

# BLOQUEURS DE PUBERTÉ :

*Médecine ou Mauvaises Pratiques ?*



*Traduction par Résistance Lesbienne*



**Ce document a été rédigé par Lesbians United, une organisation réservée aux lesbiennes basée sur le travail des membres volontaires de US. Lesbians United n'a aucun conflit d'intérêt financier à déclarer.**

*Pour plus d'information, visitez [www.lesbians-united.org](http://www.lesbians-united.org).*

**Ce projet a reçu l'appui et le soutien public de** Get the L Out UK, Lesbian Action for Visibility Aotearoa (LAVA), Lesbian Fightback, Lesbian Labour, LesbianMeToo, Lesbian Strength, Résistance Lesbienne et Scottish Lesbians.



Traduction par Julie et Ernestine SA, coordonnée par Résistance Lesbienne.

Note des traductrices: le terme « adolescents » recouvre les adolescentes et adolescents, sauf mention contraire. Le terme « enfants » recouvre les garçons et les filles, sauf utilisation de ces deux termes.



Ce travail est autorisé sous une licence Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

# TABLE DES MATIÈRES

## *Abstract* 1

- Déclaration d'intention 1
- Méthode 1
- Résumé des conclusions 1

## *Introduction* 2

- Le diagnostic de dysphorie de genre 2
- Blocage de la puberté 2
- Histoire et utilisations des bloqueurs de puberté 3
- Evaluation des sources 4

## *Données* 5

- Effets généraux 5
- Squelette 5
- Système cardio-vasculaire et risque de diabète 7
- Thyroïde 8
- Cerveau 9
- Santé mentale 11
- Sexualité et système reproducteur 12
- Systèmes digestif et urinaire 14
- Douleurs et inconfort 14
- Autres effets 16
- Réversibilité 16

## *Conclusions* 18

- Etat de la recherche 18
- Revue des preuves 20

## *Remarques finales* 21

## *Bibliographie* 22

# ABSTRACT

## *Déclaration d'intention*

Ces dernières années, il est devenu courant que les médecins aux Etats-Unis et dans d'autres pays prescrivent des médicaments bloquant la puberté aux adolescents qui expriment une insatisfaction à l'égard de leurs corps ou de leurs rôles sociaux. Ces médicaments sont souvent appelés « bouton pause », une intervention réversible qui donne à l'adolescent le temps d'explorer, permet aux familles d'envisager les options pour une prise en charge médicale future et prévient l'aggravation de la maladie mentale. Cependant, un nombre important de recherches suggèrent que les médicaments bloquant la puberté (« bloqueurs de puberté ») comportent un risque important d'effets nocifs et potentiellement irréversibles.

Le but de ce document est de rassembler les études de très haute qualité sur les médicaments bloquant la puberté et de présenter leurs résultats. Les principales questions de recherche de ce document sont les suivantes:

Quels sont les effets des bloqueurs de puberté sur le corps en développement ?

Quels sont les effets des bloqueurs de puberté sur la santé mentale ?

Dans quelle mesure, le cas échéant, ces effets sont-ils réversibles ?

## *Méthode*

Ce document prend en compte plus de 300 sources pertinentes, dont la majorité sont des études scientifiques évaluées par des pairs. Il apporte des preuves provenant non seulement d'études récentes sur des adolescents, mais aussi d'études plus anciennes et mieux conçues sur des adultes et des enfants traités avec les mêmes médicaments pour différentes affections (par exemple, le cancer de la prostate, l'endométriose et la puberté précoce centrale (*note de la traductrice (NdIT) : puberté précoce apparaissant vers 7 ou 8 ans due à une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire*)). Les études ont été évaluées en fonction de la taille de l'échantillon, de la présence ou de l'absence d'un groupe témoin, du taux de fidélisation (NdIT: taux de sujets participant à l'étude jusqu'à son terme), de la pertinence des données par rapport à la conclusion et d'autres facteurs.

## *Résumé des conclusions*

Des preuves substantielles provenant d'études scientifiques évaluées par des pairs, des études de cas et des essais cliniques suggèrent que les bloqueurs de puberté peuvent affecter négativement le squelette, le système cardiovasculaire, la thyroïde, le cerveau, les organes génitaux, le système reproducteur, le système digestif, le système urinaire, les muscles, les yeux et le système immunitaire. Les préoccupations particulièrement urgentes pour les adolescents traités avec des médicaments bloquant la puberté sont la perte de densité minérale osseuse et le risque accru d'ostéoporose, une potentielle diminution du QI et d'autres déficits cognitifs, un risque accru de dépression et de pensées suicidaires, un retard de développement sexuel et reproductif.

Les données suggèrent que bon nombre de ces effets sont totalement ou partiellement irréversibles.

# INTRODUCTION

Depuis les années 1990, un nombre croissant de chercheurs ont conduit des études scientifiques sur l'administration de bloqueurs de puberté aux enfants comme traitement expérimental pour une pathologie que la communauté psychiatrique appelle la *dysphorie de genre*<sup>1</sup>. Les diagnostics de dysphorie de genre chez les jeunes sont en augmentation dans le monde, en particulier chez les femmes et les populations autistes, et chez les enfants qui présentent des signes précoces d'homosexualité<sup>2</sup>. L'inhibition pharmacologique de la puberté est devenue la réponse médicale standard pour les adolescents diagnostiqués avec une dysphorie de genre. Le nombre croissant de recherches sur le blocage de la puberté a donc des implications importantes pour la santé et la sécurité des mineurs dans le monde, en particulier pour les filles et les enfants issus des minorités.

## *Le diagnostic de dysphorie de genre*

Aux Etats-Unis, les cliniciens utilisent le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM, *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*) pour diagnostiquer les enfants atteints de dysphorie de genre. Le DSM définit la « dysphorie de genre » comme « la détresse qui peut accompagner l'incongruité entre le genre vécu ou exprimé et le genre assigné »<sup>3</sup>. Le diagnostic de cette pathologie chez les enfants est basé sur une « détresse cliniquement significative » et plusieurs autres symptômes, qui peuvent inclure le port de vêtements non conformes aux stéréotypes du genre assigné, le choix de jouets non conformes aux stéréotypes du genre assigné, et une préférence pour les camarades de jeux du sexe opposé<sup>4</sup>.

## *Blocage de la puberté*

Le terme puberté fait référence à la période de maturation physique, cognitive et sexuelle entre l'enfance et l'âge adulte, commençant entre 8 et 13 ans chez les jeunes filles en bonne santé et entre 9 et 14 ans chez les garçons en bonne santé. Pendant cette période et jusqu'à l'âge adulte, l'hypothalamus produit une hormone dénommée GnRH (gonadotropin-releasing hormone, hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (NdIT : la GnRH contrôle les processus du développement des follicules ovariens, de l'ovulation, et du maintien du corps jaune dans le cycle menstruel chez la femme, et la spermatogenèse (production de spermatozoïdes) chez l'homme), qui se lie aux récepteurs de la GnRH sur l'hypophyse et signale aux gonades de produire des hormones sexuelles (oestrogènes et testostérone)<sup>5</sup>. Pendant la puberté, les hormones sexuelles provoquent la maturation sexuelle, le développement du cerveau<sup>6</sup> et la poussée de croissance de l'adolescence<sup>7</sup>. Ils sont également responsables de l'augmentation de la densité osseuse pendant la puberté et du maintien de la densité osseuse tout au long de la vie d'une personne<sup>8</sup>.

---

<sup>1</sup> Ou *trouble de l'identité de genre*, pour les études publiées avant 2013.

<sup>2</sup> Les données publiées par les systèmes de santé de plusieurs pays suggèrent une explosion mondiale des diagnostics de dysphorie de genre chez l'enfant. Le *National Health Service (Service de Santé National)* du Royaume-Uni a signalé une augmentation de 2 500% du nombre d'enfants référés pour dysphorie de genre au cours de la dernière décennie, avec une augmentation de 4 400% du nombre de personnes de sexe féminin référées (97 cas référés au total en 2009-2010 dont 40 filles, contre 2 519 au total et 1 806 filles en 2017-2018). Une clinique en Israël a signalé une multiplication par 11 des cas référés pour dysphorie de genre entre 2013 et 2020 (voir Segev Becker et al., 2020). Le Conseil suédois de la santé et de la protection sociale a signalé une augmentation de 1 500% des diagnostics de dysphorie de genre chez les filles de 13 à 17 ans de 2008 à 2018. Des données supplémentaires du Canada et des Pays-Bas démontrent que les filles sont susceptibles d'être diagnostiquées d'une dysphorie de genre de façon disproportionnée (voir Aitken et al., 2015; Steensma, Cohen-Kettenis et Zucker, 2018).

Parmi les filles de la cohorte suédoise, 15,2% étaient autistes ; à titre de comparaison, les Centers for Disease Control and Prevention (*Centres de Contrôle et de Prévention de la Maladie*) des États-Unis ont rapporté en 2020 que 0,69% de la population générale était autiste. Des études scientifiques ont confirmé une corrélation entre

l'autisme et la dysphorie de genre (voir Zucker et al., 2017 ; van der Miesen, de Vries, Steensma et Hartman, 2018).

Des preuves substantielles suggèrent qu'une majorité d'enfants diagnostiqués avec une dysphorie de genre se révèlent homosexuels une fois adultes (voir Drummond, Bradley, Peterson-Badali et Zucker, 2008; Wallien et Cohen-Kettenis, 2008; Singh, 2012 ; Cerwenka, et al., 2014; Singh, Bradley et Zucker, 2021). L'homophobie a également été identifiée comme un facteur de risque de la dysphorie de genre (DeLay, Martin, Cook et Hanish, 2018). Une forte corrélation entre l'homosexualité et la non-conformité dans l'enfance aux stéréotypes basés sur le sexe a été observée (par exemple par Li, Kung et Hines, 2017), suggérant que plusieurs des symptômes de la dysphorie de genre énumérés sont aussi des signes précoces d'homosexualité.

<sup>3</sup> American Psychiatric Association (*Association Américaine de Psychiatrie*), 2013, p.451.

<sup>4</sup> American Psychiatric Association (*Association Américaine de Psychiatrie*), 2013, p 452-53.

<sup>5</sup> Cohn et Crowley, 1991.

<sup>6</sup> Blakemore, Burnett et Dahl, 2010.

<sup>7</sup> Caufriez, 1997.

<sup>8</sup> Khosla, Oursler et Monroe, 2012.

La GnRH étant naturellement produite de façon pulsatile, les récepteurs de la GnRH du corps sont conçus pour la traiter de la même façon. Les médicaments bloquant la puberté, plus précisément connus sous le nom d'analogues de la GnRH<sup>9</sup> (NdIT : désormais aGnRH dans le texte), bombardent les récepteurs de la GnRH avec un flux continu de GnRH, les surchargeant et les forçant à se désensibiliser pour que le corps se protège contre cette surcharge<sup>10</sup>. La désensibilisation des récepteurs de la GnRH arrête la production d'hormones sexuelles chez les adolescents et les adultes; chez les adolescents, elle empêche ou arrête le processus de maturation.

Les hormones sexuelles circulant de façon systémique - ce qui signifie qu'elles agissent sur plusieurs zones du corps, y compris le système nerveux, le système cardiovasculaire et le squelette - lorsqu'on interfère avec la production d'hormones sexuelles, on peut s'attendre à ce qu'il y ait des effets multiples et en cascade sur le corps.

### *Histoire et utilisations des bloqueurs de puberté*

La Food and Drug Administration (FDA, *Administration pour l'Alimentation et les Médicaments, NdIT : agence publique en charge de l'autorisation des médicaments aux USA*) des Etats-Unis a autorisé pour la première fois la leuproréline, un aGnRH, comme traitement du cancer avancé de la prostate en 1985<sup>11</sup>. Les aGnRH ont depuis été autorisés pour le traitement de la puberté précoce centrale (1993), de l'endométriose (2001) et des fibromes utérins (2001)<sup>12</sup>. Au mois de juin 2022, les aGnRH ne sont pour l'heure pas approuvés par la FDA comme traitement pour aucune maladie mentale. Leur prescription aux adolescents diagnostiqués dysphoriques de genre se fait en dehors des conditions d'autorisation du médicament (*NdIT : en français, « hors AMM », hors autorisation de mise sur le marché*).

Les aGnRH sont prescrits aux adolescents atteints de dysphorie de genre depuis au moins 1998, lorsque les médecins néerlandais Peggy Cohen-Kettenis et Stephanie van Goozen ont publié une étude de cas sur une adolescente<sup>13</sup>. Aux Etats-Unis, les aGnRH ont également été prescrits hors AMM comme traitement de l'autisme<sup>14</sup>. Leur prescription aux enfants autistes a entraîné un scandale national et la révocation du droit d'exercer du docteur Mark Geier<sup>15</sup>.

Une troisième utilisation hors AMM des aGnRH consiste à castrer chimiquement les délinquants sexuels<sup>16</sup>. Cette utilisation des médicaments s'est avérée controversée. Lorsqu'en 2019 le gouverneur de l'Alabama, Kay Ivey, a signé une loi obligeant les délinquants sexuels à prendre des aGnRH pour réduire leur taux de récidive, les experts médicaux ont fait valoir que la loi était « d'une cruauté inadmissible » en raison des effets secondaires du médicament<sup>17</sup>.

En juin 2022, la FDA avait reçu plus de 60 400 signalements d'effets indésirables aux analogues courants de la GnRH, dont plus de 7 900 décès<sup>18</sup>. Pour référence, des études suggèrent que 82 à 98% des effets indésirables des médicaments ne sont pas signalés<sup>19</sup>.

---

<sup>9</sup> Analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine. Ce document utilise le terme analogue de la GnRH pour désigner ces médicaments, les études citées ici font également référence à ces médicaments sous le nom de GnRH<sub>a</sub>, GnRH-a, GnRH analogues, LHRH analogues (analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante), bloqueurs d'hormones ou bloqueurs de puberté. La classe des aGnRH comprend le leuprolide ou leuproréline (nom de marque Lupron®, Lupron Depot®, Lupron Depot-Ped®, Eligard®, Viadur®, Fensolvi®, Camcevi®), la buséreléline (Suprefact®, Suprecor®), la goséreléline (Zoladex®), la nafaréline (Synarel®), la triptoréline (Décapeptyl®, Gonapeptyl®, Trelstar®, Treistar LA®, Trelstar Depot®, Triptodur®), la histréline (Supprelin LA®, Vantas®) et gonadoréline (Factrel®).

<sup>10</sup> Kumar et Sharma, 2014: « les sécrétions hypophysaires de gonadotrophines sont bloquées lors de la désensibilisation lorsqu'un taux de GnRH est fourni au moyen d'un analogue ou lorsque les récepteurs hypophysaires sont occupés par un antagoniste compétitif. » Voir aussi Conn et Crowley, 1991; Mahfouda et al., 2017; Ghelani et al., 2020.

<sup>11</sup> Schaffenburg, 1985.

<sup>12</sup> Food and Drug Administration, 2017; Orleans, 2012.

<sup>13</sup> Cohen-Kettenis et van Goozen, 1998.

<sup>14</sup> De 2006 à 2011, les docteurs Mark Geier et David Geier (sans diplômes médicaux) ont déposé trois brevets pour un protocole de traitement de l'autisme utilisant l'aGnRH Lupron® et ont mené des essais cliniques. Voir Geier et Geier, 2006; Geier et Geier, 2007; Geier et Geier, 2011.

<sup>15</sup> Maryland State Board of Physicians (*Conseil des médecins de l'État du Maryland*), 2011, a constaté que le Lupron® présentait un danger pour les enfants, mentionnant « un risque de lésions osseuses et cardiaques », « une suppression de la fertilité » et « un risque substantiel connu d'effets secondaires graves ». Geier est cité dans les conclusions de la Commission comme ayant déclaré : « Si vous voulez l'affubler d'un nom désagréable, appelez-le castration chimique. Si vous voulez lui donner un nom qui passe mieux, dites que vous diminuez la testostérone ».

<sup>16</sup> Turner et Briken, 2018.

<sup>17</sup> Iati, 2019.

<sup>18</sup> Les données sur les effets indésirables des médicaments sont tirées du FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard (<https://rb.gy/vurabq>).

<sup>19</sup> Hazell et Shakir, 2006.

**Tableau 1.** Effets secondaires signalés pour les aGnRH les plus utilisés

Marque	Nombre Total de Signalements	Décès 1
Eligard	18,860	3,966
Lupron	9,117	252
Lupron Depot	20,067	2,244
Lupron Depot-Ped	1,308	10
Supprelin LA	684	26
Synarel	2,009	6
Trelstar	780	48
Triptodur	1,095	26
Zoladex	6,484	1,344
<b>Total</b>	<b>60,404</b>	<b>7,922</b>

Plusieurs pays ont commencé à inciter à la prudence dans l'utilisation des aGnRH chez les mineurs. En 2020, le Conseil Finlandais pour les Choix de Soins de Santé a recommandé la psychothérapie comme alternative aux aGnRH pour les mineurs diagnostiqués dysphoriques de genre<sup>20</sup>. Un an plus tard, l'Hôpital Karolinska de Suède publiait de nouvelles directives interdisant l'utilisation des aGnRH sur les mineurs, excepté dans des essais cliniques sous stricte surveillance<sup>21</sup>. En 2022, l'Académie Nationale de Médecine en France, a appelé à « une grande prudence médicale » dans la prescription d'aGnRH aux mineurs<sup>22</sup>.

### *Evaluation des sources*

Les sources sur les effets des aGnRH sur les enfants et les adolescents sont relativement peu nombreuses et espacées dans le temps. Ce document se base sur les meilleures études disponibles, déterminées par la taille de l'échantillon, la présence d'un groupe témoin et le taux de fidélisation de la cohorte originale dans les études longitudinales<sup>23</sup>. Les enquêtes à participation volontaire sont considérées comme étant de moindre qualité, tout comme les études dont les auteurs ont des conflits d'intérêt financiers évidents ou ont démontré un parti pris politique. Les critères d'exclusion de chaque étude ont également été pris en compte, en particulier dans le cas des études qui reposent sur un diagnostic de dysphorie de genre mais excluent les sujets qui présentent des symptômes de maladie mentale<sup>24</sup>.

Ce document passe également en revue des études de cas qui sont considérées comme des données anecdotiques et ne permettent pas nécessairement de prévoir la prévalence ou la probabilité d'un effet particulier. Elles peuvent cependant mettre en lumière des problèmes potentiels dans des domaines peu étudiés ou des domaines nécessitant des recherches plus approfondies.

<sup>20</sup> Palveluvalikoima, 2020.

<sup>21</sup> Karolinska Universitetssjukhuset, 2021.

<sup>22</sup> National Academy of Medicine, 2022.

<sup>23</sup> Dans une étude longitudinale, les chercheurs observent le groupe d'étude au fil du temps et collectent des données périodiquement. Les études longitudinales de faible qualité perdent souvent la trace d'un grand pourcentage de participants au fil du temps (*perte de suivi*).

<sup>24</sup> Les *critères d'exclusion* sont des critères qui éliminent certains sujets à la participation à une étude. Nous pensons que les études qui excluent les sujets atteints de maladie mentale mais exigent que leurs sujets soient diagnostiqués avec une maladie mentale (la dysphorie de genre) sont intrinsèquement contradictoires, et leurs données sont donc à notre avis faussées.

# DONNÉES

## Effets généraux

L'effet principal des aGnRH est d'induire artificiellement un Hypogonadisme Hypogonadotrope Central (HHC, *NdlT*: baisse du fonctionnement des gonades (ovaires ou testicules) due à une baisse de la sécrétion de gonadotrophine par l'hypophyse, une glande située dans le cerveau), une maladie rare caractérisée chez les adolescents par l'absence de poussée de croissance, l'impossibilité de développer des caractéristiques sexuelles secondaires et le manque de maturation sexuelle. L'HHC est associée à des effets négatifs sur la santé, notamment une faible densité osseuse et l'ostéoporose, l'infertilité, la dépression, la fatigue et une faible libido<sup>25</sup>.

En particulier, les filles atteintes d'HHC ont un risque accru de fracture, de perte de densité minérale osseuse (DMO) et d'ostéoporose : « L'hypogonadisme congénital peut être particulièrement préjudiciable au squelette car il peut entraîner une incapacité à atteindre le pic de masse osseuse, en plus de la perte de la masse osseuse établie »<sup>26</sup>. Les études suggèrent également que l'HHC peut être associé à un vieillissement prématuré, et que les filles atteintes d'HHC souffrent souvent des complications psychologiques, neurologiques, urinaires et génitales habituellement associées à la ménopause<sup>27</sup>.

