

# Gender-affirming hormone in children and adolescents

Posted on [25th February 2019](#) -

<https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2019/02/25/gender-affirming-hormone-in-children-and-adolescents-evidence-review/>

Trad DeepL FR en pied de document

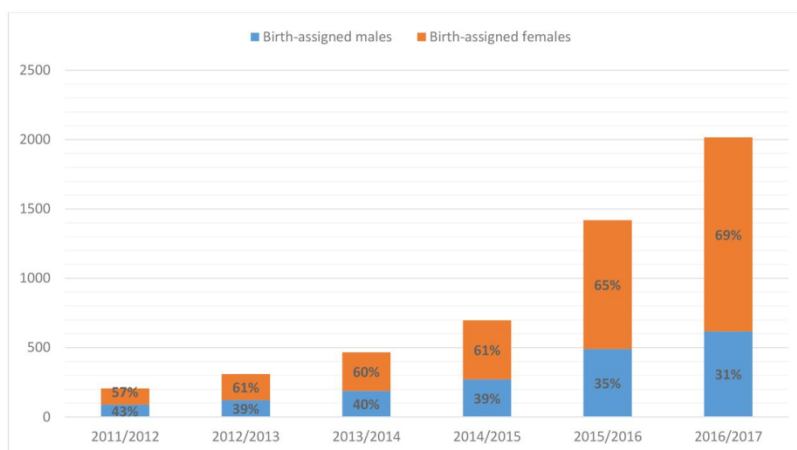
*Gender dysphoria occurs when a person experiences discomfort or distress because of a mismatch between their biological sex and gender identity. Gender dysphoria can arise in childhood and adolescent which raises many questions about how best to handle the condition. This post sets out some of the current evidence for gender-affirming hormones in adolescents and children to aid decision making.*

---

## How big a problem is gender dysphoria?

Prevalence estimates suggest male-to-female cases outnumber female-to-male cases, with 1 per 10,000 males and 1 per 27,000 females affected by gender dysphoria, [although](#) estimates vary depending on the setting. These rates would qualify for orphan designation status (defined by the European Union as less than [5 in 10,000 of the general population](#)).

We know higher rates are observed in Western Europe and America, but the exact prevalence is difficult to estimate because the number of children and adolescents referred to services is still rising. As an example, UK referrals to the national Gender Identity Development Service (GIDs) has risen exponentially since 2011.



*Reference: Referrals to UK GID services: Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. Arch Dis Child 2018;103:631–6. [doi:10.1136/archdischild-2018-314992](https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314992)*

---

## Treatments options for Gender Dysphoria

The World Professional Association for Transgender Health ([WPATH Guidelines](#)), on the clinical care of transgender adolescent, set out three stages of gender-affirming interventions with progressive levels of irreversibility:

- **Stage 1**, puberty suppression
- **Stage 2**, gender-affirming hormones
- **Stage 3**, gender-affirming surgery

Guidelines require puberty to have begun (Tanner stage 2, when pubic hair and breast buds appear) before any intervention is agreed. This is because gender dysphoria may resolve once puberty begins. In 2008 the Endocrine Society approved puberty blockers for transgender adolescents as young as 12 years old.

To find the evidence for treatment options we first searched for systematic reviews. We used PubMed Clinical Queries to search for the reviews ([see here](#)). We found two up to date reviews with overlapping trial results:

1. [Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review.](#)  
Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Pediatrics. 2018 Apr;141(4). doi: 10.1542/peds.2017-37422.
2. [Gender-affirming hormones and surgery in transgender children and adolescents.](#)  
Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Hewitt T, Ganti U, Lin A, Zepf FD. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec 6. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30305-X.

There are other reviews you might want to take a look at, such as [The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review](#), and a [Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals](#).

We focused on the latest reviews in children and adolescents that reported a range of clinical outcome to inform decision making. The first review [Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria \[1\]](#), searched Medline, Embase, and PubMed to June 10, 2017, and assessed risk of bias using a modified version of the Quality in Prognosis Studies, and published a protocol registered at PROSPERO ([CRD42017056670](#)). The second, [Gender-affirming hormones and surgery in transgender children and adolescents \[2\]](#), searched MedLine and Embase, included studies when the mean or median age of the sample was below 18 years, reported information on the limitations of each study and set out research recommendations.

Together these reviews included 16 studies with 1,132 participants (transgender males (54%); transgender females (37%) and (7.6%) control subjects reported. Controls were not matched for important confounders, which means caution should be applied to any conclusions drawn. We found no randomized controlled trials or controlled trials.

### Stage 1, Puberty suppression treatments

Gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRHa) acts on GnRH receptors to suppress gonadotropin release. In females GnRHa reduces the secretion of LH and FSH; in males, it shuts down gonadal testosterone production. For this reason, they are often referred to as puberty blockers. Little is known about the safety profile in the context of gender dysphoria, particularly the long-term effects, and use is based largely on the effects of treatment of central precocious puberty.

