

Utilisation d'agonistes hormonaux libérant la gonadotropine chez les jeunes transgenres et de différents genres : une revue systématique

Au nom du groupe d'étude sur l'incohérence entre les sexes de la Société italienne du diabète pédiatrique et de l'endocrinologie/ISPED

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1555186/full>

Résumé

Introduction :

La suppression de la puberté à l'aide d'agonistes hormonaux libérant la gonadotrophine (GnRHa) est une intervention médicale réversible qui arrête la puberté endogène, permettant aux adolescents transgenres et diversifiés (TGD) d'éviter le développement de caractéristiques sexuelles secondaires qui peuvent causer une détresse psychologique. Cette pause dans la progression pubertaire donne le temps d'explorer l'identité de genre ou facilite l'alignement avec le sexe affirmé chez ceux qui ont une identité établie. Bien qu'il soit largement utilisé, les preuves à long terme sur l'efficacité et l'innocuité de la GnRHa dans cette population restent limitées. Cette revue systématique vise à synthétiser les données actuelles sur les avantages et les risques potentiels de la GnRHa chez les adolescents TGD.

Méthodes :

Nous avons effectué une recherche documentaire complète sur PubMed, EMBASE, Cochrane Library et d'autres bases de données, couvrant des études publiées de février 2011 à février 2024. Les études admissibles ont inclus des adolescents de moins de 18 ans souffrant de dysphorie de

genre ou d'incohérence traités par GnRHa, rapportant des résultats liés à l'efficacité ou aux effets secondaires. Cinquante et une études répondaient aux critères d'inclusion, et les données sur la santé physique, la santé mentale, la densité osseuse, la fertilité et les événements indésirables ont été extraites et évaluées à l'aide de l'approche GRADE.

Résultats :

Sur les 51 études, 22 ont été classées comme des preuves modérées à de haute qualité. La GnRHa a efficacement supprimé la puberté et les caractéristiques sexuelles secondaires. Les effets sur la croissance et la composition corporelle variaient ; la densité minérale osseuse diminuait pendant le traitement, en particulier chez les personnes de l'AMAB. La santé mentale s'est considérablement améliorée, y compris la dépression, l'anxiété et la suicidalité, en particulier lorsque la GnRHa a été suivie d'une thérapie hormonale d'affirmation de genre (GAHT). La qualité de vie s'est améliorée avec le temps, tandis que l'insatisfaction corporelle persistait souvent pendant la suppression et s'est améliorée après le GAHT ou la chirurgie. Aucune preuve modérée ou de haute qualité n'a été trouvée sur la fertilité, la fonction sexuelle ou le risque de cancer.

Conclusion : La

GnRHa est efficace pour arrêter la puberté et améliorer la santé mentale chez les adolescents TGD. Cependant, des considérations cliniques et éthiques clés - telles que la surveillance de la santé osseuse, le conseil en matière de fertilité, le soutien psychologique et la prise de décision éclairée - doivent guider le traitement. La sécurité à long terme reste incertaine, en particulier en ce qui concerne la santé squelettique, les résultats de la reproduction et le risque de cancer. Une approche de médecine de précision et des études longitudinales coproduites sont essentielles pour soutenir des soins sûrs et individualisés.

Enregistrement de l'examen systématique :

<https://www.crd.york.ac.uk>, identifiant CRD42024528334.

Introduction

Les personnes transgenres et de genre diversifié (TGD) sont celles dont l'identité de genre diffère du sexe qui leur est attribué à la naissance. Au sein de cette population, deux concepts cliniques sont couramment utilisés pour décrire les expériences liées à l'identité de genre : l'incongruence de genre (IG) et la dysphorie de genre (GD). L'IG, telle que définie dans la Classification internationale des maladies (CIM-11) (1), fait référence à une incongruité persistante entre le sexe vécu d'une personne et le sexe qui lui est attribué, sans nécessairement impliquer de détresse. À l'inverse, la GD, comme le décrit dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) (2), se caractérise par une détresse ou un inconfort cliniquement significatif résultant de cette incongruité.

Lorsque le GD ou l'IG persistent ou émergent pendant la puberté, les adolescents TGD peuvent être admissibles à la suppression de la puberté à l'aide d'analogues hormonaux libérant la gonadotrophine (GnRHa) (3). Cette intervention sert à de multiples fins : elle donne aux individus le temps d'explorer leur identité de genre, prévient le développement de caractéristiques sexuelles secondaires irréversibles qui peuvent causer de la détresse et facilite une transition plus douce vers l'hormonothérapie d'affirmation de genre (GHT) si elle est poursuivie (4). À l'inverse, le GAHT entraîne des changements partiellement irréversibles dans les caractéristiques sexuelles secondaires, tels que le développement du sein ou l'approfondissement de la voix et des poils du visage (3). Prévenir la puberté qui est incongrue avec l'identité de genre est particulièrement important, car elle peut avoir un impact positif sur les résultats en matière de santé mentale et réduire le besoin de chirurgies invasives et coûteuses ultérieures, telles que la chirurgie thoracique ou la chirurgie de féminisation faciale (5).

Malgré un intérêt croissant pour les effets du traitement par GnRHa chez les adolescents TGD, des lacunes significatives subsistent dans la littérature. En 2018, Chew et al. (6) ont mené une revue systématique concluant que des preuves de mauvaise qualité suggèrent que les traitements hormonaux atteignent leur effet physique escompté ; cependant, les preuves concernant l'impact psychologique et cognitif sont restées insuffisantes. En 2023, Ludvigsson et al. ont effectué une revue systématique concernant le traitement hormonal chez les adolescents atteints de TGD, analysant des études publiées jusqu'en novembre 2021 (7). Ils n'ont trouvé aucun essai contrôlé randomisé et ont noté que peu d'études d'observation longitudinales étaient limitées par de petites tailles d'échantillons. Par conséquent, ils ont conclu que les effets à long terme de l'hormonothérapie sur la santé psychosociale ne pouvaient pas être évalués.

Une revue systématique plus récente a synthétisé des études évaluant les résultats de la suppression de la puberté chez les adolescents TGD (8). L'examen comprenait 50 études et a trouvé des preuves constantes de qualité modérée démontrant l'efficacité de la GnRHa dans la réduction des niveaux de gonadotrophine et de stéroïdes sexuels, les effets sur les caractéristiques sexuelles secondaires variant selon que le traitement est initié au début ou au milieu de la puberté. Cependant, cela a soulevé des préoccupations importantes concernant la densité minérale osseuse (DMO) et la croissance linéaire pendant le traitement, avec des études faisant état de réductions de la DMO et d'augmentations de la taille qui ne s'alignaient pas sur les trajectoires de croissance attendues. Il est important de noter que l'examen a noté un manque de recherche de haute qualité évaluant l'impact de la GnRHa sur la DG, la santé mentale, la santé psychosociale, le développement cognitif et les résultats de fertilité.

Pour combler ces lacunes, cette revue systématique fournit une synthèse actualisée des preuves sur l'efficacité et l'innocuité de la GnRHa chez les adolescents TGD, en mettant l'accent sur des études de qualité modérée

à élevée, évaluées à l'aide de l'approche GRADE. En examinant les principaux résultats, y compris le développement physique, la santé mentale et la santé osseuse, cet examen vise à contribuer à une compréhension plus complète du rôle de la GnRHa dans les soins d'affirmation de genre, tout en identifiant également les domaines où d'autres recherches sont nécessaires.

Matériaux et méthodes

Le protocole de cette revue systématique a été enregistré dans PROSPERO le 24 mars 2024, sous le numéro d'enregistrement CRD42024528334.

Stratégie de recherche

Nous avons recherché des bases de données électroniques (Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, Clinicaltrial.gov, International Clinical Trials Registry Platform) pour des études publiées entre le 1er février 2011 (date de publication de la première étude) et le 1er février 2024. Les termes de recherche, ou "MESH" (medical Subject Headings) pour cette revue systématique comprenaient différentes combinaisons :

« Dysphorie de genre* » ou « In incongruente de genre* » ou transgenre ou non binaire

ET « agoniste de l'hormone libérant la gonadotrophine » ou « analogue GnRH » ET « bloc de la puberté* » ou « suppression de la puberté* » ou « inhibition de la puberté* ». Les termes exacts utilisés pour rechercher chaque base de données sont rapportés dans **le matériel supplémentaire S1**.

Nous avons également examiné la liste de référence des études éligibles pour éviter de manquer toute étude pertinente. Nous avons utilisé la

technique de "recherche en texte libre" pour la fertilité, la fonction sexuelle, les effets secondaires et le risque de résultats du cancer, afin d'améliorer les performances de notre recherche, et d'autres documents qui correspondaient aux critères de recherche, non sélectionnés par les bases de données électroniques, ont été inclus.

Critères de sélection de l'étude

Pour minimiser le risque de biais de sélection, deux auteurs (RF, GTo) ont effectué de manière indépendante une recherche documentaire systématique selon le modèle PICOS (population, intervention, comparaison, résultats, conception de l'étude). Nous avons formulé cinq questions liées à l'efficacité du GnRHa, et pour chacune d'entre elles, nous avons établi les résultats énumérés dans le **tableau 1** :

| | |
|--------------|--|
| Population | Adolescents (<18 ans, stade Tanner \geq 2) avec GD/GI |
| Intervention | Suppression de la puberté avec ou sans GAHT |
| Comparaison | Adolescents atteints de GD/GI non traités ou des personnes de même âge |
| Résultats | <p>Q1) CHANGEMENTS PHYSIQUES ET NIVEAUX D'HORMONES : stade pubertaire, anthropométrie (vitesse de hauteur, hauteur finale), composition corporelle (% de masse grasse, % de masse maigre), caractéristiques sexuelles secondaires, pression artérielle ; % d'adolescents TGD qui procèdent à l'AGHT, voix, sein, saignements menstruels, niveaux d'hormones.</p> <p>Q2) SANTÉ DES OS : âge des os, densité minérale osseuse, renouvellement osseux, géométrie osseuse.</p> <p>Q3) SANTÉ MENTALE : bien-être psychologique, QoL, vie sociale, satisfaction, image corporelle, dépression-anxiété, automutilation et idées suicidaires, quotient d'intelligence (QI), autisme.</p> <p>Q4) FERTILITÉ ET FONCTION SEXUELLE : données sur la fertilité et la satisfaction à l'égard de la fonction sexuelle.</p> <p>Q5) EFFETS SECONDAIRES ET RISQUE DE CANCER : physique, hématologique, biochimique, cardiovasculaire, % de persistance de la dysphorie. Cancer de la prostate, cancer du</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| | sein, mortalité. |
| Conception de l'étude | Essais contrôlés randomisés (ECR), études d'observation (cohorte, cas-témoins), études exploratoires et un mélange d'études qualitatives et quantitatives. |

Cadre PICOS (Population, Intervention, Comparaison, Résultats et Conception d'Étude) pour l'examen systématique.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : i) population de l'étude : adolescents (âge <18 ans, stade de bronzage ≥ 2) qui avaient une GD/IG traitée par GnRHa, et leurs données de suivi ont été rapportées ; ii) type d'étude : études d'observation (cohorte, cas-contrôle), études exploratoires (qui consistent en des recherches préliminaires supplémentaires pour déterminer les priorités et les problèmes à résoudre), un mélange d'études qualitatives (données d'enquêtes, d'entretiens) et quantitatives ; iii) les articles de synthèse ont été exclus, mais leurs listes de référence ont été examinées pour identifier les études potentiellement éligibles ; iv) seuls les articles complets ont été inclus, alors que les résumés de la conférence n'étaient pas inclus ; v) les données sur la modalité et l'efficacité du traitement hormonal (pub Suppression par GnRHa, avec ou sans GHT), et caractéristiques des adolescents TGD : âge au début du traitement, statut puberté, durée du traitement, résultats, taux d'arrêt et effets secondaires ; vi) date de publication : 15 dernières années (2011-2024). Critères d'exclusion : i) données disponibles uniquement pour les adultes ≥ 18 ans sans statut de base (études transversales) ; ii) données uniquement au départ, sans suivi ; iii) données sur les animaux non humains ; iv) rapports de cas ; études avec <10 patients ayant suivi un traitement par GnRHa ; v) article complet non disponible ; vi) étude non encore publiée ; vii) études ne rapportant pas les résultats sélectionnés ; viii) études sur les AGHT sans données sur le traitement GnRHa ; études sur la chirurgie d'affirmation du genre (GAS).