Chez les adolescentes, les aGnRH induisent artificiellement la ménopause, un état qui survient naturellement chez les femmes d'âge moyen lorsque les menstruations cessent et que les niveaux d'oestrogènes baissent. La ménopause précoce, ou insuffisance ovarienne précoce (IOP) a été associée à de nombreux effets négatifs sur la santé, y compris une espérance de vie réduite<sup>28</sup>, un risque accru de maladie cardiovasculaire<sup>29</sup> et d'accident vasculaire cérébral (AVC)<sup>30</sup>, une faible densité minérale osseuse, des fractures, un risque accru d'ostéoporose<sup>31</sup>, un risque accru de démence et de déclin cognitif<sup>32</sup>. Pour un aperçu des effets de la ménopause précoce, voir Faubion, Kuhle, Shuster et Rocca, 2015.

## Squelette

Une des fonctions principales des hormones sexuelles est le développement des os pendant l'adolescence et le maintien de la qualité osseuse tout au long de l'âge adulte. Des études suggèrent que la majorité de la densité osseuse est acquise pendant la puberté<sup>33</sup>, et le pic de densité (minérale) osseuse, soit la densité osseuse mesurée chez une personne à la fin de l'adolescence, est un déterminant majeur du risque d'ostéoporose chez cette personne plus tard dans sa vie<sup>34</sup>.

Des preuves substantielles suggèrent que la privation d'hormones sexuelles chez l'adulte cause un déclin rapide de la densité osseuse et peut conduire à l'ostéoporose<sup>35</sup>, une maladie caractérisée par des os fragiles et cassants. La diminution de la densité osseuse et l'augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture sont donc des effets attendus de la suppression des hormones sexuelles par les aGnRH.

Cette hypothèse est confirmée par les découvertes de Spry et al., 2009, qui ont suivi des hommes adultes traités avec du leuprolide pour cancer de la prostate. L'étude a montré que la densité osseuse diminuait après 9 mois de traitement, et le taux de cas d'ostéoporose était augmenté pendant 3 ans. Une autre étude sur des patients atteints de cancer de la prostate traités par leuproréline a montré que le médicament « causait une réduction significative de la densité osseuse de la hanche » et que « le nombre de fractures incidentes (hors fractures vertébrales)... était relié significativement à la durée de traitement par la leuproréline »<sup>36</sup>. Ces découvertes sont

<sup>25</sup> Marino et al., 2014; Sultan et al., 2018; Raivio et Miettinen, 2019.

<sup>26</sup> Silveira et Latronico, 2013.

<sup>27</sup> Ilovayskaya, Zektser et Lazebnik, 2017.

<sup>28</sup> Shuster et al., 2010.

<sup>29</sup> Kalantaridou et al., 2004 ; Atsma, Bartelink, Grobbee et van der Schouw, 2006 ; Kannel, Hjortland, McNamara et Gordon, 2006; Shuster et al., 2010; Ebong et al., 2014; Rahman, Åkesson et Wolk, 2015.

<sup>30</sup> De Leciñana et al., 2007; Lisabeth et al., 2009; Baba et al., 2010; Rocca et al., 2012.

<sup>31</sup> Vega, Egea et Mautalen, 1994; Gallagher, 2007; Shuster et al., 2010.

<sup>32</sup> Chez les sujets ayant développé une IOP après une ovariectomie (ablation des ovaires), Rocca et al., 2007, observent que « Plus l'âge au moment de l'ovariectomie est bas, plus le risque [de déclin cognitif] est augmenté ». Bove et al., 2014, ont constaté un risque accru de déclin cognitif et un risque accru de maladie d'Alzheimer. Voir aussi Phung et al., 2010; Scott, Zhang, Valamudi et Brann, 2014; Soni et Hogervorst, 2014.

<sup>33</sup> Matkovic et al., 1994.

<sup>34</sup> Hernandez, Beaupré et Carter, 2003; Bonjour, Chevalley, Ferrari et Rizzoli, 2009.

<sup>35</sup> Stěpán et al., 1989; Riggs, Khosla et Melton, 2002; Khosla, Oursler et Monroe, 2012; Cauley, 2015.

<sup>36</sup> Denham et al., 2013.



renforcées par de nombreuses études concernant des hommes adultes traités par aGnRH<sup>37</sup>. Une large étude a étudié les dossiers de plus de 50 000 hommes ayant un cancer de la prostate, 31% d'entre eux ayant été traités par l'une des thérapies par privation d'androgènes (TPA, en anglais ADT, androgen deprivation therapy) suivantes: soit par aGnRH, soit par castration chirurgicale. Cette étude a conclu que « l'ADT pour cancer de la prostate augmente le risque de fracture »<sup>38</sup>. Une autre étude sur un échantillon de plus de 94 000 patients a montré un risque de fracture augmenté de 39%, ce risque « augmentant de pair avec le nombre de doses d'ADT administrées »<sup>39</sup>. Une revue des données par Taylor, Canfield, and Du, 2009, a conclu que les études « rapportent à la fois des baisses de densité osseuse et de l'ostéoporose de façon significative ou non significative ».

Des études sur des enfants et des adolescents prenant des aGnRH ont montré des effets négatifs sur la croissance osseuse. Carmichael et al., 2021, ont montré que « le blocage de la puberté réduit la croissance dépendant des hormones de la puberté, c'est-à-dire la taille et la densité osseuse. ... la densité (minérale) osseuse et la composition osseuse augmentent ... plus lentement que chez les autres adolescents, avec une chute du z-score (*NdIT : score comparant la densité osseuse du sujet avec la densité osseuse moyenne des personnes de même âge et de même sexe*) »<sup>40</sup>. Vlot et al., 2017, ont montré une diminution du renouvellement des cellules osseuses chez des adolescents prenant de la triptoréline<sup>41</sup>, et une baisse de la densité osseuse des sujets sous la fourchette normale durant le traitement. D'autres études convergent<sup>42</sup>.

Inman et al., 2013, une étude de cas sur trois filles ayant développé un glissement épiphysaire fémoral supérieur (une maladie de la hanche) pendant leur traitement par aGnRH, soulève de nouvelles inquiétudes sur les effets des aGnRH sur le développement osseux. « Nous suggérons que le manque d'exposition adéquate aux hormones sexuelles à une période « critique » de la formation des os pourrait résulter en une fragilisation de l'épiphyse (extrémité de l'os) qui la rendrait plus susceptible de glisser ».

La meilleure étude longitudinale disponible sur des adolescents traités par aGnRH, Klink et al., 2015, montre une densité osseuse significativement inférieure à la fourchette normale chez les sujets ayant pris de la triptoréline. L'étude a conclu que « la densité osseuse était inférieure au potentiel des sujets préalablement au traitement » même après plusieurs années de traitement additionnel par oestrogènes ou testostérone de synthèse, et que « à la fois l'atteinte du pic de masse osseuse a été retardé et le pic de masse osseuse lui-même est diminué ». Cependant Vlot et al., 2017, ont trouvé que la densité osseuse « tendait à revenir à la normale » après 2 ans d'hormones de synthèse. Aucune étude n'a pour l'instant démontré une réversibilité complète de la perte de densité osseuse induite par les aGnRH chez les êtres humains de tout âge.

A cette date, il n'y a aucune étude de long terme sur la réversibilité de la perte de densité osseuse induite par les aGnRH chez les enfants et les adolescents<sup>43</sup>. Il existe un certain consensus scientifique sur le fait que les hommes adultes traités par aGnRH retrouvent partiellement leur densité osseuse après l'arrêt du traitement, en relation avec la récupération de leur niveau normal de testostérone. Spry et al., 2009, ont montré que « les modifications de la densité osseuse chez les sujets après 2 ans d'arrêt du traitement [...] étaient fortement liées au niveau de récupération du taux de testostérone [...] Une incapacité à retrouver un taux de testostérone normal est associée à une densité osseuse finale dégradée ». D'autres études convergent<sup>44</sup>. De plus, une étude sur des femmes adultes traitées sur le long terme par aGnRH pour endométriose a montré que la densité osseuse perdue « n'est pas complètement récupérée 6 ans après la fin du traitement. Le recours à un traitement hormonal substitutif (*NdIT :*

---

<sup>37</sup> Voir e.g. Kiratli, Srinivas, Parkash et Terris, 2001; Stoch et al., 2001; Basaria et al., 2002; Berruti et al., 2002; Preston et al., 2002; Morote et al., 2003; Greenspan et al., 2005; Smith et al., 2006; Morote et al., 2007; Wadwha, Weston, Mistry et Parr, 2009; Hamilton et al., 2010; Wang et al., 2015; Wang et al., 2017.

<sup>38</sup> Shahinian, Kuo, Freeman et Goodwin, 2005.

<sup>39</sup> Nguyen, Lairson, Swartz et Du, 2018.

<sup>40</sup> Le z-score est la comparaison d'une donnée avec la moyenne. Dans ce cas, un z-score bas signifie que la densité osseuse du sujet est très en-dessous de la moyenne habituelle pour son âge. Cela peut être partiellement expliqué par l'augmentation de densité osseuse des pairs pendant la puberté, tandis que les sujets traités par aGnRH sont « laissés en arrière ».

<sup>41</sup> « Bone turnover » (le renouvellement osseux) désigne le renouvellement naturel du tissu osseux, qui se déroule tout au long de la vie chez les humains en bonne santé, mais à des vitesses différentes selon l'âge. Le renouvellement osseux augmente naturellement chez les adolescents et adolescentes en bonne santé;

voir van Coevorden et al., 2002. Chez les adultes, un renouvellement osseux augmenté ou diminué peut mener à une fragilisation osseuse, de l'ostéoporose, et des fractures.

<sup>42</sup> Hirsch et al., 2005; Tung, Lee, Tsai et Hsiao, 2007; Kaya, Cayir, Turan et Ozkan, 2015; Joseph, Ting et Butler, 2019; Navabi, Tang, Khatchadourian et Lawson, 2021.

<sup>43</sup> Klink et al., 2018, n'ont pas collecté les données des sujets de plus de 22 ans. Gallagher et al., 2018, une étude par questionnaire auprès de jeunes femmes ayant reçu un traitement au Lupron® contre une endométriose jusqu'à 7 ans auparavant, a trouvé que 10% des répondantes qui avaient arrêté le traitement rapportaient une perte osseuse qu'elles considéraient comme « irréversible ». Comme cette étude est basée sur des données déclaratives et donc sur une opinion subjective sur les symptômes, il est impossible de déterminer si d'autres répondantes ont subi une perte osseuse sans symptôme qu'elles puissent remarquer.

<sup>44</sup> Yu et al., 2012; Wang et al., 2017.

comme pour la ménopause) n'agit pas sur ce processus »<sup>45</sup>. Il faut également noter que les données des études sur la récupération de la densité osseuse perdue chez des adultes traités bien après la puberté ne peuvent pas être extrapolées de façon certaine aux enfants développant une perte de densité osseuse durant un blocage artificiel de la puberté.

La suppression des hormones sexuelles pourrait également impacter la santé dentaire, qui est liée à la santé osseuse. Une étude sur 68 hommes traités pour cancer de la prostate a montré une prévalence de la maladie parodontale de 80,5% chez ceux recevant une ADT (il n'est pas spécifié si elle est chirurgicale ou médicamenteuse), alors que la prévalence dans le groupe contrôle est de seulement 3,7%<sup>46</sup>. Une autre a trouvé une augmentation du taux salivaire de MMP-8 (un marqueur de la maladie parodontaire) chez des hommes recevant une ADT non spécifiée<sup>47</sup>.

### *Système cardio-vasculaire et risque de diabète*

Certaines données montrent que les hormones sexuelles jouent un rôle dans la santé cardiaque, quoique les mécanismes exacts d'interaction entre ces hormones et le cœur ne soient pas entièrement connus<sup>48</sup>. Les effets secondaires des aGnRH sur le cœur ne sont donc pas complètement compris. Cependant, des données significatives montrent que les aGnRH peuvent avoir des effets variés et sévères sur le système cardiovasculaire.

Les études sur des hommes adultes recevant des aGnRH en traitement du cancer de la prostate sont les plus nombreuses et celles de meilleure qualité sur les effets de ces médicaments sur le système cardiovasculaire. La plus grande étude disponible sur ce sujet rassemble les données de 108 000 hommes et montre que les hommes traités par aGnRH ont un risque d'infarctus du myocarde (crise cardiaque) augmenté de 9%<sup>49</sup>.

Une autre étude de grande ampleur, qui a passé en revue les dossiers médicaux de plus de 31 000 patients ayant un cancer de la prostate, a montré une augmentation de 31% du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC (accident vasculaire cérébral) chez les patients traités par aGnRH<sup>50</sup>. Une étude similaire, qui a passé en revue les dossiers de plus de 73 000 patients atteints de cancer de la prostate a conclu que « les traitements par aGnRH [...] pourraient être associés à une augmentation du risque d'apparition d'un diabète (44%) et de maladies cardiovasculaires (16%) »<sup>51</sup>. Une revue de données par Kintzel, Chase, Schultz et O'Rourke, 2008, a observé que « l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire sévère devient évidente au fil des mois après le début du traitement par ADT (dont les aGnRH) ».

Nguyen, Lairson, Swartz et Du, 2018, ont trouvé sur un échantillon de plus de 94 000 hommes traités par aGnRH un risque accru de diabète (21%), maladie coronaire (*NdIT : des artères du coeur*) (12%), et d'infarctus du myocarde aigu (11%). D'autres études de grande ampleur ont trouvé des résultats similaires.<sup>52</sup>

Ces découvertes pourraient être tempérées par la présence d'autres facteurs : « l'utilisation d'ADT (incluant les aGnRH) est plutôt orientée vers les patients ne rentrant pas dans les critères des traitements curatifs »<sup>53</sup>. Il faut également noter que le risque de symptômes cardiovasculaires pourrait ne pas être autant augmenté chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, les enfants ayant naturellement un risque de crise cardiaque et d'AVC plus réduit.

Cependant, les études de cas sur des hommes et des femmes adultes ayant vécu un épisode cardiovasculaire lors d'un traitement par aGnRH abondent et ne doivent pas être ignorées. Les symptômes rapportés sont l'AVC ischémique (accident vasculaire cérébral)<sup>54</sup>, l'infarctus du myocarde<sup>55</sup>, l'angine de poitrine<sup>56</sup>, de la tachycardie

---

<sup>45</sup> Pierce, Gazvani et Farquharson, 2000.

<sup>46</sup> Famili, Cauley et Greenspan, 2007; voir aussi Trost et al., 2013.

<sup>47</sup> Memon, Aleem, Memon et Lee, 2022.

<sup>48</sup> Ayaz et Howlett, 2015: « les récepteurs pour toutes les hormones stéroïdes sexuelles, dont la testostérone, sont présents dans les cardiomyocytes des patients (cellules qui contrôlent le rythme cardiaque) [...] ces hormones pourraient avoir un effet sur le cœur au niveau cellulaire. » Voir aussi Aryan et al., 2020: « Il y a des données importantes suggérant que les oestrogènes modulent la physiologie et la fonction cardiovasculaires à la fois chez les sujets en bonne santé et chez les sujets malades, et qu'ils pourraient être des agents cardioprotecteurs. »

<sup>49</sup> Keating, O'Malley, Freedland et Smith, 2013.

<sup>50</sup> Jespersen, Nørgaard et Borre, 2014.

<sup>51</sup> Keating, O'Malley et Smith, 2006.

<sup>52</sup> Lage, Barber et Markus, 2007; Saigal et al., 2007.

<sup>53</sup> Rhee et al., 2014.

<sup>54</sup> Fujiki, Tsuboi et Yamada, 2007. L'AVC ischémique (accident vasculaire cérébral ischémique) est le type d'attaque cérébrale le plus courant. Il est déclenché par l'obstruction d'une artère dans le cerveau par un caillot sanguin.

<sup>55</sup> McCoy, 1994; Coli et al., 2007; Sasaki et al., 2010; Perez, Menegus et Taub, 2015.

<sup>56</sup> McCoy, 1994. L'angine de poitrine est causée par une circulation du sang insuffisante dans les artères du cœur.

ventriculaire<sup>57</sup>, une occlusion de la veine centrale de la rétine<sup>58</sup>, et « des images de vascularite (inflammation des veines) et d'athérosclérose (formation de plaques dans les artères) à l'examen histologique »<sup>59</sup>.

Les données sur les symptômes cardio-vasculaires chez les enfants et les adolescents traités par aGnRH sont éparpillées. Wojniusz et al., 2016, ont montré que les filles traitées avec du Décapeptyl® pour puberté précoce d'origine centrale « ont montré des rythmes cardiaques au repos significativement plus bas que dans le groupe contrôle ». L'étude de Gallagher et al., 2018, sur de jeunes femmes traitées au Lupron Depot® pour endométriose a montré que les femmes ayant répondu à l'enquête (plus de 20) considéraient l'augmentation de leur tension artérielle comme un effet secondaire « irréversible » de leur traitement.

Il a été montré à la fois chez les adultes et les adolescents que les aGnRH ont des effets négatifs sur les facteurs de risque cardio-vasculaire et de diabète de type 2<sup>60</sup>. Des études suggèrent que les aGnRH augmentent le poids<sup>61</sup> et le taux de masse grasse<sup>62</sup>, une augmentation des marqueurs sanguins de la glycémie<sup>63</sup>, une diminution de la sensibilité à l'insuline<sup>64</sup>, et une augmentation de la rigidité artérielle<sup>65</sup>. Smith et al., 2002, ont également montré que les aGnRH augmentent le cholestérol total et le taux de LDL (« mauvais cholestérol »), quoique des études plus petites n'ont précédemment montré aucune modification du LDL<sup>66</sup>. L'impact des aGnRH sur le taux de cholestérol est donc incertain.

En 2010, la FDA a publié un avis demandant que soit inscrit sur les notices de tous les aGnRH un avertissement sur « l'augmentation du risque de diabète et de certaines maladies cardiovasculaires (crise cardiaque, mort subite (*NdlT : d'origine cardiaque*), AVC) chez les hommes recevant ce traitement pour un cancer de la prostate »<sup>67</sup>. Le rapport de la FDA de 2017 sur le Lupron® relève dans les essais cliniques une incidence de plus de 5% pour chacun des effets secondaires suivants: modification de l'ECG (électrocardiogramme), ischémie cardiaque (obstruction de la circulation sanguine dans les artères du cœur), hypertension, et œdème périphérique (gonflement des extrémités – *NdlT dû à l'accumulation d'eau dans les tissus à cause de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque*)<sup>68</sup>.

## Thyroïde

Les aGnRH peuvent avoir un impact négatif sur la thyroïde, une glande située au niveau de la gorge qui orchestre le fonctionnement de nombreuses fonctions du corps, dont le métabolisme<sup>69</sup>, le développement et l'entretien des os<sup>70</sup>, et le développement du cerveau<sup>71</sup>. Une étude sur 50 enfants traités pour puberté précoce d'origine centrale avec des aGnRH a montré que « plus de 70% [...] présentaient une altération de la fonction thyroïdienne »<sup>72</sup>, et une étude récente sur des femmes adultes a montré que « les aGnRH augmentent significativement le taux sanguin de TSH (thyroïd stimulating hormon, hormone stimulant la thyroïde) avec un développement possible d'un dysfonctionnement thyroïdien subclinique (*NdlT : sans symptôme ou dont les symptômes sont légers et passent inaperçus*) »<sup>73</sup>. Massart, Harrell, Federico et Saggese, 2007, n'ont trouvé « aucune preuve de dysfonctionnement thyroïdien [...] quoique des changements des taux de TSH, TF3, et ratio TF3/TF4 (hormones liées à la thyroïdes) soient relevés » ; une autre étude ne trouve aucune modification de la fonction thyroïdienne lors de l'utilisation de aGnRH<sup>74</sup>.

---

<sup>57</sup> Shama et Muggia, 2013. La tachycardie supraventriculaire est une accélération des battements cardiaques causée par une interruption du circuit normal de conduction des impulsions électriques dans le cœur.

<sup>58</sup> Federici, 2007. L'occlusion de la veine centrale de la rétine est une cause commune de perte de vision chez les personnes âgées.

<sup>59</sup> Mesia et al., 1997. L'examen histologique est l'observation au microscope de tissus prélevés lors d'une biopsie.

<sup>60</sup> Levine et al., 2012; voir aussi Kintzel, Chase, Schultz et O'Rourke, 2008.

<sup>61</sup> Tayek et al., 1990; Smith et al., 2002; Smith, 2004; Gallagher et al., 2018.