**The clinically used GnRH agonists are available in the following formulations:**

- Short-acting injection: buserelin, histrelin, leuprorelin, triptorelin
- A long-acting depot injection or injected pellet: leuprorelin, triptorelin
- Injected implant: buserelin, goserelin, leuprorelin
- Surgically implanted pellet: histrelin, leuprorelin
- Nasal spray: buserelin, nafarelin

Some evidence suggests that children will change their minds as they age: just under three-quarters of pre-pubescent children attending gender identity clinics may not want to change their gender once puberty starts: a [prospective study of 77 gender dysphoric children](#) (59 boys, 18 girls; mean age 8.4 years, range 5–12 years) referred to one clinic found that after 3.4 years of follow-up 27% remained gender dysphoric.

Ten studies analysed the effects of puberty blockers: the median age of starting in transgender males in these trials was 15.0 years (median range 13.5 to 15.8 years), and in females, 15.1 years (range 13.6 to 16.5 years).

[Vlot 2017](#) reported the lowest median age in boys of 13.5 years; [Schagen 2016](#), funded by [an unrestricted grant from Ferring](#) the makers of the study drug triptorelin, reported a median age of 13.6 years in transgender females for starting treatment. Six studies were funded by industry: 4 received funding from Ferring ([Delemarre-van de Waal 2006](#), [Staphorsius \(2015\)](#), [Schagen 2016](#) and [Hannema 2017](#)).

The numbers in the ten studies are small and most are retrospective case reports or small case series. Many are done in single clinics and lack long term longitudinal outcomes on the effects (both benefits and harms) of puberty blockers. It is also hard to disentangle effects from the use of gender affirming hormones. We found four studies reporting on the use of GnRHa alone: [Schagen 2016](#); [Staphorsius 2015](#); [Costa 2015](#) and [Delemarre-van de Waal 2006](#).

[Schagen 2016](#) studied the effects of Triptorelin in gender dysphoric adolescents and reported that ‘treatment did not have to be adjusted because of insufficient suppression in any subject.’ They concluded further studies should evaluate whether the effects on height and body composition can be reversed during subsequent GAH treatment. [Costa 2015](#) reported that global functioning after psychological support and puberty suppression was improved. [Delemarre-van de Waal 2006](#) reported GnRHa treatment appeared to be important for the management of gender identity in transsexual adolescents. Finally, [Staphorsius 2015](#), determined whether the performance on the Tower of London task cognitive task was altered with GnRHa and found no significant effects on task scores.

Problems within these studies, however, make it difficult to assess whether early pubertal changes regress under GnRHa treatment and whether prolonged puberty suppression is safe. For example, there is a lack of controls, and in one study that included controls, these were inadequate as relatives and friends of the participants were asked to participate, serving as age-matched controls. A lack of blinding was also problematic. One study ([Costa 2015](#)) that focused on a measure of psychosocial well-being highlighted that getting older has previously been positively associated with maturity and well-being (see [Getting older, getting better? Personal strivings and psychological maturity across the life span.](#))

## **Stage 2, Gender-affirming cross-sex hormone hormones (CSHs)**

Oestrogens and testosterone induce masculine or feminine physical characteristics, and should only be taken in the context of medical supervision to monitor risks (e.g., [polycythaemia](#) in transgender males, [venous thromboembolism](#) in transgender females).

For transgender females, oestrogen therapy alone is often insufficient to produce the desired feminising effects. Other treatments **are therefore used in an off label manner**. For example spironolactone, **an aldosterone antagonist with weak oestrogenic properties is commonly used to support oestrogen therapy – off label**. Cyproterone acetate has progestational and antiandrogenic properties, but it can lead to hepatic toxicity including jaundice, hepatitis. Hepatic failure has also been reported (fatalities reported, usually after several months, at dosages of 100 mg and above).

## **Specific effects of gender affirming hormones**

### **Psychological effects**

Young transgender people may have mental health problems, including anxiety, and suicidal ideation. [De Vries 2014](#) (n =55) assessed gender dysphoria, body satisfaction, at baseline, puberty suppression, and in adulthood. [De Vries 2011](#) reported on the original cohort (n=70) that showed that emotional problems and depressive symptoms decreased, while general functioning improved significantly during puberty suppression. High levels of bias with study participation mean the results should be treated with caution. The study found a decrease in gender dysphoria after surgery. However, it was not possible to disentangle the psychological benefits of hormone treatments from surgical interventions.

### **Cognitive and brain-related effects**

Neuroimaging studies suggest CSHs affect brain structure and circuitries, ventricular volume and thickness, hypothalamic neuroplasticity, and functional connectivity. One study, [Burke \(2016\)](#) (n=62) investigated GAHs and [brain function](#) in adolescents, and reported that testosterone therapy in transgender males (n=21 mean age 16.1) was associated with altered cognitive processes, as assessed by the mental rotation task (MRT), a measure of visuospatial working memory that elicits cognitive sex differences. The study concluded that transgender males have atypical [sexual differentiation](#) of brain areas involved in visuospatial cognitive functioning.

