

Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review - **Interventions visant à supprimer la puberté chez les adolescents souffrant de dysphorie de genre ou d'incongruence : une revue systématique**

Résumé par Beryl Koener

Taylor J, Mitchell A, Hall R, et al. *Arch Dis Child* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/archdischild-2023-326669

Revue systématique préalable sur le sujet

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence review: gonadotrophin releasing hormone analogues for children and adolescents with gender Dysphoria. 2020. Available: https://cass.independent-review.uk/wp-content/uploads/2022/09/20220726_Evidence-review_GnRH-analogues_For-upload_Final.pdf
- Pasternack I, Söderström I, Saijonkari M, et al. Medical approaches to treatment of Dysphoria related to gender variations. A systematic review. 2019. Available: <https://app.box.com/s/y9u791np8v9gsunwgpr2kqn8swd9vdtx>
- Ludvigsson JF, Adolfsson J, Höistad M, et al. A systematic review of hormone treatment for children with gender Dysphoria and recommendations for research.
- Baker KE, Wilson LM, Sharma R, et al. Hormone therapy, mental health, and quality of life among transgender people: a systematic review. *J Endocr Soc* 2021;5:bvab011.
- Chew D, Anderson J, Williams K, et al. Hormonal treatment in young people with gender Dysphoria: a systematic review. *Pediatrics* 2018;141:e20173742.
- Thompson L, Sarovic D, Wilson P, et al. A PRISMA systematic review of adolescent gender Dysphoria literature: 3) treatment. *PLOS Glob Public Health* 2023;3:e0001478.
- Seule la revue systématique récente n°14: a montré un bien-fondé des traitements, mais c'est parce qu'elle a aussi inclus des études de très faible qualité méthodologique.

Contexte de cette revue systématique	<p>Bien que les preuves issues de revues systématiques antérieures n'aient pas d'arguments pour soutenir le bien-fondé de l'administration de bloqueurs de puberté chez les mineurs dysphoriques de genre, ceux-ci sont préconisés dans les guidelines. L'objectif de la revue systématique ici présente est de déterminer s'il y a des preuves suffisantes à ce jour pour soutenir un tel protocole de traitement.</p>
Objectifs	<p>Identifier et analyser les études présentant les résultats de l'inhibition de la puberté chez les adolescents ayant une dysphorie/incongruence de genre.</p>
Méthodes	<ul style="list-style-type: none"> ● Revue systématique et synthèses narrative ● Recherches dans les moteurs suivants : MedLine, Embase, CINAHL, PsycINFO, Web of Science) jusqu'avril 2022. ● Double lecture indépendante et analyse qualitative des études sélectionnées par l'échelle de Newcastle-Ottawa pour les études de cohorte (une échelle validée de 8 items, qui couvre 3 domaines précis: sélection, comparabilité, et résultats) : De toutes les études qui évaluent la suppression de la puberté chez les mineurs, 50 études ont rencontré les critères d'inclusion pour cette revue systématique. ● L'étude est présentée conformément à la norme PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines.
Résultats	<p>Les études sélectionnées pour cette revue systématique ont été réalisées entre 2006 et 2022, dont 29 ont été réalisées entre 2020 et 2022. - Studies were conducted in the Netherlands (n=17),the US (n=15),the UK (n=6),Canada (n=4), three in Belgium, and Israel, and one in Brazil and Germany.</p> <p><u>Sur ces 50 études :</u></p>

- **11** sont des études de **cohortes** comparant une cohorte d'adolescents traités par bloqueurs de puberté avec un groupe comparateur, **8** sont des études **cross-sectionnelles** avec un groupe comparateur, et **31** études sont des études **pré-post** dans un seul groupe traité, sans groupe comparateur. Seulement 4 des études avec comparateurs ont utilisé des « matched controls ».
- **Toutes les études sauf 4** se réfèrent à des groupes d'adolescents dysphoriques de genre issus de service de genre spécialisés, ou de services d'endocrinologie. **43 études sont issues pour chacune d'un seul centre spécialisé régional ou national** (ex: Belgique, Israël...), **3** études relèvent de population issues de **plusieurs centres** spécialisés aux USA, et **4** études recrutent une population plus disparate (lieux de consultations ambulatoires , Facebook...).
- **29 études** rapportent aussi les résultats ultérieurs avec traitement par hormones croisées.
- Une seule étude est considérée comme de haute qualité, 25 de qualité moyenne 24 de faible qualité, selon l'analyse qualitative par l'échelle de Newcastle-Ottawa. Les études de très faibles qualité n'ont pas été incluses.