<sup>62</sup> Smith et al., 2001; Berruti et al., 2002; Smith et al., 2002; Smith, 2004; Smith, Lee et Nathan, 2006; Schagen, Cohen-Kettenis, Delemarre-van de Waal et Hannema, 2016; Nokoff et al., 2021.

<sup>63</sup> Nokoff et al., 2021.

<sup>64</sup> Tropeano et al., 1997; Smith et al., 2001; Dockery et al., 2003; Smith, Lee et Nathan, 2006; Nokoff et al., 2021. Matsui et al., 2012, ont montré que les aGnRH causaient des changements dans la

sensibilité à l'insuline qui varient « en fonction de la sensibilité de base à l'insuline avant le traitement ».

<sup>65</sup> Smith et al., 2001; Dockery et al., 2003.

<sup>66</sup> Bagatell et al., 1992; Eri, Urdal et Bechensteen, 1995; Arrer et al., 1996; von Eckardstein et al., 1997.

<sup>67</sup> US Food & Drug Administration, 2010.

<sup>68</sup> Center for Drug Evaluation and Research, 2017 (*Centre pour l'évaluation des médicaments et pour la recherche*). « Il a été évalué que [ces effets secondaires néfastes] ont une relation possible ou probable avec le médicament prescrit par le médecin traitant. »

<sup>69</sup> Brent, 2012.

<sup>70</sup> Gogakos, Bassett, et Williams, 2010; Waung, Bassett, et Williams, 2012.

<sup>71</sup> Oppenheimer et Schwartz, 1997; Bernal, 2007.

<sup>72</sup> Naderi, Soheilrad et Haghshenas, 2019.

<sup>73</sup> Du et al., 2019.

<sup>74</sup> Chantilis, Barnett-Hamm, Byrd et Carr, 1995.

Des études de cas ont apporté des données additionnelles, quoique anecdotiques, sur l'impact des aGnRH sur la thyroïde. Han et al., 2013, ont rapporté trois cas de dysfonctionnement de la thyroïde chez des femmes coréennes ayant reçu un aGnRH longue action, et ont conclu que « les changements des taux sanguins de gondotropine et hormones sexuelles dus aux aGnRH pourrait déclencher des maladies auto-immunes de la thyroïde ». Des études de cas sur des patients traités avec du leupopride ont également montré des thyroïdites (*NdlT : inflammation de la thyroïde*), des hypo- ou hyper-thyroïdies (*NdlT : sécrétion diminuée ou augmentée d'hormones thyroïdiennes*), et des taux sanguins d'hormones thyroïdiennes fluctuants<sup>75</sup>.

## Cerveau

Par fonction, les aGnRH agissent sur le cerveau; leur fonction primaire est d'interrompre la communication entre l'hypothalamus et l'hypophyse<sup>76</sup>. Ces médicaments affectent également d'autres parties du cerveau où se trouvent des récepteurs à la GnRH, comme dans l'évaluation du leuprolide par Wilson, Meethal, Bowen et Atwood, 2007:

« la présence de RGNRH (récepteurs à la GnRH) dans de nombreux organes non impliqués dans la reproduction, comme la découverte récente de l'expression des récepteurs à la GnRH dans l'hippocampe et le cortex cérébral du cerveau humain, indique que les aGnRH comme l'acétate de leuprolide pourrait également agir directement via ces récepteurs tissulaires pour moduler les fonctions cérébrales. Ainsi, les mécanismes moléculaires à l'origine de l'effet thérapeutique des aGnRH pourraient être plus complexes que prévu. »

Hough et al., 2019, ont ajouté : « l'administration (d'aGnRH) pendant la période péripubertaire pourrait interférer avec le développement et le fonctionnement normaux du cerveau car les récepteurs à la GnRH sont présents dans des régions cérébrales impliquées dans la gestion des émotions, la cognition, la motivation et la mémoire. »

En effet, les données suggèrent que les aGnRH pourraient avoir des conséquences à long terme sur l'intelligence et la mémoire des enfants et adolescentes et adolescents. Mul et al., 2001, ont montré que « le quotient intellectuel diminue de manière significative lors du traitement » par triptoréline. Parmi les 30 enfants étudiés, le QI moyen est tombé de 100,2 à 93,1, soit une diminution moyenne de 7,1 points. Une autre étude, Wojnusz et al., 2016, a montré que les filles traitées par des aGnRH avaient un QI inférieur de 8 points à celles du groupe contrôle, quoiqu'ils aient conclu que « la différence n'était pas significative »<sup>77</sup>. La différence de 8 points rapportée par Wojnusz et al., 2016, pourrait être minorée : l'étude précise que plusieurs sujettes ont été exclues du groupe traité car leurs scores de QI étaient inférieurs à 70 (*NdlT : l'échelle utilisée n'est pas précisée. Si nous nous basons sur le WISC, un QI inférieur à 70 est considéré comme déficience intellectuelle*). Si Wojnusz et al., 2016, avaient inclus tous les sujets dans leur analyse, le QI moyen du groupe traité serait descendu à 77, soit 25 points sous le QI moyen du groupe contrôle, ce qui est certainement statistiquement significatif.

De la même manière, les conclusions de Staphorsius et al., 2015, étaient en contradiction avec les données. Dans le cadre de l'étude, des enfants traités par aGnRH et des enfants d'un groupe contrôle ont passé le test « Tour de Londres », un test commun pour évaluer les fonctions exécutives<sup>78</sup>. Les résultats ont montré que les garçons recevant des aGnRH « avaient des scores de précision significativement plus bas que le groupe contrôle », cependant les auteurs concluent que « le traitement par aGnRH n'a pas d'effet sur la performance au test "Tour de Londres" » et qu'il n'y a aucun effet négatif des aGnRH sur les fonctions exécutives<sup>79</sup>.

---

<sup>75</sup> Kasayama, Miyake et Samejima, 2000; Amino et al., 2003; Krstevska-Konstantinova, Jancevska et Gucev, 2010; Miao, Yan, Wang et Wang, 2018.

<sup>76</sup> L'hypophyse (anciennement glande pituitaire) est une glande située juste sous l'hypothalamus, une région du cerveau. Normalement l'hypothalamus produit la GnRH, qui se fixe sur les récepteurs à GnRH de l'hypophyse. Les analogues de la GnRH saturant les récepteurs à GnRH de l'hypophyse avec une GnRH artificielle, ce qui les force à se désensibiliser (*NdlT : ignorer le signal pour éviter la surcharge*). Voir Mejia-Otero, White et Lopez, 2021; et le chapitre « Blocage de la puberté » plus haut.

<sup>77</sup> Wojnusz et al., 2016. Ainsi que Hayes, 2017, l'a observé, l'article « minimise la différence substantielle clairement trouvée entre les scores de QI [...] Ces scores sont présentés comme étant des scores

de QI obtenus par test standardisé, ce qui place une fille dont le QI calculé est de 102 au 55ème percentile, et les filles dont le QI calculé est de 94 au 34ème percentile. Décrire des scores ayant un écart d'une telle envergure comme "très similaires" questionne. »

<sup>78</sup> Le terme « fonctions exécutives » désigne un ensemble de compétences cognitives qui sont essentielles pour l'apprentissage, la performance (*NdlT : cérébrale*) et la résolution de problèmes (attention, mémoire de travail, souplesse de raisonnement et contrôle de soi).

<sup>79</sup> Staphorsius et al., 2015, ont également produit des données sur la surreprésentation des homosexuels parmi les adolescents et adolescentes diagnostiqués comme ayant une dysphorie de genre. « Tous les sujets du groupe contrôle avaient une orientation hétérosexuelle. Les adolescents avec dysphorie de genre étaient

Une autre inquiétude sur les effets neurologiques a été mise en évidence par l'étude Gallagher et al., 2018, sur un groupe de jeunes femmes ayant pris des aGnRH pour traiter une endométriose. 12% des répondantes ont rapporté des pertes de mémoire durant le traitement, 20% ont rapporté des pertes de mémoire persistant plus de 6 mois après l'arrêt du traitement, et 10% ont rapporté des pertes de mémoires irréversibles. Cependant, l'étude de Gallagher et al., 2018, portant sur un échantillon relativement restreint, elle n'apporte que peu de données sur les pertes de mémoire après la prise d'aGnRH pendant l'adolescence. Schneider et al., 2017, ont également apporté quelques données montrant une perte de mémoire de travail chez un garçon prenant des aGnRH (*NdlT : la mémoire de travail normale est de 7 éléments, 5 chez les personnes avec Alzheimer. Une baisse de 1 point sur un sujet n'est pas significative si elle n'est pas répétée*).

Les études sur des adultes traités par aGnRH pour cancer de la prostate ou endométriose ont aussi démontré une dégradation des fonctions cérébrales et la possibilité d'autres effets secondaires neurologiques sévères. Green et al., 2002, ont montré que des hommes traités par aGnRH montraient « une altération de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives » comparés au groupe contrôle. Presque la moitié des sujets traités par aGnRH ont présenté une diminution de l'attention et de la mémoire, alors qu'aucun sujet du groupe contrôle n'en a présenté. Une revue des effets cognitifs des aGnRH chez les hommes adultes par Nelson, Lee, Gamboa et Roth, 2008, a observé qu'« une déplétion de la testostérone pourrait avoir un impact sur les aires cérébrales impliquées dans la mémoire de travail, la mémoire verbale, et les capacités visuo-spatiales ». D'autres études ont trouvés des preuves de déclin cognitif chez des hommes traités par aGnRH<sup>80</sup>, quoique plusieurs études aient trouvé des scores augmentés spécifiquement dans les tests verbaux<sup>81</sup> ou de rappel<sup>82</sup>.

Les aGnRH pourraient augmenter le risque de démence chez l'adulte. Deux grandes études sur plus de 20 000 patients traités pour cancer de la prostate ont montré que ceux ayant reçu des aGnRH avaient un risque de démence accru de 15% ou 13%<sup>83</sup>. Cependant Smith et al., 2018, ont suggéré que les aGnRH pourraient protéger les hommes âgés de la maladie d'Alzheimer. Ceci serait expliqué par des liens potentiels entre le niveau d'hormone lutéinisante (LH) et la maladie d'Alzheimer. La GnRH induit la production de LH par l'hypophyse, les aGnRH abaissent donc le taux de LH<sup>84</sup>.

Il y aurait d'autres effets des aGnRH sur le cerveau, tels qu'un temps de réaction augmenté<sup>85</sup>, des convulsions<sup>86</sup>, et de l'hypertension intracrânienne (augmentation de la pression dans le cerveau)<sup>87</sup>. Des études de cas ont rapporté de l'hypertension intracrânienne provoquée par une tumeur de l'hypophyse induite par les aGnRH<sup>88</sup>, et une apoplexie hypophysaire (infarctus ou saignement de l'hypophyse)<sup>89</sup>. De l'hypertension intracrânienne bénigne, une forme d'hypertension intracrânienne mimant les symptômes d'une tumeur et incluant une perte de vision, a été rapportée plusieurs fois chez des enfants et des adultes traités par aGnRH<sup>90</sup>.

---

tous attirés sexuellement par des partenaires du même sexe que leur sexe de naissance. »

<sup>80</sup> Bussiere, Beer, Neiss et Janowsky, 2005; Jenkins, Bloomfield, Shilling et Edginton, 2005; Salminen et al., 2005.

<sup>81</sup> Cherrier, Rose et Higano, 2003; Salminen et al., 2005. Almeida et al., 2004, ont montré des améliorations de la mémoire verbale et de la mémoire visuelle après 9 mois de traitement par aGnRH, et une amélioration supplémentaire un an après l'arrêt du traitement. Cependant, la construction des tests cognitifs de cette partie de l'étude est très pauvre. Comme l'ont observé Nelson, Lee, Gamboa et Roth, 2008: « le passage extrêmement fréquent de tests neuropsychologiques augmente l'effet d'entraînement (i.e. les patients s'améliorent au fil du temps à force de les pratiquer), et aucun groupe de comparaison n'est inclus dans l'étude. Il est très possible que les résultats de cette étude soient affectés par l'effet d'entraînement ».

<sup>82</sup> Salminen et al., 2004.

<sup>83</sup> Respectivement Robinson et al., 2019; Huang et al., 2020. Voir aussi Nead et al., 2017; Nguyen, Lairson, Swartz et Du, 2018. Shim et al., 2020, ont conclu que les aGnRH n'avaient aucun effet sur le

risque de démence, mais cette conclusion est fortement suspectée d'être due à des critères d'exclusion inhabituels et à des ajustements importants des données brutes – qui semblent au contraire suggérer une association entre de fortes doses de aGnRH et un risque accru de démence.

<sup>84</sup> Voir Burnham et Thornton, 2015.

<sup>85</sup> Salminen et al., 2004; Stenbaeck et al., 2016.

<sup>86</sup> Gatti, Brinker et Avigan, 2013. Les convulsions ont également été rapportées chez les enfants. Voir Feuillan et al., 1999; Akaboshi et Takeshita, 2000. Minagawa et Sueoka, 1999, ont montré une aggravation des convulsions chez une fille épileptique traitée par leuprolide pour puberté précoce.

<sup>87</sup> Alexander et Levi, 2013; Tan et al., 2020.

<sup>88</sup> Massoud et al., 2006(a), Massoud et al., 2006(b).

<sup>89</sup> Voir Huang et al., 2013, qui cite 10 études de cas supplémentaires sur l'apoplexie hypophysaire causée par les aGnRH chez des hommes et des femmes adultes, et Guarda et al., 2021, qui cite 7 cas.

<sup>90</sup> Boot, 1996; Gül et al., 2016; Omar, Nyaga et Mungai, 2020.

Des études sur des béliers (moutons mâles pubères) ont démontré que les aGnRH endommagent la mémoire spatiale à long terme<sup>91</sup>, augmentent les comportements de prise de risque<sup>92</sup>, et augmentent temporairement la réactivité émotionnelle<sup>93</sup> mais pourrait la diminuer au début de l'âge adulte<sup>94</sup>. Une autre étude chez des moutons pubères des deux sexes a démontré que les aGnRH augmentent la taille de l'amygdale, et suggère que « l'augmentation de la concentration en GnRH pendant la puberté pourrait avoir un impact important sur le développement normal du cerveau chez les mammifères »<sup>95</sup>. Anacker et al., 2021, qui ont étudié les effets du leuprolide sur des souris mâles et femelles, ont montré une augmentation des réponses endocrines et d'hyperlocomotion au stress chez les mâles et hyponéophagie chez les femelles<sup>96</sup>.

## Santé mentale

Actuellement, il y a deux approches principales pour prendre en charge un enfant, une adolescente ou un adolescent diagnostiqué dysphorique de genre. Dans la première, connue sous le nom de méthode d'attente vigilante, la clinicienne observe le ou la patiente pendant tout le cours de sa puberté pour déterminer si le diagnostic de dysphorie de genre s'appliquera à long terme. La deuxième, connue sous le nom de thérapie affirmative, consiste pour la clinicienne à affirmer que le ou la patiente est du sexe opposé et à engager un traitement par aGnRH dès le début de la puberté<sup>97</sup>. La thérapie affirmative se base sur l'idée que les enfants et les adolescentes et adolescents ayant une dysphorie de genre diagnostiquée ne pourront pas avoir une vie heureuse et en bonne santé sans intervention. Penser que ceux qui sont atteints de dysphorie de genre risquent de se suicider si elles ou ils ne sont pas reconnues comme étant de l'autre sexe est une croyance largement répandue, quoique l'origine des données en ce sens, si elles existent, ne soit pas claire<sup>98</sup>.

Les données disponibles montrent que la grande majorité des enfants ou adolescentes et adolescents diagnostiqués dysphoriques de genre vont plutôt revenir à une santé mentale satisfaisante (désistement) quand elles et ils sont traités par la méthode d'attente vigilante. Une revue des études disponibles par Steensma et al., 2013, a montré un taux de désistement de 61 à 98% chez les enfants traités par cette méthode. *The World Professional Association for Transgender Health (WPATH, association professionnelle mondiale pour la santé des personnes transgenres)*, qui intervient fréquemment pour soutenir le recours aux aGnRH, reconnaît que les enfants ont plus de chances de désister que de persister sans intervention<sup>99</sup>. De fait, les études montrent généralement un fort taux de désistement<sup>100</sup>. Singh, Bradley et Zucker, 2021, qui disposent de la plus grande cohorte à ce jour, ont étudié 139 garçons et trouvé un taux de désistement de 87,8%.

---

<sup>91</sup> Hough et al., 2017a. Hough et al., 2017b, démontre que la mémoire spatiale des béliers traités par aGnRH ne s'améliore pas après la fin du traitement.

<sup>92</sup> Wojniusz et al., 2011.

<sup>93</sup> Hough et al., 2017a.

<sup>94</sup> Evans et al., 2012; Hough et al., 2019. Ce dernier a conclu : « Il semble qu'il y ait une fenêtre de temps vers la fin de la puberté ou le début de l'âge adulte pendant laquelle la suppression de la testostérone est associée à une réactivité émotionnelle diminuée, ce qui peut être pertinent pour les patients recevant des aGnRH pendant cette période. »

<sup>95</sup> Nuruddin et al., 2013. Les amygdales (NdIT: cérébrales) sont deux régions de la matière grise du cerveau. Elles sont impliquées dans le traitement des émotions, en particulier la réponse à la peur; voir Calder, Lawrence et Young, 2001.

<sup>96</sup> L'hyperlocomotion est un terme désignant une augmentation du mouvement par rapport à la normale due à une surstimulation du système nerveux. L'hyponéophagie ou « évitement des appâts » désigne une consommation basse des nouveaux aliments ou d'aliments familiers dans un nouveau contexte, elle est couramment utilisée pour mesurer l'anxiété chez les rats et les souris.

<sup>97</sup> Levine, Abbruzzese et Mason, 2022.

<sup>98</sup> Cet argument est repris en introduction de nombreuses études scientifiques revues par les pairs, dont Olson-Kennedy et al., 2019 et Olson-Kennedy et al., 2021. Olson-Kennedy et al., 2021, cite Hembrees et al., 2017, qui n'apporte aucune information sur le

suicide. Olson-Kennedy et al., 2019, cite Corliss, Belzer, Forbes et Wilson, 2007; Olson et al., 2015; et Reisner et al., 2015. Toutes ces études suggèrent qu'il y aurait une corrélation entre le diagnostic de dysphorie de genre et le taux de suicide, mais aucune n'indique que le modèle affirmatif ait un effet quelconque sur le taux de suicide. Turban, Beckwith, Reisner et Keuroghlian, 2020 et Turban, King, Carswell et Keuroghlian, 2020 tentent de démontrer une corrélation entre un traitement par la méthode d'attente vigilante et le taux de suicide, mais leur méthode comporte des imperfections critiques (voir la section « état de la recherche » ci-dessous).

<sup>99</sup> *World Professional Association for Transgender Health*, 2012: « dans les études de suivi d'enfants prépubères (principalement des garçons) référés à des cliniques spécialisées dans l'évaluation de la dysphorie de genre, la dysphorie persistait à l'âge adulte pour seulement 6 à 23% des enfants (soit un taux de désistement de 77 à 94%). [...] Dans ces études, les garçons étaient plus enclins à s'identifier comme gay à l'âge adulte plutôt que transgenres. [...] De nouvelles études, incluant des filles, ont montré un taux de persistance de 12 à 27% (soit un taux de "guérison" de 73 à 88%) de la dysphorie de genre à l'âge adulte. »

La WPATH continue à argumenter que les adolescents ont une plus grande tendance à la persistance, citant de Vries, Steensma, Doreleijers et Cohen-Kettenis, 2011. Cette conclusion est exagérée étant donné que tous les sujets de cette étude ont reçu des aGnRH, et que les aGnRH sont une cause possible de persistance (voir le paragraphe suivant).

<sup>100</sup> Voir Drummond, Bradley, Peterson-Badali et Zucker, 2008; Singh, 2012; Wallein et Cohen-Kettenis, 2008.

Un corpus de données plus petit suggère que le traitement par thérapie affirmative pourrait empêcher le désistement. Plusieurs études ont montré que la grande majorité des enfants traités par aGnRH après un diagnostic de dysphorie de genre enchaînent sur la prise d'oestrogènes ou de testostérone de synthèse, et que la majorité subit ensuite une mastectomie (*NdlT* : pour les filles) et/ou une chirurgie de l'appareil génital (*NdlT* : filles et garçons)<sup>101</sup>. On ne sait pas si ce sont les aGnRH qui sont à la base de cette persistance ou si d'autres facteurs liés y contribuent. Par exemple, Steesma et al., 2013, ont montré que certains facteurs comme « une transition sociale » « sont associés avec la persistance de la dysphorie de genre diagnostiquée dans l'enfance ».