### **Bone development**

[Klink 2015](#) found that lumbar spine bone mineral density scores fell during puberty suppression with GnRHa for transgender adolescent females but did not increase following oestrogen treatment. Endocrine Society Guidelines state monitoring BMD parameters in transgender adolescents is recommended both prior to and during gender-affirming hormonal treatment.

### **Haematological variables**

Testosterone therapies stimulate [erythropoiesis, and](#) increases in haemoglobin and haematocrit are an anticipated physiological response. [Jarin 2017](#) (n =116) reported that testosterone therapy in transgender males was associated with significant elevations in mean haemoglobin and haematocrit. [Tack 2016](#) reported haemoglobin and haematocrit concentration variables increased but stabilised at six months. In transgender adolescent females estradiol. [Olson-Kennedy 2018](#) report a significant decline in Hb concentrations after a 2-year course of estradiol.

### **Cardiovascular Health**

[Tack 2016](#); [Jarin 2017](#) report no changes in LDL or [triglycerides](#) in the short term for transgender adolescent males. [Olson-Kennedy 2018](#) report significant increases in triglyceride concentrations and HDL after two years of oestrogen treatment. None of the studies showed significant changes in mean total cholesterol concentrations. [Olson-Kennedy 2018](#) report elevations in [systolic and diastolic blood pressure](#) with testosterone treatment after two years. [Jarin 2017](#) reports no change in BP at six months. [Jarin 2017](#), [Olson-Kennedy 2018](#) and [Tack 2016](#) report no changes in HbA, glucose, or insulin.

### **Conclusions**

There are significant problems with how the evidence for Gender-affirming cross-sex hormone has been collected and analysed that prevents definitive conclusions to be drawn. Similar to puberty blockers, the evidence is limited by small sample sizes; retrospective methods, and loss of considerable numbers of patients in the follow-up period. The majority of studies also lack a control group (only two studies used controls). Interventions have heterogeneous treatment regimes complicating comparisons between studies. Also, adherence to the interventions is either not reported or inconsistent. Subjective outcomes, which are highly prevalent in the studies, are also prone to bias due to [lack of blinding](#).

An Archive of Diseases in Childhood letter referred to GnRHa treatment as a [momentous step in the dark](#). It set out three main concerns: 1) young people are left in a state of 'developmental limbo' without secondary sexual characteristics that might consolidate gender identity; 2) use is likely to threaten the maturation of the adolescent mind, and 3) puberty blockers are being used in the context of profound scientific ignorance.

The development of these interventions should, therefore, occur in the context of research, and treatments for under 18 gender dysphoric children and adolescents remain largely experimental. There are a large number of unanswered questions that include the age at start, reversibility; adverse events, long term effects on mental health, quality of life, bone mineral density, osteoporosis in later life and cognition. We wonder whether off label use is

appropriate and justified for drugs such as spironolactone which can cause substantial harms and even death. We are also ignorant of the long-term safety profiles of the different GAH regimens. The current evidence base does not support informed decision making and safe practice in children.

---

### **Carl Heneghan**

Editor in Chief BMJ EBM, Professor of EBM, University of Oxford

### **Tom Jefferson**

Senior Associate Tutor University of Oxford

Visiting Professor Institute of Health & Society, Faculty of Medicine, Newcastle University

---

This post was updated on the 30th March, the 13th of April and the conflicts of Interest disclosures were added in full on the 21st May 2019. The full references to the systematic review articles were added as there was an error in the link to one of the reviews. The statement on [Schagen 2016](#) was corrected to ‘treatment did not have to be adjusted because of insufficient suppression in any subject.’

[1] [Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review.](#)

Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Pediatrics. 2018 Apr;141(4). doi: 10.1542/peds.2017-3742

[2] [Gender-affirming hormones and surgery in transgender children and adolescents.](#)

Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Hewitt T, Ganti U, Lin A, Zepf FD. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec 6. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30305-X.

---

### **Competing interests**

This evidence review was performed as part of a [BBC Panorama](#) documentary: Trans Kids: Why Medicine Matters, release date: 27 February 2019.

Carl has received expenses and fees for his media work (including payments from BBC Radio 4 Inside Health). He has received expenses from the WHO, FDA, and holds grant funding from the NIHR, the NIHR School of Primary Care Research, The NIHR BRC Oxford and previously the WHO. He has received financial remuneration from an asbestos case and given free legal advice on mesh cases. He has also received income from the publication of a series of toolkit books published by Blackwells. On occasion, he receives expenses for teaching EBM and is also paid for his GP work in NHS out of hours (contract with Oxford Health NHS Foundation Trust). He is Director of CEBM, which jointly runs the EvidenceLive Conference with the BMJ and the Overdiagnosis Conference with international partners, based on a non-profit making model. He is Editor in Chief of BMJ Evidence-Based Medicine and is an NIHR Senior Investigator. Full disclosure [here](#). TJ received a fee from the

