



Article scientifique

Article

2016

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Le point sur les étiologies biologiques de la transsexualité

Butty, Anne-Virginie; Bianchi-Demicheli, Francesco

How to cite

BUTTY, Anne-Virginie, BIANCHI-DEMICHELI, Francesco. Le point sur les étiologies biologiques de la transsexualité. In: Revue médicale suisse, 2016, vol. 12, n° 510, p. 534–539.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:127631>

Le point sur les étiologies biologiques de la transsexualité

Drs ANNE-VIRGINIE BUTTY^a et FRANCESCO BIANCHI-DEMICHELÌ^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 534-9

La transsexualité ou dysphorie de genre est un trouble de l'identité sexuelle dont on ne connaît pas les étiologies. Au niveau biologique, on suppose un développement cérébral atypique lors de certaines périodes de sa formation notamment pendant l'embryogenèse, sous l'influence d'une imprégnation hormonale altérée et d'un polymorphisme génétique particulier. Cet article résume les recherches effectuées à ce jour dans ces trois domaines uniquement, écartant les facteurs psychosociaux ou environnementaux.

Biological etiologies of transsexualism

Transsexualism or gender dysphoria is a disorder of sexual identity of unknown etiology. At the biological level, one assumes atypical brain development during certain periods of its formation (genesis) notably during embryogenesis, as a result of altered hormonal influence and a particular genetic polymorphism. This article summarizes the research conducted to date in these three areas only, excluding psycho-social and environmental factors.

INTRODUCTION

La transsexualité ou dysphorie de genre est un trouble de l'identité sexuelle, caractérisé par la conviction inébranlable et persistante d'appartenir au sexe biologique opposé. Elle est considérée comme le trouble de l'identité sexuelle le plus sévère.

La première définition du terme «transsexualisme» a été proposée par Benjamin en 1953, puis ce phénomène est introduit dans le DSM-III sous «syndrome de dysphorie de genre», pour être par la suite inclus dans le DSM-IV sous «trouble de l'identité de genre» et finalement sous «dysphorie de genre» dans le DSM-V.

On admet qu'il existe quatre grands types de transsexualisme: FtoM (*Female to Male* pour femme(s) transsexuelle(s)) homosexuel, FtoM hétérosexuel, MtoF (*Male to Female* pour homme(s) transsexuel(s)) hétérosexuel et MtoF homosexuel et qu'ils n'ont probablement pas les mêmes étiologies. Au vu de la complexité de la transsexualité (hétérogénéité étiologique), il paraît raisonnable de penser que les étiologies sont multiples et résultent d'un ensemble de phénomènes basés sur la génétique, l'endocrinologie, l'environnement et des facteurs psychosociaux interagissant les uns avec les autres.

Actuellement, les hypothèses biologiques concernant l'étiologie de la transsexualité reposent sur trois axes principaux qui interagissent mutuellement:

- développement cérébral atypique;
- imprégnation hormonale altérée;
- polymorphisme génétique.

HYPOTHÈSES NEUROBIOLOGIQUES

On sait depuis de nombreuses années qu'il existe des différences anatomiques et fonctionnelles entre le cerveau de l'homme et celui de la femme. Ce dimorphisme cérébral concerne une grande quantité de structures et s'applique aux cellules cérébrales *in toto*, au nombre de neurones, à leur degré de connectivité via la densité et le type de fibres nerveuses, des dendrites et des synapses, à leur organisation et à leur myélinisation mais aussi aux neurotransmetteurs, à la répartition des récepteurs hormonaux et des enzymes et au niveau de plus grandes structures (noyaux hypothalamiques, tractus, hémisphères).

Développement cérébral

La différenciation sexuelle du cerveau se produit tardivement en plusieurs étapes complexes pendant la gestation et survient seulement après celle des organes génitaux.

