement sous thérapeutique par voie orale [13,16].

La prolactine peut également s'élever. Une étude rapporte que 20 % des patients ont une prolactine à 1000 mU/l et 2 % développent une majoration du volume pituitaire, mais sans démonstration d'un adénome vrai [16]. Cette hyperplasie nécessite une réduction des doses, voire un arrêt thérapeutique, si l'élargissement pituitaire persiste [25].

Une dysfonction hépatique contre-indique l'instauration d'un traitement par estrogènes. Comme le décrivent Van Kesteren et al. [26], le traitement peut, en effet, majorer les transaminases de 2,5 fois la valeur basale.

Devant le risque cardiovasculaire, tout traitement hormonal doit être suspendu trois à quatre semaines avant et minimum une semaine après l'intervention de réassignation.

Quoi qu'il en soit, Van Kesteren et al. ne démontrent pas une majoration significative de la mortalité [26].

3.4.1.2. Traitement par androgènes

- Le traitement par androgènes favorise la rétention hydrosodée ainsi qu'une intensification de l'érythropoïèse ;
- la tolérance glucidique est diminuée, tout comme le HDL cholestérol ;
- ces modifications métaboliques tendent à rendre ce traitement athérogène ;
- afin d'éviter le passage hépatique, il est conseillé de préférer la forme injectable aux formes orales [6] ;
- les taux de prolactine peuvent également diminuer [6] ;
- il est parfois difficile de maintenir une densité osseuse correcte ; la testostérone agit toutefois en diminuant le turnover osseux ;
- le suivi des patients F–M sur le plan osseux est primordial ;
- la valeur de l'hormone lutéinisante (LH) renseigne sur l'équilibration hormonale et reflète l'activité osseuse. La valeur de LH doit être maintenue en dessous 20 U/l [16] ;
- sous traitement par testostérone, le risque de cancérisation endométriale et/ou ovarienne impose une hystérectomie totale et radicale chez les patientes ; celle-ci est conseillée après maximum deux ans de traitement (15 mois en moyenne) [16] ;
- à l'avenir, le traitement transdermique se substituera probablement au traitement intramusculaire après les deux premières années [6].

Le Tableau 6 résume les différentes complications.

4.2.2. Selon les grands syndromes métaboliques

4.2.2.1. Bilan lipidique et répartition des graisses. La sensibilité aux estrogènes est modulée par l'activation du récepteur aux estrogènes et le polymorphisme de celui-ci. Les estrogènes améliorent le profil lipidique ; en effet, le cholestérol total et le cholestérol LDL diminuent [25].

Tableau 6
Les complications des traitements

F–M	Rétention hydrosodée Intolérance au glucose ↑ de l'érythropoïèse ↓ du HDL cholestérol ↓ de la densité osseuse Cancérisation endométriale Cancérisation ovarienne Infertilité
M–F	Thrombophlébite Embolie pulmonaire ↑ de la prolactine ↑ du volume pituitaire ↑ des transaminases Infertilité

Par ailleurs, chez les patients M–F, une étude [4] par résonance magnétique des dépôts graisseux localisés au niveau abdominal, musculaire et des hanches, a démontré une augmentation de la graisse sous-cutanée et viscérale, avec une diminution de l'épaisseur des fibres musculaires. Ces modifications entraînent l'aspect gynoïde attendu. L'acétate de cyprotérone, par inhibition du récepteur aux androgènes et diminution de la testostérone, modifie la morphologie. Par son effet progestatif, il augmente la graisse glutéofémorale et favorise l'aspect gynoïde.

Chez les patients transsexuels F–M, la graisse sous-cutanée diminue, la graisse viscérale augmente et, par majoration des fibres musculaires, le muscle s'épaissit. Cela explique l'aspect androïde des patients.

4.2.2.2. Composants du syndrome métabolique. Il est important de souligner qu'une augmentation de la graisse abdominale accentue, et le risque cardiovasculaire, et celui de développer un diabète non insulinodépendant [4].