BBC for this work. TJ was a co-recipient of a UK National Institute for Health Research grant (HTA – 10/80/01 Update<sup>[1]</sup> and amalgamation of two Cochrane reviews: neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children; <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108001/>). TJ was also in receipt of a Cochrane Methods Innovations Fund grant to develop guidance on the use of regulatory data in Cochrane reviews. TJ is occasionally interviewed by market research companies about phase I or II pharmaceutical products. In 2011–2014, TJ acted as an expert witness in a litigation case related to the antiviral oseltamivir, in two litigation cases on potential vaccine-related damage and in a labour case on influenza vaccines in healthcare workers in Canada. He has acted as a consultant for Roche (1997–1999), GSK (2001–2002), Sanofi-Synthelabo (2003) and IMS Health (2013). In 2014–2016, TJ was a member of three advisory boards for Boehringer Ingelheim. TJ was a member of an independent data monitoring committee for a Sanofi Pasteur clinical trial on an influenza vaccine, and has a potential financial conflict<sup>[1]</sup> of interest on the drug oseltamivir. TJ is co-holder of a Laura and John Arnold Foundation grant for the development of a RIAT support centre (2017-2020) and Jean Monnet Network Grant, 2017-2020 for The Jean Monnet Health Law and Policy Network. TJ is an unpaid collaborator to the project *Beyond Transparency in Pharmaceutical Research and Regulation* led by Dalhousie University and funded by the Canadian Institutes of Health Research (2018-2022). Full disclosure [here](#).

## **DISCLAIMER**

The views and opinions expressed on this site are solely those of the original authors. They do not necessarily represent the views of the BMJ and should not be used to replace medical advice. All information on this blog is for general information, is not peer-reviewed, requires checking with original sources and should not be used to make any decisions about healthcare. No responsibility for its accuracy and correctness is assumed by us, and we disclaim all liability and responsibility arising from any reliance placed on such commentary or content by any user or visitor to the Website, or by anyone who may be informed of any of its content. Any reliance you place on the material posted on this site is therefore strictly at your own risk.

## Hormone d'affirmation du genre chez les enfants et les adolescents

Publié le 25 février 2019 - <https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2019/02/25/gender-affirming-hormone-in-children-and-adolescents-evidence-review/>

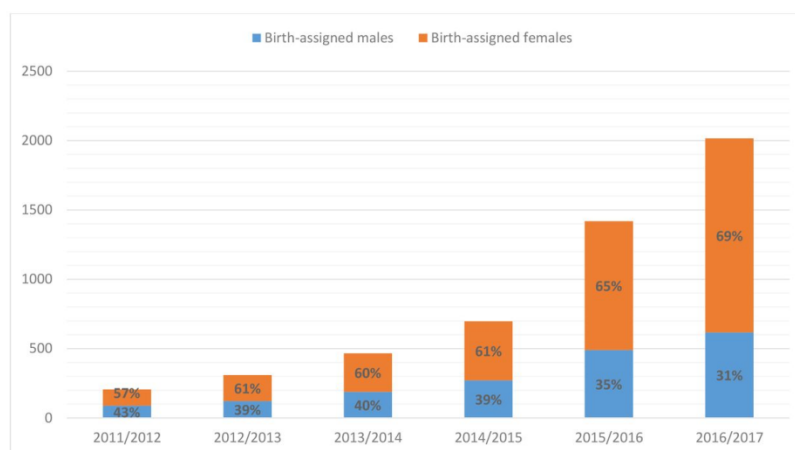
*La dysphorie de genre se produit lorsqu'une personne éprouve un malaise ou une détresse en raison d'une inadéquation entre son sexe biologique et son identité de genre. La dysphorie de genre peut survenir dans l'enfance et l'adolescence, ce qui soulève de nombreuses questions sur la meilleure façon de gérer cette condition. Ce billet présente certaines des données actuelles sur les hormones d'affirmation du genre chez les adolescents et les enfants afin d'aider à la prise de décision.*

---

### Quelle est l'ampleur du problème de la dysphorie de genre ?

Les estimations de prévalence suggèrent que les cas d'homme à femme sont plus nombreux que les cas de femme à homme, avec 1 homme sur 10 000 et 1 femme sur 27 000 affectés par la dysphorie de genre, [bien que](#) les estimations varient en fonction du contexte. Ces taux pourraient prétendre au statut d'orphelin (défini par l'Union européenne comme inférieur à [5 pour 10 000 dans la population générale](#)).

Nous savons que des taux plus élevés sont observés en Europe occidentale et en Amérique, mais la prévalence exacte est difficile à estimer car le nombre d'enfants et d'adolescents orientés vers les services est toujours en augmentation. À titre d'exemple, au Royaume-Uni, les orientations vers le service national de développement de l'identité de genre (GIDs) ont augmenté de manière exponentielle depuis 2011.