Plusieurs études ont montré que les aGnRH ont une influence sur la santé mentale. Les découvertes les plus pertinentes et inquiétantes sont celles du fond *Tavistock and Portman Trust (TPT)*, une institution londonienne pour la santé mentale rattachée à une clinique du genre pour mineurs (*The Gender Identity Development Service*). En 2015, le TPT a signalé une augmentation statistiquement significative des pensées suicidaires et des comportements d'automutilation chez les adolescentes et adolescents traités par aGnRH<sup>102</sup>. Les répondantes et répondants devaient choisir une des réponses suivantes aux affirmations « j'ai essayé de me faire du mal ou de me tuer délibérément » et « je pense à me suicider » : jamais, parfois, souvent. Après une année de blocage de la puberté, le pourcentage de « parfois » et « souvent » augmente (de 28,9 à 32,1% pour la première affirmation, de 34,1 à 41,3% pour la deuxième). Le même document rapporte que « les filles ont montré une augmentation significative de leurs problèmes émotionnels et comportementaux »<sup>103</sup>.

D'autres études ont montré que les filles traitées par aGnRH présentent de l'anxiété<sup>104</sup> et une réactivité émotionnelle augmentée<sup>105</sup>. Des études sur adultes ont montré un risque accru de dépression<sup>106</sup> ou de symptômes dépressifs infra-cliniques<sup>107</sup> et de l'anxiété<sup>108</sup>, et ont trouvé quelques cas de psychose et de psychose maniaque<sup>109</sup>, de psychose transitoire<sup>110</sup>, et de symptômes psychotiques<sup>111</sup> chez des patients jusqu'alors en bonne santé mentale. Des insomnies et troubles du sommeil ont également été rapportés<sup>112</sup>, le rapport 2017 de la FDA sur le Lupron® a montré une incidence de 7% des insomnies et autres troubles du sommeil lors des essais cliniques<sup>113</sup>. Tous les problèmes psychiatriques cités ci-dessus sont reliés spécifiquement à une augmentation du risque suicidaire chez les adolescentes et adolescents<sup>114</sup>.

## Sexualité et système reproducteur

Les effets attendus des aGnRH sont de désensibiliser (bloquer) les récepteurs à la GnRH de l'hypophyse et ainsi l'empêcher d'ordonner aux gonades de produire des hormones sexuelles (oestrogènes et testostérone). De nombreuses données montrent que la privation d'hormones sexuelles cause l'arrêt du fonctionnement du système reproducteur et de l'appareil sexuel (chez l'adulte) ou de son développement (chez les adolescentes et adolescents).

---

<sup>101</sup> De Vries, Steensma, Doreleijers et Cohen-Kettenis, 2011; de Vries et al., 2014; Brik et al., 2020; Carmichael et al., 2021. Ces procédures sont envisagées comme la suite logique du processus appelé « transition » : administration d'oestrogènes artificiels, augmentation mammaire et vaginoplastie pour les garçons/hommes; administration de testostérone artificielle, mastectomie, hystérectomie (*NdlT* : en fait ovariectomie: retrait chirurgical de l'utérus et des ovaires) et phalloplastie ou métaïdoïoplastie (*NdlT* : création du pénis par l'allongement du clitoris) pour les filles/femmes.

<sup>102</sup> Tavistock and Portman NHS Foundation Trust, 2015, p.53.

<sup>103</sup> Tavistock and Portman NHS Foundation Trust, 2015, p.51.

<sup>104</sup> Gallagher et al., 2018.

<sup>105</sup> Wojniusz et al., 2016. Feuillan et al., 1999, peut apporter des données ponctuelles supplémentaires sur la dépression, chez les filles prenant des aGnRH.

<sup>106</sup> Toren et al., 1996; Wamock, Bundren et Morris, 1998; Almeida et al., 2004; Frokjaer et al., 2015; Macoveanu et al., 2016; Stenbaek et al., 2016; Fisher et al., 2017; Frokjaer, 2020. Van Tol-Geerdink et al., 2011, qui ont étudié des patients atteints de cancer de la prostate traités à la fois par un aGnRH et un anti-androgène, ont trouvé une

augmentation du taux de dépression plus modeste. Les études de cas de dépression chez des patients traités par aGnRH incluent Warnock et Bundren, 1997 et Ahmadi-Davis, Velasco et Stewart, 2014.

<sup>107</sup> Henningsson et al., 2015.

<sup>108</sup> Warnock et Bundren, 1997; Almeida et al., 2004.

<sup>109</sup> Chavez et Reilly, 2010.

<sup>110</sup> Seeman, 2015.

<sup>111</sup> Warnock et Bundren, 1997.

<sup>112</sup> Joffe et al., 2013; Gallagher et al., 2018. Le premier a conclu que les problèmes de sommeil étaient dus aux bouffées de chaleur.

<sup>113</sup> Center for Drug Evaluation and Research, 2017; Gallagher et al., 2018. Pour le premier, ces effets secondaires « sont rapportés avoir une relation possible ou probable avec les médicaments tels que prescrits par le médecin traitant ».

<sup>114</sup> Pour la dépression et l'anxiété en tant que facteurs de risque de suicide chez les adolescents, voir Carballo et al., 2020; pour les insomnies voir Zambotti, Goldstone, Colrain et Baker, 2018; sur la manie, voir Conus et McGorry, 2002; psychose voir Martin et al.,

Les aGnRH sont connus pour entraîner une castration chimique chez les hommes adultes<sup>115</sup>, et ont été utilisés dans ce but pour castrer chimiquement les délinquants sexuels<sup>116</sup>. Il existe des données suggérant qu'ils diminuent la libido chez les femmes adultes<sup>117</sup> et chez les adolescentes<sup>118</sup>.

Les adolescentes et adolescents qui reçoivent des aGnRH n'ont pas de maturation sexuelle tant qu'ils prennent le traitement. Des études ont montré une régression du développement de la poitrine chez des adolescentes prenant des aGnRH, et une diminution de la taille des testicules chez les adolescents<sup>119</sup>. Des données anecdotiques existent également concernant le sous-développement des organes génitaux mâles<sup>120</sup>. Plusieurs études suggèrent que le développement sexuel ainsi empêché serait réversible spécifiquement chez les filles traitées par des aGnRH pour puberté précoce d'origine centrale<sup>121</sup>, mais il n'y a aucune donnée permettant de savoir si cela s'applique également aux adolescentes prenant des aGnRH pendant la période normale de puberté.

Korte et al., 2008, ont soulevé une autre inquiétude concernant l'effet des aGnRH sur le développement sexuel :

« Un traitement hormonal précoce pourrait interférer avec le développement de l'attraction sexuelle chez les patients homosexuels (*NdlT* : *non précisé homme ou femme*). Cela desservirait les intérêts des patients qui, à l'issue de l'hormonothérapie, ne pourront plus avoir les expériences de vie décisives qui leur permettraient de découvrir leur identité homosexuelle. »

Les aGnRH sont connus pour affecter les fonctions reproductives et sexuelles chez les femmes et les filles. Plusieurs études ont montré que les femmes traitées par des aGnRH subissent souvent de la sécheresse vaginale<sup>122</sup>, et au moins un cas de sténose vaginale (rétrécissement) liée à une sécheresse vaginale induite par des aGnRH a été rapporté<sup>123</sup>. Yeshaya et al., 1998, qui ont étudié des filles atteintes de puberté précoce d'origine centrale, ont trouvé que 28,5% des patientes de la cohorte ont développé des saignements vaginaux après un traitement aux aGnRH. Chez 14,3% des patientes, les saignements ont duré 11 à 13 jours.

Des données supplémentaires sur les effets des aGnRH sur le développement et la fonction génitales viennent d'études conduites sur des hommes adultes traités par aGnRH pour cancer de la prostate. Haliloglu, Baltaci et Yaman, 2007, ont montré que « le raccourcissement du pénis est statistiquement significatif après une durée moyenne de suivi de 18 mois (moyenne : 14,2cm à 8,6cm) »<sup>124</sup>. Les sujets de cette étude ont été traités à la fois par un aGnRH (leuprolide ou goséréline) et radiothérapie – mais d'autres études confirment que les aGnRH seuls peuvent également causer un raccourcissement du pénis. Parekh et al., 2013, ont montré que le raccourcissement du pénis était plus fréquent chez les hommes traités à la fois par radiothérapie et aGnRH que chez les hommes traités par radiothérapie seule; Park, Lee et Chung, 2011, ont montré un raccourcissement du pénis chez les hommes traités par les seuls aGnRH, avec une réduction moyenne de 10,76cm à 8,05cm.

Des études sur des hommes adultes montrent également une diminution de la fertilité après traitement par des aGnRH, incluant une absence ou une réduction importante de la spermatogenèse (production de spermatozoïdes)<sup>125</sup>, une réduction du nombre de cellules de Leydig<sup>126</sup>, un arrêt de l'activité des cellules de Leydig<sup>127</sup>, une fibrose (développement de tissu cicatriciel) des testicules<sup>128</sup>, une réponse réduite à la GnRH<sup>129</sup>, et une réduction du niveau naturel de GnRH après l'arrêt du traitement<sup>130</sup>. Smith and Urry, 1985, ont conclu que « la suppression de la spermatogenèse constatée après un traitement prolongé avec un aGnRH pourrait ne pas être aussi réversible que précédemment suggéré » et Decensi et al., 1989, ont trouvé « une altération des gonades qui pourrait ne pas être aussi réversible qu'il est généralement suggéré ».

---

2015 et Hielscher et al., 2019.

<sup>115</sup> Marumo et Murai, 1999. Ceci peut être considéré comme un effet établi; beaucoup des études citées dans ce document menées sur des hommes adultes présentent le traitement par aGnRH comme une castration chimique ou médicale.

<sup>116</sup> Briken, Hill et Berner, 2003; Houts, Taller, Tucker et Berlin, 2011; Tumer et Briken, 2018; Iati, 2019.

<sup>117</sup> Lemay et al., 1988; Letassy, Thompson, Britton et Suda, 1990.

<sup>118</sup> Gallagher et al., 2018.

<sup>119</sup> Hirsch et al., 2005; Schagen, Cohen-Kettenis, Delemarre-van de Waal et Hannema, 2016.

<sup>120</sup> Negenborn et al., 2016: « l'hypoplasie pénoscrotale (sous-développement) [...] résulte d'un traitement précédent par des hormones de blocage de la puberté ». A comparer avec le rapport de Nied, 2020, sur Jazz Jennings qui « n'avait pas développé suffisamment de tissu (*NdlT*: *du pénis*) pour construire un vagin [...] les mé-

decins ont utilisé une portion de la muqueuse de son estomac ».

<sup>121</sup> Jay et al., 1992; Thomtin et al., 2014.

<sup>122</sup> Lemay et al., 1988; Letassy, Thompson, Britton et Suda, 1990; Wamock, Bundren et Morris, 1998.

<sup>123</sup> Sato et al., 2016.

<sup>124</sup> Haliloglu, Baltaci et Yaman, 2007.

<sup>125</sup> Rafjer, Swerdloff et Heber, 1984; Smith et Urry, 1985; Gilberti et al., 1988.

<sup>126</sup> Rafjer, Swerdloff et Heber, 1984; Smith et Urry, 1985; Gilberti et al., 1988. Les cellules de Leydig sont les cellules des testicules qui produisent la testostérone.

<sup>127</sup> Rafjer, Swerdloff et Heber, 1984.

<sup>128</sup> Smith et Urry, 1985.

<sup>129</sup> Decensi et al., 1989.

<sup>130</sup> Rolandi et al., 1988.



Des revues des données sur les conséquences des aGnRH pour la future fertilité des adolescentes et adolescents s'accordent à dire que « la suppression de la puberté [...] peut mettre en pause la maturation des cellules germinales et de ce fait, affecter le potentiel de fertilité »<sup>131</sup>; « les aGnRH [empêchent] la maturation des cellules germinales, qui représentent le potentiel de fertilité d'une personne »<sup>132</sup>; et « les aGnRH [...] suspendent la maturation des cellules germinales »<sup>133</sup>.

D'autres conséquences sur la fertilité des filles ont été suggérées mais n'ont pas fait l'objet d'investigations complètes. Une étude sur 80 filles traitées par aGnRH pour puberté précoce d'origine centrale a montré un taux accru de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ce qui augmente les risques pour la fertilité des filles traitées par aGnRH<sup>134</sup>.

### *Systemes digestif et urinaire*

Comme expliqué ci-dessus, l'hypothalamus, une structure du cerveau, produit de la GnRH et des récepteurs à la GnRH sont situés dans l'hypophyse et d'autres parties du cerveau. La GnRH est également produite par le système nerveux entérique (SNE) dans l'intestin, connu aussi sous l'appellation de « deuxième cerveau »<sup>135</sup>.

Le rôle de la GnRH dans le SNE est moins étudié, et les aGnRH pourraient donc avoir des effets inattendus sur les systèmes digestif et urinaire. Pour une synthèse des données sur la GnRH et le SNE, lire Ohlsson, 2017.

Les données sur les effets des aGnRH sur l'intestin sont contradictoires. Certaines études ont montré que les femmes traitées par des aGnRH ont ressenti une aggravation de leurs troubles gastro-intestinaux<sup>136</sup> (*Ndlr*: par rapport à la normale pour elles) et des douleurs abdominales non ressenties jusqu'alors<sup>137</sup>, tandis que d'autres études suggèrent qu'un traitement au leuprolide pourrait soulager certains symptômes comme les nausées, vomissements, ballonnements, diarrhées, constipation et douleurs abdominales chez les femmes ayant une maladie intestinale préexistante<sup>138</sup>. Une étude de cas a montré qu'une femme traitée par busérelina a développé une pseudo-obstruction intestinale chronique « due à une production d'anticorps anti-GnRH détruisant les neurones producteurs de GnRH du plexus myentérique induite par la GnRH »<sup>139</sup>, et une autre étude a trouvé un lien avec une mauvaise motilité intestinale due à des niveaux de GnRH bas dans le SNE<sup>140</sup>.

Le rapport de 2017 de la FDA sur le Lupron® a relevé que chacun des effets secondaires suivants a une incidence de plus de 5% : mictions fréquentes, hématurie (sang dans les urines), constipation, nausées et vomissements<sup>141</sup>.

### *Douleurs et inconfort*

L'administration d'aGnRH a été fréquemment reliée à des douleurs et de l'inconfort, dont des douleurs chroniques sévères et des problèmes musculaires. Des études de cas ont attribué des myopathies (faiblesse et douleurs musculaires)<sup>142</sup>, fibromyalgies (maladie caractérisée par des douleurs chroniques)<sup>143</sup> et myosites (inflammation des muscles)<sup>144</sup> à l'usage d'aGnRH chez l'adulte. Des cas de rhabdomyolyse, une destruction massive des cellules musculaires potentiellement mortelle, ont également été rapportés<sup>145</sup>.

---

<sup>131</sup> Cheng et al., 2019.

<sup>132</sup> Finlayson et al., 2016.

<sup>133</sup> Johnson et Finlayson, 2016, conclut abusivement: « Il semble que la puberté reprend normalement après l'arrêt du traitement ». Pour établir cette affirmation, cette revue de publications cite uniquement Hagen, Sørensen, Anderson et Juul, 2012, une étude sur des filles atteintes de puberté précoce d'origine centrale ou périphérique traitées par aGnRH pendant plus d'un an et ayant arrêté le traitement à 11 ans, donc dans la fenêtre normale d'âge de la puberté chez les filles en bonne santé. Il n'est pas certain que les conclusions de cette étude puissent être extrapolées chez les filles et les garçons dont la puberté est bloquée pendant ou après cette fenêtre normale de temps.

<sup>134</sup> Chiavaroli et al., 2010. Pour l'affirmation selon laquelle le SOPK augmente le risque d'infertilité, voir Hart 2008; Hanson et al., 2017.

<sup>135</sup> Voir Gershon, 1999; Schneider, Wright et Heuckeroth, 2019.

<sup>136</sup> Ek et al., 2015.

<sup>137</sup> Hammar et al., 2013: « Les patients ont rencontré des symptômes gastro-intestinaux pendant le traitement à la

busérelina. Les douleurs abdominales étaient toujours en augmentation au bout de 5 ans. »

<sup>138</sup> Mathias et al., 1994; Mathias, Clench, Roberts et Reeves-Darby, 1994; Mathias et al., 1998; Palomba et al., 2005.

<sup>139</sup> Ohlsson et al., 2007. Autrement dit, cette femme a développé une maladie gastro-intestinale auto-immune due au traitement par aGnRH. Cet effet secondaire a entraîné la destruction des neurones du système nerveux entérique et a empêché le transit de la nourriture dans l'intestin.

<sup>140</sup> Hammar et al., 2012.

<sup>141</sup> Center for drug evaluation and research, 2017. Ces effets secondaires négatifs « ont été rapportés comme ayant une relation possible ou probable avec le médicament tel que prescrit par le médecin ».

<sup>142</sup> Van Gerpen et McKinley, 2002; Bergner, Rohacek et Erne, 2011.

<sup>143</sup> Toussirot et Wendling, 2001.

<sup>144</sup> Crayton, Bohlmann, Sufit et Graziano, 1991.

<sup>145</sup> Bergner, Roacek et Erne, 2011.

Des études démontrent également la survenue de bouffées de chaleur chez des patients traités par des aGnRH. Joffe et al., 2013, ont testé des aGnRH chez des femmes adultes en bonne santé. 69% des sujets ont rapporté des bouffées de chaleur ou des sueurs nocturnes. Dans Shore et al., 2019, 77,3% des hommes adultes traités avec des bloqueurs hormonaux ont rapporté des bouffées de chaleur.

Le rapport sur le Lupron® de 2017 de la FDA (*Food and Drug Administration*) a montré que chacun des effets secondaires suivants concernant la douleur ou l'inconfort ont une incidence de plus de 5% dans les essais cliniques : bouffées de chaleur (56% des sujets), douleurs osseuses, vertiges, douleurs diffuses, céphalées, asthénie (fatigue intense anormale), congestion des sinus, dermatites (inflammation de la peau)<sup>146</sup>. Gallagher et al., 2018, qui ont interrogé des jeunes femmes ayant pris des aGnRH à l'adolescence, ont reçu des réponses telles que céphalées et migraines, bouffées de chaleur, spasmes musculaires, douleur au point d'injection, douleurs diffuses dans tout le corps, douleurs neuropathiques, articulaires et osseuses. Beaucoup de ces symptômes ont persisté plus de 6 mois après l'arrêt du traitement, et plusieurs personnes interrogées considèrent leurs bouffées de chaleur, douleurs articulaires et douleurs au point d'injection comme « irréversibles ».

La douleur au point d'injection est l'un des effets secondaires les plus rapportés de la leuproréline et d'autres aGnRH<sup>147</sup>. Cette douleur peut être sévère. Une étude de cas sur des filles traitées au Lupron® pour puberté précoce a montré « des oedèmes et des douleurs musculaires au point d'injection sur la cuisse droite. Elle (*NdlT : la patiente*) rapporte également des difficultés à marcher »<sup>148</sup>.

Les données suggèrent que les aGnRH peuvent causer des granulomes au point d'injection, c'est-à-dire de petits amas de cellules immunitaires et d'autres tissus, souvent douloureux, qui se forment dans les zones d'inflammation chronique. Une étude sur 180 hommes adultes prenant soit de la leuproréline soit de la goséréline pour un cancer de la prostate a montré qu'un granulome se forme au point d'injection chez 11,7% des sujets après 4 à 62 mois de traitement<sup>149</sup>. Des études de cas ont également montré des granulomes au point d'injection chez des adultes prenant des aGnRH<sup>150</sup>. De telles études attribuent généralement ces granulomes à une réaction aux polymères présents dans la leuproréline et les autres analogues, similaire à une réaction envers un corps étranger : les tissus encapsulent et isolent le corps étranger que le corps considère comme potentiellement dangereux<sup>151</sup>.

---

<sup>146</sup> Center for Drug Evaluation and Research, 2017. Ces effets indésirables « ont été signalés comme ayant une relation possible ou probable avec le médicament tel qu'attribué par le médecin traitant ».

<sup>147</sup> Hirsch et al., 2005; Lee et al., 2014; Shore et al., 2019.

<sup>148</sup> Everest et al., 2015.

<sup>149</sup> Fukui et al., 2015.