Selon Elbers et al., le traitement associant les estrogènes à un antiandrogène entraîne des modifications métaboliques : le cholestérol HDL, les triglycérides, la pression artérielle, la graisse sous-cutanée et viscérale augmentent, tandis que le cholestérol LDL, la lipase hépatique et la sensibilité à l'insuline diminuent.

Par ailleurs, le traitement androgénique entraîne une régression du HDL cholestérol et de la graisse sous-cutanée ainsi qu'une augmentation des triglycérides et de l'activité de la lipase hépatique. Le traitement ne modifie ni la pression artérielle, ni le cholestérol total ou LDL, ni la résistance à l'insuline.

Cette étude démontre qu'il n'existe pas de bénéfices cardiovasculaires significatifs liés au traitement par estrogènes, ni de risques cardiovasculaires significatifs liés au traitement par androgènes [5].

4.2.2.3. Leptine. La leptine est exprimée dans les adipocytes. Le taux de leptine augmente si la masse grasse s'accroît. Elbers et al. ont étudié l'effet des traitements hormonaux sur la leptine. Chez les patients M–F traités par estrogènes et antiandrogène, le poids et la masse grasse augmentent, avec une majoration de la leptine. Chez les patients F–M traités par testostérone, le poids croît mais la masse grasse, tout comme la leptine, diminuent. Cette diminution de la leptine, pour les patients M–F, est secondaire à la diminution importante de la testostérone [3].

4.2.2.4. Modifications cardiovasculaires. La principale complication sous traitement par estrogènes est la thrombophlébite veineuse profonde. Celle-ci est surtout inhérente au traitement par voie orale et, ce, par augmentation de la synthèse de protéines hépatiques spécifiques. La forme transdermique diminue fortement ce risque [23].

Le traitement par voie orale peut également majorer la clairance hépatique de l'activateur du plasminogène (tPA) et ainsi, diminuer les valeurs de tPA et de l'inhibiteur-1 de l'activateur

du plasminogène. Ces variations ne se manifestent pas avec la voie transdermique [7].

Le taux d'homocystéine fluctue aussi sous l'influence des traitements hormonaux. Chez les patients M–F sous estrogènes et acétate de cyprotérone, l'albumine (et la créatinine) diminue en corrélation avec le taux d'homocystéine qui chute de 20 %. Il existe un effet direct des estrogènes sur le taux plasmatique de l'homocystéine. Chez les patients F–M, la testostérone induit non seulement une majoration de la masse musculaire, mais également une augmentation du taux d'homocystéine, associée à l'élévation de la créatinine. Le traitement androgénique exerce un effet direct et indirect, anabolique et catabolique, sur le taux d'homocystéine [8].

Par ailleurs, le traitement par estrogènes augmente la libération de NO et diminue les synthèses de l'interleukine-6 et de la superoxyde dismutase. Par ces effets, les estrogènes exercent une action antioxydante, en diminuant le stress oxydatif ; ce qui confère une protection cardiovasculaire [31].

4.2.2.5. Axe somatotrope. Une étude réalisée par Yan et al. avec des souris knock-out pour le gène de l'aromatase démontre que la privation en estradiol provoque une chute de l'hormone de croissance (GH), du nombre de récepteurs GHRH et du PIT-1 (facteur de transcription pituitaire). La quantité de récepteurs à la somatostatine, elle, augmente (récepteurs 1 à 5). Le traitement par estrogènes inverse la tendance, avec une majoration des récepteurs GHRH, du Pit-1, du GHmRNA et une diminution des récepteurs à la somatostatine. De faibles doses d'estrogènes transdermiques n'entraînent pas de perturbation de GH et d'IGF-1, contrairement à la forme orale ou à de fortes doses d'estrogènes transdermiques qui peuvent augmenter la GH et diminuer l'IGF-1 [32].

Une étude de Veldhuis et al. démontre qu'un traitement par estrogènes, chez les patients M–F, peut engendrer une diminution d'IGF-1 totale et une augmentation d'IGFBP-1. Ce traitement potentialise également l'effet inhibiteur de l'IGF-1 sur la sécrétion de GH et accélère la libération de GH après injection de GHRH [29].