Les rapports de cas ont été exclus de l'examen en raison de leur fort potentiel de biais - à la fois en termes de publication et de leur

concentration sur les cas rares ou inhabituels - ainsi que de leur possibilité de généralisation limitée.

Extraction et gestion des données

Les deux mêmes chercheurs indépendants (RF, GTo) ont examiné l'inclusion dans le titre et le résumé de toutes les études identifiées par la stratégie de recherche. Toute divergence entre eux a été résolue par consensus. Après la sélection des résumés, 25 chercheurs ont été subdivisés en cinq questions de recherche (Q1 à Q5) et ont effectué l'examen du texte intégral.

Les caractéristiques suivantes ont été évaluées pour chaque étude dans l'article complet : i) détails de référence : auteur(s) ; publié ou non publié ; année de publication ; période au cours de laquelle l'étude a été menée ; autres articles pertinents cités ; ii) caractéristiques de l'étude : conception de l'étude, sujet, période de traitement, durée de suivi, région ; iii) caractéristiques de la population : nombre de participants (hommes assignés à la naissance, AMAB ; femme assignés à la naissance, AFAB) qui ont subi une suppression de la puberté ou un SGHT, l'âge et des données démographiques ; caractéristiques de comparaison ; iv) méthodologie : mesures pour évaluer les résultats ; v) les principaux résultats : mesures des résultats. L'extraction des données a été effectuée en double exemplaire.

Évaluation de la certitude de la preuve

Nous avons utilisé l'approche GRADE pour classer la qualité des preuves (www.gradeworkinggroup.org) pour les études incluses. Deux auteurs (RF, GTo) ont évalué indépendamment la certitude de la preuve pour chacun des résultats, et toute différence entre eux a été résolue par consensus. Les deux auteurs ont utilisé ROBINS-I ("Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions") comme outil pour assurer la cohérence et

l'exactitude (9). En cas de biais de risque dans la conception de l'étude, d'imprécision des estimations, d'incohérence entre les études, d'indirectité des preuves et de biais de publication, l'option recommandée de diminuer le niveau de certitude d'un ou deux niveaux selon les directives GRADE a été appliquée. En utilisant l'outil ROBINS-I, le cadre GRADE attribue une cote de certitude initiale de haute pour les données de résultats des RCR et faible pour les études d'observation. La certitude peut être rétrogradée en fonction de cinq domaines : les limitations de la conception et de l'exécution de l'étude (risque de biais), l'incohérence (hétérogénéité), l'indirectité (PICO et applicabilité), l'imprécision et le biais de publication. À l'inverse, trois facteurs peuvent augmenter la certitude : une grande ampleur d'effet, s'opposant à un biais résiduel plausible ou à une confusion, et un gradient dose-réponse. Nous avons signalé les valeurs limites (valeurs médianes) utilisées pour dégrader le niveau de certitude d'un ou deux niveaux.

L'approche GRADE aboutit à une évaluation de la certitude d'un ensemble de preuves et à l'attribution à l'une des quatre notes, rapportée dans **le tableau 2** :

| | |
|----------|--|
| Haut | Il est très peu probable que d'autres recherches changent la confiance dans l'estimation de l'effet |
| Modéré | D'autres recherches sont susceptibles d'avoir un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent modifier l'estimation |
| Bas | D'autres recherches sont très susceptibles d'avoir un impact important |
| Très bas | Toute estimation de l'effet est très incertaine. |

Classification GRADE des niveaux de certitude des preuves.

Synthèse des données

À partir des tableaux qui rapportaient les détails de chaque étude (**tableaux supplémentaires**), les informations pertinentes rapportées dans celles ayant un niveau de preuve de qualité modéré à élevé, ont été classées dans des « tableaux de preuves » distincts, un pour chaque résultat (**tableaux 3A-C**).

| Référence | Conception de l'étude/ Population | Intervention (durée) | Hauteur | Caractéristiques sexuelles | Gc |
|-------------------|-----------------------------------|---|---|----------------------------|------|
| Boogers 2022 (10) | R/161 (161 AMAB, 0 AFAB) | GnRHa (2,4 ± 0,8 ans) GAHT | ↓ (3m) pendant GnRH ↓ (adulte) Dose élevée E et EE ↓ âge osseux pendant la GnRH | s/o | s/c |
| Pêteur 2024 (4) | P/36 (14 AMAB, 22 AFAB) | GnRHa (3-12 m) | ↓ HT centile dans AMAB | ↓ Stage Tanner | ↓ AM |
| Klaver 2018 (11) | R/192 (71 AMAB, 121 AFAB) | GnRHa AMAB : 2,1 ans (1,0-2,8) AFAB : 1,0 ans (0,5-2,9) GAHT | s/o | s/o | s/c |
| Claver 2020 (12) | R/192 (71 AMAB, 121 AFAB) | GnRHa AMAB : 2,1 ans (1,0-2,8) ; AFAB : 1,0 an (0,5-2,9) GAHT | s/o | s/o | s/c |
| Navabi 2021 (13) | R/172 (51 AMAB, 119 AFAB) | GnRHa (N/A) | s/o | s/o | s/c |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------------|---|------------------------|---------|
| | | | | | |
| Schagen 2016 (14) | P/116 (49 AMAB, 67 AFAB) | GnRHa (N/A) | ↓ (3m) pendant GnRH | ↓ (3m) pendant GnRH | ↓ pe |
| Schagen 2018 (15) | P/127 (73 AMAB, 54 AFAB) | GnRHa (2 ans) GAHT | s/o | s/o | ↑ |
| Schulmeister 2022 (16) | P/55 (26 AMAB, 29 AFAB) | GnRHa (1 an) | Aucune différence par rapport aux contrôles au début de l'PS HV inférieur dans le stade Tanner plus tard initiation PS | s/o | s/c |
| Saint Valentin 2022 (17) | R-C/4172 (1407 AMAB, 2766 AFAB) | GnRHa (N/A) GAHT | s/o | s/o | s/c |
| Van de Grift 2020 (18) | R/200 (66 AMAB, 134 AFAB) | GnRHa (3 ans) GAHT | Aucune différence dans FH | ↓ pendant GnRH | s/c |

| | | | entre tôt, plus tard ou pas de GnRHa | | |
|------------------------|--------------------------------|---|--|-----|-----|
| Willemsen 2023 (19) | R/146 (0 AMAB, 146 AFAB) | GnRHa (3,1 ±0,9 y) + testostérone | ↓ HV (pendant GnRHa) ↑ HV (pendant GAHT) FH a dépassé l'HAP de 3,0 ± 3,6 cm et la MPH de 3,9 ± 6,0 cm | s/o | s/c |

Résumé des résultats sur les changements physiques et les niveaux d'hormones sur le traitement par GnRHa chez les adolescents TGD.

A, androstenedione ; AFAB, assigné à une femme à la naissance ; AMAB, assigné à un homme à la naissance ; AST, aspartate aminotransférase ; IMC, indice de masse corporelle ; BMIz, score ; BP, pression artérielle ; C, section transversale ; DBP, pression artérielle diastolique ; E, œstrogène ; EE, éthinylestradiol ; FSH, hormone folliculaire ; f/up, suivi ; FH, taille finale ; GAHT, traitement hormonale affirmatif du genre ; GD, dysphorie de genre ; GnRHa, agoniste de l'hormones libérant les gonadotrophines ; HbA1c, hémoglobine A1C ; HDL, lipoprotéine de haute densité ; HOMA-IR, évaluation du modèle homéostatique pour la résistance à l'insuline ; HT, hauteur ; HTz Suppression pubertaire ; R, rétrospective ; SBP, pression artérielle systolique ; sc, sous-cutané ; T, testostérone ; TBF, graisse corporelle totale ; TGD, transgenre et diversifié ; TV, volume testiculaire ; WT, poids ; WTz, poids z-score ; WHR, rapport taille-hanche ; y, année(s).

Seules les études de qualité de preuve modérée-élevée sont incluses.

Flèche vers le bas : réduite ; Flèche vers le haut : augmentée.

| Référence | Conception/Population | Intervention (durée) | Densité minérale osseuse | Chiffre |
|------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Carmichael 2021 (20) | P/44 (25 AMAB, 19 AFAB) | GnRHa (29 m AFAB - 37 m AMAB) | Aucun changement par rapport à la ligne de base dans la BMD LS à 12 m ni dans la BMD de la hanche à 24 et 36 m | s/o |
| Schagen 2020 (21) | P/121 (51 AMAB, 70 AFAB) | GnRHa (1,8 AFAB - 2,0 AMAB) + GAHT (3 ans) | BMAD =/ ↓ pendant GnRHa ↑ BMAD pendant GAHT Les scores Z se sont normalisés dans l'AFAB mais sont restés <0 dans l'AMAB | P1NP↓/ P3NP↓, ostéoca 1CTP↓ Après 3 de GAHT P1NP↓, P3NP↓/ ostéoca 1CTP↓ |
| Van der Loos 2023 (22) | R/75 (25 AMAB, 50 AFAB) | GnRHa (1,5 ans à la fois AFAB et AMAB) + GAHT (5,7 ans AFAB - 5,3 ans AMAB) | Les scores BMD Z sont revenus aux niveaux de prétraitement, à l'exception des scores LS Z dans l'AMAB | s/o |
| Vlot 2017 (23) | R/70 (28 AMAB, 42 AFAB) | GnRHa (1,5 ans AFAB - 1,3 ans AMAB) | BMD Z-scores ↓ pendant GnRHa | ↓P1NP 1CTP pe GnRHa |

| | | | |
|--|--|--------------------------------------|----------------------|
| | | + GAHT (5,4 ans AFAB - 5,8 ans AMAB) | ↑ après 24 m de GAHT |
|--|--|--------------------------------------|----------------------|

Résumé des résultats sur les résultats osseux du traitement par GnRHa chez les adolescents TGD. Seules les études dont la qualité de preuve de niveau est modérée à élevée sont incluses.