<sup>150</sup> Tachibana et al., 2004; Oida et al., 2005; Sakamoto et al., 2006; Dangle, Palit, Sundaram et Weston, 2007; Segawa et al., 2007;

Shiota, Tokuda, Kanou et Yamasaki, 2007; Thway, Strauss, Smith et Fisher, 2015. Dangle, Palit, Sundaram et Weston, 2007, ont étudié sept hommes présentant des granulomes après avoir pris des aGnRH, et ont conclu que « la réaction semble plus fréquente avec l'acétate de leuproréline qu'avec d'autres formes » d'aGnRH.

<sup>151</sup> Yasukawa, Sawamura, Sugawara et Kato, 2005; Ouchi, Koyama, Miyata et Sugiura, 2006; Vieu et al., 2007. Ouchi, Koyama, Miyata et Sugiura, 2006 ont trouvé « un granulome inflammatoire avec un centre nécrotique ».

## Autres effets

Il a été démontré que les hommes âgés traités par des aGnRH pour cancer de la prostate avaient un risque accru de cataracte<sup>152</sup>. Des études de cas d'hommes adultes suggèrent que les aGnRH pourraient entraîner une lipodystrophie<sup>153</sup> ou une stéatose hépatique<sup>154</sup>.

Deux études de cas distinctes ont démontré des effets indésirables tels que des abcès stériles chez les filles suite à un traitement par leuproréline ou un autre aGnRH<sup>155</sup>.

Une étude a démontré une augmentation des cellules NK (natural killer) chez les femmes adultes traitées pour endométriose par des agonistes de la GnRH<sup>156</sup>.

## Réversibilité

Ces dernières années, de nombreuses associations médicales et politiques ont affirmé que les effets des aGnRH sur les adolescentes et adolescents étaient réversibles, comme par exemple la WPATH, dont les *Standards de soins* présentent les aGnRH comme « totalement réversibles [...] leur utilisation donne aux adolescents plus de temps pour explorer »<sup>157</sup>. Cependant, les meilleures données disponibles suggèrent que les aGnRH ont plusieurs effets irréversibles ou potentiellement irréversibles sur le corps humain, comme exposé dans le **Tableau 2**.

---

<sup>152</sup> Beebe-Dimmer et al., 2011, présume que l'augmentation des cas de cataracte parmi le groupe test pourrait être expliqué par la prise de poids, la dyslipidémie (cholestérol total ou cholestérol LDL augmentés, ou bas cholestérol HDL), et par la résistance à l'insuline, qui sont toutes des effets secondaires connus ou suspectés des aGnRH, et ont été reliés à un risque accru de cataracte. Voir également Al-Enezi, Kehinde, Behbehani et Sheikh, 2007.

<sup>153</sup> Chang et Bucci, 2016. La lipodystrophie est caractérisée par une distribution anormale des graisses dans le corps et est associée avec la maladie du foie gras (*NdlT: en langage médical français, stéatose hépatique non alcoolique*) et la résistance à l'insuline; voir Knebel, Müller-Wieland et Kotzka, 2020.

<sup>154</sup> Gabbi et al., 2008. Les auteurs concluent que leurs découvertes « sont en faveur d'un rôle causal de la leuproréline dans l'induction

de problèmes métaboliques qui, probablement à cause de la suppression secondaire des androgènes, seraient à leur tour responsables du développement d'une stéatose hépatique non alcoolique ». (*NdlT: voir note 153 ci-dessus.*)

<sup>155</sup> Miller et Shukla, 2010; Johnson et al., 2012.

<sup>156</sup> Hsu, Lin, Wang et Huang, 1997. Les cellules « natural killers » (« tueuses-nées ») sont des cellules immunitaires (globules blancs) qui attaquent les cancers, mais une augmentation anormale du nombre de cellules NK peut augmenter le risque de maladies auto-immunes.

<sup>157</sup> *World Professional Association for Transgender Health, 2012 (Association professionnelle mondiale pour la santé des personnes transgenres).*

**Tableau 2.** Effets probables des aGnRH et leur degré de réversibilité.

Effet	Données pour ou contre la réversibilité
Perte de densité osseuse	Les études sont contradictoires. Voir Spry et al., 2009 (au moins partiellement réversible chez les hommes adultes qui récupèrent leur taux de testostérone) ; Pierce, Gazvani et Farquharson, 2000 (perte toujours présente chez les femmes adultes 6 ans après l'arrêt du traitement, non améliorée par la prise d'oestrogènes de synthèse) ; Vlot et al., 2017 (partiellement réversible chez les adolescents) ; Klink et al., 2015 (la perte de densité osseuse est toujours présente plusieurs années après l'arrêt du traitement).
Risque de fracture	Si la perte de densité osseuse est irréversible ou seulement partiellement réversible, le risque de fracture reste élevé.
Risque d'ostéoporose	L'ostéoporose est considérée comme irréversible une fois qu'elle s'est développée. Si la perte de densité osseuse est irréversible ou seulement partiellement réversible, le risque d'ostéoporose reste élevé.
Risque de crise cardiaque, AVC et diabète de type 2	La crise cardiaque et l'AVC sont des événements médicaux graves qui peuvent avoir des effets à long terme sur la durée et la qualité de vie. Le diabète de type 2 est considéré comme irréversible une fois qu'il est déclenché. Il a été démontré que les aGnRH augmentent d'autres facteurs de risque, dont l'artériosclérose (partiellement réversible avec un traitement de longue durée), prise de poids (considérée comme réversible), résistance à l'insuline (considérée comme réversible avec un changement de l'hygiène de vie), et rigidité artérielle (considérée comme réversible avec un changement de l'hygiène de vie).
Dysfonctionnement de la thyroïde	Inconnu. Certaines formes des dysfonctionnements de la thyroïde apparaissant naturellement sont considérées comme réversibles, d'autres non.
Baisse de QI	Inconnu.
Risque de démence	La démence est réputée irréversible une fois qu'elle est apparue. Il n'y a pas de données permettant de savoir si le risque accru de démence persiste après l'arrêt du traitement.
Perte de mémoire	Considérée comme « irréversible » par les personnes ayant répondu à Gallagher et al., 2018 ; pas d'autres données.
Hypertension intracrânienne	Réversible, mais peut nécessiter un traitement (voir Omar, Nyaga et Mungai, 2020). Si elle n'est pas traitée, l'hypertension intracrânienne peut causer une perte de vision permanente.
Tumeurs hypophysaires	Réversible avec un traitement par radiothérapie, médicaments ou chirurgie. Si non traitées, les tumeurs hypophysaires peuvent entraîner une cécité et un hypopituitarisme.
Dépression et anxiété	Inconnu.
Troubles du sommeil	Considérés comme réversibles si liés à des bouffées de chaleur (voir ci-dessous), sinon inconnu.
Risque suicidaire	Le suicide est irréversible une fois commis. L'augmentation du risque suicidaire devrait être réversible si les facteurs de risque associés induits pas les aGnRH (dépression, anxiété, troubles du sommeil) sont également réversibles.
Manque de développement sexuel	Les données sont en faveur de la réversibilité chez les filles ayant arrêté le traitement avant l'âge normal de la puberté (Jay et al., 1992 ; Thornton et al., 2014). Inconnu pour les garçons et les adolescentes. Les conséquences des aGnRH sur la fonction sexuelle future des adolescents n'a pas été étudiée.
Risques d'infertilité	Serait complètement ou partiellement réversible chez les hommes adultes, quoique Smith et Urry, 1995, et Decensi et al., 1989 ont apporté tous les deux des preuves du contraire. Serait réversible chez les filles traitées pour puberté précoce qui arrêtent le traitement avant l'âge normal de la puberté (Jay et al., 1992 ; Thornton et al., 2014). Les conséquences des aGnRH sur la fertilité future des adolescents n'ont pas été étudiées. Cependant, Chiavaroli et al., 2010 trouvent un risque augmenté de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qui est connu pour causer de l'infertilité.
Douleurs chroniques	Inconnu, mais les douleurs chroniques sont réputées difficilement réversibles.
Douleurs abdominales	Hammar et al., 2013 ont mis en évidence que chez certains patients, les douleurs abdominales persistaient plus de 5 ans après l'arrêt du traitement.
Bouffées de chaleur	Considérées comme « irréversibles » par les personnes ayant répondu à Gallagher et al., 2018. En faveur de la réversibilité dans la plupart des cas après la réintroduction des hormones sexuelles (à ce sujet, voir les études sur les femmes ménopausées traitées par oestrogènes de synthèse, p. ex. Santoro, Epperson et Mathews, 2015).
Douleur au point d'injection	En faveur de la réversibilité.
Granulome au site d'injection	Réversible, mais peut nécessiter une intervention chirurgicale.

# CONCLUSIONS

## *Etat de la recherche*

La grande majorité des recherches sur les aGnRH concerne des hommes adultes traités pour cancer de la prostate.

Un petit corpus d'études existe concernant des femmes traitées pour endométriose et des enfants traités pour puberté précoce d'origine centrale ou puberté précoce (*NdlT : puberté précoce périphérique, due à la mise en fonctionnement précoce des glandes produisant les hormones sexuelles : glandes surrénales pour garçons et filles, ovaires pour les filles, testicules pour les garçons*). Plusieurs études concernent des femmes traitées pour des fibromes utérins ou sous traitement pour la fertilité.

Parmi les études concernant des adultes, la plupart sont bien construites, incluant plusieurs études en double-aveugle randomisées avec groupe contrôle placebo<sup>158</sup>, souvent considérées comme le « gold standard » en recherche clinique (*NdlT : expression utilisée telle quelle dans le milieu scientifique, qu'on peut traduire par « étalon-or »*). Les patients traités pour cancer de la prostate sont ceux ayant le plus fait l'objet de l'intérêt des chercheurs, probablement car les aGnRH ont été à l'origine autorisés pour traiter ce cancer et ces patients étaient jusqu'à récemment les principaux bénéficiaires de ce traitement. Cependant, il y a eu plusieurs études observationnelles rétrospectives sur la base de l'examen des dossiers de 20 000 à 100 000 patients atteints de cancer de la prostate. Basé sur la taille de l'échantillon, les critères d'exclusion, et la comparaison entre patients ayant ou n'ayant pas reçu d'ADT/aGnRH, nous considérons ces études comme une excellente vue d'ensemble. Le fait que plusieurs de ces études regroupent le traitement par aGnRH et la castration chirurgicale sous la dénomination ADT n'a selon nous que des effets mineurs sur leur pertinence. Les aGnRH (« castration chimique ») et la castration chirurgicale ont toutes les deux pour effet de supprimer les hormones sexuelles, et il a été démontré qu'elles ont des effets similaires, quoique la castration chirurgicale soit évidemment permanente.

Il existe moins d'études sur les enfants traités par des aGnRH pour puberté précoce d'origine centrale, et elles sont généralement de moins bonne qualité, avec des échantillons de taille moindre. Il apparaît que plusieurs études de cette catégorie ignorent ou contredisent leurs propres données dans leur conclusion<sup>159</sup>, ce qui invite à s'interroger sur la possibilité que les chercheurs dans ce champ aient potentiellement plus de biais. De plus, peu d'études longitudinales (*NdlT : basées sur un suivi dans le temps*) existent sur les enfants traités par des aGnRH, et ces recherches étudient ces patients seulement dans le début de l'âge adulte<sup>160</sup> ou se basent sur des questionnaires déclaratifs subjectifs<sup>161</sup>. Des études plus nombreuses et de meilleure qualité sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme du blocage de la puberté chez les enfants et les adolescents.

Les résultats des études sur des adultes ayant achevé une puberté naturelle ne sont pas toujours extrapolables aux adolescents dont la puberté a été décalée artificiellement. Par exemple, la tendance des adultes à récupérer leur densité osseuse dans des conditions favorables n'indique pas forcément que les adolescents dont la puberté a été bloquée pourront augmenter leur densité osseuse après l'arrêt du traitement ; et l'augmentation du risque cardiaque observé chez les adultes pourrait être négligeable chez les adolescents. De la même façon, les résultats des études concernant des enfants traités pour puberté précoce avant la fourchette d'âge normale de la puberté ne peuvent pas nécessairement être extrapolés aux adolescents recevant des aGnRH pendant la période pubertaire.

Des études sur des adolescents ayant reçu des aGnRH dans le cadre d'un diagnostic de dysphorie de genre ont été publiées, quoique ces études soient peu nombreuses et de piètre qualité. Comme pour les études sur les enfants, les études sur des adolescents tendent à avoir des échantillons restreints. Il y a également une tendance à réaliser des études observationnelles sans groupe contrôle<sup>162</sup>, des critères d'exclusion pauvres<sup>163</sup>, et des question-

---

<sup>158</sup> Dans une étude en double-aveugle avec groupe contrôle placebo, certains sujets reçoivent le médicament à tester et d'autres reçoivent un placebo (un comprimé de sucre). Aucun des sujets ni aucun des chercheurs ne sait qui a reçu le médicament jusqu'à ce que le recueil des données soit terminé. (*NdlT : randomisée signifie que les sujets devant recevoir le médicament/ le placebo sont tirés au sort.*)

<sup>159</sup> Voir plus haut notre commentaire sur Staphorsius et al., 2015 et Wojniusz et al., 2016, ainsi que les commentaires de Hayes, 2017, sur ce dernier.

<sup>160</sup> Comme dans Klink et al., 2015; Gallagher et al., 2018.

<sup>161</sup> Gallagher et al., 2018.

<sup>162</sup> Olson-Kennedy et al., 2019.

<sup>163</sup> Olson-Kennedy et al., 2019: « Les critères d'exclusion étaient [...] la présence de symptômes psychiatriques sévères [...] ou (*NdlT les patients*) présentant une détresse manifeste ». Voir aussi Carmichael et al., 2021. Si la dysphorie de genre est une maladie psychiatrique suffisamment sérieuse pour justifier de supprimer des hormones importantes, et que les sujets présentant une maladie psychiatrique grave sont exclus de l'étude, il s'ensuit que les sujets atteints de dysphorie de genre devraient être exclus de cette étude.

naires sur des volontaires<sup>164</sup>. Les études longitudinales montrent une perte significative de suivi, qui est largement ignorée ou escamotée dans les conclusions<sup>165</sup>. Enfin, certaines de ces études ont des conclusions qui contredisent ou déforment leurs données<sup>166</sup>.

Ces problèmes mettent en évidence la possibilité de biais de la part des chercheurs, ce que plusieurs études confirment explicitement par l'usage d'un langage politisé. Tordoff et al., 2022, se termine sur la mention d'une « législation anti-transgenre » et un plaidoyer pour que « le système médical et les assurances-santé lèvent les obstacles et facilitent l'accès aux soins d'affirmation de genre ». Ce n'est pas la seule étude à se terminer sur un tel plaidoyer<sup>167</sup>. Il est très inhabituel pour des études cliniques ou des articles publiés dans des journaux médicaux d'aborder directement la législation ou les politiques publiques. Par comparaison, les études sur le cancer de la prostate se terminent généralement avec des suggestions d'axes de recherche futurs. Il s'agit de la manière habituelle de finir un article scientifique.

Pang et al., 2020, article dans lequel les chercheurs exposent leurs opinions sur le blocage de la puberté, suggèrent que plusieurs chercheurs ayant conduit des études sur des adolescents diagnostiqués dysphoriques de genre ont des biais. Cet extrait d'un article, écrit par B.A. Clark et J. Olson-Kennedy, utilise un langage particulièrement connoté politiquement (« Une planification des soins qui valident les ressentis non-binaires [...] sont essentiels pour favoriser un traitement juste et équitable. ») et remet en question la capacité des auteurs à conduire une étude objective sur ce sujet<sup>168</sup>.

Très peu de recherches ont été menées sur la psychothérapie comme alternative au blocage de la puberté, et les études récentes à ce sujet sont de très mauvaise qualité<sup>169</sup>. Un petit corpus de données isolées suggère que la psychothérapie pourrait bénéficier autant aux adolescents qu'aux adultes ayant reçu un diagnostic de dysphorie de genre<sup>170</sup>, et les appels à effectuer plus d'études se multiplient<sup>171</sup>. Un nombre substantiel de recherches suggère également que les méthodes d'attente vigilante amènent à une issue positive sur la santé mentale, comme souligné dans la section « santé mentale » ci-dessus. Ces preuves sont laissées de côté par les études cliniques concernant les adolescents et la prise d'aGnRH.

---

<sup>164</sup> Les études constituant en des questionnaires auxquels répondent des volontaires présentent généralement des réponses faussées car les groupes qui *veulent* répondre à des questions sur un sujet particulier ne représentent pas toujours bien la population générale qui pourraient y répondre. Voir par exemple Turban, Beckwith, Reisner et Keuroghlian, 2020 et Turban, King, Carswell et Keuroghlian, 2020 qui ont rassemblé les données de l'Étude Transgenre des États-Unis (<https://www.ustranssurvey.org/>), un questionnaire ouvert aux volontaires, qui repose sur les réponses d'adultes qui se sont auto-diagnostiqués dysphoriques de genre (ce qui exclue les désistants et désistantes), ont un accès à internet, et ont un intérêt personnel à aider la promotion des procédures appelées « transition ». L'étude a été conduite par le *National Center for Transgender Equality (Centre National pour l'Égalité Transgenre)*, qui se décrit comme « une organisation défendant une politique de justice sociale » (voir James et al., 2016). Un langage explicitement politique était utilisé sur le site web de l'enquête (p.ex « assurer que la voix des trans formera le futur »). Ces facteurs induisent bien entendu des réponses politiquement biaisées, ce que les auteurs choisissent d'ignorer.

<sup>165</sup> Olson-Kennedy et al., 2019 (19% de perte de suivi après 18 mois); Tordoff et al., 2022 (37,5% de perte de suivi après 1 an). En particulier, ce dernier échoue à prendre en compte la possibilité que certains sujets aient quitté l'étude car leur santé mentale s'est améliorée et qu'ils n'avaient donc plus besoin de traitement.

Achille et al., 2020, a perdu 45% des sujets suivis, mais a tenté de dissimuler ce fait en ne rapportant que les données initiales des sujets qui n'avaient pas été perdus lors du suivi. Voir aussi Carmichael et al., 2021, qui a arrêté de recueillir les données des sujets à partir de l'âge de 16 ans et n'ont donc suivi que 54,5% des sujets plus de 24 mois, et 31,8% des sujets plus de 36 mois.

<sup>166</sup> Tavistock and Portman NHS Foundation Trust, 2015.

<sup>167</sup> L'objectif annoncé d'Olson-Kennedy et al., 2019, est d' « augmenter substantiellement ce traitement dans tout le pays ». Salas-Humara, Sequeria, Rossi et Dhar, 2021 confirment que « les pédiatres - médecins traitants sont dans une position-clé pour engager ce changement ».

<sup>168</sup> Toutes les études auxquelles ont participé Clark ou Olson-Kennedy devraient donc être revues méticuleusement à la recherche de biais. Cela inclut Olson-Kennedy et al., 2019; Lee et al., 2020, qui prétendent montrer qu'une densité osseuse basse apparaît chez les enfants diagnostiqués dysphoriques de genre avant le traitement par aGnRH plutôt qu'à cause des médicaments; Olson-Kennedy et al., 2021 et beaucoup d'autres études sur le diagnostic de dysphorie de genre, ses co-morbidités, les hormones artificielles, les chirurgies de la poitrine, et le bandage de la poitrine.

<sup>169</sup> Nous le répétons, Turban, Beckwith, Reisner et Keuroghlian, 2020 utilisent des données issues du questionnaire ouvert aux volontaires de l'*US Transgender Survey*. L'échantillon d'étude est donc biaisé de façon inhérente.

<sup>170</sup> Voir p.ex Shtasel, 1979; Marks, Green et Mataix-Cols, 2000.

<sup>171</sup> Plusieurs articles récents ont suggéré une explication sociale ou psychologique de la détresse associée au diagnostic de dysphorie de genre, et donc une approche sociale ou psychologique du traitement. Voir p.ex. Patterson, 2017; Littman, 2018; Bell, 2020; Evans, 2022. Après la publication de Littman, 2018, il a été demandé à l'auteur de rédiger une note additionnelle (Littman, 2019) rappelant que l'article d'origine reposait sur les comptes-rendus des parents, que « la dysphorie de genre d'apparition rapide » n'est pas « une ligne directrice en matière de diagnostic », et suggérant que des recherches complémentaires devraient être menées.

