



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Hormonothérapie de Transition de Genre : proposition de fiches d'aide à la prescription et à l'analyse pharmaceutique – Focus sur les risques d'interactions pharmacocinétiques en association avec les antidépresseurs et les anxiolytiques

Jodie KAKANAKOU

Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

ISBP Lyon 1

Directrice de thèse : Dr Delphine CABELGUENNE

Journées du Réseau PIC – Angers – septembre 2023



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

PLAN

Introduction

Contexte

Objectif

Revue Bibliographique

Matériel et méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion et perspectives



RÉSEAU PIC
psychiatrie • information • communication

Introduction

Contexte (1)



©BillionPhotos.com

Médicaments de l'HTG

- **Dysphorie de genre**
- **Transition de genre** **médico-chirurgicale**
- **Hors AMM**
 - Encadrement médicolégal : rapports et recommandations de pratiques cliniques (RPC)
- **Manque d'outils facilitant** la prescription et la dispensation
- **Méconnaissance du parcours** de transition médico-chirurgicale (Enquêtes H. Isselin (2018) et L. Tecquert (2021))

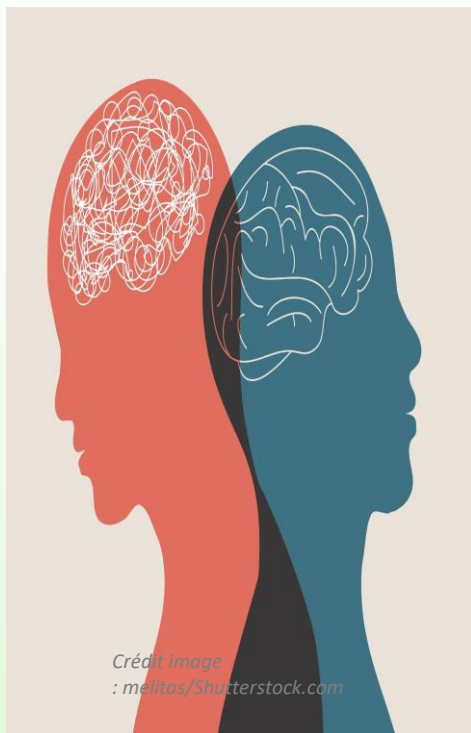
Transgenre / Cisgenre



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Introduction

Contexte (2)



Crédit image
: melitas/Shutterstock.com

- **Surreprésentation de troubles anxieux et dépressifs dans la population Trans**
 - Étude prospective de Bränström et al. (2019) sur population totale suédoise
 - Diagnostic de genre non conforme **n = 2 679** ; pop cisgenre **n = 9 744 645**
 - **Troubles de l'humeur et de l'anxiété x6**
 - **Prescription d'antidépresseurs x3**
 - **Pourcentage d'hospitalisations après une tentative de suicide x6**
- Recommandations HAS (2007 et 2017) : psychothérapie et soins non médicaux, antidépresseurs (AD), anxiolytiques (ANX)
- **Associations médicamenteuses HTG / AD / ANX à risque d'interactions pharmacocinétiques (PK)**



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Introduction

Objectif

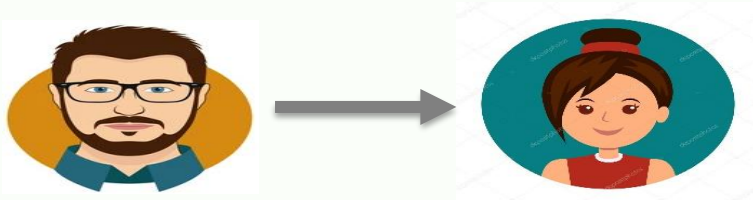


Proposer des fiches d'aide à la prescription et à l'analyse pharmaceutique des médicaments de l'HTG, permettant entre autres, d'identifier les risques d'interactions pharmacocinétiques en cas d'associations avec les AD et les ANX.