1CTP, télopeptide réticulé de collagène de type 1 ; AFAB, femme assigné à la naissance ; AMAB, homme assigné à la naissance ; BMAD, densité apparente minérale osseuse ; BMD, densité minérale osseuse ; GAHT, traitement hormonale affirmant le sexe ; GnRHa, analogues d'hormones libérant la gonadotrophine ; LS, colonne lombaire ; m, mois ; N/A, non disponible ; P, prospectif ; P1NP : procollagène de type 1 N propeptide ; P3NP, propeptide de procollagène de type 3 N ; R, rétrospectif ; TGD, transgenre et diversifié ; y, années. Flèche vers le bas : réduit ; Flèche vers le haut : augmentée.

| Référence | Conception/Population | Intervention (durée) | Fonction globale/Cognition problèmes comportementaux et émotionnels |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------|---|
| Achille 2020 (24) | P/50 (17 AMAB, 33 AFAB) | GnRHa (18 m) et/ou GAHT | s/o |
| Arnoldussen 2022 (25) | R/72 (27 AMAB, 45 AFAB) | GnRHa (2,4 ans) et/ou GAHT | Les scores de QI et les résultats scolaires n'étaient pas significativement différents entre AMAB et AFAB |
| Côte 2015 (26) | P/201 (77 AMAB ; 124 AFAB) | GnRHa (18 m) + soutien psychologique | Les adolescents GD recevant également GnRH avaient > un fonctionnement |

| | | | |
|--------------------------|---|--------------------------------------|---|
| | | | psychosocial (+12m) |
| De Vries 2011 (27) | P/70 (33 AMAB, 37 AFAB) | GnRHa (2 ans) | ↓problèmes comportementaux et émotionnels, symptômes dépressifs ↑ fonctionnement psychologique |
| De Vries 2014 (28) | P/55 (22 AMAB, 33 AFAB) | GnRHa (N/A) | ↑ fonctionnement psychologique |
| Pêteur 2024 (4) | P/36 (14 AMAB, 22 AFAB) | GnRHa (3-12 m) | ↑ fonctionnement psychologique |
| Tordoff 2022 (29) | P/104 (27 AMAB, 63 AFAB, 10 NB, 4 inconnus) | GnRHa (N/A) + GAHT | s/o |
| Van der Miesen 2020 (30) | P/178 (68 AMAB, 110 AFAB) | GnRHa (N/A) contre pas de traitement | s/o |

Résumé des résultats sur les résultats en matière de santé mentale du traitement par GnRH chez les adolescents TGD. Seules les études de qualité des preuves de niveau modéré à élevé sont rapportées.

AFAB, femme assignée à la naissance ; AMAB, homme assigné à la naissance ; NB, non binaire ; P, prospectif ; QoL, qualité de vie ; R, rétrospective ; TGD, transgenre et genre-divers. Flèche vers le bas : réduite ; Flèche vers le haut : augmentée.

La synthèse des données a ensuite été rapportée dans la section Résultats sous la forme d'un résumé narratif, car la méta-analyse n'était pas possible. Des déclarations de preuve ont été tirées si des preuves étaient disponibles.

Toutes les données incluses dans cet examen proviennent d'études publiées et évaluées par des pairs. Aucune donnée non publiée ou

exclusive n'a été utilisée. Les auteurs confirment que toutes les données sont correctement citées.

Terminologie

La classification de la GD est considérée par certains comme stigmatisante en raison de sa nature pathologisante, alors que l'IG est considérée comme un terme moins médicalisé. Cependant, la majorité des études publiées font encore référence à la DG, et dans certains pays, y compris l'Italie, l'accès au traitement n'est possible qu'avec un diagnostic formel de DG. Pour maintenir la cohérence et l'inclusivité, nous avons cherché à minimiser l'utilisation des deux termes et avons plutôt donné la priorité à l'utilisation de « adolescents TGD » tout au long du manuscrit dans la mesure du possible.

Résultats

Résultats de la recherche

Un total de 815 études ont été identifiées à la suite de la recherche documentaire après la suppression des doublons. Après avoir examiné les titres et les résumés, 636 documents supplémentaires ont été exclus : 234 articles de synthèse, 15 lignes directrices, 56 études comprenant uniquement des participants de plus de 18 ans, 302 études rapportant des résultats différents de ceux d'intérêt, 7 études non disponibles en tant qu'articles complets, 21 études avec le nombre d'adolescents TGD <10, 1 étude avec une période de publication antérieure à 2011.

Au total, 179 manuscrits en texte intégral ont été évalués pour leur éligibilité. Après examen intégral, 128 études ont été exclues : 91 ne rapportant pas de résultats intéressants (la plupart n'incluant pas les données sur la GnRHa), 23 concernant uniquement la population adulte, 10 ne présentant pas de données de suivi du traitement GnRHa et 4

rapportant <10 adolescents TGD traités par GnRHa. L'organigramme PRISMA (**Figure 1**) résume le processus de sélection des publications. La liste des documents exclus et les raisons de l'exclusion sont énoncées dans **le matériel supplémentaire S2**.

Diagramme de flux PRISMA.

Cinquante et une études (4, 10-59) ont finalement été incluses dans cette revue systématique. Le résumé et la note des preuves de chaque étude sont présentés dans **les tableaux supplémentaires 1A-D**. Parmi les études sélectionnées, 17 ont analysé les niveaux physiques et hormonaux (**tableau supplémentaire 1A**), 10 résultats osseux (**tableau supplémentaire 1B**), 20 résultats de santé mentale (**tableau supplémentaire 1C**), 3 sur les résultats de la fertilité et de la fonction sexuelle, et 7 se sont concentrés sur les effets secondaires et le risque de cancer (**tableau supplémentaire 1D**). Toutes les études incluses étaient en anglais. En raison de l'hétérogénéité des populations d'études et des résultats, les résultats n'ont pas pu être combinés dans une méta-analyse.

Parmi les études sélectionnées, aucune n'était des ECR, 19 étaient prospectives longitudinales, 27 étaient rétrospectives et 5 étaient transversales dans la conception. Le nombre d'adolescents TGD traités par GnRH dans les études variait entre 13 et 410 (33, 34). La durée du suivi chez les personnes traitées par la GnRHa s'est étendue entre 6 mois et 22 ans (31, 35).

Il y a eu une augmentation constante des publications au fil des ans : 1 article en 2011 ; 2 en 2014, 2 en 2015, 1 en 2016, 1 en 2017, 3 en 2018, 1 en 2019, 12 en 2020, 7 en 2021, 6 en 2022, 12 en 2023 et 3 en 2024 jusqu'au 1er février 2024.

Le niveau de certitude a été réduit d'un ou deux niveaux pour ces raisons :

- taille de l'échantillon (valeurs médianes comme limite) : études incluant

moins de 121 personnes traitées par GnRHa pour les résultats physico-hormonaux, 50 pour les résultats de santé mentale, 72,5 pour le résultat osseux, 78 pour le résultat de la fertilité et de la fonction sexuelle, 214 pour les effets secondaires et le risque de cancer ;

- biais possible dû à la conception de l'étude : transversal ou rétrospectif, valeurs p non présentées, suivi court (valeurs médianes comme seuil : 3 ans pour les résultats physico-hormonaux, 1,5 an pour les résultats en santé mentale, 2 ans pour le résultat osseux, 1,45 an pour les effets secondaires et le risque de cancer), pas de groupe témoin ;

- imprécision des estimations ou des résultats incohérents dans différentes cohortes incluses dans des études multicentriques.

Les tableaux 3A -C résument les 22 études avec des niveaux de qualité modérés à élevés. Ci-dessous, nous rapportons les principaux résultats selon le niveau modéré-élevé divisé par le résultat (4, 10-30). Aucun commentaire ne sera fourni sur la fertilité, la fonction sexuelle, les effets secondaires ou le risque de cancer, car aucune des études n'a atteint un niveau de preuve modéré ou élevé. Nous avons exploré l'hétérogénéité en effectuant des analyses de sous-groupes, basées sur les caractéristiques de la population (âge, stade de Tanner), la modalité de traitement (GnRHa, GAHT) et la durée du traitement (3 mois à 3 ans). Cette analyse a conduit à des résultats pour la hauteur des résultats, l'indice de masse corporelle (IMC), la DMO et la fonction globale, la cognition et les problèmes comportementaux/émotionnels, tandis que pour d'autres, seules quelques études étaient disponibles pour chaque sous-groupe. **Le tableau 4** résume davantage les principales conclusions de l'examen.

| Catégorie de résultats | Principales conclusions | Limites de l'étude | Implications cliniques |
|------------------------|--|--------------------|---|
| | GnRHa supprime efficacement la puberté. La vitesse de hauteur diminue pendant le | | Une surveillance régulière de la croissance et de |

| | | | |
|---|--|--|---|
| Changements physiques et résultats métaboliques | <p>traitement, mais la hauteur finale s'aligne sur la hauteur cible. Changements dans la composition corporelle observés : augmentation de la masse grasse, réduction de la masse corporelle maigre et augmentation transitoire de l'IMC chez les individus AFAB. Certains adolescents signalent une insatisfaction à l'égard de la taille finale lorsqu'elle ne s'aligne pas sur la moyenne de leur sexe affirmé.</p> | <p>La variabilité des protocoles de traitement, la durée de la monothérapie GnRHa et l'âge au début compliquent les prédictions sur la taille finale et la composition corporelle.</p> | <p>la composition corporelle est nécessaire. Les patients doivent être conseillés sur les éventuels résultats de la taille. Les recommandations nutritionnelles et d'activité physique devraient être intégrées pour gérer les changements de graisse et de masse corporelle maigre.</p> |
| Santé des os | <p>Diminution du DMO pendant le traitement par GnRHa, en particulier chez les personnes AMAB. La récupération pendant le GAHT est partielle, et des préoccupations subsistent concernant la santé squelettique à long terme. Aucune augmentation de l'incidence de l'ostéoporose n'a été observée. Les marqueurs de renouvellement osseux indiquent une activité osseuse supprimée.</p> | <p>L'absence d'études de suivi standardisées à long terme limite la compréhension des résultats squelettiques de l'âge adulte.</p> | <p>La surveillance de la santé osseuse devrait être une priorité. Les cliniciens devraient encourager les mesures de mode de vie pour soutenir la santé des os, y compris l'exercice de poids et la supplémentation en vitamine D. Un suivi à long terme est nécessaire pour évaluer le risque d'ostéoporose.</p> |
| | <p>Améliorations significatives du fonctionnement global,</p> | | <p>Le soutien à la santé mentale devrait être</p> |

| | | | |
|------------------|---|---|---|
| La santé mentale | réduction des problèmes émotionnels et comportementaux et diminution de la suicidalité chez les adolescents recevant GnRHa, en particulier lorsqu'ils sont suivis par le GHT. Les niveaux de dépression et d'anxiété chutent considérablement après le traitement, mais l'insatisfaction corporelle et l'anxiété persistent dans certains cas, en particulier chez les personnes atteintes de l'AFAB. | Données limitées sur les résultats psychiatriques à long terme. | intégré tout au long du processus de transition. Alors que la GnRHa présente des avantages évidents pour le suicide et la dépression, les soins psychologiques continus sont essentiels pour répondre aux problèmes d'image corporelle et à l'anxiété résiduelle. |
|------------------|---|---|---|

Résumé des résultats.

