

Traitement médicamenteux de réassignation sexuelle

INTRODUCTION

Selon la CIM-11, l'incongruence de genre (IG) est une discordance marquée et persistante entre l'identité de genre ressentie par un individu et son sexe de naissance. Les personnes souffrant d'incongruence de genre souhaitent être reconnues et acceptées comme des personnes ayant l'identité sexuelle qu'elles ressentent. On parle de dysphorie de genre (DG) pour décrire la souffrance psychique cliniquement significative qui se développe chez les personnes atteintes d'incongruence de genre.^{2,3} En fonction de la situation individuelle des personnes avec IG ou DG, des mesures de transition médicale, sociale ou juridique peuvent être envisagées (cf. **encadré 1**). La plupart des personnes affectées par une IG ou une DG mettent en œuvre des mesures dans les trois domaines cités.³ On ne connaît pas le nombre de personnes suivant un traitement de réassignation sexuelle dans le cadre ambulatoire en Suisse.⁴ Les expert·e·s estiment qu'il s'agit de 500–600 cas par année.⁵ Le présent article met l'accent sur la transition par voie médicamenteuse chez l'adulte.

COMMENT S'ADRESSER AUX PERSONNES CONCERNÉES

Lors du premier contact, on demande à la personne en question comment et par quel pronom elle aimerait être appelée.^{2,3} Il faut également décider sous quel nom et genre le dossier de la personne sera traité. Tout changement à ce propos doit être documenté dans le dossier. Si le changement de nom n'a pas encore été réglé au niveau juridique, il convient de choisir un nom laissant encore apparaître le nom juridiquement valable pour la facturation à la caisse-maladie.³

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE RÉASSIGNATION SEXUELLE

L'objectif d'un traitement de réassignation sexuelle est d'atténuer, de maîtriser ou d'éviter une IG/DG.² Les possibilités

Encadré 1 : Glossaire^{3,7,19}

Identité de genre : sentiment intérieur ressenti par une personne d'appartenir à son genre

Trans ou transgenre : terme générique attribué aux personnes dont l'identité de genre ne correspond pas au sexe qui leur a été assigné à la naissance

Cis ou cisgenre : identité de genre correspondant au sexe assigné à la naissance

Genre non binaire : genre ni (principalement) féminin ni (principalement) masculin

Femmes trans : personnes ayant une identité de genre de femme et auxquelles un genre masculin a été assigné à la naissance

Hommes trans : personnes ayant une identité de genre d'homme et auxquelles un genre féminin a été assigné à la naissance

Transition juridique : p. ex. changement de sexe au niveau juridique et changement officiel de prénom

Transition médicale : p. ex. hormonothérapie de réassignation sexuelle ou interventions chirurgicales

Transition sociale : p. ex. adoption d'une apparence conforme au genre ressenti (coiffure, vêtements, etc.), changement de prénom/pronom

de traitement mentionnées ci-après ne constituent pas une liste exhaustive et ne sont pas indiquées selon un ordre particulier. La transition médicale est un parcours individuel qui s'inscrit dans un processus de prise de décision partagée entre les personnes concernées et les soignants.⁵ Le recours à un traitement psychiatrique et/ou un accompagnement psychologique n'est pas une condition préalable mais peut être utile.^{5,6} Les possibilités de préservation de la fertilité (p. ex. cryoconservation de spermatozoïdes et d'ovocytes) doivent être discutées avant de commencer un traitement de réassignation sexuelle.^{5,7} Les personnes concernées doivent être informées des possibilités et des limites du traitement ainsi que de leurs risques éventuels ; il faut également les conseiller sur les questions de mode de vie (p. ex. arrêt du tabac).² Les prestataires de soins primaires peuvent conduire les traitements hormonaux non compliqués s'ils disposent de connaissances suffisantes en endocrinologie et s'ils sont rattachés à un réseau de prise en charge spécifique.³ Si ce n'est pas le cas, il est recommandé de réaliser les traitements de réassignation sexuelle dans des centres spécialisés.^{2,3,5}