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Revue bibliographique Féminisation



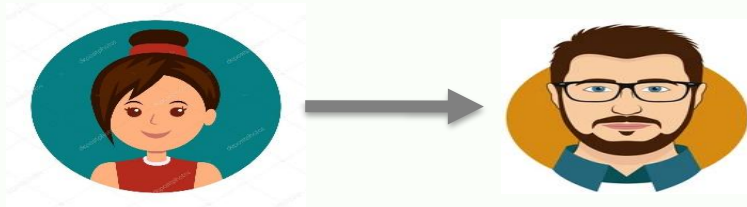
Male to Female (**MtF**) (Homme vers
Femme) = Femme Trans

Utilisation des médicaments de l'HTG	MTF (Féminisation)
1) Diminuer les taux plasmatiques d'hormones masculines et de leurs effets	Anti androgènes stéroïdiens : cyprotérone, spironolactone <i>Anti androgène non stéroïdien : finastéride</i> Agonistes de la GnRH : triptoréline, leuproréline, goséréline
2) Substituer par des hormones exogènes	Œstradiol



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Revue bibliographique Masculinisation



Female to Male (**FtM**) (Femme vers Homme) = Homme Trans

Utilisation des médicaments de l'HTG	FTM (Masculinisation)
1) Diminuer les taux plasmatiques d'hormones féminines et leurs effets	Testostérone Ou Agonistes de la GnRH : triptoréline, leuproréline, goséréline
2) Substituer par des hormones exogènes	Testostérone



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Revue bibliographique

Blocage pubertaire

Utilisation des médicaments de l'HTG	Adolescents ayant atteint le stade 2 de Tanner (Blocage du développement pubertaire)
1) Diminuer les taux plasmatiques d'hormones endogènes et leurs effets	Agonistes de la GnRH : triptoréline, leuproréline, goséréline
2) Substituer par des hormones exogènes (≥ 16 ans)	Œstradiol Ou Testostérone

**Stades du développement pubertaire de Tanner cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte)*



Matériel et Méthodes (1)

- **Travail descriptif → fiches d'information sur le médicament à destination des professionnels de santé en ville et à l'hôpital**
- **Etapes :**
 - Choix des molécules : HTG, AD et ANX
 - Composition des fiches : éléments constitutifs et structurels (SFPC, SFPO, OMEDIT)
 - Sources de données : RCP, RPC, référentiels validés
 - Recueil sous formes de fichiers Excel® et de tableaux
 - Analyse, traitement (homogénéisation, format reproductible)
 - Synthèse sous forme de « fiches médicaments »



Matériel et Méthodes (2)

■ Éléments généraux

Paramètre étudié	Source de données
Principe actif, noms commerciaux Classe pharmacologique	RCP ⁽¹⁾ de plusieurs spécialités pour chaque molécule
Mécanisme d'action dans l'AMM qui s'applique à l'HTG	RCP ⁽¹⁾ , Rapport « Transsexualisme » de la HAS 2009, RPC ⁽²⁾ : HEMBREE 2017, SOC 7, SOC 8, RCPSY 2013
Indication(s) dans l'HTG	Rapport « Transsexualisme » de la HAS 2009, RPC ⁽²⁾
Posologie chez l'adulte sain, voie d'administration	Rapport « Transsexualisme » de la HAS 2009, RPC ⁽²⁾
Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾ et Livertox® ⁽⁴⁾ , Analyse d'interaction avec Thériaque® chez l'insuffisant hépatique ⁽⁵⁾
Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾ , GPR® ⁽⁶⁾
Posologie chez l'adolescent	RCP ⁽¹⁾ , RPC ⁽²⁾ , Littérature : Muriel D. (2022) (45)
Suivi thérapeutique chez l'adulte	HAS 2009, RPC ⁽²⁾
Suivi thérapeutique chez l'adolescent	RPC ⁽²⁾
Risques : effets indésirables, toxicités remarquables	RCP, RPC, Drugbank®, littérature
Conditions de prescription et/ou de dispensation en 2022	RCP, Information de sécurité de l'ANSM