## Revue des preuves

Des données substantielles venant d'études scientifiques relues par les pairs, études de cas et essais cliniques suggèrent que les bloqueurs de puberté peuvent affecter négativement le squelette, le système cardio-vasculaire, la thyroïde, le cerveau, les organes génitaux, le système reproducteur, le système digestif, les voies urinaires, les muscles, les yeux et le système immunitaire. Ces données sont récapitulées dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3.** Effets probables des aGnRH, classés par catégories.

Catégorie	Résumé	Sources
Squelette	Baisse de la densité minérale osseuse et de la densité maximale, augmentation du risque de fracture et d'ostéoporose, maladie parodontale.	Klink et al., 2015; Vlot et al., 2017; Nguyen, Lairson, Swartz et Du, 2018.
Système cardio-vasculaire et diabète	Risque augmenté de crise cardiaque, de maladie cardiaque et d'AVC (accident vasculaire cérébral); risque augmenté de diabète de type 2 ; diminution du rythme cardiaque au repos; augmentation des facteurs de risque dont prise de poids, pourcentage de graisse corporelle, résistance à l'insuline, marqueurs de la glycémie, et rigidité artérielle ; rares cas de vascularite, artériosclérose et angine de poitrine.	Jespersen, Nøgaard et Borre, 2014; Wojniusz et al., 2016; Nguyen, Lairson, Swartz et Du, 2018; Nokoff et al., 2021.
Thyroïde	Altération de la fonction thyroïdienne, modification des niveaux des hormones liées à la thyroïde, quelques cas d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite.	Du et al., 2019; Naderi, Soheilrad et Haghshenas, 2019.
Cerveau	Baisse de l'intelligence et du QI, pertes de mémoire, altération de la mémoire de travail, de l'attention, des fonctions exécutives et de la vision spatiale ; risque augmenté de démence ; hypertension intracrânienne et méningite séreuse ; quelques cas de tumeurs hypophysaires .	Mul et al., 2001; Green et al., 2002; Wojniusz et al., 2016; Robinson et al., 2019; Huang et al., 2020; Tan et al., 2020.
Santé mentale	Dépression et autres troubles de l'humeur ; anxiété ; insomnie et troubles du sommeil ; augmentation de la réactivité émotionnelle ; augmentation du risque suicidaire ; quelques cas de psychose et d'épisodes maniaques.	Joffe et al., 2013; Tavistock and Portman NHS Foundation Trust, 2015; Stenbaek et al., 2016; Wojniusz et al., 2016.
Sexualité et fertilité	Castration chimique ; diminution ou régression du développement sexuel ; infertilité potentiellement irréversible ; sécheresse vaginale et saignements vaginaux ; syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ; raccourcissement du pénis.	Smith et Urry, 1985; Decensi et al., 1989; Yeshaya et al., 1998; Chiavaroli et al., 2010; Finlayson et al., 2016; Cheng et al., 2019.
Systèmes digestif et urinaire	Besoin fréquent d'uriner, sang dans les urines ; constipation, nausées, vomissements ; douleurs abdominales ; quelques cas de pseudo-obstruction intestinale et de motilité intestinale diminuée.	Hammar et al., 2013; Ek et al., 2015; Center for Drug Evaluation and Research, 2017.
Douleurs et inconfort	Bouffées de chaleur ; céphalées et migraines ; douleur au point d'injection, granulome au point d'injection ; quelques cas de fibromyalgie et autres syndromes de douleur chronique.	Joffe et al., 2013; Fukui et al., 2015; Shore et al., 2019.
Yeux	Cataracte.	Al-Enezi, Kehinde, Behbehani et Sheikh, 2017 ; Beebe-Dimmer et al., 2011.
Système immunitaire	Augmentation des cellules NK (natural killer) et risque augmenté de maladie auto-immune ; rares cas de maladies auto-immunes de la thyroïdes et de l'intestin.	Hsu, Lin, Wang et Huang, 2017.

## REMARQUES FINALES

Actuellement, les recherches sur les aGnRH utilisés comme traitement des adolescentes et adolescents diagnostiqués comme dysphoriques de genre sont de très mauvaise qualité. Des recherches de grande qualité sur les effets des aGnRH sur les adultes montrent que ces médicaments ont de nombreux effets secondaires délétères. Il a été démontré que certains de ces effets secondaires sont réversibles, et il est théoriquement possible que les adolescents traités par des aGnRH ne développent pas les mêmes effets secondaires que les adultes. Cependant, l'utilisation d'aGnRH présente des risques bien documentés d'effets secondaires délétères et durables. Etant donné que les risques associés aux aGnRH comprennent la dépression, des pensées suicidaires et d'autres problèmes mentaux qui pourraient impacter négativement la qualité de vie et augmenter le risque de suicide, nous trouvons hautement suspectes les allégations selon lesquelles ces médicaments améliorent la santé mentale et diminuent le risque suicidaire.

Quand un enfant ou un adolescent reçoit un diagnostic de dysphorie de genre, il y a deux alternatives au blocage de la puberté : la méthode d'attente vigilante, dont les effets bénéfiques ont déjà été démontrés par un corpus de données substantiel, et la psychothérapie, qui a pour l'instant été peu étudiée. Aucune de ces options ne semble entraîner le même niveau de risque pour la santé que les aGnRH. Des recherches plus approfondies sur ces deux approches sont donc nécessaires.



## BIBLIOGRAPHIE

- Achille, C. et al. 2020. "Longitudinal impact of gender-affirming endocrine intervention on the mental health and well-being of transgender youths: preliminary results." *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2020, 8. <https://doi.org/10.1186%2Fs13633-020-00078-2>
- Ahmadi-Davis, S., R. Velasco et J.T. Stewart. 2014. "Goserelin-induced depression in a man with prostate cancer." *Psychosomatics* 55, 720-22. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.12.008>
- Aitken, M. et al. 2015. "Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria." *Journal of Sexual Medicine* 12, 756-63. <https://doi.org/10.1111/jsm.12817>
- Akaboshi, S. et K. Takeshita. 2000. "A case of atypical absence seizures induced by leuprolide acetate." *Pediatric Neurology* 23, 266-68. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00181-8](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00181-8)
- Al-Enezi, A., E.O. Kehinde, A.M. Behbehani et Z.A. Sheikh. 2002. "Luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced cataract in a patient with prostate cancer." *Medical Principles and Practice* 16, 161-63. <https://doi.org/10.1159/000098373>
- Alexander, J. et L. Levi. 2013. "Intracranial Hypertension in a Patient Preparing for Gestational Surrogacy With Leuprolide Acetate and Estrogen." *Journal of Neuro-Ophthalmology* 33, 310-11. <https://doi.org/10.1097/wno.0b013e3182906881>
- Almeida, O.P. et al. 2004. "One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men." *Psychoneuroendocrinology* 29, 1071-81. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.11.002>
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amino, N. et al. 2003. "Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues." *Thyroid* 13, 815-18. <https://doi.org/10.1089/105072503768499707>
- Anacker, C. et al. 2021. "Behavioral and neurobiological effects of GnRH agonist treatment in mice—potential implications for puberty suppression in transgender individuals." *Neuropsychopharmacology* 46, 882-90. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-00826-1>
- Arrer, E. et al. 1996. "Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone analogue: effect on lipoprotein[a]." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, 2508-11. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675568>
- Aryan, L. et al. 2020. "The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease." *International Journal of Molecular Sciences* 21, 4314. <https://doi.org/10.3390%2Fijms21124314>
- Atsma, F., M.-L.E.L. Bartelink, D.E. Grobbee et Y.T. van der Schouw. 2006. "Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis." *Menopause* 13, 265-79. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea>
- Ayaz, O. et S.E. Howlett. 2015. "Testosterone modulates cardiac contraction and calcium homeostasis: cellular and molecular mechanisms." *Biology of Sex Differences* 6, 9. <https://doi.org/10.1186%2Fs13293-015-0027-9>
- Baba, Y. et al. 2010. "Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women." *Menopause* 17, 506-10. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c7dd41>
- Bagatell, C.J. et al. 1992. "Physiologic Testosterone Levels in Normal Men Suppress High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels." *Annals of Internal Medicine* 116, 967-73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-12-967>
- Basaria, S. et al. 2002. "Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients." *Clinical Endocrinology* 56, 779-86. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01551.x>
- Beebe-Dimmer, J. et al. 2011. "Androgen Deprivation Therapy and Cataract Incidence Among Elderly Prostate Cancer Patients in the United States." *Annals of Epidemiology* 21, 156-63. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.10.003>
- Bell, D. 2020. "First Do No Harm." *International Journal of Psychoanalysis* 101, 1031-38. <https://doi.org/10.1080/00207578.2020.1810885>
- Bergner, M., M. Rohacek et P. Erne. 2011. "Inflammatory myopathy and severe rhabdomyolysis induced by leuprolide acetate therapy for prostate cancer: a case report." *Journal of Medical Case Reports* 24, 409. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-409>
- Bernal, J. 2007. "Thyroid hormone receptors in brain development and function." *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism* 3, 249-59. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>
- Berruti, A. et al. 2002. "Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy." *Journal of Urology* 167, 2361-67. PMID: 11992038.
- Blakemore, S-J., S., Burnett et R. E. Dahl. 2010. "The role of puberty in the developing adolescent brain." *Human Brain Mapping* 31, 926-33. <https://doi.org/10.1002/hbm.21052>

- Bonjour, J.-P., T. Chevalley, S. Ferrari et R. Rizzoli. 2009. "The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis." *Salud Pública de México* 51 supl. 1, S5-17. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000700004>
- Boot, J.H. 1996. "Pseudotumour cerebri as a side effect of leuprorelin acetate." *Irish Journal of Medical Science* 165, 60. <https://doi.org/10.1007/bf02942809>
- Bove, R. et al. 2014. "Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women." *Neurology* 82, 222-29. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000033>
- Brent, G.A. 2012. "Mechanisms of thyroid hormone action." *Journal of Clinical Investigation* 122, 3035-43. <https://doi.org/10.1172%2FJCI60047>
- Brik, T., L.J.J. Vrouenraets, M.C. de Vries et S.E. Hannema. 2020. "Trajectories of Adolescents Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Gender Dysphoria." *Archives of Sexual Behavior* 49, 2611-18. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01660-8>
- Briken, P., A. Hill et W. Berner. 2003. "Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review." *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 890-97. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0806>
- Burnham, V.L. et J.E. Thornton. 2015. "Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease." *Hormones and Behavior* 76, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.010>
- Bussiere, J.R., T.M. Beer, M.B. Neiss et J.S. Janowsky. 2005. "Androgen deprivation impairs memory in older men." *Behavioral Neuroscience* 119, 1429-37. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.6.1429>
- Calder, A.J., A.D. Lawrence et A.W. Young. 2001. "Neuropsychology of fear and loathing." *Nature Reviews Neuroscience* 2, 352-63. <https://doi.org/10.1038/35072584>
- Carballo, J.J. et al. 2020. "Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents." *European Child & Adolescent Psychiatry* 29, 759-76. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-01270-9>
- Carmichael, P. et al. 2021. "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* 16, e0243894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243894>
- Caufriez, A. 1997. "The pubertal spurt: effects of sex steroids on growth hormone and insulin-like growth factor I." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 71, 215-217. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(96\)02638-3](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(96)02638-3)
- Cauley, J. 2015. "Estrogen and bone health in men and women." *Steroids* 99, 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.010>
- Center for Drug Evaluation and Research. 2017. *Approval Package for Application Number 019010Orig1s038*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/019010Orig1s038.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/019010Orig1s038.pdf)
- Cerwenka, S. et al. 2014. "Sexual behavior of gender-dysphoric individuals before gender-confirming interventions: a European multicenter study." *Journal of Sex and Marital Therapy* 40, 457-71. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2013.772550>
- Chang, J.I.-C. et J. Bucci. 2016. "Unusual side effect from a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, leuprorelin, in the treatment of prostate cancer: a case report." *Journal of Medical Case Reports* 10, 323. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1110-5>
- Chantilis, S.J., C. Barnett-Hamm, W.E. Byrd et B.R. Carr. 1995. "The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on thyroid-stimulating hormone and prolactin secretion in adult premenopausal women." *Fertility and Sterility* 64, 698-702. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57841-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57841-8)
- Chavez, B. et T. Reilly. 2010. "Manic and psychotic symptoms following subcutaneous leuprolide in a male patient with no prior psychiatric history." *Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1696-98. <https://doi.org/10.4088/jcp.10l06190yel>
- Cheng, P.J. et al. 2019. "Fertility concerns of the transgender patient." *Translational Andrology and Urology* 8, 209-18. <https://doi.org/10.21037%2Ftau.2019.05.09>
- Cherrier, M.M., A.L. Rose et C. Higano. 2003. "The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer." *Journal of Urology* 170, 1808-11. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091640.59812.83>
- Chiavaro, V. et al. 2010. "GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology* 163, 55-62. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-1102>
- Cohen-Kettenis, P.T. et S.H.M. van Goozen. 1998. "Pubertal delay as an aid in diagnosis and treatment of a transsexual adolescent." *European Child & Adolescent Psychiatry* 7, 246-48. <https://doi.org/10.1007/s007870050073>
- Coli, S. et al. 2007. "Myocardial infarction complicating the initial phase of an ovarian stimulation protocol." *International Journal of Cardiology* 115, e56-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.166>
- Conn, P.M. et W.F. Crowley, Jr. 1991. "Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Analogues." *New England Journal of Medicine* 324, 93-103. <https://doi.org/10.1056/nejm199101103240205>

- Conus, P. et P.D. McGorry. 2002. "First-episode mania: a neglected priority for early intervention." *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36, 158-72. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.00994.x>
- Corliss, H.L., M. Belzer, C. Forbes et E.C. Wilson. 2007. "An Evaluation of Service Utilization Among Male to Female Transgender Youth: Qualitative Study of a Clinic-Based Sample." *Journal of LGBT Health Research* 3, 49-61. [https://doi.org/10.1300/j463v03n02\\_06](https://doi.org/10.1300/j463v03n02_06)
- Crayton, H., T. Bohlmann, R. Sufit et F.M. Graziano. 1991. "Drug induced polymyositis secondary to leuprolide acetate (Lupron) therapy for prostate carcinoma." *Clinical and Experimental Rheumatology* 9, 525-28. PMID: 1954704.
- Dangle, P., V. Palit, S.K. Sundaram et P. Weston. 2007. "Noninfective Cutaneous Granuloma with Leuprorelin Acetate—Reality or Myth." *Urology* 69, 778.e5-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.013>
- de Leciñana, M.A. et al. 2007. "Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure." *Neurology* 68, 33-38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250238.69938.f5>
- de Vries, A.L.C. et al. 2014. "Young Adult Psychological Outcome After Puberty Suppression and Gender Reassignment." *Pediatrics* 134, 696-704. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2958>
- de Vries, A.L.C., T.D. Steensma, T.A.H. Doreleijers et P.T. Cohen-Kettenis. 2011. "Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study." *Journal of Sexual Medicine* 8, 2276-83. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01943.x>
- de Zambotti, M., A. Goldstone, I.M. Colrain et F.C. Baker. 2018. "Insomnia disorder in adolescence: diagnosis, impact, and treatment." *Sleep Medicine Reviews* 39, 12-24. <https://doi.org/10.1016%2Fj.smrv.2017.06.009>
- Decensi, A.U. et al. 1989. "Evidence for testicular impairment after long-term treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in elderly men." *Journal of Urology* 142, 1235-38. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39042-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39042-0)
- DeLay, D., C.L. Martin, R.E. Cook et L.D. Hanish. 2018. "The Influence of Peers During Adolescence: Does Homophobic Name Calling by Peers Change Gender Identity?" *Journal of Youth and Adolescence* 47, 636-49. <https://doi.org/10.1007/s10964-017-0749-6>
- Denham, J.W. et al. 2014. "Impact of androgen suppression and zoledronic acid on bone mineral density and fractures in the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy (RADAR) randomized controlled trial for locally advanced prostate cancer." *BJU International* 114, 344-53. <https://doi.org/10.1111/bju.12497>
- Dockery, F. et al. 2003. "Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia." *Clinical Science* 104, 195-201. <https://doi.org/10.1042/cs20020209>
- Drummond, K.D., S.J. Bradley, M. Peterson-Badali et K.J. Zucker. 2008. "A follow-up study of girls with gender identity disorder." *Developmental Psychology* 44, 34-45. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.1.34>
- Du, Y.-J. et al. 2019. "Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 234, 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.025>
- Ebong, I.E. et al. 2014. "Age at Menopause and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Menopause* 21, 585-91. <https://doi.org/10.1097%2FGME.0000000000000138>
- Ek, M. et al. 2015. "Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study." *BMC Women's Health* 15, 59. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0213-2>
- Eri, L.M., P. Urdal et A.G. Bechensteen. 1995. "Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia." *Journal of Urology* 154, 100-04. PMID: 7539852.
- Evans, M. 2022. "If only I were a boy ...': Psychotherapeutic Explorations of Transgender in Children and Adolescents." *British Journal of Psychotherapy* 38, 269-85. <https://doi.org/10.1111/bjp.12733>
- Evans, N.P. et al. 2012. "Development of psychophysiological motoric reactivity is influenced by peripubertal pharmacological inhibition of gonadotropin releasing hormone action--results of an ovine model." *Psychoneuroendocrinology* 37, 1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.020>
- Everest, E. et al. 2015. "Postinjection Muscle Fibrosis from Lupron." *Case Reports in Pediatrics* 2015, 938264. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F938264>
- Famili, P., J.A. Cauley et S.L. Greenspan. 2007. "The effect of androgen deprivation therapy on periodontal disease in men with prostate cancer." *Journal of Urology* 177, 921-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.067>
- Faubion, S.S., C.L. Kuhle, L.T. Shuster et W.A. Rocca. 2015. "Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management." *Climacteric* 18, 483-91. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
- Federici, T.J. 2007. "Leuprolide acetate and central retinal vein occlusion." *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 38, 497-99. <https://doi.org/10.3928/15428877-20071101-09>

- Feuillan, P.P. et al. 1999. "Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 44-49. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5409>
- Finlayson, C. et al. 2016. "Proceedings of the Working Group Session on Fertility Preservation for Individuals with Gender and Sex Diversity." *Transgender Health* 1, 99-107. <https://doi.org/10.1089/trgh.2016.0008>
- Fisher, P.M. et al. 2017. "Pharmacologically Induced Sex Hormone Fluctuation Effects on Resting-State Functional Connectivity in a Risk Model for Depression: A Randomized Trial." *Neuropsychopharmacology* 42, 446-53. <https://doi.org/10.1038%2Fnp.2016.208>
- Food and Drug Administration. 2017. "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION." Published by the Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020263s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020263s042lbl.pdf)
- Frokjaer, V.B. 2020. "Pharmacological sex hormone manipulation as a risk model for depression." *Journal of Neuroscience Research* 98, 1283-92. <https://doi.org/10.1002%2Fjnr.24632>
- Frokjaer, V.B. et al. 2015. "Role of Serotonin Transporter Changes in Depressive Responses to Sex-Steroid Hormone Manipulation: A Positron Emission Tomography Study." *Biological Psychiatry* 78, 534-43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.015>
- Fujiki, F., Y. Tsuboi et T. Yamada. 2007. "Ischemic stroke associated with LH-RH analogue (leuprorelin) administration in a young woman." *Rinsho Shinkeigaku* 47, 234-36. PMID: 17585607.
- Fukui, S. et al. 2015. "Investigation of incidence and risk factors of subcutaneous granulomas induced by injection of leuprorelin acetate." *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica* 61, 55-59. PMID: 25812594.
- Gabbi, C. et al. 2008. "Nonalcoholic fatty liver disease induced by leuprorelin acetate." *Journal of Clinical Gastroenterology* 42, 107-10. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225583.32588.5e>
- Gallagher, J.C. 2007. "Effect of early menopause on bone mineral density and fractures." *Menopause* 14, 567-71. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31804c793d>
- Gallagher, J.S. et al. 2018. "Long-Term Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Add-Back in Adolescent Endometriosis." *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 31, 376-81. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jpag.2018.03.004>
- Gatti, J., A. Brinker et M. Avigan. 2013. "Spontaneous reports of seizure in association with leuprolide (Lupron depot), goserelin (Zoladex implant), and nafarelin (Synarel nasal spray)." *Obstetrics and Gynecology* 121, 1107. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31828c9cb3>
- Geier, M.R. et D.A. Geier. 2006. *Methods for screening, studying, and treating disorders with a component of mercurial toxicity* (U.S. Patent Application 20060058271). U.S. Patent & Trademark Office. <https://rb.gy/npvqrg>
- Geier, M.R. et D.A. Geier. 2007. *Methods of treating autism and autism spectrum disorders* (U.S. Patent Application 20070254314). U.S. Patent & Trademark Office. <https://rb.gy/5wym6l>
- Geier, M.R. et D.A. Geier. 2011. *Methods of treating autism and autism spectrum disorders* (U.S. Patent Application 20120129773). U.S. Patent & Trademark Office. <https://rb.gy/zikca3>
- Gershon, M.D. 1999. "The enteric nervous system: a second brain." *Hospital Practice* 34, 31-42. <https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153>
- Ghelani, R. et al. 2020. "Sudden sex hormone withdrawal and the effects on body composition in late pubertal adolescents with gender dysphoria." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 33, 107-12. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0045>
- Giberti, C. et al. 1988. "Hormonal pattern and testicular histology in patients with prostatic cancer after long-term treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist analogue." *European Urology* 15, 125-27. <https://doi.org/10.1159/000473411>
- Gogakos, A.I., J.H.D. Bassett et G.R. Williams. 2010. "Thyroid and bone." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 503, 129-36. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.021>
- Green, H.J. et al. 2002. "Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial." *BJU International* 90, 427-32. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02917.x>
- Greenspan, S.L. et al. 2005. "Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6410-17. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183>
- Guarda, F.J. et al. 2021. "GnRH agonist-associated pituitary apoplexy: a case series and review of the literature." *Pituitary* 24, 681-89. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01143-6>
- Gül, U. et al. 2016. "Pseudotumour Cerebri Presentation in a Child Under the Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment." *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 8, 365-67. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2212>
- Hagen, C.P., K. Sørensen, R.A. Anderson et A. Juul. 2012. "Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist." *Fertility and Sterility* 98, 1326-30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1118>