*Référence : Orientations vers les services GID du Royaume-Uni : Évaluation et soutien des enfants et des adolescents atteints de dysphorie de genre. Arch Dis Child 2018;103:631-6. [doi:10.1136/archdischild-2018-314992](https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314992)*

---



## Options de traitement de la dysphorie de genre

Les lignes directrices de l'Association professionnelle mondiale pour la santé des transgenres ([WPATH](#)), sur la prise en charge clinique des adolescents transgenres, définissent trois étapes d'interventions d'affirmation du genre avec des niveaux progressifs d'irréversibilité :

- Étape 1, suppression de la puberté
- Stade 2, hormones d'affirmation du genre
- Étape 3, chirurgie d'affirmation du genre

Les directives exigent que la puberté ait commencé (stade 2 de Tanner, lorsque les poils pubiens et les bourgeons mammaires apparaissent) avant que toute intervention soit acceptée. Cela s'explique par le fait que la dysphorie de genre peut se résorber une fois la puberté commencée. En 2008, l'Endocrine Society a approuvé les bloqueurs de puberté pour les adolescents transgenres dès l'âge de 12 ans.

Pour trouver les preuves des options de traitement, nous avons d'abord cherché des revues systématiques. Nous avons utilisé PubMed Clinical Queries pour rechercher les examens (voir ici). Nous avons trouvé deux revues à jour avec des résultats d'essais qui se chevauchent :

1. [Traitement hormonal chez les jeunes atteints de dysphorie de genre](#) : A Systematic Review. Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Pediatrics. 2018 avr;141(4). doi : 10.1542/peds.2017-37422.
2. [Hormones et chirurgie d'affirmation du genre chez les enfants et adolescents transgenres](#). Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Hewitt T, Ganti U, Lin A, Zepf FD. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec 6. doi : 10.1016/S2213-8587(18)30305-X.

Il existe d'autres revues que vous pourriez vouloir consulter, comme [The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health : a systematic review](#), et [a Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals](#).

Nous nous sommes concentrés sur les revues les plus récentes concernant les enfants et les adolescents qui rapportent un éventail de résultats cliniques afin d'éclairer la prise de décision. La première revue [Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria](#) [1], a effectué des recherches dans Medline, Embase et PubMed jusqu'au 10 juin 2017, et a évalué le risque de biais à l'aide d'une version modifiée du Quality in Prognosis Studies, et a publié un protocole enregistré à PROSPERO ([CRD42017056670](#)). La seconde, intitulée [Gender-affirming hormones and surgery in transgender children and adolescents](#) [2], a effectué des recherches dans MedLine et Embase, a inclus des études lorsque l'âge moyen ou médian de l'échantillon était inférieur à 18 ans, a rapporté des informations sur les limites de chaque étude et a formulé des recommandations de recherche.

Ensemble, ces revues ont inclus 16 études avec 1 132 participants (hommes transgenres (54%) ; femmes transgenres (37%) et (7,6%) sujets de contrôle rapportés. Les contrôles n'ont

pas été appariés pour d'importants facteurs de confusion, ce qui signifie qu'il faut faire preuve de prudence quant aux conclusions tirées. Nous n'avons trouvé aucun essai contrôlé randomisé ni aucun essai contrôlé.

### **Stade 1, traitements de suppression de la puberté**

Les agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) agissent sur les récepteurs de la GnRH pour supprimer la libération des gonadotrophines. Chez les femelles, le GnRHa réduit la sécrétion de LH et de FSH ; chez les mâles, il stoppe la production de testostérone gonadique. C'est pourquoi on les appelle souvent des bloqueurs de puberté. On sait peu de choses sur le profil de sécurité dans le contexte de la dysphorie de genre, en particulier sur les effets à long terme, et l'utilisation est largement basée sur les effets du traitement de la puberté précoce centrale.

### **Les agonistes de la GnRH utilisés en clinique sont disponibles dans les formulations suivantes :**

- Injection à courte durée d'action : buséreline, histrelina, leuprorelina, triptorelina.
- Injection de dépôt à action prolongée ou pastille injectée : leuprorelina, triptorelina
- Implant injecté : busérelina, gosérelina, leuproréline
- Pellet implanté chirurgicalement : histrelina, leuprorelina
- Spray nasal : busérelina, nafaréline

Certaines données suggèrent que les enfants changeront d'avis avec l'âge : un peu moins des trois quarts des enfants pré-pubères qui consultent les cliniques d'identité sexuelle ne voudront pas changer de sexe une fois la puberté commencée : [une étude prospective portant sur 77 enfants dysphoriques](#) (59 garçons, 18 filles ; âge moyen de 8,4 ans, fourchette de 5 à 12 ans) adressés à une clinique a révélé qu'après 3,4 ans de suivi, 27% restaient dysphoriques.

Dix études ont analysé les effets des bloqueurs de puberté : l'âge médian du début du traitement chez les hommes transgenres dans ces essais était de 15,0 ans (fourchette médiane de 13,5 à 15,8 ans), et chez les femmes, de 15,1 ans (fourchette de 13,6 à 16,5 ans).