Matériel et Méthodes (3)

■ Éléments pharmacocinétiques

Paramètre étudié	Source de données
Absorption	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾
Distribution	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾
Métabolisme	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾
Élimination	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾
Voies de métabolisation et d'élimination des psychotropes et des médicaments de l'HTG par les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5 et la P-gp	RCP ⁽¹⁾ , Drugbank® ⁽³⁾ , carte des cytochromes des HUG ⁽⁸⁾ , DDI Predictor® ⁽⁷⁾ Littérature : Quaranta S. (2016) (30),



Résultats (1)

- Tableau des voies pharmacocinétiques
 - 47 molécules (25 AD, 14 ANX et 8 médicaments de l'HTG)
- 8 Fiches d'aide à la prescription et à l'analyse pharmaceutique
 - Triptoréline
 - Leuproréline
 - Goséréline
 - Cyprotérone
 - Spironolactone
 - Finastéride
 - Œstradiol
 - **Testostérone**



Fiche d'information sur l'hormonothérapie de transition de genre (HTG)
Testostérone (énantate, undécanoate) : ANDROTARDYL®, ANDROGEL®, FORTIGEL®,
NEBIDO®

CLASSIFICATION MEDICAMENTEUSE

- ☐ Agoniste de la GnRH
- ☐ Anti androgène stéroïdien
- ☐ Anti androgène non stéroïdien
- ☐ Progestatif
- ☐ Androgène
- ☐ Œstrogène

❗ Les androgènes sont responsables du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires (développement de la pilosité, mue de la voix, maturation sexuelle). Ils ont également un effet sur l'anabolisme protidique, le développement de la musculature squelettique et de la distribution de la graisse corporelle. Les principaux métabolites de la testostérone sont la dihydrotestostérone (DHT) et l'œstradiol. La testostérone seule peut suffire à la masculinisation.

USAGE DANS L'HORMONOTHERAPIE DE GENRE – HORS AMM

Blocage du développement pubertaire chez l'adolescent ($\geq$ stade II de Tanner) ⁽⁵¹⁾	Hormonothérapie féminisante Male To Female (MTF)	Hormonothérapie masculinisante Female To Male (FTM)
Diminution de la testostérone ou des œstrogènes endogènes pour empêcher le développement des caractéristiques féminines ou masculines	Diminution de la testostérone et/ou blocage de son récepteur et/ou baisse de l'activité de la testostérone Substitution des hormones sexuelles endogènes	Diminution des œstrogènes Blocage des menstruations Substitution des hormones sexuelles endogènes

L'usage de la molécule est signalé en gras.

TOXICITES REMARQUABLES

- Polyglobulie
- Altérations parfois sévères de la fonction hépatique
- Maladies cardiovasculaires (coronaropathie par exemple) et cérébraux-vasculaires
- Alopécie androgénique
- Hypertension artérielle
- Troubles métaboliques : prise de poids, diabète de type 2, dyslipidémies
- Déstabilisation de troubles psychiatriques à fortes doses (psychose, manies, hypomanies)
- Acné
- Majoration de l'apnée du sommeil préexistante
- Contre-indication : hypercalcémie associée à une tumeur maligne, antécédent de cancer du sein ou œstrogéno-dépendant car la testostérone est transformée en dihydrotestostérone et œstradiol



POSOLOGIES

Proposition de schémas thérapeutiques	Posologies (fonction des formulations)	Voie d'administration	Sources
Adulte sain	50 à 100 mg par semaine ou 100 à 200 mg toutes les deux semaines	Intramusculaire ou sous-cutanée	HEMBREE 2017 SOC 8 RCPSY 2013
	1000 mg toutes les 12 semaines ou 750 mg toutes les 10 semaines		
	50 à 100 mg par jour	Cutanée (gel pour application)	HEMBREE 2017, SOC 8 RCPSY 2013
Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique	Potentiel hépatotoxique élevé, interruption du traitement en cas d'anomalies évolutives des fonctions hépatiques, contre-indication en cas d'atteinte hépatique sévère		RCP, Livertox®, Drugbank®
Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal	Absence de données Élimination principalement urinaire, utilisation prudente		RCP, GPR®, Drugbank®
Adolescent	Utilisation possible (généralement à partir de 15-16 ans)		HAS 2022, HEMBREE 2017, SOC 8, RCPSY 2013