Traitement féminisant

Un traitement de féminisation comprend d'une part la substitution des estrogènes (17 β -estradiol) et d'autre part la suppression des androgènes endogènes.^{5,7} Les anti-androgènes bloquent l'effet de la testostérone au niveau des récepteurs androgéniques ou inhibent la production hypophysaire de gonadotrophines.^{5,8} Les anti-androgènes utilisés sont l'acétate de cyprotérone, la spironolactone et les agonistes de la GnRH (gonadotrophine-releasing hormone ; aussi appelée LH-RH [luteinizing hormone releasing hormone]) (cf. **tabl. 1, p. 2**).^{5,7-9} Après une orchidectomie (ablation des testicules), le traitement anti-androgénique n'est plus nécessaire.^{2,8} Sous traitement médicamenteux féminisant, il se produit une redistribution de la graisse corporelle, une diminution de la masse et de la force musculaires, un affinement du grain de peau, une éventuelle baisse de la libido, une diminution des érections spontanées et de la production de spermatozoïdes, une croissance mammaire ainsi qu'une diminution du volume testiculaire et de la taille du pénis. L'effet sur la croissance des poils terminaux (poils longs, épais et pigmentés tels que barbe et



aisselles) n'est que très faible; des mesures supplémentaires d'épilation sont en général nécessaires (épilation au laser).^{2,5,7} Si le traitement intervient après la mue de la voix, le traitement féminisant n'a plus d'influence sur la tonalité de la voix. Si le traitement débute avant la mue, la hauteur de la voix reste la même.^{5,7} Les premiers effets du traitement sont observables après 1–3 mois déjà (p. ex. érections spontanées moins fréquentes, diminution de la masse musculaire), le résultat est maximal après 2–5 ans (p. ex. croissance mammaire, redistribution de la graisse corporelle).⁷ Les risques d'un traitement féminisant comprennent (selon le produit utilisé) des thromboembolies veineuses, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie et une prise de poids. L'acétate de cyprotérone est associé à des risques relatifs accrus de méningiome, d'hypertension artérielle, d'hyperprolactinémie et de baisse du cholestérol HDL.^{7,8,10} Même si des questions restent en suspens concernant la sécurité à long terme de l'hormonothérapie de réassignation sexuelle, les données actuelles n'indiquent pas d'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires sous ce type de traitement.^{7,11} On ignore également si le traitement entraîne une augmentation du

risque de développer un cancer du sein ou de la prostate.^{2,7} Les recommandations de dépistage pour les personnes trans sont les mêmes que pour les personnes cis. Afin de réduire le risque thromboembolique, il est recommandé d'utiliser de l'estradiol par voie transdermique plutôt que par voie orale chez les personnes présentant un risque accru de thromboembolie (p. ex. à partir de 45 ans).^{2,5,9} Il convient toutefois de noter que ces recommandations ont été extrapolées à partir de données provenant d'une autre population et sans faire de distinction entre les différents estrogènes utilisés par voie orale: chez les femmes cis postménopausées, un risque accru d'événements thromboemboliques a été démontré lors d'un traitement par estrogènes oraux (RR 1,9; IC 95 % 1,3–2,3), alors qu'aucune augmentation du risque thromboembolique n'a été constatée lors d'une application transdermique (risque relatif: 1,0; IC 95 % 0,9–1,1).¹² Chez les personnes trans, on utilise le 17 β -estradiol, un estrogène qui présente un risque plus faible. Des analyses de laboratoire régulières sont recommandées (au début tous les 3 mois, puis tous les 6–12 mois si l'évolution est stable).^{5,7} La testostérone sérique doit être inférieure à 50 ng/dl (1,7 nmol/l).

On notera toutefois que, en raison des différents modes d'action (spironolactone notamment), cet objectif n'est parfois pas atteint alors que l'effet obtenu est bon. Le taux cible d'estradiol sérique ne doit pas être supérieur à 200 pg/ml (734,3 pmol/l). Chez les personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires (âge, fonction rénale réduite), les électrolytes sériques (en particulier le potassium chez les personnes de 45 ans et plus)^{13,14} et la fonction rénale (créatinine) doivent également être surveillés sous spironolactone.⁷

Traitement masculinisant

Le traitement médicamenteux masculinisant repose sur l'administration de testostérone (cf. **tabl. 1**).^{2,5,7,19} Les agonistes de la GnRH peuvent être utilisés en complément pour inhiber la menstruation.¹⁵ Le traitement médicamenteux masculinisant entraîne une augmentation de la pilosité corporelle et faciale, une augmentation de la masse et de la force musculaires, une redistribution de la graisse corporelle, la suppression des règles, une augmentation de la taille du clitoris, une atrophie du vagin et une baisse de la tonalité vocale.^{5,7} La baisse de la tonalité vocale, qui est un effet irréversible, est d'environ 8–10 demi-tons.⁵ Les premiers effets sont attendus après 1–3 mois de traitement (p. ex. voix plus basse, disparition des règles), tandis que d'autres effets ne sont visibles qu'après plusieurs années (p. ex. redistribution de la graisse corporelle, croissance de la barbe).^{5,7}