AFAB, assigné femme à la naissance ; AMAB, homme assigné à la naissance ; IMC, indice de masse corporelle ; MBD, densité minérale osseuse ; GAHT, traitement hormonal d'affirmation du genre ; GnRHa, agoniste de l'hormone de libération de gonadotrophine ; TGD, transgenre et divers.

1. Changements physiques et niveaux d'hormones

- **Mesures anthropométriques** : Surveillez la hauteur, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) tous les 6 à 12 mois, en prêtant attention aux changements de vitesse de croissance et aux écarts par rapport aux courbes de croissance attendues en fonction de la taille moyenne des parents.
- **Statut pubertal** : Documenter le stade Tanner au départ et au suivi, évaluant la suppression des caractéristiques sexuelles secondaires.
- **Évaluation de laboratoire** : Mesure régulière (tous les 6 à 12 mois) des gonadotrophines (LH/FSH), des stéroïdes sexuels (estradiol ou testostérone) et des androgènes surrénaliens (par exemple, DHEAS, androstenédione) pour confirmer une suppression adéquate.
- **Composition corporelle** : Envisager une évaluation périodique (par exemple,

annuelle) de la masse maigre/graisse à l'aide d'outils tels que la bioimpédance ou le DEXA, en particulier si l'IMC change de manière significative.

- **Transition vers l'AGHT** : Évaluer l'état de préparation et le moment pour commencer une thérapie hormonale d'affirmation du sexe, en assurant un consentement éclairé approprié et un soutien psychosocial.

2. Santé des os

- **Surveillance du BMD** : Effectuer des scanners DEXA tous les 12 à 24 mois, en mettant l'accent sur les scores Z de la colonne lombaire et du cou fémoral.
- **Marqueurs de rotation osseuse** : Utilisation facultative de marqueurs tels que P1NP et CTX/1CTP pour évaluer l'activité de remodelage osseux pendant la suppression.
- **Atténuation des risques** : Encouragez l'activité physique régulière et de musculation et assurez un apport adéquat en calcium et en vitamine D. La supplémentation doit être prescrite si nécessaire.
- **Points de surveillance** : Surveiller les facteurs de risque supplémentaires tels que l'IMC faible, les déficits nutritionnels, les antécédents familiaux d'ostéoporose ou les longues périodes de suppression avant le début de l'AGHT.

3. Santé mentale et soutien psychosocial

- **Évaluation de base** : Effectuer une évaluation psychologique complète avant le début du traitement pour identifier les problèmes de santé mentale préexistants.
- **Soutien continu** : Fournir un accès continu aux services de santé mentale affirmatifs tout au long du traitement GnRHa et au-delà, y compris la thérapie individuelle ou familiale.
- **Outils de surveillance** : Utilisez des outils standardisés (par exemple, CBCL, YSR) pour suivre les résultats émotionnels et comportementaux au fil du temps.
- **Points de guet** : Portez une attention particulière à l'insatisfaction corporelle persistante, à l'anxiété ou aux symptômes dépressifs, en particulier chez les jeunes de l'AFAB.

4. Fertilité et fonction sexuelle

- **Conseil sur la fertilité** : Discutez de l'impact potentiel du GnRHa et du futur TAGHT sur la fertilité avant de commencer le traitement, même si les adolescents sont jeunes ou indécis.
- **Options de conservation** : Consultez tôt les spécialistes de la fertilité pour des options telles que la cryoconservation du sperme ou des ovocytes (selon le stade de Tanner et le consentement).
- **Suivi** : Continuez à revoir le sujet à mesure que les adolescents vieillissent ou approchent la transition vers le GAHT ou l'âge adulte.

5. Risque de cancer et autres effets indésirables

- **Surveillance du cancer** : Bien que des preuves directes fassent défaut, encouragez un suivi clinique régulier avec des examens physiques et des évaluations ciblées, selon les indications cliniques.
- **Surveillance à long terme** : Documenter tout effet indésirable, y compris les événements rares (par exemple, l'hypertension intracrânienne idiopathique), et recueillir des données dans des registres ou des cohortes longitudinales pour soutenir la génération de preuves futures.
- **Considérations sur le sein et la prostate** : Chez les personnes post-GAHT, adaptez les recommandations de dépistage du cancer en fonction du sexe et de l'anatomie affirmés.

6. Surveillance cognitive et éducative (facultatif mais recommandé)

- **Développement cognitif** : Pour les adolescents souffrant de troubles du développement neurologique ou de différences d'apprentissage, envisagez des évaluations neuropsychologiques de base et de suivi.
- **Soutien éducatif** : Collaborer avec les écoles pour fournir des aménagements appropriés si des problèmes cognitifs ou psychosociaux sont identifiés pendant le traitement.

7. Consentement éthique et éclairé

- **Prise de décision partagée** : S'assurer que les processus de consentement éclairé sont appropriés pour le développement, incluent à la fois les adolescents et les soignants, et qu'ils soient régulièrement revus.
- **Documentation** : Tenir des registres approfondis des discussions sur les avantages, les risques, les inconnues et les objectifs en évolution de l'adolescent.

Recommandations de surveillance clinique pour les adolescents TGD recevant un traitement GnRHa.

Compte tenu des preuves actuelles, nous recommandons une approche multidisciplinaire et personnalisée de la surveillance clinique des adolescents subissant un traitement par GnRHa. Les domaines suivants doivent être régulièrement évalués : AFAB, Femme assignée à la naissance ; BMD, densité minérale osseuse ; IMC, indice de masse corporelle ; CBCL, liste de contrôle du comportement de l'enfant ; CTX/1CTP, télépeptide réti lié de collagène de type 1 ; DEXA, absorption par rayons X à double énergie ; DHEAS, sulfate de

déhydroépiandrostérone ; FSH, hormone stimulant la follicule ; GAHT, traitement hormonale d'affirmation du genre ; GnRHa, agonistes hormonaux libérant la gonadotropine ; LH, hormone lutéine ; P1NP, propeptide N-terminal procollagène de type 1 ; TGD, transgenre et genre diversifié ; YSR, rapport sur les jeunes.

Changements physiques et niveaux d'hormones

- Taille : pendant le traitement GnRHa, des diminutions significatives de la taille du score d'écart type (SDS) ont été observées chez les personnes AMAB et AFAB, en particulier au cours des 1 à 2 premières années (14). Dans une étude, seuls les adolescents de l'AMAB ont montré une réduction progressive des percentiles de taille (4). La vitesse de hauteur (HV) a également décéléré pendant le traitement (10, 16), sans différence significative entre les individus AMAB et AFAB (16). Cependant, le stade Tanner au début du traitement a joué un rôle crucial, car le démarrage de la GnRHa a ensuite été associé à une HV significativement plus faible (16). Les résultats de la hauteur finale (FH) étaient mitigés. Van de Grift et al. n'ont trouvé aucune différence statistique dans l'HF entre ceux qui ont été traités tôt, plus tard ou non avec GnRHa (18). Boogers et al. ont rapporté que dans l'AMAB, la FH chez les adolescents était légèrement plus faible que prévu au début de la GnRHa, mais pas significativement différente de la hauteur cible (TH) (10). De fortes doses d'estradiol, en particulier d'éthinylestradiol, ont encore réduit la FH en dessous des valeurs prédites et de la TH. Cependant, Willemsen et al. ont noté qu'après une période de croissance de rattrapage pendant le GAHT, les personnes FH chez les individus AFAB ont dépassé la taille moyenne parentale (MPH) de $3,9 \pm 6$ cm en moyenne (19). Ainsi, le début de la GnRHa au début de la puberté moyenne suivi de la TGHT modifie la vitesse de croissance dans la jeunesse TGD, et le gain de taille individuel après le début du GAHT est difficile à prévoir. Cependant, comme l'ont montré Ciancia et al., la trajectoire médicale ne semble pas modifier la FH à la fois dans l'AMAB et l'AFAB, pour qui la FH est conforme à la TH calculée pour le sexe à la

naissance (32).

- Caractéristiques sexuelles et gonadotrophines/stéroïdes sexuels : La GnRHa réduit le développement des caractéristiques sexuelles (volume mammaire ou testiculaire) chez les adolescents TGD (4, 14, 18), et ces données sont confirmées par la suppression de la gonadotrophine et de l'hormone stéroïde sexuelle (4, 14). Par conséquent, l'AFAB peut ne pas avoir besoin de subir une mastectomie, tandis que l'AMAB peut nécessiter une alternative à la vaginoplastie par inversion pénienne (18). Les niveaux de sulfate de de déhydroépiandrostérone (DHEAS) sont restés stables pendant le traitement, tandis que l'androsténédione a diminué pendant la GnRha mais a augmenté pendant la GAHT dans l'AFAB, sans changement dans l'AMAB (15).

- Composition corporelle et profil hormonal sérique : pendant le traitement par GnRHa, des augmentations de la graisse corporelle totale et de la graisse gynoïde et une réduction de la masse maigre sans changements significatifs de l'IMC SDS ont été observées chez les adolescents AMAB, tandis que chez les adolescents AFAB, aucun changement significatif de l'IMC, de la masse corporelle maigre ou du score Z de graisse corporelle totale n'a été observé (13). Dans une autre étude, une augmentation significative mais transitoire des percentiles de l'IMC a été observée chez les individus de l'AFAB, commençant au troisième mois de traitement et ne durant que quelques mois (4). Lors de l'examen ultérieur de la GAHT, la composition corporelle s'est déplacée vers le sexe affirmé (11), avec une diminution de la masse corporelle maigre et une augmentation de la masse grasse (14). La prévalence de l'obésité était plus élevée chez les individus de TGD par rapport aux témoins cisgenres, mais les profils lipidiques et la sensibilité à l'insuline sont restés comparables à la population générale (12). Les adolescents TGD avaient des chances plus élevées de surpoids/obésité ; cependant, la GnRHa seule et l'estradiol n'étaient pas associées à de plus grandes chances de diagnostics liés au cardiométabolique, tandis que ceux traités à la testostérone avaient un

risque plus élevé de dyslipidémie et de dysfonctionnement hépatique (17).