Synthèses des résultats sur :

- **La dysphorie de genre et la satisfaction corporelle, la santé psychique, les données psychosociales, le développement cognitif / neurodéveloppemental** : pas de changement significatif avec le traitement par bloqueurs de puberté (cfr. table 2 exhaustive de la revue systématique).
 - **Les données somatiques systémiques:**
 - **Santé osseuse:** mesures absolues restent identiques mais **z-scores diminuent.**

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Santé cardiovasculaire et métabolique : BMI : pas de preuves de changement, Tension artérielle: Pas de preuves de changement. ○ Paramètres métaboliques : résultats inconsistants entre les études et en fonction des sexes de naissances concernant les modifications des enzymes hépatiques, hormones thyroïdiennes, taux de cholestérol HDL et LDL. ○ Effets indésirables: céphalées, fluctuations d’humeur, acné, fatigue. ○ Taux d’hormones: dans la majorité des cas : diminution des hormones pituitaires et gonadiques. ○ Progession de la puberté: diminution des caractères sexuels secondaires associés au sexe de naissance, dans la quasi totalité des cas. ○ Taille/Croissance: résultats inconsistants entre les différentes études, et en fonction du sexe de naissance. ○ Composition corporelle: 2 études ont rapporté une diminution de masse maigre.
Préoccupations	<p><u>Préoccupations majeures dans ces études :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Représentativité des échantillons sélectionnés (<i>étant donné que la majorité des études relève d'échantillons de population sélectionnés sur un seul site d'un centre spécialisé à chaque fois, il existe des préoccupations quant au manque de représentativité de cet échantillon, la sélection du groupe et/ou le peu de données concernant l'éligibilité de la population étudiée pour un tel traitement</i>) • Comparabilité des groupes contrôles (<i>il existe des préoccupation quant au manque de prise en charge d'éléments essentiels dans la comparaison, comme l'âge, le stade de Tanner, ou la présence d'autres interventions thérapeutiques</i>) • De nombreuses données sont manquantes quant au follow-up de la population dans de nombreuses études.

Conclusions

- Il existe une très grande **disparité** entre les études et les effets évalués dans chacune d'elles, à cause d'une grande **hétérogénéité des protocoles** d'une étude à l'autre, et d'un manque de prise en compte de facteurs confondants. Cette hétérogénéité majeure rendant difficile d'émettre des conclusions générales.
- Il existe de nombreuses preuves mettant en évidence les effets **physiologiques** des bloqueurs de puberté (diminution des taux d'hormones et de la progression de la puberté, diminution de la masse osseuse), tout comme ceux démontrés chez les enfants avec puberté précoce. *Cependant, à la différence de l'indication de puberté précoce, la suppression de la puberté dans le cadre de la dysphorie de genre est initiée plus tardivement. Les effets physiologiques peuvent donc varier en fonction que le traitement ait été initié en début ou en milieu de puberté, avec des répercussions différentes chez les personnes de sexe masculin ou féminin de naissance.*

Ce qui ressort de cette revue systématique est que :

- Densité osseuse compromise
- Pic de croissance retardé par rapport aux groupes contrôles.
- Les preuves **sont insuffisantes et/ou inconsistantes concernant les effets des bloqueurs de puberté sur la dysphorie de genre, la satisfaction corporelle, la santé psychique, le développement cognitif, les risques cardiovasculaires et métaboliques, et la fertilité**; et ce, tant **dans cette revue** systématique, que dans les **autres revues systématiques préalablement réalisées** (cfr. Nice 2020, Pasternack et al., Ludvingsson et al., Baker KE et al., Chew D. Et al, Thompson L. et al.). *La seule revue systématique précédente qui suggère un effet bénéfique (Baker KE, Wilson LM, Sharma R, et al. Hormone therapy, mental health, and quality of life among transgender people: a systematic review. J Endocr Soc 2021;5:bvab011) a inclue des études de faible à très faible qualité méthodologique, contrairement à cette revue systématique du Cass Review, ceci pouvant expliquer la discordance de résultats.*

- **Les études actuelles présentent une hétérogénéité majeure** : elles établissent des résultats dans différents domaines et ce, avec des outils de mesure très différents.
- **Il est urgent et nécessaire de mener à bien des études larges**, avec un protocole rigoureux et de très haute-qualité, et incluant des comparateurs appropriés, pour évaluer les répercussions sur le long-terme des traitements par bloqueurs de puberté dans cette indication.
- Pour ce faire, **il convient de définir les objectifs visés à court**, moyen et long-terme avec ce traitement, définir ce qui doit être évalué, et ce, au travers d'outils de mesure valides.
- Actuellement, **aucun consensus n'a été trouvé encore, sauf en ce qui concerne l'évaluation des effets neurodéveloppementaux du traitement par bloquer de puberté**. (*Chen D, Strang JF, Kolbuck VD, et al. Consensus parameter: research Methodologies to evaluate neurodevelopmental effects of pubertal suppression in Transgender youth. Transgend Health 2020; 5:246–57.*)
- **Aussi**, la trajectoire ultérieure de ces jeunes vers un traitement par hormones croisées ou vers un arrêt du processus est d'une part à chiffrer de manière large, et d'autre part, les motifs sous-jacents aux trajectoires doivent être répertoriés et élucidés.