Les effets indésirables de la testostérone comprennent la polyglobulie (augmentation du nombre d'érythrocytes essentiellement), l'acné, l'alopécie androgénétique, l'hypertension, l'apnée du sommeil, la prise de poids, la diminution du cholestérol HDL et l'augmentation du cholestérol LDL.⁷ Le risque de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ainsi que celui de cancer du sein, du col de l'utérus et des ovaires n'est pas clair.^{2,7} Les personnes sous traitement masculinisant remarquent souvent une augmentation initiale de la libido.^{2,5} Des contrôles de laboratoire réguliers (au début tous les 3 mois, puis tous les 6–12 mois) sont recommandés. L'objectif est de maintenir le taux de testostérone dans l'intervalle physiologique des hommes cis, soit entre 400 et 700 ng/dl (13,9 et 24,3 nmol/l).^{5,7} Il est également recommandé de mesurer régulièrement les taux d'hématocrite et d'hémoglobine.⁷ En cas d'érythrocytose, la dose de testostérone doit être réduite ou l'intervalle entre les injections prolongé.^{15,20}

Tableau 1 : Substances autorisées en Suisse et utilisées off-label pour le traitement médicamenteux de réassignation sexuelle, adapté d'après^{7,15–17}

	Mode d'administration	Principe actif	Préparations (sélection)	Posologie
Féminisation				
Estrogènes	Voie orale	Estradiol/valérate d'estradiol	Progynova [®] , Estrofem [®] N, Femoston [®] mono	2,0–6,0 mg/j
	Voie transdermique patch	Estradiol	Estradot [®]	0,025–0,2 mg/j
	Voie transdermique gel	Estradiol	Divigel [®] , Oestrogel [®]	selon la formulation utilisée
Médicaments à effet anti-androgénique	Voie parentérale	aGnRH (p. ex. leuproréline)	Lucrin [®]	3,75 mg s.c./i.m. par mois ou 11,25 mg s.c. toutes les 12 semaines
	Voie orale	Spironolactone Acétate de cyprotérone	Aldactone [®] Androcur [®]	100–300 mg/j 10 mg/j
Masculinisation				
Testostérone	Voie parentérale	Énanthate de testostérone	Testoviron [®]	50–100 mg i.m./s.c. par semaine ou 100–250 mg i.m. toutes les 2–4 semaines ¹⁸
		Undécanoate de testostérone	Nebido [®]	500–1000 mg i.m. toutes les 8–14 semaines ¹⁸
	Voie transdermique gel	Testostérone	Testogel [®] , Tostran [®] , Testavan [®]	40–100 mg/j
Médicaments supprimant la gonadotrophine	Voie parentérale	aGnRH (p. ex. leuproréline)	Lucrin [®]	3,75 mg s.c./i.m. par mois ou 11,25 mg s.c. toutes les 12 semaines

Abréviations : i.m.: intramusculaire, s.c.: sous-cutané, aGnRH: agoniste de la gonadotrophine-releasing hormone

Résultats thérapeutiques

La Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung estime que l'hormonothérapie est sûre et efficace à court et moyen terme.² Les modifications physiques souhaitées sont obtenues aussi bien chez les hommes trans que chez les femmes trans.²¹ Le traitement de réassignation sexuelle entraîne également une diminution de la DG, une réduction des symptômes psychologiques, une amélioration de la qualité de vie et des effets positifs sur la sexualité.^{2,22} Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires, notamment en ce qui concerne la sécurité à long terme.¹¹ Les personnes trans présentent un taux de mortalité significativement plus élevé que les personnes cis.^{2,9,23} Le risque de décès par mort violente (cause externe et suicide) est notamment plus élevé; les preuves d'un risque cardiovasculaire accru sont peu claires.^{2,23} L'augmentation de la mortalité est multifactorielle et aussi liée à des facteurs dits de « stress minoritaire ».^{2,23}

PRISE EN CHARGE DES COÛTS : BASES JURIDIQUES

Le traitement médicamenteux de réassignation sexuelle est effectué dans un cadre off-label; en cas de diagnostic établi de DG, les coûts sont toutefois pris en charge par la caisse-maladie en raison de l'absence d'alternatives thérapeutiques.

CONCLUSION

- **L'incongruence de genre** est une discordance marquée et persistante entre l'identité de genre ressentie par un individu et le sexe assigné à la naissance. Chez les personnes atteintes de **dysphorie de genre**, une souffrance psychique cliniquement significative se développe.
- Dans le cas d'un traitement de réassignation sexuelle **féminisant**, on utilise essentiellement des **estrogènes** par voie transdermique et des **anti-androgènes** par voie orale.
- Dans le cas d'un traitement de réassignation sexuelle **masculinissant**, on utilise de la **testostérone** par voie parentérale ou transdermique.
- Les médicaments sont utilisés **off-label**. Leurs coûts sont remboursés par l'assurance maladie en cas de diagnostic confirmé.
- Les hormonothérapies de réassignation sexuelle sont des traitements sûrs qui entraînent, outre les changements physiques, une **réduction de la dysphorie de genre**, une **diminution des symptômes psychiques** ainsi qu'une **amélioration de la qualité de vie et de la sexualité**.
- Lors du conseil en officine, il convient de demander à la personne concernée par **quel nom et pronom** elle souhaite être appelée et de **documenter cet aspect dans son dossier**.