- Haliloglu, A., S. Baltaci et O. Yaman. 2007. "Penile length changes in men treated with androgen suppression plus radiation therapy for local or locally advanced prostate cancer." *Journal of Urology* 177, 128-30. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.113>
- Hamilton, E.J. et al. 2010. "Structural Decay of Bone Microarchitecture in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95, E456-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0902>
- Hammar, O. et al. 2012. "Depletion of enteric gonadotropin-releasing hormone is found in a few patients suffering from severe gastrointestinal dysmotility." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 47, 1165-73. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.706826>
- Hammar, O. et al. 2013. "Autoantibodies and gastrointestinal symptoms in infertile women in relation to in vitro fertilization." *BMC Pregnancy and Childbirth* 13, 201. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-201>
- Han, E.J. et al. 2013. "Thyroid dysfunction associated with administration of the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist." *Endocrinology and Metabolism* 28, 221-25. <https://doi.org/10.3803/enm.2013.28.3.221>
- Hanson, B. et al. 2017. "Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 34, 167-77. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8>
- Hart, R. 2008. "PCOS and infertility." *Panminerva Medica* 50, 305-14. PMID: 19078871.
- Hayes, P. 2017. "Commentary: Cognitive, Emotional, and Psychosocial Functioning of Girls Treated with Pharmacological Puberty Blockage for Idiopathic Central Precocious Puberty." *Frontiers in Psychology* 8, 44. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00044>
- Hazell, L. et S.A.W. Shakir. 2006. "Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review." *Drug Safety* 29, 385-96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
- Hembree, W.C. et al. 2017. "Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102, 3869-3903. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>
- Henningsson, S. et al. 2015. "Role of emotional processing in depressive responses to sex-hormone manipulation: a pharmacological fMRI study." *Translational Psychiatry* 5, e688. <https://doi.org/10.1038/2Ftp.2015.184>
- Hernandez, C.J., G.S. Beaupré et D.R. Carter. "A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis." *Osteoporosis International* 14, 843-47. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1454-8>
- Hielscher, E. et al. 2019. "Association between psychotic experiences and non-accidental self-injury: results from a nationally representative survey of adolescents." *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 54, 321-330. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1629-4>
- Hirsch, H.J. et al. 2005. "The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty." *Pediatrics* 116, e798-802. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0538>
- Hough, D. et al. 2017a. "Spatial memory is impaired by peripubertal GnRH agonist treatment and testosterone replacement in sheep." *Psychoneuroendocrinology* 75, 173-82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.016>
- Hough, D. et al. 2017b. "A reduction in long-term spatial memory persists after discontinuation of peripubertal GnRH agonist treatment in sheep." *Psychoneuroendocrinology* 77, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.029>
- Hough, D. et al. 2019. "Peripubertal GnRH and testosterone co-treatment leads to increased familiarity preferences in male sheep." *Psychoneuroendocrinology* 108, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.06.008>
- Houts, F.W., I. Taller, D.E. Tucker et F.S. Berlin. 2011. "Androgen deprivation treatment of sexual behavior." *Advances in Psychosomatic Medicine* 31, 149-63. <https://doi.org/10.1159/000330196>
- Hsu, C.C., Y.S. Lin, S.T. Wang et K.E. Huang. 1997. "Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist." *Obstetrics and Gynecology* 89, 993-98. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00145-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00145-2)
- Huang, T.-Y. et al. 2013. "Pituitary apoplexy induced by Gonadotropin-releasing hormone agonists for treating prostate cancer-report of first Asian case." *World Journal of Surgical Oncology* 11, 254. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-254>
- Huang, W.-K. et al. 2020. "Type of Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia Among Patients With Prostate Cancer in Taiwan." *JAMA Network Open* 3, e2015189. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15189>
- Iati, M. 2019. "State lawmakers voted to force 'chemical castration' on sex offenders. Medical experts urge caution." *The Washington Post*. <https://www.washingtonpost.com/health/2019/06/05/lawmakers-voted-force-chemical-castration-sex-offenders-medical-experts-urge-caution/>
- Ilovayskaya, I., V. Zektser et L. Lazebnik. 2017. "Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause." *Climacteric* 20, 356-61. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315086>
- Inman, M. et al. 2013. "Occurrence of slipped capital femoral epiphysis in children undergoing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for the treatment of central precocious puberty." *Hormone Research in Paediatrics* 80, 64-68. <https://doi.org/10.1159/000351028>

- James, S.E. et al. 2016. *The Report of the 2015 U.S. Transgender Survey*. Washington, DC: National Center for Transgender Equality. <https://rb.gy/lxmph>
- Jay, N. et al. 1992. "Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75, 890-94. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517382>
- Jenkins, V.A., D.J. Bloomfield, V.M. Shilling et T.L. Edginton. 2005. "Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study." *BJU International* 96, 48-53. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05565.x>
- Jespersen, C.G., M. Nørgaard et M. Borre. 2014. "Androgen-deprivation Therapy in Treatment of Prostate Cancer and Risk of Myocardial Infarction and Stroke: A Nationwide Danish Population-based Cohort Study." *European Urology* 65, 704-09. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.002>
- Joffe, H. et al. 2013. "A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep." *Sleep* 36, 1977-85. <https://doi.org/10.5665/sleep.3244>
- Johnson, S.R. et al. 2012. "Sterile abscess formation associated with depot leuprolerin acetate therapy for central precocious puberty." *Journal of Paediatrics and Child Health* 48, E136-39. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02083.x>
- Joseph, T., J. Ting et G. Butler. 2019. "The effect of GnRHa treatment on bone density in young adolescents with gender dysphoria: findings from a large national cohort." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 32, 1077-81. <https://doi.org/10.1530/endoabs.58.OC8.2>
- Kalantaridou, S.N. et al. 2004. "Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, 3907-13. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0015>
- Kannel, W.B., M.C. Hjortland, P.M. McNamara et T. Gordon. "Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study." *Annals of Internal Medicine* 85, 447-52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
- Karolinska Universitetssjukhuset. 2021. "Guideline Regarding Hormonal Treatment of Minors with Gender Dysphoria at Tema Barn - Astrid Lindgren Children's Hospital (ALB)." Translated by SEGM. <https://rb.gy/zdcm1a>
- Kasayama, S., S. Miyake et Y. Samejima. 2000. "Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuprolide acetate." *Endocrine Journal* 47, 783-85. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.783>
- Kaya, A., A. Cayir, M.I. Turan et B. Ozkan. 2015. "An Examination of the Effects of Leuprolide Acetate Used in the Treatment of Central Precocious Puberty on Bone Mineral Density and 25-Hydroxy Vitamin D." *West Indian Medical Journal* 64, 104-07. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.346>
- Keating, N.L., A.J. O'Malley et M.R. Smith. 2006. "Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 24, 4448-56. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.2497>
- Keating, N.L., A.J. O'Malley, S.J. Freedland et M.R. Smith. 2013. "Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer?" *European Urology* 64, 159-66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.035>
- Khosla, S. et D.G. Monroe. 2018. "Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 8, a031211. <https://doi.org/10.1101%2Fcsheperspect.a031211>
- Khosla, S., M.J. Oursler et D.G. Monroe. 2012. "Estrogen and the Skeleton." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 23, 576-81. <https://doi.org/10.1016%2Fj.tem.2012.03.008>
- Kintzel, P.E., S.L. Chase, L.M. Schultz et T.J. O'Rourke. 2008. "Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer." *Pharmacotherapy* 28, 1511-22. <https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1511>
- Kiratli, B.J., S. Srinivas, I. Perakash et M.K. Terris. 2001. "Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer." *Urology* 57, 127-32. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00895-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00895-5)
- Klink, D. et al. 2015. "Bone Mass in Young Adulthood Following Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment and Cross-Sex Hormone Treatment in Adolescents With Gender Dysphoria." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, 270-275. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2439>
- Knebel, B., D. Müller-Wieland et J. Kotzka. 2020. "Lipodystrophies—Disorders of the Fatty Tissue." *International Journal of Molecular Sciences* 21, 8778. <https://doi.org/10.3390/ijms21228778>
- Korte, A. et al. 2008. "Gender Identity Disorders in Childhood and Adolescence." *Deutsches Ärzteblatt International* 105, 834-41. <https://doi.org/10.3238%2Ffarztebl.2008.0834>
- Krstevska-Konstantinova, M., A. Jancevska et Z. Gucev. 2010. "Autoimmune thyroiditis and diabetes mellitus type 1 after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: evolution or coincidence?" *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 23, 403-06. <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.063>

- Kumar, P. et A. Sharma. 2014. "Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations." *Journal of Reproductive Human Sciences* 7, 170-74. <https://doi.org/10.4103%2F0974-1208.142476>
- Lage, M.J., B.L. Barber et R.A. Markus. 2007. "Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer." *Urology* 70, 1104-08. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.012>
- Lee, J.Y. et al. 2020. "Low Bone Mineral Density in Early Pubertal Transgender/Gender Diverse Youth: Findings From the Trans Youth Care Study." *Journal of the Endocrine Society* 4, bvaa065. <https://doi.org/10.1210%2Fjendso%2Fbvaa065>
- Lee, P.A. et al. 2014. "36-Month Treatment Experience of Two Doses of Leuprolide Acetate 3-Month Depot for Children With Central Precocious Puberty." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99, 3153-59. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4471>
- Lemay, A. et al. 1988. "Prevention of follicular maturation in endometriosis by subcutaneous infusion of luteinizing hormone-releasing hormone agonist started in the luteal phase." *Fertility and Sterility* 49, 410-17. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59764-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59764-7)
- Letassy, N.A., D.F. Thompson, M.L. Britton et R.R. Suda, Sr. 1990. "Nafarelin acetate: a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of endometriosis." *DICP* 24, 1204-09. <https://doi.org/10.1177/106002809002401212>
- Levine, G.N. et al. 2010. "Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk." *Circulation* 121, 833-40. <https://doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.109.192695>
- Levine, S.B., E. Abbruzzese et J.W. Mason. 2022. "Reconsidering Informed Consent for Trans-Identified Children, Adolescents, and Young Adults." *Journal of Sex & Marital Therapy* 2022, 1-22. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2022.2046221>
- Li, G., K.T. Kung et M. Hines. 2017. "Childhood gender-typed behavior and adolescent sexual orientation: A longitudinal population-based study." *Developmental Psychology* 53, 764-77. <https://doi.org/10.1037/dev0000281>
- Lisabeth, L.D. et al. 2009. "Age at Natural Menopause and Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Heart Study." *Stroke* 40, 1044-49. <https://doi.org/10.1161%2FSTROKEAHA.108.542993>
- Littman, L. 2018. "Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria." *PLoS One* 13, e0202330. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0202330>
- Littman, L. 2019. "Correction: Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria." *PLoS One* 14, e0214157. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0214157>
- Macoveanu, J. et al. 2016. "Sex-Steroid Hormone Manipulation Reduces Brain Response to Reward." *Neuropsychopharmacology* 41, 1057-65. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.236>
- Mahfouda, S. et al. 2017. "Puberty suppression in transgender children and adolescents." *The Lancet* 5, 816-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30099-2)
- Marino, M. et al. 2014. "Central Hypogonadotropic Hypogonadism: Genetic Complexity of a Complex Disease." *International Journal of Endocrinology* 2014, 649154. <https://doi.org/10.1155%2F2014%2F649154>
- Marks, I, R. Green et D. Mataix-Cols. 2000. "Adult gender identity disorder can remit." *Comprehensive Psychiatry* 41, 273-75. <https://doi.org/10.1053/comp.2000.7424>
- Martin, G. et al. 2015. "Psychotic experiences and psychological distress predict contemporaneous and future non-suicidal self-injury and suicide attempts in a sample of Australian school-based adolescents." *Psychological Medicine* 45, 429-37. <https://doi.org/10.1017/s0033291714001615>
- Marumo, K., S. Baba et M. Murai. 1999. "Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy." *International Journal of Urology* 6, 19-23. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.1999.06128.x>
- Maryland State Board of Physicians. 2011. *Order for Summary Suspension of License to Practice Medicine* (Case No. 2007-0083, 2008-0454 & 2009-0308). <https://www.mbp.state.md.us/bpqapp/Orders/D2425004.271.PDF>
- Massart, F., J.C., Harrell, G. Federico et G. Saggese. 2007. "Thyroid outcome during long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatments for idiopathic precocious puberty." *Journal of Adolescent Health* 40, 252-57. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.09.024>
- Massoud, W. et al. 2006(a). "Discovery of a pituitary adenoma following treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in a patient with prostate cancer." *International Journal of Urology* 13, 87-88. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01237.x>
- Massoud, W. et al. 2006(b). "Discovery of a pituitary adenoma following a gonadotropin-releasing hormone agonist in a patient with prostate cancer." *International Journal of Urology* 13, 303-04. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01278.x>
- Mathias, J.R. et al. 1994. "Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease." *Digestive Diseases and Sciences* 39, 1155-62. <https://doi.org/10.1007/bf02093778>

- Mathias, J.R. et al. 1998. "Effect of Leuprolide Acetate in Treatment of Abdominal Pain and Nausea in Premenopausal Women with Functional Bowel Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study." *Digestive Diseases and Sciences* 43, 1347-55. <https://doi.org/10.1023/a:1018888631286>
- Mathias, J.R., M.H. Clench, P.H. Roberts et V.G. Reeves-Darby. 1994. "Effect of leuprolide acetate in patients with functional bowel disease." *Digestive Diseases and Sciences* 39, 1163-70. <https://doi.org/10.1007/bf02093778>
- Matkovic, V. et al. 1994. "Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model." *Journal of Clinical Investigation* 93, 799-808. <https://doi.org/10.1172%2FJCI117034>
- Matsui, S. et al. 2012. "Changes in insulin sensitivity during GnRH agonist treatment in premenopausal women with leiomyoma." *Clinica Chimica Acta* 413, 960-65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.040>
- McCoy, M.J. 1994. "Angina and myocardial infarction with use of leuprolide acetate." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171, 275-76. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90486-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90486-3)
- Mejia-Otero, J.D., P. White et X. Lopez. 2021. "Effectiveness of Puberty Suppression with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in Transgender Youth." *Transgender Health* 6, 31-35. <https://doi.org/10.1089%2Ftrgh.2020.0007>
- Memon, M.A., B. Aleem, H.A. Memon et K.Y. Lee. 2022. "Assessing salivary matrix metalloproteinase-8 in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy." *Clinical and Experimental Dental Research*. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/cre2.624>
- Mesia, A.F. et al. 1997. "Immunohistochemistry of vascular changes in leuprolide acetate-treated leiomyomas." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176, 1026-29. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70397-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70397-1)
- Miao, J., Q. Yan, L. Wang et X. Wang. 2018. "Three cases of transient hyperthyroidism after triptorelin treatment - case report and literature review." *Gynecological Endocrinology* 34, 734-35. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1445710>
- Miller, B.S. et A.R. Shukla. 2010. "Sterile abscess formation in response to two separate branded long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists." *Clinical Therapeutics* 32, 1749-51. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.09.009>
- Minagawa, K. et H. Sueoka. 1999. "Seizure exacerbation by the use of leuprorelin acetate for treatment of central precocious puberty in a female patient with symptomatic localization-related epilepsy." *No To Hattatsu* 31, 466-68. PMID: 10576781.
- Morote, J. et al. 2003. "Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment." *European Urology* 44, 661-65. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00379-8)
- Morote, J. et al. 2007. "Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer." *Urology* 69, 500-504. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002>
- Mul, D. et al. 2001. "Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children." *Acta Paediatrica* 90, 965-71. <https://doi.org/10.1080/080352501316978011>
- Naderi, F., Z. Soheilirad et Z. Haghshenas. 2019. "The Influence of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on Thyroid Function Tests in Children with Central Idiopathic Precocious Puberty." *Medical Archives* 73, 101-03. <https://doi.org/10.5455%2Fmedarh.2019.73.101-103>
- National Academy of Medicine. 2022. "Press Release: Medical Care of Children and Adolescents with Transgender Identity." Translated by SEGM. <https://rb.gy/h1t4c2>
- National Institute for Health and Care Excellence. 2020. *Evidence review: Gonadotrophin releasing hormone analogues for children and adolescents with gender dysphoria*. <https://rb.gy/9lcea4>
- Navabi, B., K. Tang, K. Khatchadourian et M.L. Lawson. 2021. "Pubertal Suppression, Bone Mass, and Body Composition in Youth With Gender Dysphoria." *Pediatrics* 148, e2020039339. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-039339>
- Nead, K.T. et al. 2017. "Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia." *JAMA Oncology* 30, 49-55. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3662>
- Negenborn, V.L. et al. 2017. "Lethal necrotizing cellulitis caused by ESBL-producing E. coli after laparoscopic intestinal vaginoplasty." *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 30, E19-E21. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.09.005>
- Nelson, C.J., J.S. Lee, M.C. Gamboa et A.J. Roth. 2008. "Cognitive Effects of Hormone Therapy in Men With Prostate Cancer." *Cancer* 113, 1097-1106. <https://doi.org/10.1002%2Fncr.23658>
- Nguyen, C., D.R. Lairson, M.D. Swartz et X.L. Du. 2018. "Risks of Major Long-Term Side Effects Associated with Androgen-Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer." *Pharmacotherapy* 38, 999-1009. <https://doi.org/10.1002/phar.2168>
- Nied, J. 2020. "Jazz Jennings's Doctors Revealed Her Gender Confirmation Complications Were 'Severe.'" *Women's Health*. <https://www.womenshealthmag.com/health/a30631270/jazz-jennings-surgery-complications/>
- Nokoff, N.J. et al. 2021. "Body Composition and Markers of Cardiometabolic Health in Transgender Youth on Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists." *Transgender Health* 6, 111-19. <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0029>