SUIVI THERAPEUTIQUE

Suivi recommandé tous les 3 mois pendant la première année puis un 1 à 2 fois par an en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Clinique	Biologie	Imagerie
Effets attendus : voir l'encadré spécifique Effets indésirables fréquents : acné, alopecie, bouffées de chaleur, oedème, prise de poids, hypertension, troubles de l'humeur (dont dépression), désordres émotionnels (agitation), troubles de la libido, asthénie, douleurs, réaction au site d'administration	Testostéronémie (taux cible proposé : 400–700 ng/dL) ⁽⁹⁾ Estradiolémie (taux cible proposé : < 70 pg/mL) ⁽⁹⁾ NFS : Hémoglobine, hématocrite, Globules rouges, Bilan de la coagulation Glycémie : diabète Bilan lipidique : dyslipidémies Ionogramme Bilan rénal Bilan hépatique complet : cytolysé, cholestase, hépatite fulminante, insuffisance hépatique Prolactinémie	Ostéodensitométrie : surveillance de la densité minérale en cas de diminution des doses de testostérone après ovariectomie et/ou en présence de facteurs de risques d'ostéoporose.



Effets attendus de l'HTG masculinisante	Délai de survenue de l'effet	Temps au bout duquel l'effet maximal est attendu
Peau grasse / acné	1 – 6 mois	1 – 2 ans
Développement de la pilosité au niveau du visage et du corps	6 – 12 mois	> 5 ans
Calvitie, chute des cheveux	6 – 12 mois	> 5 ans
Augmentation de la masse musculaire	6 – 12 mois	2 – 5 ans
Redistribution de la graisse corporelle	1 – 6 mois	2 – 5 ans
Arrêt des menstruations	1 – 6 mois	1 – 2 ans
Accroissement clitoridien	1 – 6 mois	1 – 2 ans
Atrophie vaginale	1 – 6 mois	1 – 2 ans
Aggravation de la voix	1 – 6 mois	1 – 2 ans

Traduit du SOC 8, 2022 (10)

ÉLÉMENTS DE PHARMACOCINETIQUE

Les paramètres pharmacocinétiques sont variables en fonction de la formulation

- **Absorption** : variable en fonction des formulations
- **Distribution** : Ce sont des molécules liées aux protéines plasmatiques à plus de 95% (environ 40% à la Sex Hormone Binding Globulin et 55% à l'albumine)
- **Métabolisation** :
 - Principalement hépatique : substrat majeur des CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 et un substrat mineur du CYP2C8
 - La testostérone est un inducteur enzymatique du CYP3A4/5 (absence de donnée sur le niveau d'induction)
 - Extrahépatique (au niveau de la peau, du rein, des surrénales notamment).
- **Élimination urinaire**
 - Demi-vie moyenne d'élimination :
 - 10 à 100 minutes pour la testostérone (du fait de variabilités interindividuelles)
 - Environ 8 jours pour les métabolites

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET/OU DE DELIVRANCE

- Éligible à l'ALD « Transidentité »
- Liste 1
- Prescription initiale par un endocrinologue, un urologue ou un gynécologue, élargie depuis 2022 aux médecins bénéficiant d'une qualification en médecine de la reproduction et en andrologie. ⁽⁶⁾
- Renouvellement possible par tout médecin



PRINCIPAUX RISQUES D'INTERACTIONS AVEC LES ANTIDÉPRESSEURS ET LES ANXIOLYTIQUES (CYTOCHROME P450 ET GLYCOPROTEINE-P)

Niveaux de risque théoriques, à réévaluer en fonction des doses, des données cliniques et biologiques.