L'étude réalisée par Lissett et al. souligne une modification non significative d'IGF-1, quelles que soient la voie d'administration des estrogènes et sa stabilité sous les formes transdermiques [18].

Le traitement androgénique, quant à lui, augmente la GH basale de 1,9 fois, la pulsativité de GH de 2,4 fois, celle de la GH totale de 2,3 fois et le nadir de GH de 3,3 fois.

Le traitement ne modifie pas l'autocontrôle négatif de GH, mais diminue la sécrétion de GHRH et la stimulation de GHRp-2 [30].

4.2.2.6. Statut osseux et IGF-1. Le meilleur reflet de l'activité osseuse liée aux traitements estrogénique et androgénique serait la LH ; cela est probablement à mettre en rapport avec l'importance de l'aromatation, tant au niveau du métabolisme osseux qu'au niveau de la régulation des hormones gonadotropes. Une étude clinique montre que les taux de LH sont inversement proportionnels à la densité osseuse.

Selon cette étude, le taux de base de LH doit être maintenu en dessous de 20 U/l [28].

Par ailleurs, la densité osseuse est influencée par la redistribution des graisses consécutive aux traitements hormonaux [28].

Le traitement par *estrogènes* accentue la densité osseuse, principalement au niveau de la colonne lombaire [27]. Cela concerne plus particulièrement les traitements par voie orale, les formes transdermiques exerçant moins d'effet sur le statut osseux. Les estrogènes réduisent les phosphatases alcalines, l'ostéocalcine, les ostéoclastes et le turnover osseux. La forme orale diminue également l'IGF-1 mais sans modifier l'IGFBP-3.

Contrairement à la testostérone, les estrogènes sont capables, à eux seuls, de maintenir la masse osseuse. Reutrakul et al. [21] expliquent que, lors d'un traitement par estrogènes, la densité osseuse est normale chez les patients porteurs d'un syndrome d'insensibilité aux androgènes. À l'inverse, dans les syndromes de résistance aux estrogènes, malgré un traitement par testostérone, la densité osseuse reste inférieure à la normale.

Selon cette étude, chez les patients M–F, la densité osseuse augmente après deux ans de traitement.

Van Kesteren et al. précisent que, chez les patients M–F la densité osseuse augmente après une année de traitement et diminue par la suite, tout en restant supérieure aux valeurs basales.

Les marqueurs de la formation osseuse et de la résorption osseuse diminuent après un an, puis restent stables, hormis les phosphatases alcalines qui réaugmentent un peu, en restant néanmoins inférieures au seuil basal [28].

Le traitement par *testostérone* diminue les phosphates mais augmente les phosphatases alcalines et l'IGF-1. L'IGFBP-3 ne subit, quant à elle, aucune modification. Les androgènes agissent principalement sur l'os cortical ; il faut, dès lors, plus d'un an pour analyser les effets bénéfiques exercés sur le turnover osseux [27]. Comme le rappellent Goh et al. [9], c'est surtout dans le temps que les androgènes exercent leur action.

Chez les patients F–M, la densité osseuse ne se modifie pas après un an de traitement mais, au-delà, diminue progressivement. Ces modifications sont identiques, tant avec la forme orale qu'avec la forme intramusculaire. Les marqueurs osseux ne changent pas, à l'exception des phosphatases alcalines qui augmentent et, ce, par l'effet de la testostérone sur la majoration de la fraction hépatique. Il existe un effet direct de la testostérone sur l'os cortical et un effet inhérent à l'aromatation [28]. Lips et al. [17] confirment qu'un traitement par androgènes chez les patients F–M prévient l'ostéoporose avec, notamment, un effet anabolique sur l'os cortical et un faible turnover osseux.

4.2.2.7. Axe thyroïdienne. Une étude de Bisschop et al. [1] analyse les effets des hormones sexuelles sur l'axe thyroïdienne chez les patients transsexuels et démontre une augmentation de la *thyroïd hormone binding globulin* (TBG) par la forme orale estrogénique et non par la forme transdermique. À l'inverse, la TBG diminue sous l'action de la testostérone. Le

marqueur de suivi est le ratio T3/T4 qui reste inchangé pour le traitement estrogénique. Les modifications sont effectivement identiques pour la T3 et la T4. En revanche, le traitement par testostérone diminue uniquement T4 et augmente l'activité de la déiodinase D1. Le ratio T3/T4 augmente donc. L'acétate de cyprotérone ne modifie en rien la TBG.