Santé des os

- Densité minérale osseuse : dans quelques études, les scores Z du BMD à la colonne lombaire (LS) et au cou fémoral (FN) ont diminué pendant le traitement GnRHa et ont augmenté pendant l'AGHT (22, 23). Cette découverte n'a pas été confirmée par une autre étude qui n'a trouvé aucun changement dans les scores Z de la DMD au LS et au FN pendant la GnRHa (20), probablement en raison de la durée de suivi relativement courte. Il est à noter que l'AMAB présente souvent de faibles scores z de DMO avant le début de tout traitement d'affirmation de genre et que les faibles scores de Z de DMO (principalement à LS) peuvent persister même après 3 ans de GAHT (21).

- Marqueurs de renouvellement osseux : la valeur ajoutée de l'évaluation des marqueurs de renouvellement osseux semble être limitée. Cependant, la diminution des niveaux de propeptide N-terminal de type 1 Procollagen (P1NP), en tant que marqueur de formation osseuse, et de télopeptide réticallié de collagène de type 1 (1CTP), en tant que marqueur de résorption osseuse, indiquent une diminution du renouvellement osseux pendant le traitement GnRHa (21, 23).

La santé mentale

- Fonction globale, cognition et problèmes comportementaux/émotionnels : les adolescents subissant un traitement GnRHa, en particulier lorsqu'ils sont suivis par le GHT, ont montré des améliorations du fonctionnement global et des réductions des problèmes émotionnels et comportementaux au fil du temps ; ces résultats sont plus évidents pour les adolescents AMAB (4, 27). Par exemple, des améliorations du fonctionnement psychosocial ont été notées, ceux qui reçoivent à la fois un soutien psychologique et une GnRHa montrant des résultats meilleurs et

améliorés régulièrement au fil du temps, que ceux qui reçoivent un soutien psychologique seul (26). Les résultats cognitifs, y compris le QI, n'ont pas été affectés de manière significative par le traitement d'affirmation du genre, et la réussite scolaire post-traitement était en grande partie liée aux scores cognitifs avant le traitement (25). Bien que les problèmes comportementaux et émotionnels aient persisté dans certains cas, la trajectoire globale a indiqué une amélioration, en particulier dans les scores de fonctionnement global (27, 28).

- Idéation suicidaire : Il a été démontré que le traitement par GnRHa réduit considérablement la suicidalité chez les adolescents transgenres. Dans une étude comparant les adolescents transgenres à la référence et ceux qui utilisent GnRHa, l'approbation de l'automutilation/du suicide chez ceux qui ont commencé la GnRHa (12,4 %) était plus faible que chez ceux à la référence (27,2 %) et s'alignait étroitement avec le taux chez les pairs cisgenres (11,9 %) (30). Les adolescents qui ont reçu du GnRHa ou du GHT avaient un risque de suicide inférieur de 73 % par rapport à ceux qui n'ont pas subi de traitement hormonal (29). La réduction du risque suicidaire était positivement associée aux effets physiques et aux changements hormonaux (4). De plus, Achille et al. ont rapporté que les idées suicidaires ont considérablement diminué au fil du temps dans tous les groupes recevant GnRHa ou GAHT par rapport à la ligne de base (de 10 % à 6 %) (24).

- Dépression/anxiété : lors de l'orientation, 31,3 % des adolescents transgenres présentaient des niveaux cliniques de problèmes d'intériorisation, y compris la dépression et l'anxiété, avec des taux plus élevés d'AMAB (35,3 %) par rapport à l'AFAB (28,2 %), après l'initiation de la GnRHa, ces taux sont tombés à 16,3 %, ce qui les rapproche de ceux des pairs cisgenres (30). Dans de multiples études, les niveaux de dépression et d'anxiété ont considérablement diminué au fil du temps avec le traitement affirmatif, les jeunes transgenres affichant des améliorations marquées (24, 27, 28) ; les adolescents recevant GnRHa ou

GAHT avaient un risque de dépression inférieur de 60 % à ceux qui ne suivaient pas de traitement (29). Contrairement à l'évaluation psychologique seule, le traitement GnRHa a fortement corrélé à la diminution de l'anxiété, parallèlement aux changements hormonaux et physiques observés (4).

- Qualité de vie/bien-être : La qualité de vie (QoL) s'est considérablement améliorée chez les adolescents qui ont subi un traitement GnRHa, en particulier lorsqu'ils ont suivi l'AGHT et la chirurgie. Les scores de bien-être émotionnel, social et physique se sont améliorés au fil du temps, s'alignant sur ceux des contrôles cisgenres après le traitement (28). Les adolescents ont signalé une meilleure satisfaction globale de la vie et un meilleur bien-être, bien que certaines études aient noté que les améliorations étaient progressives, en particulier dans les premiers stades du traitement (24). Alors que certaines études ont démontré des améliorations progressives du bien-être, en particulier après la chirurgie, d'autres ont montré une amélioration substantielle de la satisfaction globale de la vie (26, 28).

- Insatisfaction corporelle : La dysphorie de genre et la satisfaction de l'image corporelle sont restées inchangées pendant la GnRHa, les personnes AFAB signalant des niveaux plus élevés d'insatisfaction à l'égard de leurs caractéristiques sexuelles primaires et secondaires, par rapport aux personnes AMAB (27). L'insatisfaction corporelle a persisté pendant le traitement par GnRHa, mais s'est considérablement améliorée après l'AGHT et la chirurgie (28). Récemment, Fisher et al. ont rapporté que les adolescents étaient moins préoccupés par les changements corporels une fois qu'ils ont commencé la GnRHa, et que la réduction de l'inquiétude corporelle était plus évidente chez les adolescents AMAB (4).

Discussion

Les résultats de cette revue systématique contribuent à l'ensemble

croissant de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de la GnRHa pour la suppression de la puberté chez les adolescents TGD avec ou sans TGHT. L'examen synthétise les données de 51 études, mettant en évidence les résultats physiques, psychologiques et métaboliques de la GnRHa chez les adolescents TGD, incorporant des preuves de 22 études avec des niveaux de qualité modérés à élevé.

Bien que les examens systématiques précédents aient identifié des lacunes dans la littérature, y compris des preuves limitées sur les résultats psychosociaux à long terme et les incohérences dans les conceptions d'études (6, 7), cette revue ajoute de la clarté en se concentrant sur des études plus récentes et en catégorisant les résultats en fonction de leur niveau de preuve, ainsi qu'en explorant leur importance clinique (**tableau 4**). En outre, le nombre croissant de publications ces dernières années met en évidence un ensemble croissant de recherches, visant une médecine de haute qualité et fondée sur des preuves également dans ce domaine spécifique.

Cependant, l'impact du traitement par GnRHa sur le développement physique, en particulier la taille, la composition corporelle et la santé des os, n'est pas entièrement compris, bien que de plus en plus de preuves soutiennent l'innocuité de ce traitement dans le cadre des soins d'affirmation du genre. Comme mentionné dans des études précédentes (6), la GnRHa supprime efficacement le développement ultérieur des caractéristiques sexuelles secondaires, contribuant à la réduction de la dysphorie. Néanmoins, ce traitement modifie le modèle de croissance linéaire, en particulier lorsqu'il est commencé au début ou à la mi-puberté. Cependant, la combinaison avec l'AGHT ultérieure compense la diminution initiale de la vitesse de la hauteur (10,14, 16) et la jeunesse TGD a tendance à atteindre une FH en ligne avec leur TH calculée pour le sexe à la naissance (32). D'un point de vue clinique, ces résultats suggèrent que bien que GnRHa soutienne les soins d'affirmation du genre, il est crucial de définir des attentes réalistes concernant la taille finale, en

particulier pour les adolescents qui souhaitent une FH plus alignée sur la moyenne pour leur sexe expérimenté.

Les changements de composition corporelle observés pendant le traitement par GnRHa, tels que des augmentations de la masse grasse et des réductions de la masse corporelle maigre, étaient cohérents parmi les études (11, 14). Bien que la composition corporelle évolue vers le sexe confirmé pendant le SGHT, il y a une prévalence plus élevée d'obésité chez les adolescents TGD par rapport aux témoins cisgenres (12). Fait intéressant, les profils lipidiques et la sensibilité à l'insuline sont restés comparables à la population générale, ce qui suggère que les risques cardiométaboliques peuvent être plus étroitement associés à l'utilisation de testostérone qu'à la GnRHa seule (17). Cette distinction n'a pas été mise en évidence dans les revues précédentes et suggère un besoin d'une surveillance métabolique plus adaptée chez les personnes atteintes de TGD, en particulier celles qui suivent un traitement à la testostérone.

La santé osseuse reste un sujet de préoccupation, car le traitement par GnRHa est associé à des réductions de la DMO (21, 22). Ces résultats sont cohérents avec les examens précédents (6), mais les preuves fournies ici indiquent que la DMO s'améliore pendant le TGHT, bien que pas toujours aux niveaux pré-traitement, en particulier chez les personnes AMAB (notamment, les adolescents AMAB présentent souvent de faibles scores Z de la DMO même avant de commencer un traitement d'affirmation du sexe, ce qui indique une éventuelle vulnérabilité de base qui peut influencer les résultats osseux à long terme) (21). Cela soulève des inquiétudes quant à l'impact potentiel à long terme sur la santé squelettique, en particulier chez ceux qui subissent des périodes prolongées de suppression de la puberté. Cependant, jusqu'à présent, il n'y a aucune preuve d'augmentation de l'incidence de l'ostéoporose pendant l'enfance, définie comme une DMO en dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe (score $Z \leq -2$) accompagné d'antécédents de fractures répétées (60). Il reste également à comprendre si le

traitement augmenterait le risque d'ostéoporose plus tard dans la vie. La détermination des marqueurs de renouvellement osseux (P1NP, 1CTP) a été proposée pour mieux caractériser le remodelage osseux pendant le traitement par GnRHa, mais elle a montré une utilité limitée, bien qu'une diminution de ces marqueurs ait été enregistrée, indiquant une activité osseuse supprimée pendant le traitement (21, 23). Ces résultats renforcent la nécessité d'une approche multiforme pour surveiller la santé des os, en particulier dans les cas avec de multiples facteurs de risque, mais surtout pour augmenter les mesures visant à promouvoir le maintien d'une bonne santé osseuse (par exemple, activité physique, alimentation équilibrée, supplémentation en vitamine D).

Des examens précédents ont rapporté que l'impact de la GnRHa sur la santé mentale reste un centre de débat (6–8), car quelques études de preuves de qualité faible ou modérée concernant les résultats psychologiques et cognitifs ont été incluses (8). Par rapport aux revues précédentes, cette étude intègre des données plus récentes, démontrant des améliorations significatives du fonctionnement global, de la dépression et de l'anxiété, avec des études faisant état d'une réduction des idées suicidaires et de l'automutilation chez les adolescents TGD recevant également un TGHT (24, 29). Ces améliorations sont essentielles, étant donné que les adolescents atteints de TGD éprouvent souvent des taux élevés de problèmes de santé mentale avant le traitement (61–63). La diminution substantielle de l'idéation à l'automutilation s'aligne sur les rapports qui suggèrent que les traitements positifs peuvent atténuer les problèmes de santé mentale auxquels sont confrontés les jeunes transgenres (4, 30). Il est important de noter que la réduction du suicidisme observée chez les adolescents utilisant GnRHa seul par rapport à ceux de référence (30) et également à l'évaluation psychologique seule (4) fournit des preuves plus solides soutenant le rôle protecteur de la suppression de la puberté chez les jeunes transgenres, un point qui avait été largement émis à l'hypothèse mais qui n'a pas été mis en évidence de manière robuste dans les revues antérieures.