Métabolisation de la testostérone	Inhibition du métabolisme de la testostérone	Induction du métabolisme de la testostérone
CYP2B6 (Contribution majeure)	AD : Sertraline	
	AD : Duloxétine, Fluvoxamine, Paroxétine	
CYP2C8 (Contribution mineure)	AD : Amitriptyline	
CYP2C9 (Contribution majeure)	AD : Fluoxétine	
	AD : Fluvoxamine, iproniazide	
	AD : Agomelatine, Amitriptyline, Dosulépine	
CYP2C19 (Contribution majeure)	AD : Fluvoxamine	
	ANX : Clobazam	
	AD : Fluoxétine, Moclobémide	
CYP3A4/5 (Contribution majeure)	AD : Amitriptyline, Citalopram, Duloxétine, Imipramine, Sertraline	
	ANX : Diazépam	
	AD : Sertraline	
CYP3A4/5 (Contribution majeure)	AD : Fluvoxamine	ANX : Clobazam
	ANX : Clobazam	

Informations complémentaires :

- La testostérone est un inducteur du CYP3A4/5 et donc, de son propre métabolisme (absence de données sur le niveau d'induction), un risque d'interaction existe avec :
 - Les substrats majeurs du CYP3A4/5 :
 - AD : Amitriptyline, Citalopram, Clomipramine, Imipramine, Mirtazapine,
 - ANX : Alprazolam, Buspirone, Clobazam, Diazépam, Midazolam
 - Les substrats mineurs du CYP3A4/5 :
 - AD : Escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Miansérine, Sertraline, Venlafaxine, Vortioxétine

Légende :

	Risque majeur d'interaction
	Risque mineur d'interaction
	Absence de données sur le niveau de risque d'interaction
AD	Antidépresseur
ANX	Anxiolytique
HTG	Hormonothérapie de transition de genre

Références : RCP des spécialités Androtardyl®, Androgel®, Fortigel® et Nebido® consultés le 25/10/2022. Bases de données sur les médicaments Drugbank® et Livertox® consultées le 25/10/2022 pour la testostérone. Référentiels spécialisés : HEMBREE 2017 (9), SOC 8 (10), RCPsy 2013 (11), HAS 2009 (13), HAS 2022 (53). Outils DDI Predictor® et GPR® consultés le 25/10/2022. Carte des cytochromes et de la glycoprotéine-P des HUG (mise à jour en mars 2020). Élargissement de la prescription initiale des spécialités à testostérone, ANSM, 24/01/2022, mise à jour le 27/10/2022(92). La classification de Tanner permet de coter les différents stades du développement pubertaire de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte)(51).



Discussion

- Méthodologie :
 - Fiches → multiplicité des sources, présentation synthétique, aide à la prescription et à la dispensation, bon usage des médicaments
 - Manque d'études cliniques robustes et à long terme sur la population Trans
 - Pas d'analyse des risques d'interaction pharmacodynamiques
- Médicaments :
 - Agonistes de la GnRH → utilisés dans toutes les sous-population, plutôt bien tolérés
 - Testostérone → l'acné et la polyglobulie sont très fréquents
 - Cyprotérone → risque méningiome, utilisation à dose plus faible
 - Interactions PK → Inhibiteurs **CYP3A4/5, CYP2C9 et CYP2C19**
 - ISRS, BZD
 - Données PK : in vivo et in vitro → Extrapolation difficile mais information utile en cas suspicion d'inefficacité ou d'effets indésirables



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Conclusion et perspectives

- **Mise à disposition** de fiches d'aides à la prescription et à la dispensation à destination des professionnels de santé
 - Utilisation hors AMM
 - Méconnaissance de la prise en charge
 - Informations sur les risques d'interaction entre HTG et psychotropes
- **Projet de validation** par des pairs experts avant une plus large diffusion



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Merci pour votre attention

Journées du Réseau PIC – Angers – septembre 2023