[Vlot 2017](#) a rapporté l'âge médian le plus bas chez les garçons, soit 13,5 ans ; [Schagen 2016](#), financée par [une subvention sans restriction de Ferring](#), le fabricant du médicament étudié, la triptorelina, a rapporté un âge médian de 13,6 ans chez les femmes transgenres pour le début du traitement. Six études ont été financées par l'industrie : 4 ont reçu un financement de Ferring ([Delemarre-van de Waal 2006](#), [Staphorsius \(2015\)](#), [Schagen 2016](#) and [Hannema 2017](#)).

Les chiffres des dix études sont faibles et la plupart sont des rapports de cas rétrospectifs ou de petites séries de cas. Beaucoup d'entre elles sont réalisées dans des cliniques uniques et ne présentent pas de résultats longitudinaux à long terme sur les effets (avantages et inconvénients) des inhibiteurs de la puberté. Il est également difficile de distinguer les effets de l'utilisation d'hormones d'affirmation du genre. Nous avons trouvé quatre études portant

sur l'utilisation de la GnHRa seule : [Schagen 2016](#); [Staphorsius 2015](#); [Costa 2015](#) et [Delemarre-van de Waal 2006](#)

[Schagen 2016a](#) a étudié les effets de la triptoréline chez des adolescents dysphoriques de genre et a rapporté que " le traitement n'a pas dû être ajusté en raison d'une suppression insuffisante chez aucun sujet ". Ils ont conclu que d'autres études devraient évaluer si les effets sur la taille et la composition corporelle peuvent être inversés lors d'un traitement ultérieur par GAH. [Costa 2015](#) a rapporté que le fonctionnement global après le soutien psychologique et la suppression de la puberté était amélioré. [Delemarre-van de Waal 2006a](#) rapporté que le traitement par GnRHa semblait être important pour la gestion de l'identité de genre chez les adolescents transsexuels. Enfin, [Staphorsius 2015](#), a déterminé si la performance sur la tâche cognitive de la Tour de Londres était altérée par le GnRHa et n'a trouvé aucun effet significatif sur les scores de la tâche.

Des problèmes au sein de ces études rendent cependant difficile d'évaluer si les changements pubertaires précoces régressent sous traitement par GnRHa et si la suppression prolongée de la puberté est sûre. Par exemple, il y a un manque de contrôles, et dans une étude qui incluait des contrôles, ceux-ci étaient inadéquats car on a demandé aux parents et aux amis des participants de participer, servant de contrôles appariés selon l'âge. L'absence d'aveuglement a également posé problème. Une étude ([Costa 2015](#)) qui s'est concentrée sur une mesure du bien-être psychosocial a souligné que le fait de vieillir avait déjà été associé positivement à la maturité et au bien-être (voir [Vieillir, aller mieux ? Les aspirations personnelles et la maturité psychologique tout au long de la vie](#)).

## Étape 2, hormones transsexuelles d'affirmation du genre (CSH)

Les œstrogènes et la testostérone induisent des caractéristiques physiques masculines ou féminines, et ne doivent être pris que dans le cadre d'une surveillance médicale pour contrôler les risques (par exemple, [polycythaemia](#) (polyglobulie) chez les hommes transgenres, [venous thromboembolism](#) (thromboembolie veineuse) chez les femmes transgenres).

Chez les femmes transgenres, l'œstrogénothérapie seule est souvent insuffisante pour produire les effets féminisants souhaités. D'autres traitements **sont donc utilisés de manière non indiquée sur l'étiquette**. Par exemple, la spironolactone, **un antagoniste de l'aldostérone ayant de faibles propriétés œstrogéniques, est couramment utilisée en complément de l'œstrogénothérapie - hors indication**. L'acétate de cyprotérone a des propriétés progestatives et antiandrogènes, mais il peut entraîner une toxicité hépatique, notamment un ictère et une hépatite. Des cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés (décès rapportés, généralement après plusieurs mois, à des doses de 100 mg et plus).

## Effets spécifiques des hormones d'affirmation du genre

### Effets psychologiques

Les jeunes transgenres peuvent avoir des problèmes de santé mentale, notamment de l'anxiété et des idées suicidaires. De Vries 2014<sup>2014</sup> (n =55) a évalué la dysphorie de genre, la satisfaction corporelle, au départ, à la suppression de la puberté, et à l'âge adulte. [De Vries 2011](#) a fait un rapport sur la cohorte originale (n =70) qui a montré que les problèmes émotionnels et les symptômes dépressifs ont diminué, tandis que le fonctionnement général s'est amélioré de manière significative pendant la suppression de la puberté. Les niveaux élevés de biais dans la participation à l'étude signifient que les résultats doivent être traités avec prudence. L'étude a révélé une diminution de la dysphorie de genre après la chirurgie. Cependant, il n'a pas été possible de dissocier les avantages psychologiques des traitements hormonaux des interventions chirurgicales.