On distingue trois étapes-clés critiques:

1. Période périnatale.
2. Enfance entre 2 et 4 ans.
3. Puberté.

La première étape comprend l'influence des androgènes sécrétés par les gonades sur le cerveau par un effet direct de la testostérone via son récepteur et un effet indirect via son aromatisation en œstrogène effectuée par la p450-aromatase. Dans les études animales, une différenciation «mâle» se produit lorsque le cerveau est imprégné de suffisamment de testostérone pendant cette période, sinon il devient féminin. On appelle ce phénomène «organisationnel», contrastant avec le phénomène «activateur» de la testostérone lors de la puberté.

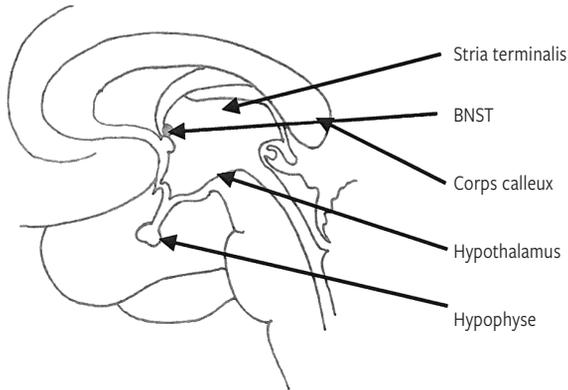
Transsexuels

Les études effectuées reposent essentiellement sur les MtoF principalement homosexuels (plus forte prévalence et peu d'études disponibles concernant les MtoF hétérosexuels et les FtoM).

L'hypothèse majeure, concernant le développement du transsexualisme, est la formation d'une discrédance dans la diffé-

^aService de médecine de premier recours, ^bConsultations de gynécologie psychosomatique et médecine sexuelle, Département de gynécologie-obstétrique, HUG, 1211 Genève 14
butty.annv@gmail.com | francesco.bianchi-demiceli@hcuge.ch

FIG 1 Bed nucleus of the stria terminalis (BNST)

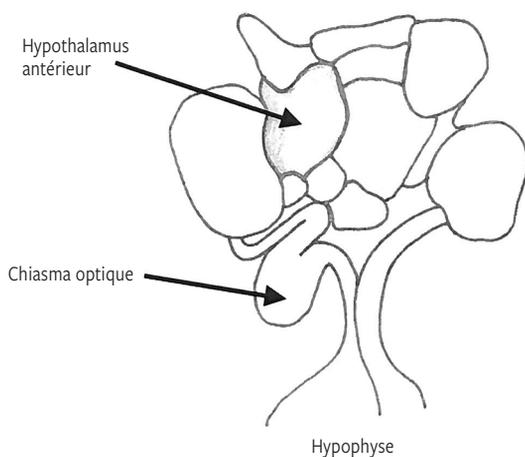


renciation des organes génitaux et du cerveau pendant la gestation qui se différencieraient dans un sens opposé comme une sorte d'hermaphrodisme cérébral, impliquant la formation précoce d'une organisation cérébrale qui pourrait être activée, lors d'autres périodes critiques du développement (puberté).

Etudes des noyaux sous-corticaux

En 1995, Swaab et Gooren ont montré que, sur des cerveaux post mortem, le volume du BSTc (*bed nucleus of the stria terminalis central subdivision*) (**figure 1**) est plus grand chez les hommes et plus petit chez les femmes et les MtoF.¹ En 2000, dans une autre étude, les mêmes auteurs ont montré que l'innervation du BSTc par les neurones à somatostatine qui se projettent dans l'amygdale est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes et les MtoF, tandis que chez la seule FtoM comprise dans l'étude, le nombre de ces neurones était comparable à celui des hommes. Ils ont noté qu'il n'y avait pas de différences évidentes entre les MtoF ayant changé de sexe plus ou moins tôt dans leur vie, indiquant que le petit nombre de neurones trouvé n'était pas en lien avec l'imprégnation œstrogénique à l'âge adulte. Ils ont alors retenu que le nombre de neurones à somatostatine devait être en lien