Bien que la réduction des symptômes dépressifs ait été constamment signalée dans plusieurs études (24, 28), cette revue met également en évidence que l'anxiété et l'insatisfaction corporelle persistent pendant le traitement par GnRHa (4), en particulier chez les personnes de l'AFAB (27). De plus, l'association entre l'amélioration des résultats en matière de santé mentale et l'initiation du GHT ou de la chirurgie suggère que si la GnRHa est efficace pour arrêter la progression pénible de la puberté, les avantages à long terme sur la santé mentale peuvent être réalisés plus pleinement avec un traitement complet d'affirmation du genre.

De plus, nos résultats montrent que la QoL s'améliore considérablement après le traitement GnRHa, en particulier lorsqu'elle est suivie par le GHT. Cette découverte appuie des études antérieures indiquant un fonctionnement psychosocial amélioré chez les adolescents qui reçoivent des soins complets d'affirmation du genre (28).

Les points forts de cet examen comprennent son accent mis sur des preuves de qualité modérée à élevée, fournissant une compréhension plus claire des résultats associés au traitement de la GnRHa chez les adolescents TGD. En excluant les études avec de faibles niveaux de preuve, cet examen présente des conclusions plus fiables que les revues antérieures qui comprenaient des études présentant des limitations méthodologiques importantes. Dans l'ensemble, cette étude s'appuie sur des revues systématiques précédentes en fournissant une analyse plus complète des preuves actuelles sur le traitement de la GnRHa pour les adolescents TGD, en soulignant à la fois ses avantages et ses risques potentiels. Contrairement aux revues antérieures (6, 7), qui se concentraient principalement sur les résultats physiques avec une discussion limitée des aspects psychosociaux, cette étude offre un examen plus large de l'efficacité et des effets indésirables, y compris les changements physiques, la santé mentale, la santé osseuse et les résultats psychosociaux. En outre, cette étude utilise une évaluation GRADE rigoureuse pour évaluer la qualité des preuves de chaque résultat

dans les études incluses, améliorant ainsi sa fiabilité par rapport aux revues précédentes. Alors que les examens antérieurs ont souligné l'insuffisance de données sur les impacts sur la santé mentale, cette étude met l'accent sur les améliorations significatives des résultats en santé mentale, de la qualité de vie et des réductions du taux de suicide chez les adolescents recevant un traitement GnRHa. De plus, cette étude traite les préoccupations concernant la santé des os de manière plus approfondie que les examens précédents, en soulignant spécifiquement les résultats liés à la diminution de la DMA pendant le traitement. Enfin, cet examen comprend une quantité substantielle de données longitudinales, qui étaient soit absentes dans Chew et al., soit partiellement couvertes dans l'analyse de Ludvigsson (6, 7).

Cependant, l'examen a quelques limites. Une limitation clé est qu'une méta-analyse n'a pas été réalisée. Cette décision a été prise en raison de l'hétérogénéité significative des conceptions d'études, des protocoles de traitement, des durées de suivi et des mesures des résultats dans les études incluses. La variation de la façon dont les résultats ont été évalués et rapportés a rendu difficile la synthèse des données en une estimation mise en commun significative. De plus, les différences dans les populations étudiées, y compris les variations d'âge au début du traitement et la durée de l'utilisation de la GnRHa, ont encore limité la faisabilité de la réalisation d'une méta-analyse. Cette hétérogénéité peut avoir un impact sur la généralisabilité des résultats et les cliniciens doivent être conscients des divers résultats et des facteurs qui pourraient influencer les décisions de traitement. En outre, le manque d'ECR et la dépendance à l'égard d'études d'observation et rétrospectives introduisent des biais potentiels qui pourraient affecter la robustesse des conclusions. En outre, le biais de publication peut être un facteur, car les études faisant état de résultats positifs peuvent être plus susceptibles d'être publiées, ce qui peut fausser l'interprétation globale des résultats.

Compte tenu de l'existence de 22 études avec des niveaux de preuve

modérés à élevés jusqu'à présent, il semble inexact d'affirmer qu'il existe encore des preuves insuffisantes et/ou incohérentes sur les effets de la suppression de la puberté chez les adolescents TGD (8) ou que le traitement GnRH ne devrait être offert que dans le cadre d'un protocole de recherche en raison d'un manque de preuves solides sur les résultats à long terme pour la gestion de la détresse liée au sexe (64). La GnRHa est utilisée de manière sûre et efficace pour traiter la puberté précoce centrale (CPP) depuis 1981, bien que leur approbation soit basée sur des études relativement courtes et ouvertes impliquant de petites populations de patients. Une récente revue systématique (65) n'a révélé que 98 études (sans ECR), dont 98,5 % impliquaient des filles (ce qui signifie qu'il y a très peu de littérature soutenant les cas masculins) : 18 étaient des études comparatives (avec seulement 13 comparant l'aucun traitement), tandis que les 81 autres étaient des études à bras unique. La réalisation d'études plus rigoureuses, telles que les ECR, ne serait considérée à ce stade comme ni faisable ni éthique dans le CPP comme chez les adolescents TGD (66). Bien que la médecine s'efforce constamment d'obtenir des preuves plus solides, il serait contraire à l'éthique de nier ou d'arrêter l'utilisation de la GnRHa chez les adolescents atteints de TGD lorsque des preuves substantielles démontrent ses avantages.

Les décisions cliniques, en particulier en pédiatrie, où les maladies peuvent être rares et les médicaments ne peuvent pas encore être approuvés, sont rarement basées uniquement sur les ECR. Une étude récente a révélé que plus de 90 % des interventions de soins de santé examinées dans les rapports Cochrane manquent de preuves de haute qualité (67). Cela met en évidence le défi plus large en médecine où les décisions doivent souvent être prises face à des preuves imparfaites, en s'appuyant sur une combinaison d'expérience clinique, de préférences des patients et de données disponibles. Dans les cas où des preuves solides font encore défaut, il devient essentiel de décrire l'approche appropriée pour les choix thérapeutiques et le suivi, sur la base d'examen systématiques régulièrement mis à jour qui pèsent

l'importance des publications disponibles.

L'utilisation de l'hormonothérapie chez les adolescents atteints de TGD continue d'être un sujet de discussion ; cependant, la priorité à la santé mentale et physique des jeunes atteints de TGD, qui sont plus vulnérables aux défis psychologiques, reste crucial. Les professionnels de la santé devraient baser les décisions de traitement sur les besoins et le contexte spécifiques de chaque individu, avec une base sur la recherche scientifique plutôt que sur des croyances personnelles ou des préjugés sociétaux. Comme dans l'expérience italienne, le traitement GnRHa n'est administré que dans des cas soigneusement sélectionnés dans des centres spécialisés, à la suite d'une évaluation psychologique approfondie et réservé à ceux qui connaissent une détresse importante et durable (68).

Implications cliniques et considérations éthiques

Compte tenu de l'importance accrue du traitement par GnRHa dans ce domaine, il est crucial de mettre en évidence plusieurs considérations cliniques et éthiques clés liées à l'utilisation de la GnRHa chez les adolescents transgenres et divers.

Compte tenu de la diminution observée de la densité minérale osseuse pendant le traitement par GnRHa, en particulier chez les personnes de l'AMAB, une surveillance à long terme de la santé squelettique est essentielle. Bien qu'aucun cas d'ostéoporose n'ait été signalé pendant l'adolescence, les risques potentiels à long terme restent incertains, nécessitant une vigilance continue.

Bien que les améliorations de la santé mentale soient bien documentées, l'anxiété persistante et l'insatisfaction corporelle - en particulier chez les personnes de l'AFAB - soulignent la nécessité d'un soutien psychologique continu tout au long du traitement GnRHa, une recommandation soulignée dans les revues antérieures, mais qui ne se reflète pas toujours dans la

pratique clinique.

De plus, les effets à long terme de la GnRHa sur la préservation de la fertilité, la fonction sexuelle et le risque de cancer restent sous-étudiés, car aucune étude avec des preuves modérées ou élevées n'a abordé ces résultats dans cette revue. Celles-ci restent des priorités de recherche importantes pour éclairer les futures directives cliniques.

En raison de la nature sensible du traitement GnRHa, un processus de consentement éclairé rigoureux impliquant à la fois les adolescents et leurs familles est essentiel. Cela devrait inclure une explication approfondie des avantages, des risques, des incertitudes et des conséquences à long terme connus ou potentiels, permettant une prise de décision partagée (68, 69).

Enfin, une approche de la médecine de précision est cruciale dans la gestion du traitement par GnRH, en tenant compte de facteurs tels que le stade pubertaire, la santé psychologique, les objectifs individuels et le contexte social. Les plans de soins personnalisés optimisent les résultats tout en minimisant les risques potentiels. Dans ce contexte, nous proposons un cadre structuré pour la surveillance clinique afin de guider les soins individualisés et d'assurer un suivi complet et fondé sur des preuves tout au long du traitement (**tableau 5**).

Conclusions

Cette revue systématique fournit un aperçu complet des preuves actuelles sur l'utilisation de la GnRHa chez les adolescents TGD, confirmant son efficacité à supprimer la puberté et à améliorer les résultats en matière de santé mentale. Bien que les données à long terme restent limitées, en particulier en ce qui concerne la santé des os, la fertilité et le risque de cancer, des preuves modérées à de haute qualité disponibles soutiennent son utilisation clinique dans le cadre des soins d'affirmation du genre.

En plus des résultats cliniques, plusieurs considérations clés doivent guider la pratique. La surveillance de la santé osseuse est essentielle, en particulier chez les personnes de l'AMAB qui présentent un risque accru de réduction de la DMO pendant le traitement. Un soutien psychologique continu devrait être fourni tout au long de l'utilisation de GnRHa, en particulier pour les adolescents de l'AFAB, étant donné la persistance de l'insatisfaction corporelle et de l'anxiété dans certains cas. La préservation de la fertilité devrait être discutée avant le début du traitement, malgré le manque actuel de preuves solides.

Un processus de prise de décision partagée rigoureux impliquant les adolescents et leurs familles est essentiel, garantissant un consentement éclairé et des soins personnalisés en fonction des besoins et des objectifs individuels.

Les recherches futures devraient donner la priorité aux études longitudinales coproduites qui comblent ces lacunes et soutiennent davantage l'utilisation éthique, sûre et fondée sur des preuves de GnRHa dans cette population.

Déclarations

Déclaration de disponibilité des données

Les contributions originales présentées dans l'étude sont incluses dans l'article/**matériel supplémentaire**. D'autres demandes de renseignements peuvent être adressées à l'auteur(s) correspondant(s).