### **Effets cognitifs et liés au cerveau**

Les études de neuro-imagerie suggèrent que les CSH affectent la structure et les circuits du cerveau, le volume et l'épaisseur ventriculaire, la neuroplasticité hypothalamique et la connectivité fonctionnelle. Une étude, [Burke \(2016\)](#) (n=62) a examiné les HGA et la [fonction cérébrale](#) chez les adolescents, et a rapporté que le traitement à la testostérone chez les hommes transgenres (n=21 âge moyen 16,1) était associé à des processus cognitifs altérés, évalués par la tâche de rotation mentale (MRT), une mesure de la mémoire de travail visuospatiale qui suscite des différences cognitives entre les sexes. L'étude conclut que les hommes transgenres présentent une [différenciation sexuelle](#) atypique des zones cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif visuospatial.

### **Développement osseux**

[Klink 2015](#) a constaté que les scores de densité minérale osseuse de la colonne lombaire chutaient pendant la suppression de la puberté avec la GnRHa pour les adolescentes transgenres, mais n'augmentaient pas après le traitement aux œstrogènes. Les lignes directrices de l'Endocrine Society indiquent que la surveillance des paramètres de DMO chez les adolescents transgenres est recommandée avant et pendant le traitement hormonal d'affirmation du genre.

### **Variables hématologiques**

Les traitements à la testostérone stimulent [l'érythropoïèse, et](#) l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite est une réponse physiologique attendue. [Jarin 2017](#) (n =116) a rapporté que le traitement à la testostérone chez les hommes transgenres était associé à des élévations significatives de l'hémoglobine et de l'hématocrite moyens. [Tack 2016](#) a rapporté que les variables de concentration d'hémoglobine et d'hématocrite ont augmenté mais se sont stabilisées après six mois. Chez les adolescentes transgenres, l'œstradiol. [Olson-Kennedy 2018](#) rapportent une baisse significative des concentrations d'Hb après un traitement de deux ans d'œstradiol.

### **Santé cardiovasculaire**

[Tack 2016](#); [Jarin 2017](#) ne rapportent aucune modification des LDL ou des [triglycérides](#) à court terme chez les adolescents transgenres de sexe masculin. [Olson-Kennedy 2018](#) rapportent

des augmentations significatives des concentrations de triglycérides et du HDL après deux ans de traitement par œstrogènes. Aucune des études n'a montré de changements significatifs dans les concentrations moyennes de cholestérol total. [Olson-Kennedy 2018](#) rapportent des élévations de la [pression artérielle systolique et diastolique](#) avec le traitement à la testostérone après deux ans. [Jarin 2017](#) ne rapporte aucun changement de la pression artérielle après six mois. [Jarin 2017](#), [Olson-Kennedy 2018](#) et [Tack 2016](#) ne signalent aucune modification de l'HbA, du glucose ou de l'insuline.

## Conclusions

La façon dont les données probantes sur les hormones transsexuelles ont été recueillies et analysées pose des problèmes importants qui empêchent de tirer des conclusions définitives. Comme pour les bloqueurs de puberté, les preuves sont limitées par la petite taille des échantillons, les méthodes rétrospectives et la perte d'un nombre considérable de patients au cours de la période de suivi. La majorité des études ne comportent pas non plus de groupe témoin (seules deux études ont utilisé des témoins). Les interventions ont des régimes de traitement hétérogènes, ce qui complique les comparaisons entre les études. En outre, l'adhésion aux interventions n'est pas signalée ou est incohérente. Les résultats subjectifs, qui sont très répandus dans les études, sont également susceptibles d'être biaisés en raison de [l'absence d'insu](#).

Dans une lettre de l'Archive of Diseases in Childhood, le traitement par GnRHa a été qualifié [d'étape importante dans l'obscurité](#). Elle énonce trois préoccupations principales : 1) les jeunes sont laissés dans un état de "limbes développementales" sans caractéristiques sexuelles secondaires qui pourraient consolider l'identité de genre ; 2) l'utilisation est susceptible de menacer la maturation de l'esprit adolescent, et 3) les bloqueurs de puberté sont utilisés dans un contexte de profonde ignorance scientifique.

Le développement de ces interventions doit donc se faire dans le cadre de la recherche, et les traitements destinés aux enfants et adolescents de moins de 18 ans souffrant de dysphorie de genre restent largement expérimentaux. Un grand nombre de questions restent sans réponse, notamment l'âge de début du traitement, la réversibilité, les effets indésirables, les effets à long terme sur la santé mentale, la qualité de vie, la densité minérale osseuse, l'ostéoporose à un âge plus avancé et la cognition. Nous nous demandons si l'utilisation non indiquée sur l'étiquette est appropriée et justifiée pour des médicaments tels que la spironolactone, qui peut causer des dommages importants, voire la mort. Nous ignorons également les profils de sécurité à long terme des différents régimes de GAH. Les données probantes actuelles ne permettent pas une prise de décision éclairée et une pratique sûre chez les enfants.

---

### Carl Heneghan

Rédacteur en chef du BMJ EBM, Professeur d'EBM, Université d'Oxford

### Tom Jefferson

Professeur associé principal, Université d'Oxford

Professeur invité, Institut de la santé et de la société, Faculté de médecine, Université de Newcastle.