FIG 2 Noyau interstitiel de l'hypothalamus antérieur



avec l'identité de genre. Grâce aux différents groupes contrôles, les auteurs affirment que les taux hormonaux à l'âge adulte n'avaient pas d'influence sur le nombre de ces neurones qui serait établi pendant la gestation.²

En 2008, Garcia et Swaab ont mis en évidence que l'innervation à neuropeptide Y de l'INAH3 (*interstitial nucleus of the anterior hypothalamus*) (**figure 2**) est clairement plus développée chez les hommes que chez les femmes, tandis que celle des MtoF se trouve à une place intermédiaire entre les deux sexes. L'innervation à neuropeptide Y chez la seule FtoM comprise dans l'étude est comparable à celle des hommes. Ils ont aussi mis en évidence que l'innervation marquée à la thionine montrait que le volume et le nombre de neurones de l'INAH3 sont plus gros et plus riches chez les hommes que chez les femmes, et il est de même taille chez les femmes et les MtoF. Chez la seule FtoM étudiée, on retrouvait le même nombre de neurones et le même volume que ceux retrouvés dans le groupe des hommes contrôles. Le développement de l'INAH3 semblerait ainsi inversé chez les MtoF et ne serait que partiellement influencé par les hormones à l'âge adulte. Le BSTc et l'INAH3 se développeraient de manière atypique pendant la période périnatale chez les transsexuels.³

Etudes de la matière blanche

Dès les années 2000, plusieurs équipes de chercheurs se sont intéressées aux différences de la matière blanche entre les sexes et les transsexuels en utilisant l'IRM DTI, qui permet d'identifier de subtiles différences dans la cohérence de la matière blanche (organisation axonale via disposition des fibres myélinisées-fraction d'anisotropie).

En 2005, Yokota et coll. trouvent que la forme du corps calleux des transsexuels est plus proche des sujets ayant la même identité sexuelle. Cette étude contredit celle réalisée précédemment, en 1991, par Emory et coll., qui n'avaient pas trouvé de telles différences.⁴

En 2010, Rametti et coll. montraient que, comme les hommes, les FtoM ont une plus haute fraction d'anisotropie au niveau des parties antérieure et postérieure du fasciculus longitudinal supérieur droit (**figure 3**) et du forceps mineur, suggérant que le pattern des microstructures de la matière blanche chez les FtoM avant le traitement hormonal ressemble plus à celui des hommes. La fraction d'anisotropie de leur tractus cortico-spinal (**figure 4**) se situait entre celle des hommes et celle des femmes, suggérant que celui-ci est comme incomplètement «défeminisé» ou incomplètement «masculinisé».⁵ En effec-

FIG 3 Fasciculus longitudinal supérieur

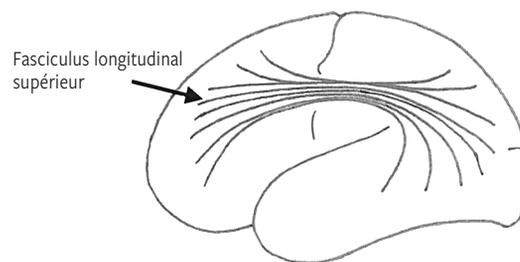
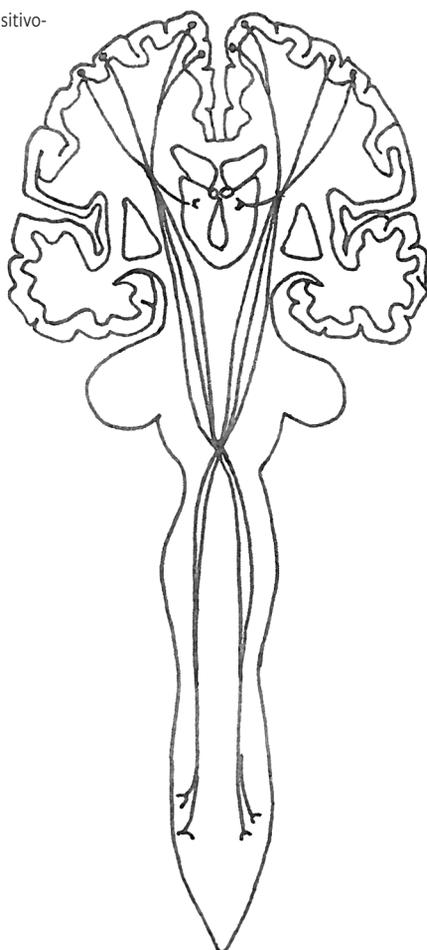