Dans certains cas, une garantie de prise en charge des coûts est nécessaire. Comme pour tout autre traitement médical, les conditions prévues par la LAMal (diagnostic établi, traitement en Suisse par des prestataires reconnus dans un établissement agréé, efficacité, adéquation et économie du traitement, pas d'exclusion de prestations) doivent être remplies pour qu'il y ait obligation de prise en charge par l'assurance-maladie.²⁴ Les mesures de réassignation sexuelle décrites dans cet article sont recommandées dans des directives

internationales, et leur efficacité clinique est prouvée.²⁷ Elles remplissent donc les critères requis pour une prise en charge des coûts.⁵ Voici des exemples de prestations non prises en charge^{19,24}:

- opérations de réassignation sexuelle réalisées à l'étranger,
- mesures de réassignation et épilations effectuées par des prestataires non reconnus,
- perruques (éventuelle prise en charge des coûts par l'assurance-invalidité).

Références

1. World Health Organization (WHO). HA60-HA6Z Gender incongruence. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). Consulté en dernier lieu le 10.11.2023. <http://id.who.int/icd/entity/411470068>
2. Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung (DGfS). Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung. AWMF online. 2019.
3. Brüll N et al. Geschlechtervarianz in der Primärversorgung. Prim Hosp Care Allg Inn Medizin. 2022;22(7):199-203.
4. Roduit B. 21.4506 | Médicalisation exponentielle des jeunes trans. La Suisse va-t-elle encadrer des pratiques contestées? | Bulletin officiel | Le Parlement suisse. 2022.
5. García Nuñez D et al. Possibilités de traitement de réassignation sexuelle en cas d'incongruence de genre. Swiss Med Forum. 2023;23(4):862-865.
6. Rudolph H et al. Von der Psychopathologisierung zum affirmativen Umgang mit Geschlechtervielfalt. Swiss Med Forum. 2023;23(4):856-860.
7. Coleman E et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. Int J Transgender Heal. 2022;23(51):S1-S259.
8. Tangpricha V et al. Transgender women: Evaluation and management. UpToDate. Consulté en dernier lieu le 04.01.2024. <https://www.uptodate.com/contents/transgender-women-evaluation-and-management>
9. Wylie K et al. Serving transgender people: clinical care considerations and service delivery models in transgender health. Lancet. 2016;388(10042):401-411.
10. Martínez-Martin FJ et al. Incidence of hypertension in young transgender people after a 5-year follow-up: association with gender-affirming hormonal therapy. Hypertens Res. 2023;46(1):219-225.
11. Haupt C et al. Antiandrogens or estradiol treatments or both during hormone replacement therapy in transitioning transgender women. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2020(11).
12. Olié V et al. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Curr Opin Hematol. 2010;17(5):457-463.
13. Hayes H et al. The Utility of Monitoring Potassium in Transgender, Gender Diverse, and Nonbinary Individuals on Spironolactone. J Endocr Soc. 2022;6(11):1-4.
14. Thiede RM et al. Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. Int J Women's Dermatology. 2019;5(3):155-157.
15. Meyer G et al. Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(43):725-732.
16. Hembree WC et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3869-3903.
17. Olson-Kennedy J et al. Management of transgender and gender-diverse children and adolescents. UpToDate. Consulté en dernier lieu le 08.01.2024. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-transgender-and-gender-diverse-children-and-adolescents>
18. Kliebhan J. Communication personnelle. Janvier 2024.
19. TGNS Transgender Network Switzerland. Consulté en dernier lieu le 10.11.2023. <https://www.tgns.ch/de/>
20. Ohlander SJ et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev. 2018;6(1):77-85.
21. Cocchetti C et al. The ENIGI (European Network for the Investigation of Gender Incongruence) Study: Overview of Acquired Endocrine Knowledge and Future Perspectives. J Clin Med. 2022;11(7):1784.
22. Murad MH et al. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(2):214-231.
23. Jackson SS et al. Analysis of Mortality Among Transgender and Gender Diverse Adults in England. JAMA Netw. Open. 2023;6(1):e2253687.
24. Recher A et al. Frau, Mann – Individuum: Die neuen medizinischen Empfehlungen zur Begleitung von Transmenschen und ihre Auswirkungen auf die Leistungspflicht der KVG. Jusletter. 2014.