Contributions de l'auteur

GTo : Conceptualisation, acquisition de financement, méthodologie, supervision, rédaction - brouillon original, rédaction - révision et édition, conservation des données, analyse formelle, ressources, validation. RD : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. JM

: Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. SC : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. FS : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. DF : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. CE : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. DC : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. CU : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. NI : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. PD : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. PM : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. LG : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. TT : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. VS : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. GTa : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. GB : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. ML : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. MSt : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. TA : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. MD : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. MF : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. LI : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. VC : conservation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. LD : Curation de données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. MSa : Curation des données, analyse formelle, rédaction - révision et édition. RF : Conceptualisation, curation de données, analyse formelle, méthodologie, supervision, validation, rédaction - brouillon original, rédaction - révision et édition.

Financement

Le ou les auteurs déclarent qu'un soutien financier a été reçu pour la recherche et/ou la publication de cet article. Ce travail a été soutenu par le

ministère italien de la Santé, grâce à la contribution apportée à l'Institut de santé maternelle et infantile IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italie (RC 9/16) et par la Société italienne d'endocrinologie pédiatrique et de diabète (ISPED).

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel.

Le(s) auteurs(s) ont déclaré qu'ils étaient membres du comité de rédaction de Frontiers, au moment de la soumission. Cela n'a eu aucun impact sur le processus d'examen par les pairs et la décision finale.

Déclaration d'IA générative

Le ou les auteurs déclarent qu'aucune IA générative n'a été utilisée dans la création de ce manuscrit.

Note de l'éditeur

Toutes les revendications exprimées dans cet article sont uniquement celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles de leurs organisations affiliées, ou celles de l'éditeur, des rédacteurs en chef et des évaluateurs. Tout produit qui peut être évalué dans cet article, ou allégation qui peut être faite par son fabricant, n'est pas garanti ou approuvé par l'éditeur.

Matériel supplémentaire

Le matériel supplémentaire pour cet article peut être trouvé en ligne à l'adresse suivante :

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2025.1555186/full#sup>

plementary-material

Abréviations

1CTP, télopeptide réticulé de type 1 de collagène 1 ; AFAB, femme assignée à la naissance ; AMAB, homme assigné à la naissance ; BMD, densité minérale osseuse ; IMC, indice de masse corporelle ; CPP, puberté précoce centrale ; DHEAS, sulfate de DeHydroEpiAndrostérone ; DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - 5e édition ; FH, hauteur finale ; FN, cou fémoral ; GAHT, traitement hormonal d'affirmation du genre ; GAS, chirurgie d'affirmation de Score ; TGD, Transgenre et Genre Divers ; TH, Hauteur cible.

Références

World Health Organization . International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th revision) Geneva: World Health Organization. (2019).

American Psychiatric Association . Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing (2013).

Coleman E Radix AE Bouman WP Brown GR de Vries ALC Deutsch MB et al . Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgend Health*. (2022) 23:S1–S259. doi: 10.1080/26895269.2022.2100644

Fisher AD Ristori J Romani A Cassioli E Mazzoli F Cocchetti C et al . Back to the future: is gnRHa treatment in transgender and gender diverse adolescents only an extended evaluation phase? *J Clin Endocrinol Metab*. (2024) 109:1565–79. doi: 10.1210/clinem/dgad729

Panagiotakopoulos L Chulani V Koyama A Childress K Forcier M Grimsby

G et al . The effect of early puberty suppression on treatment options and outcomes in transgender patients. *Nat Rev Urol.* (2020) 17:626–36. doi: 10.1038/s41585-020-0372-2

Chew D Anderson J Williams K May T Pang K . Hormonal treatment in young people with gender dysphoria: A systematic review. *Pediatrics.* (2018) 141:e20173742. doi: 10.1542/peds.2017-3742

Ludvigsson JF Adolfsson J Höistad M Rydelius P Kriström B Landén M . A systematic review of hormone treatment for children with gender dysphoria and recommendations for research. *Acta Paediatr.* (2023) 112:2279–92. doi: 10.1111/apa.16791

Taylor J Mitchell A Hall R Heathcote C Langton T Fraser L et al . Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review. *Arch Dis Child.* (2024) 30;109:s33–47. doi: 10.1136/archdischild-2023-326669

Schünemann HJ Cuello C Akl EA Mustafa RA Meerpohl JJ Thayer K . GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol.* (2019) 111:105–14. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012

Boogers LS Wiepjes CM Klink DT Hellinga I Van Trotsenburg ASP Den Heijer M et al . Transgender girls grow tall: adult height is unaffected by GnRH analogue and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* (2022) 107:e3805–15. doi: 10.1210/clinem/dgac349

Klaver M De Mutsert R Wiepjes CM Twisk JWR Den Heijer M Rotteveel J et al . Early hormonal treatment affects body composition and body shape in young transgender adolescents. *J Sex Med.* (2018) 15:251–60. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.12.009

Klaver M De Mutsert R van der Loos MATC Wiepjes CM Twisk JWR Den Heijer M et al . Hormonal treatment and cardiovascular risk profile in transgender adolescents. *Pediatrics*. (2020) 145:e20190741. doi: 10.1542/peds.2019-0741

Navabi B Tang K KhatChadourian K Lawson ML . Pubertal suppression, bone mass, and body composition in youth with gender dysphoria. *Pediatrics*. (2021) 148:e2020039339. doi: 10.1542/peds.2020-039339

Schagen SEE Cohen-Kettenis PT Delemarre-van De Waal HA Hannema SE . Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med*. (2016) 13:1125–32. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.05.004

Schagen SEE Lustenhouwer P Cohen-Kettenis PT Delemarre-van De Waal HA Hannema SE . Changes in adrenal androgens during puberty suppression and gender-affirming hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*. (2018) 15:1357–63. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.07.017

Schulmeister C Millington K Kaufman M Finlayson C Kennedy J-- Garofalo R et al . Growth in transgender/gender-diverse youth in the first year of treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Adolesc Health*. (2022) 70:108–13. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.06.022

Valentine A Davis S Furniss A Dowshen N Kazak AE Lewis C et al . Multicenter analysis of cardiometabolic-related diagnoses in transgender and gender-diverse youth: A PEDSnet study. *J Clin Endocrinol Metab*. (2022) 107:e4004–14. doi: 10.1210/clinem/dgac469

Van De Grift TC Van Gelder ZJ Mullender MG Steensma TD De Vries ALC Bouman M-B . Timing of puberty suppression and surgical options for transgender youth. *Pediatrics*. (2020) 146:e20193653. doi: 10.1542/peds.2019-3653

Willemsen LA Boogers LS Wiepjes CM Klink DT van Trotsenburg ASP den Heijer M et al . Just as tall on testosterone; a neutral to positive effect on adult height of GnRHa and testosterone in trans boys. *J Clin Endocrinol Metab.* (2023) 108:414–21. doi: 10.1210/clinem/dgac571

Carmichael P Butler G Masic U Cole TJ De Stavola BL Davidson S et al . Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of 12 to 15 year old young people with persistent gender dysphoria in the UK. *PLoS One.* (2021) 16:e0243894. doi: 10.1371/journal.pone.0243894

Schagen SEE Wouters FM Cohen-Kettenis PT Gooren LJ Hannema SE . Bone development in transgender adolescents treated with GnRH analogues and subsequent gender-affirming hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* (2020) 105:e4252–63. doi: 10.1210/clinem/dgaa604

Van Der Loos MATC Vlot MC Klink DT Hannema SE Heijer D Wiepjes CM et al . Bone mineral density in transgender adolescents treated with puberty suppression and subsequent gender-affirming hormones. *JAMA Pediatr.* (2023) 177:1332–41. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4588

Vlot MC Klink DT Den Heijer M Blankenstein MA Rotteveel J Heijboer AC . Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* (2017) 95:11–9. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.008

Achille C Taggart T Eaton NR Osipoff J Tafuri K Lane A et al . Longitudinal impact of gender-affirming endocrine intervention on the mental health and well-being of transgender youths: preliminary results. *Int J Pediatr Endocrinol.* (2020) 2020:8. doi: 10.1186/s13633-020-00078-2

Arnoldussen M Hooijman EC Kreukels BP De Vries AL . Association between pre-treatment IQ and educational achievement after gender-affirming treatment including puberty suppression in transgender

adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry*. (2022) 27:1069–76.
doi: 10.1177/13591045221091652

Costa R Dunsford M Skagerberg E Holt V Carmichael P Colizzi M .
Psychological support, puberty suppression, and psychosocial functioning
in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*. (2015) 12:2206–14.
doi: 10.1111/jsm.13034

De Vries ALC Steensma TD Doreleijers TAH Cohen-Kettenis PT . Puberty
suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective
follow-up study. *J Sex Med*. (2011) 8:2276–83. doi: 10.1111/j.1743-
6109.2010.01943.x

De Vries ALC McGuire JK Steensma TD Wagenaar ECF Doreleijers TAH
Cohen-Kettenis PT . Young adult psychological outcome after puberty
suppression and gender reassignment. *Pediatrics*. (2014) 134:696–704.
doi: 10.1542/peds.2013-2958

Tordoff DM Wanta JW Collin A Stepney C Inwards-Breland DJ Ahrens K .
Mental health outcomes in transgender and nonbinary youths receiving
gender-affirming care. *JAMA Netw Open*. (2022) 1;5:e2229031.
doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29031

Van Der Miesen AIR Steensma TD De Vries ALC Bos H Popma A .
Psychological functioning in transgender adolescents before and after
gender-affirmative care compared with cisgender general population
peers. *J Adolesc Health*. (2020) 66:699–704.
doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.12.018

Klink D Caris M Heijboer A Van Trotsenburg M Rotteveel J . Bone mass in
young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog
treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender
dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab*. (2015) 100:E270–5.
doi: 10.1210/jc.2014-2439

Ciancia S Klink D Craen M Cools M . Early puberty suppression and gender-affirming hormones do not alter final height in transgender adolescents. *Eur J Endocrinol.* (2023) 189:396–401.
doi: 10.1093/ejendo/lvad125

Becker I Auer M Barkmann C Fuss J Möller B Nieder TO et al . A cross-sectional multicenter study of multidimensional body image in adolescents and adults with gender dysphoria before and after transition-related medical interventions. *Arch Sex Behav.* (2018) 47:2335–47.
doi: 10.1007/s10508-018-1278-4

Karamanis G Frisell T Holmberg M Halldin M Sylvén S Skalkidou A et al . Incidence of idiopathic intracranial hypertension in individuals with gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for gender dysphoria in Sweden. *JAMA Pediatr.* (2023) 177:726–7.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.0656

Cantu AL Moyer DN Connelly KJ Holley AL . Changes in anxiety and depression from intake to first follow-up among transgender youth in a pediatric endocrinology clinic. *Transgend Health.* (2020) 5:196–200.
doi: 10.1089/trgh.2019.0077

Becker-Hebly I Fahrenkrug S Champion F Richter-Appelt H Schulte-Markwort M Barkmann C . Psychosocial health in adolescents and young adults with gender dysphoria before and after gender-affirming medical interventions: a descriptive study from the Hamburg Gender Identity Service. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* (2021) 30:1755–67.
doi: 10.1007/s00787-020-01640-2