---

Ce post a été mis à jour le 30 mars, le 13 avril et les divulgations de conflits d'intérêts ont été ajoutées dans leur intégralité le 21 mai 2019. Les références complètes des articles de revue systématique ont été ajoutées car il y avait une erreur dans le lien vers l'une des revues. La déclaration sur [Schagen 2016](#) a été corrigée en "le traitement n'a pas dû être ajusté en raison d'une suppression insuffisante chez aucun sujet.

[1] [Traitement hormonal chez les jeunes atteints de dysphorie de genre : A Systematic Review](#). Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Pediatrics. 2018 avr;141(4). doi : 10.1542/peds.2017-3742.

[2] [Hormones et chirurgie d'affirmation du genre chez les enfants et adolescents transgenres](#). Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Hewitt T, Ganti U, Lin A, Zepf FD. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec 6. doi : 10.1016/S2213-8587(18)30305-X.

---

### Intérêts concurrents

Cette revue des preuves a été réalisée dans le cadre d'un documentaire [Panorama de la BBC](#) : Trans Kids : Why Medicine Matters, date de diffusion : 27 février 2019.

Carl a reçu des frais et des honoraires pour son travail médiatique (notamment des paiements de BBC Radio 4 Inside Health). Il a reçu des indemnités de l'OMS et de la FDA et bénéficie de subventions des NIHR, de la NIHR School of Primary Care Research, du NIHR BRC Oxford et, auparavant, de l'OMS. Il a reçu une rémunération financière pour une affaire d'amiante et a donné des conseils juridiques gratuits sur des affaires de maille. Il a également reçu des revenus de la publication d'une série de livres d'outils publiés par Blackwells. À l'occasion, il reçoit des frais pour enseigner l'EBM et est également rémunéré pour son travail de médecin généraliste dans le cadre du NHS en dehors des heures de travail (contrat avec Oxford Health NHS Foundation Trust). Il est directeur du CEBM, qui organise conjointement la conférence EvidenceLive avec le BMJ et la conférence Overdiagnosis avec des partenaires internationaux, sur la base d'un modèle à but non lucratif. Il est rédacteur en chef du BMJ Evidence-Based Medicine et est un chercheur principal du NIHR. [Divulgence complète ici](#). TJ a reçu des honoraires de la BBC pour ce travail. TJ a été co-récepteur d'une subvention du National Institute for Health Research du Royaume-Uni (HTA - 10/80/01 Mise à jour et fusion de deux examens Cochrane : inhibiteurs de la neuraminidase pour la prévention et le traitement de la grippe chez les adultes et les enfants en bonne santé ; <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108001/>). TJ a également reçu une subvention du Cochrane Methods Innovations Fund pour élaborer des directives sur l'utilisation des données réglementaires dans les examens Cochrane. TJ est occasionnellement interviewé par des sociétés d'études de marché au sujet de produits pharmaceutiques de phase I ou II. De 2011 à 2014, TJ a agi en tant que témoin expert dans un cas de litige lié à l'antiviral oseltamivir, dans deux cas de litige sur les dommages potentiels liés aux vaccins et dans un cas de travail sur les vaccins contre la grippe chez les travailleurs de la santé au Canada. Il a agi en tant que consultant pour Roche (1997-1999),

GSK (2001-2002), Sanofi-Synthelabo (2003) et IMS Health (2013). En 2014-2016, TJ a été membre de trois conseils consultatifs pour Boehringer Ingelheim. TJ a été membre d'un comité indépendant de surveillance des données pour un essai clinique de Sanofi Pasteur sur un vaccin contre la grippe, et a un conflit d'intérêt financier potentiel sur le médicament oseltamivir. TJ est co-détenteur d'une subvention de la Laura and John Arnold Foundation pour le développement d'un centre de soutien RIAT (2017-2020) et d'une subvention du réseau Jean Monnet, 2017-2020, pour le réseau Jean Monnet Health Law and Policy Network. TJ est un collaborateur non rémunéré du projet Beyond Transparency in Pharmaceutical Research and Regulation dirigé par l'Université Dalhousie et financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (2018-2022). [Divulgation complète ici](#).

## **CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ**

Les points de vue et opinions exprimés sur ce site sont uniquement ceux des auteurs originaux. Ils ne représentent pas nécessairement le point de vue du BMJ et ne doivent pas être utilisés pour remplacer un avis médical. Toutes les informations contenues dans ce blog sont destinées à des fins d'information générale, ne sont pas évaluées par des pairs, doivent être vérifiées auprès des sources originales et ne doivent pas être utilisées pour prendre des décisions en matière de soins de santé. Nous n'assumons aucune responsabilité quant à leur exactitude et leur justesse, et nous déclinons toute responsabilité découlant de la confiance accordée à ces commentaires ou à ce contenu par tout utilisateur ou visiteur du site Web, ou par toute personne qui pourrait être informée de son contenu. Toute confiance que vous accordez au matériel publié sur ce site est donc strictement à vos risques et périls.