4.2.2.8. Mémoire. Selon une étude de Miles et al. [20], la fluence verbale ainsi que les différentes aptitudes indépendantes du sexe, voire dépendantes du sexe comme la rotation mentale (favorisée chez l'homme) et les associations contrôlées ou la recherche de synonymes (favorisées chez la femme), ne se modifient pas chez les patients M–F sous traitement hormonal. Slabbekoorn et al. [24] démontrent qu'après 12 mois de traitement par estrogènes (éthynyl estradiol) et acétate de cyprotérone, il n'y a pas de modification de l'habileté spatiale ; celle-ci est, en revanche, majorée chez les patients F–M.

En 2005, Haraldsen et al. [11] étudient, eux aussi, diverses habiletés dépendantes du sexe telles que la perception, l'arithmétique, la rotation, la visualisation, la logique et la verbalisation. Ils soulignent qu'il n'existe pas de différences secondaires au traitement hormonal et concluent que les performances cognitives sont résistantes au traitement hormonal.

4.2.2.9. Prostate. Chez les patients M–F sous traitement par estrogènes, on note une diminution du volume testiculaire et une diminution de 10 à 25 % du volume prostatique. Le PSA (*specific prostate antigen*) diminue également de 90 % [14]. Dans leur étude, Casella et al. [2] insistent sur le suivi du PSA, la réalisation du toucher rectal et la mesure du résidu urinaire chez les patients M–F. En effet, certains patients peuvent avoir une hypertrophie prostatique sans variation du PSA. Dans cette étude, 75 % des cellules épithéliales et stromales montrent une majoration des récepteurs aux androgènes.

4.2.2.10. Testicules. Chez les patients M–F, un traitement par estrogènes provoque un arrêt de la spermatogenèse (première étape de formation des spermatozoïdes) et une réduction du diamètre des tubules séminifères, comme le décrivent Rodriguez-Rigau et al. [22]. L'action des estrogènes est double. D'une part, ils exercent un effet immédiat sur les cellules de Leydig en inhibant certaines enzymes spécifiques de la voie de la progestérone à la testostérone, ainsi que le clivage du cholestérol en prégnénone. Et, d'autre part, ils exercent un effet au long cours, proportionnellement à leur concentration, sur la suppression des gonadotrophines.

4.2.2.11. Glandes mammaires. Le traitement par androgènes diminue le tissu glandulaire et augmente le tissu fibreux.

A priori, il prévient les risques de cancer par un effet proapoptotique. Dans l'étude de Slagter et al. sur les effets au long cours de l'administration d'androgènes chez les patients F–M, aucun développement de cancer n'a été relevé¹.

¹ Slagter M, Gooren L, Scorilas A, Petraki C, Diamandis E. Effects of long-term androgen administration on breast tissue of female-to-male transsexuals. HC express. Communication orale.

5. Conclusion

Les répercussions médicales inhérentes à leur traitement hormonal incitent, avant de débiter la thérapeutique, à une sélection attentive des patients transsexuels. Les différents facteurs de risque cardiovasculaire doivent être rigoureusement contrôlés. Un suivi endocrinologique strict est indispensable tout au long de leur vie.