Boogers LS van der Loos MATC Wiepjes CM Van Trotsenburg ASP Den Heijer M Hannema SE . The dose-dependent effect of estrogen on bone mineral density in trans girls. *Eur J Endocrinol.* (2023) 189:290–6.
doi: 10.1093/ejendo/lvad116

de Nie I Mulder CL Meißner A Schut Y Holleman EM van der Sluis ,WB et al . Histological study on the influence of puberty suppression and hormonal treatment on developing germ cells in transgender women. *Hum Reprod.* (2022) 37:297–308. doi: 10.1093/humrep/deab240

Eitel KB Hodax JK DiVall S Kidd KM Salehi P Sequeira GM . Leuprolide acetate for puberty suppression in transgender and gender diverse youth: A comparison of subcutaneous eligard versus intramuscular lupron. *J Adolesc Health.* (2023) 72:307–11. doi: 10.1016/j.jadohealth.2022.09.017

Ghelani R Lim C Brain C Fewtrell M Butler G . Sudden sex hormone withdrawal and the effects on body composition in late pubertal adolescents with gender dysphoria. *J Pediatr Endocrinol Metab.* (2020) 33:107–12. doi: 10.1515/jpem-2019-0045

Joseph T Ting J Butler G . The effect of GnRH analogue treatment on bone mineral density in young adolescents with gender dysphoria: findings from a large national cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab.* (2019) 32:1077–81. doi: 10.1515/jpem-2019-0046

KhatChadourian K Amed S Metzger DL . Clinical management of youth with gender dysphoria in Vancouver. *J Pediatr.* (2014) 164:906–11. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.068

Kuper LE Stewart S Preston S Lau M Lopez X . Body dissatisfaction and mental health outcomes of youth on gender-affirming hormone therapy. *Pediatrics.* (2020) 145:e20193006. doi: 10.1542/peds.2019-3006

Lavender R Shaw S Maninger J-K Butler G Carruthers P Carmichael P et al . Impact of hormone treatment on psychosocial functioning in gender-diverse young people. *LGBT Health.* (2023) 10:382–90. doi: 10.1089/lgbt.2022.0201

López De Lara D Pérez Rodríguez O Cuellar Flores I Pedreira Masa JL

Campos-Muñoz L Cuesta Hernández M et al . Evaluación psicosocial en adolescentes transgénero [Psychosocial assessment in transgender adolescents. *Pediatr (Engl Ed)*. (2020) 93:41–8. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.01.019

McGregor K McKenna JL Williams CR Barrera EP Boskey ER . Association of Pubertal Blockade at Tanner 2/3 With Psychosocial Benefits in Transgender and Gender Diverse Youth at Hormone Readiness Assessment. *J Adolesc Health*. (2024) 74:801–7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2023.10.028

McPherson S Freedman DEP . Psychological outcomes of 12–15-year-olds with gender dysphoria receiving pubertal suppression in the UK: assessing reliable and clinically significant change. *J Sex Marital Ther*. (2024) 50:315–25. doi: 10.1080/0092623X.2023.2281986

Nokoff NJ Scarbro SL Moreau KL Zeitler P Nadeau KJ Reirden D et al . Body composition and markers of cardiometabolic health in transgender youth on gonadotropin-releasing hormone agonists. *Transgend Health*. (2021) 6:111–9. doi: 10.1089/trgh.2020.0029

Olson-Kennedy J Streeter LH Garofalo R Chan Y-M Rosenthal SM . Histrelin Implants for Suppression of Puberty in Youth with Gender Dysphoria: A Comparison of 50 mcg/Day (Vantas) and 65 mcg/Day (SupprelinLA). *Transgend Health*. (2021) 6:36–42. doi: 10.1089/trgh.2020.0055

Pang KC Peri AJS Chung HE Telfer M Elder CV Grover S . Rates of fertility preservation use among transgender adolescents. *JAMA Pediatr*. (2020) 174:890–1. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0264

Perl L Segev-Becker A Israeli G Elkon-Tamir E Oren A . Blood pressure dynamics after pubertal suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs followed by testosterone treatment in transgender male

adolescents: A pilot study. *LGBT Health*. (2020) 7:340–4.

doi: 10.1089/lgbt.2020.0026

Pine-Twaddell E Newfield RS Marinkovic M . Extended use of histrelin implant in pediatric patients. *Transgend Health*. (2023) 8:264–72.

doi: 10.1089/trgh.2021.0130

Russell I Pearson B Masic U . A longitudinal study of features associated with autism spectrum in clinic referred, gender diverse adolescents accessing puberty suppression treatment. *J Autism Dev Disord*. (2021) 51:2068–76. doi: 10.1007/s10803-020-04698-8

doi: 10.1007/s10803-020-04698-8

Segev-Becker A Israeli G Elkon-Tamir E Perl L Sekler O Amir H et al .

Children and adolescents with gender dysphoria in Israel: increasing referral and fertility preservation rates. *Endocr Pract*. (2020) 26:423–8.

doi: 10.4158/EP-2019-0418

Stoffers IE De Vries MC Hannema SE . Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*. (2019) 16:1459–68.

doi: 10.1016/j.jsxm.2019.06.014

Turban JL King D Carswell JM Keuroghlian AS . Pubertal suppression for transgender youth and risk of suicidal ideation. *Pediatrics*. (2020) 145:e20191725. doi: 10.1542/peds.2019-1725

doi: 10.1542/peds.2019-1725

Van Der Loos MA Hellinga I Vlot MC Klink DT Den Heijer M Wiepjes CM .

Development of hip bone geometry during gender-affirming hormone therapy in transgender adolescents resembles that of the experienced gender when pubertal suspension is started in early puberty. *J Bone Miner Res*. (2020) 36:931–41. doi: 10.1002/jbmr.4262

doi: 10.1002/jbmr.4262

van Heesewijk J Steenwijk MD Kreukels BPC Veltman DJ Bakker J Burke

SM . Alterations in the inferior fronto-occipital fasciculus - a specific

neural correlate of gender incongruence? *Psychol Med.* (2023) 53:3461–70. doi: 10.1017/S0033291721005547

Waldner RC Doulla M Atallah J Rathwell S Grimby C . Leuprolide acetate and QTc interval in gender-diverse youth. *Transgend Health.* (2023) 8:84–8. doi: 10.1089/trgh.2021.0102

Bishop N Arundel P Clark E Dimitri P Farr J Jones G et al . Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* (2014) 17:275–80. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004

Spack NP Edwards-Leeper L Feldman HA Leibowitz S Mandel F Diamond DA et al . Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics.* (2012) 129:418–25. doi: 10.1542/peds.2011-0907

Aitken M VanderLaan DP Wasserman L Stojanovski S Zucker KJ . Self-harm and suicidality in children referred for gender dysphoria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (2016) 55:513–20. doi: 10.1016/j.jaac.2016.04.001

Holt V Skagerberg E Dunsford M . Young people with features of gender dysphoria: Demographics and associated difficulties. *Clin Child Psychol Psychiatry.* (2016) 21:108–18. doi: 10.1177/1359104514558431

Cass H . The cass review: Independent review of gender identity services for children and young people – final report. London: NHS England (2024).

Luo X Liang Y Hou L Wu W Ying Y Ye F . Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* (2021) 94:786–96. doi: 10.1111/cen.14410

Barbi L Tornese G . The Brexit in adolescent gender dysphoria care? *J*

Paediatr Child Health. (2024) 60:617–8. doi: 10.1111/jpc.16651

Howick J Koletsi D Ioannidis JPA Madigan C Pandis N Loeff M et al . Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* (2022) 148:160–9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.017

Calcaterra V Tornese G Zuccotti G Staiano A Cherubini V Gaudino R et al . Adolescent gender dysphoria management: position paper from the Italian Academy of Pediatrics, the Italian Society of Pediatrics, the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes, the Italian Society of Adolescent Medicine and the Italian Society of Child and Adolescent Neuropsychiatry. *Ital J Pediatr.* (2024) 50:73. doi: 10.1186/s13052-024-01644-7

Vrouenraets LJJJ de Vries ALC de Vries MC van der Miesen AIR Hein IM . Assessing medical decision-making competence in transgender youth. *Pediatrics.* (2021) 148:e2020049643. doi: 10.1542/peds.2020-049643

Mots-clés

Dysphorie de genre (GD), incongruité de genre, adolescence, analogue GnRH (GnRHa), analogue LHRH, transgenre et genre diversifié (TGD), jeune transgenre et de genre diversifié

Citation

Tornese G, Di Mase R, Munarin J, Ciancia S, Santamaria F, Fava D, Candela E, Capalbo D, Ungaro C, Improda N, Diana P, Matarazzo P, Guazzarotti L, Toschetti T, Sambati V, Tamaro G, Bresciani G, Licchiati M, Street M, Aversa T, Delvecchio M, Faienza M, Iughetti L, Calcaterra V, de Sanctis L, Salerno M et Franceschi R (2025) Utilisation d'agonistes hormonaux libérant les gonadotropines chez les jeunes transgenres et de divers : une revue systématique, *Front. Endocrinol.* 16:1555186 [doi:](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1555186)

[10.3389/fendo.2025.1555186](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1555186)

Reçu

03 janvier 2025

Accepté

08 avril 2025

Publié :

14 mai 2025

Volume

16 - 2025

Édité par

Ebtesam Abdullah Al-Suhaimi, King Abdulaziz and His Companions
Foundation for Giftedness and Creativity, Saudi Arabia

Révisé par

Ivanka Savic, Karolinska Institutet (KI), Sweden

Dai Zhou, Changsha Hospital for Maternal and Child Health Care, China

mises à jour

Droits d'auteur

© 2025 Tornese G, Di Mase R, Munarin J, Ciancia S, Santamaria F, Fava D, Candela E, Capalbo D, Ungaro C, Improda N, Diana P, Matarazzo P, Guazzarotti L, Toschetti T, Sambati V, Tamaro G, Bresciani G, Lickiati M, Street M, Aversa T, Delvecchio M, Faienza M, Iughetti L, Calcaterra V, de

Sanctis L, Salerno M et Franceschi R. Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la [licence d'attribution Creative Commons \(CC BY\)](#). L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums sont autorisées, à condition que le(s) auteur(s) ou le(s) d'origine soient crédité(s) et que la publication originale dans cette revue soit citée, conformément à la pratique académique acceptée. Aucune utilisation, distribution ou reproduction n'est autorisée qui ne respecte pas les présentes conditions.

***Correspondence:** Gianluca Tornese, gianluca.tornese@burlo.trieste.it;
Roberto Franceschi, roberto.franceschi@apss.tn.it

DÉNI DE RESPONSABILITÉ

Toutes les revendications exprimées dans cet article sont uniquement celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles de leurs organisations affiliées, ou celles de l'éditeur, des rédacteurs en chef et des évaluateurs. Tout produit qui peut être évalué dans cet article ou qui peut être fait par son fabricant n'est pas garanti ou approuvé par l'éditeur.