FIG 4 Tractus corticospinal

Cortex sensitivo-moteur

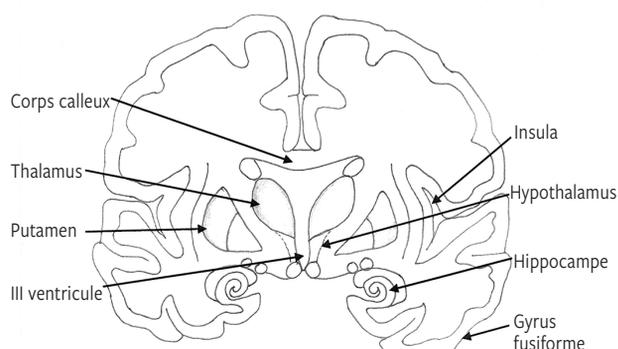


tuant une étude similaire chez les MtoF, ces mêmes chercheurs ont découvert que presque toutes les valeurs de fraction d'anisotropie chez les MtoF sont exactement intermédiaires aux deux autres sexes. Ils suggèrent que chez les MtoF non traités, un certain nombre de fibres n'ont pas terminé le processus de masculinisation durant le développement cérébral.⁶

Etudes de la matière grise

L'étude de la matière grise et ses différences entre les sexes sont complexes et difficiles d'interprétation. La meilleure méthode d'imagerie actuelle pour l'étude de la matière grise est de mesurer son épaisseur par IRM (nombre et densité neuronaux, degré de myélinisation). Certains groupes ont cependant utilisé l'IRM VBM (*voxel-based morphometry*) qui englobe la surface corticale des girus avec celle des sulcus, raison pour laquelle certaines des études présentées ne retrouvent pas les mêmes résultats.

En 2009, Luders et coll. ont trouvé, via l'IRM VBM, que la structure de la matière grise des MtoF ressemblait plus à celle de leur sexe biologique (H) et ils ont mis en évidence un plus grand volume de matière grise dans le putamen (comme les femmes) (**figure 5**), suggérant que celui-ci était «féminisé».⁷

FIG 5 Matière grise

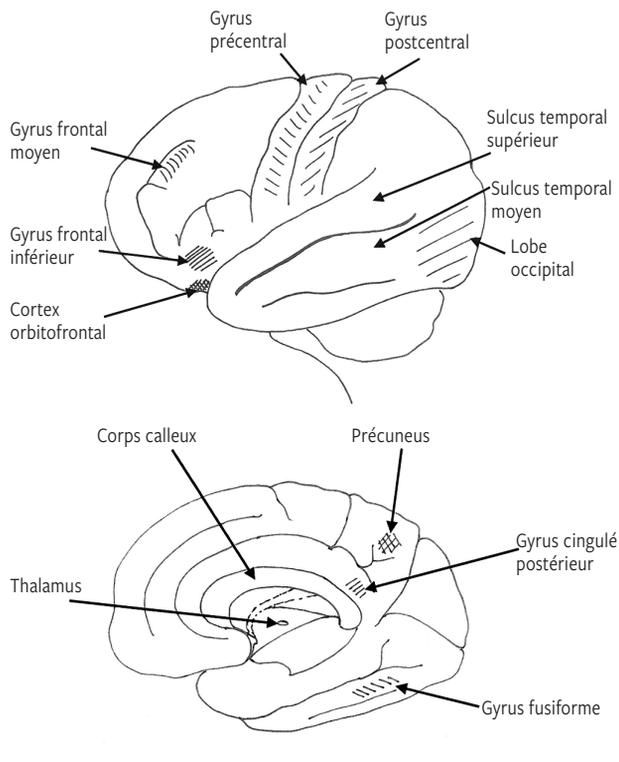
En 2011, Savic et coll. ont constaté que les MtoF présentaient un plus petit volume de matière grise et de matière blanche au niveau du gyrus précentral ainsi que de l'hippocampe. Les MtoF se différenciaient des hommes et des femmes par un volume global plus petit du thalamus et du putamen et un volume plus élevé de matière grise au niveau de la jonction temporo-pariétale droite, du cortex insulaire droit et du cortex frontal inférieur droit (**figure 5**).⁸