Références

- [1] Bisschop PH, Toorians AW, Endert E, Wiersinga WM, Gooren LJ, Fliers E. The effects of sex-steroid administration on the pituitary-thyroid axis in transsexuals. *Eur J Endocrinol* 2006;155:11–6.
- [2] Casella R, Bubendorf L, Schaefer D, Bachmann A, Gasser T, Sulser T. Does the prostate really need androgens to growth? Transurethral resection of the prostate in a male-to-female transsexual 25 years after sex-changing operation. *Urologia* 2005;75:288–90.
- [3] Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frölich M, Meinders EA, Gooren LJ. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3267–70.
- [4] Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Gooren LJ. Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *Am J Physiol* 1999;276:E317–25.
- [5] Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:562–71.
- [6] Futterweit W. Endocrine therapy of transsexualism and potential complications of long-term treatment. *Arch Sex Behav* 1998;27(2):209–26.
- [7] Giltay EJ, Gooren LJ, Emeis JJ, Kooistra TI, Stehouwer CL. Oral, but not transdermal, administration of estrogens lowers tissue-type plasminogen activator levels in humans without affecting endothelial synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1396–403.
- [8] Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):550–3.
- [9] Goh HH, Ratnam SS. Effects of hormone deficiency, androgen therapy and calcium supplementation on bone mineral density in female transsexuals. *Maturitas- Journal of the Climacteric and Postmenopause* 1997;26:45–52.
- [10] Gooren LJ. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res* 2005;64(suppl 2):31–6.
- [11] Haraldsen IR, Egeland T, Haug E, Finset A, Opjordsmoen S. Cross-sex hormone treatment does not change sex-sensitive cognitive performance in gender identity disorder patients. *Psychiatry Res* 2005;137:161–74.
- [12] Henningson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:657–64.
- [13] Ho KK, O'Sullivan AJ, Wolthers T, Leung KC. Metabolic effects of estrogens: impact of the route of administration. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64(2):170–7.
- [14] Jin B, Turner L, Walters WA, Handelsman DJ. Androgen or estrogen on human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4290–5.
- [15] Kruijver FP, Fernandez-Guasti A, Fodor M, Kraan E, Swaab D. Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86(2):818–27.
- [16] Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:409–18.
- [17] Lips P, Van Kesteren PJ, Asscheman H, Gooren LJ. The effect of androgen treatment on bone metabolism in female-to-male transsexuals. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1769–73.
- [18] Lissett CA, Shalet SM. The impact of dose and route of estrogen administration on the somatotrophic axis in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4668–72.
- [19] Michel A, Mormont C, Legros JJ. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:365–76.
- [20] Miles C, Green R, Sanders G, Hines M. Estrogen and memory in a transsexual population. *Horm Behav* 1998;34:199–208.
- [21] Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, et al. The effects of estrogen exposure on bone mass in male to female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:811–4.
- [22] Rodriguez-Rigau LJ, Tcholakian RK, Smith KD, Steinberger E. In vitro steroid metabolic studies in human testes: effects of estrogen on progesterone metabolism. *Steroids* 1977;29(6):771–86.
- [23] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;363:428–32.
- [24] Slabbekoorn D, van Goozen SH, Megens J, Gooren LJ, Cohen-Kettenis PT. Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:423–47.
- [25] Sosa M, Jódar E, Arbelo E, et al. Serum lipids and estrogen receptor gene polymorphism in male-to-female transsexuals: effects of estrogen treatment. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15:231–7.
- [26] Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:337–42.
- [27] Van Kesteren PJ, Lips P, Deville W, et al. The effect of one-year cross-sex hormonal treatment on bone metabolism and serum insulin-like growth factor-1 in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;81(6):2227–32.
- [28] Van Kesteren PJ, Lips P, Gooren LJ, Asscheman H, Megens J. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:347–54.
- [29] Veldhuis JD, Anderson SM, Kok P, et al. Estradiol supplementation modulates growth hormone (GH) secretory-burst waveform and recombinant human insulin-like growth factor-1- enforced suppression of endogenously driven GH release in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1312–8.
- [30] Veldhuis J, Evans W, Iranmanesh A, Weltman A, Bowers C. Short-term testosterone supplementation relieves growth hormone autonegative feedback in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1285–90.
- [31] Wilson R, Jenkins C, Miller H, Carr S. The effects of estrogen on cytokine and antioxidant levels in male to female transsexual patients. *J Maturitas* 2006 (In press).
- [32] Yan M, Jones ME, Hernandez M, Liu D, Simpson ER, Chen C. Functional modification of pituitary somatotropes in the aromatase knockout mouse and the effect of estrogen replacement. *Endocrinology* 2004;145(2):604–12.