- Nuruddin, S. et al. 2013. "Effects of peripubertal gonadotropin-releasing hormone agonist on brain development in sheep-- a magnetic resonance imaging study." *Psychoneuroendocrinology* 38, 1994-2002. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.009>
- Ohlsson, B. 2017. "Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Role in the Enteric Nervous System." *Frontiers in Endocrinology* 8, 110. <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2017.00110>
- Ohlsson, B. et al. 2007. "Chronic intestinal pseudo-obstruction due to buserelin-induced formation of anti-GnRH antibodies." *Gastroenterology* 132, 45-51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.036>
- Oida, T. et al. 2005. "Surgical management of inflammatory granuloma which developed following subcutaneous injection of leuporelin acetate: a case report." *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica*. PMID: 16119817.
- Olson, J. et al. 2015. "Baseline Physiologic and Psychosocial Characteristics of Transgender Youth Seeking Care for Gender Dysphoria." *Journal of Adolescent Health* 57, 374-80. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.027>
- Olson-Kennedy, J. et al. 2019. "Impact of Early Medical Treatment for Transgender Youth: Protocol for the Longitudinal, Observational Trans Youth Care Study." *JMIR Research Protocols* 8, e14434. <https://doi.org/10.2196%2F14434>
- Olson-Kennedy, J. et al. 2021. "Histrelin Implants for Suppression of Puberty in Youth with Gender Dysphoria: A Comparison of 50 mcg/Day (Vantas) and 65 mcg/Day (SupprelinLA)." *Transgender Health* 6, 36-42. <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0055>
- Omar, A.A., G. Nyaga et L.N.W. Mungai. 2020. "Pseudotumor cerebri in patient on leuprolide acetate for central precocious puberty." *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2020, 22. <https://doi.org/10.1186/s13633-020-00092-4>
- Oppenheimer, J.H. et H.L. Schwartz. 1997. "Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development." *Endocrine Reviews* 18, 462-75. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.4.0309>
- Orleans, R.J. 2012. "Clinical Review: Leuprolide acetate for depot suspension and norethindrone acetate tablets co-packaged kits." Published by the Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203696Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203696Orig1s000MedR.pdf)
- Ouchi, T., T. Koyama, N. Miyata et M. Sugiura. 2006. "Granuloma caused by subcutaneous injection of leuporelin acetate product: case report and histopathological findings." *Journal of Dermatology* 33, 719-21. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00167.x>
- Palomba, S. et al. 2005. "Leuprolide acetate treatment with and without coadministration of tibolone in premenopausal women with menstrual cycle-related irritable bowel syndrome." *Fertility and Sterility* 83, 1012-20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.007>
- Palveluvalikoima. 2020. "Summary of a recommendation by COHERE Finland: Medical treatment methods for dysphoria associated with variations in gender identity in minors – recommendation." <https://rb.gy/skyow1>
- Pang, K.C. et al. 2020. "Long-term Puberty Suppression for a Nonbinary Teenager." *Pediatrics* 145, e20191606. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1606>
- Parekh, A. et al. 2013. "Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone." *Urology* 81, 130-34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.068>
- Park, K.K., S.H. Lee et B.H. Chung. 2011. "The effects of long-term androgen deprivation therapy on penile length in patients with prostate cancer: a single-center, prospective, open-label, observational study." *Journal of Sexual Medicine* 8, 3214-19. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02364.x>
- Patterson, T. 2017. "Unconscious homophobia and the rise of the transgender movement." *Psychodynamic Practice* 24, 56-59. <https://doi.org/10.1080/14753634.2017.1400740>
- Perez, I.E., M.A. Menegus et C.C. Taub. 2015. "Myocardial Infarction in a Premenopausal Woman on Leuprolide Therapy." *Case Reports in Medicine* 2015, 390642. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F390642>
- Phung, T.K.T. et al. 2010. "Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30, 43-50. <https://doi.org/10.1159/000314681>
- Pierce, S.J., M.R. Gazvani et R.G. Farquharson. 2000. "Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up." *Fertility and Sterility* 74, 964-68. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01537-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01537-5)
- Preston, D.M. et al. 2002. "Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 5, 304-10. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500599>
- Rafjer, J., R.S. Swerdloff et D.M. Heber. 1984. "Testicular histology following chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment." *Fertility and Sterility* 42, 765-71. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48205-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48205-1)
- Rahman, I., A. Åkesson et A. Wolk. 2015. "Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure." *Menopause* 22, 12-16. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000261>

- Raivio, T. et P.J. Miettinen. 2019. "Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates." *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, 101316. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>
- Reisner, S.L. et al. 2015. "Mental Health of Transgender Youth in Care at an Adolescent Urban Community Health Center: A Matched Retrospective Cohort Study." *Journal of Adolescent Health* 56, 274-79. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.264>
- Rhee, H. et al. 2014. "Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management." *BJU International* 115 suppl. 5, 3-13. <https://doi.org/10.1111/bju.12964>
- Riggs, B.L., S. Khosla et L.J. Melton III. 2002. "Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton." *Endocrine Reviews* 23, 279-302. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465>
- Robinson, D. et al. 2019. "Androgen deprivation therapy for prostate cancer and risk of dementia." *BJU International* 124, 87-92. <https://doi.org/10.1111/bju.14666>
- Rocca, W.A. et al. 2007. "Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause." *Neurology* 69, 1074-83. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>
- Rocca, W.A. et al. 2012. "Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke." *Menopause* 19, 272-77. <https://doi.org/10.1097%2Fgme.0b013e31822a9937>
- Roland, E. et al. 1988. "Sustained impairment of pituitary and testicular function in prostatic cancer patients treated with a depot form of a GnRH agonist." *Hormone Research* 30, 22-25. <https://doi.org/10.1159/000181020>
- Rustin, M. 2018. "Clinical commentary by Margaret Rustin, child and adolescent psychotherapist." *Journal of Child Psychotherapy* 44, 132-35. <https://doi.org/10.1080/0075417X.2018.1427773>
- Saigal, C.S. et al. 2007. "Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer." *Cancer* 110, 1493-1500. <https://doi.org/10.1002/cncr.22933>
- Sakamoto, R. et al. 2006. "Granulomas induced by subcutaneous injection of leuporelin acetate." *Journal of Dermatology* 33, 43-45. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00008.x>
- Salas-Humara, C., G.M. Sequeria, W. Rossi et C.P. Dhar. 2021. "Gender affirming medical care of transgender youth." *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 49, 100683. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cppeds.2019.100683>
- Salminen, E.K. et al. 2004. "Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients." *Clinical Cancer Research* 10, 7575-82. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0750>
- Salminen, E.K. et al. 2005. "Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate carcinoma." *Cancer* 103, 1381-87. <https://doi.org/10.1002/cncr.20962>
- Santoro, N., C.N. Epperson et S.B. Mathews. 2015. "Menopausal Symptoms and Their Management." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 44, 497-515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Sasaki, T. et al. 2010. "Myocardial infarction in a premenopausal woman with a decreased serum estrogen level due to leuporelin acetate." *Journal of Cardiology Cases* 1, E171-75. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2009.12.009>
- Sato, M. et al. 2016. "Vaginal Stenosis After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of Lower Genital Tract Disease* 20, e11-13. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000175>
- Schaffenburg, C.A. 1985. "Medical Officer's Review of Original New Drug Application." Published by the Food and Drug Administration under FOIA. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/pre96/019010Orig1s000rev.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/019010Orig1s000rev.pdf)
- Schagen, S.E.E., P.T. Cohen-Kettenis, H.A. Delemarre-van de Waal et S.E. Hannema. 2016. "Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents." *Journal of Sexual Medicine* 13, 1125-32. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.05.004>
- Schneider, M.A. et al. 2017. "Brain Maturation, Cognition and Voice Pattern in a Gender Dysphoria Case under Pubertal Suppression." *Frontiers in Human Neuroscience* 11, 528. <https://doi.org/10.3389%2Ffnhum.2017.00528>
- Schneider, S., C.M. Wright et R.O. Heuckeroth. 2019. "Unexpected Roles for the Second Brain: Enteric Nervous System as Master Regulator of Bowel Function." *Annual Review of Physiology* 81, 235-59. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121515>
- Scott, E.L., Q. Zhang, R.K., Valamudi et D.W. Brann. 2014. "Premature Menopause and Risk of Neurological Disease: Basic Mechanisms and Clinical Implications." *Molecular and Cellular Endocrinology* 389, 2-6. <https://doi.org/10.1016%2Fj.mce.2014.01.013>
- Seeman, M.V. 2015. "Transient psychosis in women on clomiphene, bromocriptine, domperidone and related endocrine drugs." *Gynecological Endocrinology* 31, 751-54. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1060957>
- Segawa, N. et al. 2007. "Skin reaction induced by subcutaneous injection of LH-RH analogue." *Hinyokika Kyo* 53, 695-98. PMID: 18018584.

- Segev-Becker, A. et al. 2020. "Children and Adolescents with Gender Dysphoria in Israel: Increasing Referral and Fertility Preservation Rates." *Endocrine Practice* 26, 423-28. <https://doi.org/10.4158/ep-2019-0418>
- Shahinian, V.B., Y.-F. Kuo, J.L. Freeman et J.S. Goodwin. 2005. "Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer." *New England Journal of Medicine* 352, 154-64. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041943>
- Sharma, S.P. et F. Muggia. 2013. "Supraventricular tachycardia and urticaria complicating leuprolide-induced ovarian suppression in a young woman with breast cancer: a case report." *Ecancermedicalscience* 7, 335. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.335>
- Shim, M. et al. 2020. "Risk of dementia and Parkinson's disease in patients treated with androgen deprivation therapy using gonadotropin-releasing hormone agonist for prostate cancer: A nationwide population-based cohort study." *PLoS One* 15, e0244660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244660>
- Shiota, M., N. Tokuda, T. Kanou et H. Yamasaki. 2007. "Injection-site granulomas due to the administration of leuprorelin acetate for the treatment of prostatic cancer." *Fukoka Igaku Zasshi* 98, 301-04. PMID: 17710895.
- Shore, N.D. et al. 2019. "A New Sustained-release, 3-Month Leuprolide Acetate Formulation Achieves and Maintains Castrate Concentrations of Testosterone in Patients With Prostate Cancer." *Clinical Therapeutics* 41, 412-25. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.01.004>
- Shtasel, T.F. 1979. "Behavioral treatment of transsexualism: A case report." *Journal of Sex & Marital Therapy* 5, 362-67. <https://doi.org/10.1080/00926237908407080>
- Shuster, L.T. et al. 2010. "Premature menopause or early menopause: long-term health consequences." *Maturitas* 65, 161-66. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.003>
- Silveira, L.F.G. et A.C. Latronico. 2013. "Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, 1781-88. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3550>
- Singh, D., S.J. Bradley et K.J. Zucker. 2021. "A Follow-Up Study of Boys With Gender Identity Disorder." *Frontiers in Psychiatry* 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.632784>
- Singh, D. 2012. *A Follow-Up Study of Boys with Gender Identity Disorder*. Doctoral dissertation: University of Toronto. [https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/34926/1/Singh\\_Devita\\_201211\\_PhD\\_Thesis.pdf](https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/34926/1/Singh_Devita_201211_PhD_Thesis.pdf)
- Smith, J.A., Jr. et R.L. Urry. 1985. "Testicular histology after prolonged treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue." *Journal of Urology* 133, 612-14. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)49110-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)49110-5)
- Smith, J.C. et al. 2001. "The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 4261-67. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7851>
- Smith, M.A. et al. 2018. "Putative Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Dementia: An Application of Medicare Hospitalization Claims Data." *Journal of Alzheimer's Disease* 63, 1269-77. <https://doi.org/10.3233/jad-170847>
- Smith, M.R. et al. 2002. "Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 599-603. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8299>
- Smith, M.R. et al. 2005. "Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 23, 7897-903. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.6908>
- Smith, M.R. et al. 2006. "Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer." *Journal of Urology* 175, 136-39. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00033-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00033-9)
- Smith, M.R., H. Lee et D.M. Nathan. 2006. "Insulin Sensitivity during Combined Androgen Blockade for Prostate Cancer." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, 1305-08. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2507>
- Smith, M.R. 2004. "Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer." *Urology* 63, 742-45. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.10.063>
- Soni, M. et E. Hogervorst. 2014. "Premature ovarian insufficiency and neurological function." *Minerva Endocrinologica* 39, 189-99. PMID: 24942013.
- Spry, N.A. et al. 2009. "Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study." *BJU International* 104, 806-12. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08458.x>
- Staphorsius, A.S. et al. 2015. "Puberty suppression and executive functioning: An fMRI-study in adolescents with gender dysphoria." *Psychoneuroendocrinology* 56, 190-99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.007>
- Steensma, T.D. et al. 2013. "Factors Associated with Desistence and Persistence of Childhood Gender Dysphoria: A Quantitative Follow-up Study." In T.D. Steensma, *From Gender Variance to Gender Dysphoria: Psychosexual development of gender atypical children and adolescents*. 97-116. Doctoral dissertation: Vrije Universiteit Amsterdam. <https://research.vumc.nl/ws/portalfiles/portal/354259/hoofdstuk+06.pdf>

- Steensma, T.D., P.T. Cohen-Kettenis et K.J. Zucker. 2018. "Evidence for a Change in the Sex Ratio of Children Referred for Gender Dysphoria: Data from the Center of Expertise on Gender Dysphoria in Amsterdam (1988-2016)." *Journal of Sex and Marital Therapy* 44, 713-15. <https://doi.org/10.1080/0092623x.2018.1437580>
- Stenbæk, D.S. et al. 2016. "Sex hormone manipulation slows reaction time and increases labile mood in healthy women." *Psychoneuroendocrinology* 68, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.023>
- Stěpán, J.J. et al. 1989. "Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 69, 523-27. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-523>
- Stoch, S.A. et al. 2001. "Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 2787-91. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7558>
- Sultan, C. et al. 2018. "Disorders of puberty." *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 48, 62-89. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004>
- Tachibana, M. et al. 2004. "Cutaneous epithelioid granulomas caused by subcutaneous infusion of leuporelin acetate: a case report." *Hinyokika Kyo: Acta Urologica Japonica* 50, 199-202. PMID: 15148774.
- Tan, M.G. et al. 2020. "Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes." *American Journal of Clinical Dermatology* 21, 163-72. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>
- Tavistock and Portman NHS Foundation Trust. 2015. *Board of Directors Part One: Agenda and papers of a meeting to be held in public.* <https://tavistockandportman.nhs.uk/documents/142/board-papers-2015-06.pdf>
- Tayek, J.A. et al. 1990. "Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer." *Metabolism* 39, 1314-19. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(90\)90190-n](https://doi.org/10.1016/0026-0495(90)90190-n)
- Taylor, L.G., S.E. Canfield et X.L. Du. 2009. "Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer." *Cancer* 115, 2388-99. <https://doi.org/10.1002/cncr.24283>
- Thornton, P. et al. 2014. "Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty." *Pediatric Endocrinology Reviews* 11, 306-17. PMID: 24719967.
- Thway, K., T.C. Strauss, M.J. Smith et C. Fisher. 2015. "Foreign Body Granulomas Induced by Intramuscular Leuporelin Acetate Injection for Prostate Cancer: Clinical Mimics of Soft Tissue Sarcoma." *Case Reports in Oncological Medicine* 2015, 947040. <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F947040>
- Tordoff, D.M. et al. 2022. "Mental Health Outcomes in Transgender and Nonbinary Youths Receiving Gender-Affirming Care." *JAMA Network Open* 5, e220978. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0978>
- Toren, P. et al. 1996. "Depression in women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist." *Biological Psychiatry* 39, 378-82. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00473-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00473-4)
- Toussiro, E. et D. Wendling. 2001. "Fibromyalgia developed after administration of gonadotrophin-releasing hormone analogue." *Clinical Rheumatology* 20, 150-52. <https://doi.org/10.1007/pl00011195>
- Tropeano, G. et al. 1997. "Effects of ovary suppression by a long-acting GnRH-agonist on circulating GH, insulin-like growth factor I and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Endocrinological Investigation* 20, 220-24. <https://doi.org/10.1007/bf03346907>
- Trost, L.W. et al. 2013. "Androgen deprivation therapy impact on quality of life and cardiovascular health, monitoring therapeutic replacement." *Journal of Sexual Medicine* 10 suppl. 1, 84-101. <https://doi.org/10.1111/jsm.12036>
- Tung, Y.-C., J.-S. Lee, W.-Y. Tsai et P.-H. Hsiao. 2007. "The effects of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with gonadotropin-dependent precocious puberty." *Journal of the Formosan Medical Association* 106, 826-31. [https://doi.org/10.1016/s0929-6646\(08\)60047-9](https://doi.org/10.1016/s0929-6646(08)60047-9)
- Turban, J.L., N. Beckwith, S.L. Reisner et A.S. Keuroghlian. 2020. "Association Between Recalled Exposure to Gender Identity Conversion Efforts and Psychological Distress and Suicide Attempts Among Transgender Adults." *JAMA Psychiatry* 77, 68-76. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2285>
- Turban, J.L., D. King, J.M. Carswell et A.S. Keuroghlian. 2020. "Pubertal Suppression for Transgender Youth and Risk of Suicidal Ideation." *Pediatrics* 145, e20191725. <https://doi.org/10.1542%2Fpeds.2019-1725>
- Turner, D. et P. Briken. 2018. "Treatment of Paraphilic Disorders in Sexual Offenders or Men With a Risk of Sexual Offending With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists: An Updated Systematic Review." *The Journal of Sexual Medicine* 15, 77-93. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.11.013>
- U.S. Food & Drug Administration. 2010. "FDA Drug Safety Communication: Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases." <https://rb.gy/2okecd>

- van Coeverden, S.C.C.M. et al. 2002. "Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls." *Clinical Endocrinology* 57, 107-16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01573.x>
- van der Miesen, A.I.R., A.L.C. de Vries, T.D. Steensma et C.A. Hartman. 2018. "Autistic Symptoms in Children and Adolescents with Gender Dysphoria." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 48, 1537-48. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3417-5>
- van Gerpen, J.A. et K.L. McKinley. 2002. "Leuprolide-induced myopathy." *Journal of the American Geriatrics Society* 50, 1746. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50474.x>
- van Tol-Geerdink, J.J. et al. 2011. "Depression related to (neo)adjuvant hormonal therapy for prostate cancer." *Radiotherapy and Oncology* 98, 203-06. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.006>
- Vega, E.M., M.A. Egea et C.A. Mautalen. 1994. "Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures." *Maturitas* 19, 117-24. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0378-5122(94)90061-2)
- Vieu, C. et al. 2007. "Granuloma at the injection site of leuporelin acetate: foreign body reaction to polylactic acid." *Annales de Dermatologie et Venereologie* 134, 771-73. [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(07\)92536-3](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(07)92536-3)
- Vlot, M.C. et al. 2017. "Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents." *Bone* 95, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.008>
- von Eckardstein, A. et al. 1997. "Suppression of endogenous testosterone in young men increases serum levels of high density lipoprotein subclass lipoprotein A-I and lipoprotein(a)." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 3367-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4267>
- Wadwa, V.K., R. Weston, R. Mistry et N.J. Parr. 2009. "Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values." *BJU International* 104, 800-05. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08483.x>
- Wallien, M.S.C. et P.T. Cohen-Kettenis. 2008. "Psychosexual outcome of gender-dysphoric children." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47, 1413-23. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31818956b9>
- Wang, A. et al. 2015. "Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand." *BMC Cancer* 15, 837. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1843-3>
- Wang, A. et al. 2017. "Effect of Androgen Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in a Prostate Cancer Cohort in New Zealand: A Pilot Study." *Clinical Medicine Insights: Oncology* 11, 1179554917733449. <https://doi.org/10.1177/1179554917733449>
- Warnock, J.K. et J.C. Bundren. 1997. "Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy." *Psychopharmacology Bulletin* 33, 311-16. PMID: 9230649.
- Warnock, J.K., J.C. Bundren et D.W. Morris. 1998. "Depressive symptoms associated with gonadotropin-releasing hormone agonists." *Depression and Anxiety* 7, 171-77. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1998\)7:4%3C171::aid-da5%3E3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1998)7:4%3C171::aid-da5%3E3.0.co;2-d)
- Waung, J.A., J.H.D. Bassett et G.R. Williams. 2012. "Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance." *Trends in Endocrinology and Metabolism* 23, 155-62. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.11.002>
- Wilson, A.C., S.V. Meethal, R.L. Bowen et C.S. Atwood. 2007. "Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications." *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16, 1851-63. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.11.1851>
- Wojniusz, S. et al. 2011. "Prepubertal gonadotropin-releasing hormone analog leads to exaggerated behavioral and emotional sex differences in sheep." *Hormones and Behavior* 59, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.09.010>
- Wojniusz, S. et al. 2016. "Cognitive, Emotional, and Psychosocial Functioning of Girls Treated with Pharmacological Puberty Blockage for Idiopathic Central Precocious Puberty." *Frontiers in Psychology* 7, 1053. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01053>
- World Professional Association for Transgender Health. 2012. *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People*. 7th version. <https://www.wpath.org/publications/soc>
- Yasukawa, K., D. Sawamura, H. Sugawara et N. Kato. 2005. "Leuporelin acetate granulomas: case reports and review of the literature." *British Journal of Dermatology* 152, 1045-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06341.x>
- Yeshaya, A. et al. 1998. "Prolonged vaginal bleeding during central precocious puberty therapy with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 77, 327-29. PMID: 9539281.
- Yu, E.Y. et al. 2012. "Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 30, 1864-70. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.3745>
- Zucker, K.J. et al. 2017. "Intense/obsessional interests in children with gender dysphoria: a cross-validation study using the Teacher's Report Form." *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 11, 51. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0189-9>