En 2012, l'équipe de Luders a montré grâce à l'IRM que les MtoF avaient plus de matière grise dans l'hémisphère gauche, au niveau du cortex orbito-frontal, du gyrus frontal moyen, proche du sulcus moyen, dans la région périsylvienne et les gyrus paracentral et orbito-frontal, ainsi que dans l'hémisphère droit au niveau du gyrus postérieur et précentral, du cortex pariétal, du sulcus temporal supérieur et inférieur, du gyrus orbitofrontal, du gyrus fusiforme et du précunéus, caractéristiques similaires aux structures de la matière grise des femmes (**figure 6**).⁹

En 2012, Zubiaurre-Elorza et coll. ont démontré que ni les FtoM ni les MtoF ne différaient des femmes, impliquant donc un pattern féminin pour ces trois groupes, excepté en ce qui concerne le putamen droit plus riche en matière grise chez les hommes et les FtoM, tandis que celui des MtoF se trouvait entre les deux sexes. Les auteurs concluent que d'une part, la corticale des FtoM est comparable à celle de leur sexe biologique mais que leur putamen est «masculinisé» et d'autre part, les MtoF ont certaines parties de la corticale féminisées, impliquant que chez les MtoF le développement de la corticale suivrait un développement féminin, soit de leur sexe d'identité.¹⁰

En 2013, Lajos et coll. ont mis en évidence via l'IRM VBM que les volumes de matière grise des gyrus postérieurs et précentraux ainsi que du gyrus cingulé postérieur gauche, du gyrus calcarin et du précunéus, étaient plus petits chez les femmes et les MtoF comparés à ceux des hommes et des FtoM, tandis que les volumes de matière grise du lobe occipital inférieur et moyen ainsi que le gyrus du lobe temporal inférieur étaient plus grands chez les femmes et les MtoF, supportant la notion que les transsexuels ont une structure de la matière grise dans certaines régions cérébrales qui diffère de celle de leur sexe biologique et ressemble plus à celle du sexe d'identité (**figure 6**).¹¹

FIG 6 Structures de la matière grise similaires chez les femmes et les transsexuels



La dysphorie de genre pourrait être ainsi associée à des changements structurels multiples impliquant des réseaux neuronaux.

Etudes fonctionnelles

En 1998, Cohen-Kettenis et coll. avaient effectué une étude des fonctions cognitives chez les MtoF, observant une latéralisation cérébrale moins importante chez les MtoF que chez les hommes et des meilleurs résultats chez les MtoF lors d'exercices impliquant le langage, suggérant une féminisation de certains comportements et donc probablement de certaines structures cérébrales.¹² Cependant, en 2003, Haraldsen et coll. n'avaient pas pu reproduire ces résultats.¹³

En 2007, Berglund et coll. ont investigué, via l'IRMf, les différents patterns d'activation cérébrale après l'exposition à un stimulus olfactif de deux composés : l'AND (4,16-androstadien-3-one), un dérivé de la progestérone, et l'EST (estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol), un composant proche des œstrogènes. Cette étude a démontré que le pattern d'activation chez les MtoF ressemble globalement au pattern féminin, suggérant la co-implication discrète d'un pattern « masculin ».¹⁴

En 2009, Gizewski et coll. ont retrouvé aussi chez les MtoF, un pattern d'activation ressemblant plus à celui des femmes lorsqu'ils sont soumis à un stimulus visuel érotique.¹⁵

En 2010, Schöning et coll. ont constaté que lors d'exercices de vision spatiale, les MtoF traités hormonalement et non traités activaient de manière plus importante des régions correspondant à un pattern « féminin » d'activation. Selon les auteurs, l'étude confirme que les MtoF activent un pattern différent

des hommes et que cette caractéristique ne semble pas être modifiée par le traitement œstrogénique.¹⁶

HYPOTHÈSES HORMONALES

La testostérone exerce un effet direct sur le système nerveux central et un effet indirect via sa conversion en œstrogène par l'aromatase, dont la répartition est déjà exprimée de manière dimorphique dans le système nerveux en formation. La première période critique pour la différenciation du système nerveux central est caractérisée par des pics de testostérone. Le premier pic se déroule pendant la gestation entre la 12^e et la 18^e semaine puis entre la 34^e et la 41^e semaine. Les mesures de la testostérone à ce moment sont dix fois plus hautes chez les garçons que chez les filles. Le deuxième pic se déroule dans les trois premiers mois après la naissance lorsque l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique cède et la testostérone chez le garçon atteint des taux identiques à ceux de l'homme adulte. Il est admis que le développement sexuel cérébral prend une direction masculine sous l'imprégnation des androgènes et féminine sans cette imprégnation.

Au niveau moléculaire, la testostérone régule l'expression du gène de la tubuline-protéine formant les microtubules, cytosquelette principal des axones, et augmente son expression dans les axones. Les changements de la microstructure des axones influencent la fraction d'anisotropie mesurée par l'IRM DTI.¹⁷ La testostérone influence aussi la cognition, les types d'intérêts et le comportement.

L'insensibilité complète aux androgènes, causée par la mutation du récepteur aux androgènes, donne lieu au développement d'organes génitaux externes féminins sans trouble de l'identité de genre à l'âge adulte. Les fœtus XY qui souffrent d'une déficience en 5 α -réductase-2 ou en 17 β -hydroxy-stéroïde-déshydrogénase-3 empêchant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone naissent avec une ambiguïté des organes génitaux. Quand, à la puberté, les organes génitaux externes se modifient pour ressembler à ceux de leur sexe chromosomique, environ 60% des individus, le plus souvent éduqués comme des filles, demandent à être considérés comme des hommes. Dans l'extrophie cloacale, malgré une assignation chirurgicale féminine peu après la naissance et une éducation en fille, 53% de ces adultes changent d'identité de genre.

Ainsi, malgré le défaut du développement des organes génitaux masculins, le cerveau serait assez imprégné précocement pour que son organisation neuronale soit masculine et soit activée par l'augmentation des androgènes à la puberté. Il n'y a cependant pas de preuve formelle pour affirmer que la testostérone seule, lors de cette période, détermine le sentiment d'identité sexuelle « mâle ».

Actuellement, on ne peut pas établir un lien étiologique entre le syndrome des ovaires polykystiques et la transsexualité car les études menées jusque-là ont montré des résultats discordants. Balen et coll. en 1993, Bosinski en 1995, Tsuyoshi Baba et coll. en 2006¹⁸ ont trouvé une haute prévalence de ce syndrome et d'hyperandrogénisme chez les FtoM, mais Gooren, en 2008, n'a constaté qu'une fréquence augmentée d'hyperandrogénisme.¹⁹

Les études effectuées sur les filles, atteintes d'une hyperplasie des glandes surrénales, ont mis en évidence des comportements plus masculins chez ces enfants et une tendance à l'homosexualité chez les adultes, dépendant du type de mutations génétiques et de la sévérité de la maladie.²⁰ L'étude de Hines et coll., en 2002, a démontré une corrélation linéaire entre l'importance du taux de testostérone chez la mère pendant la grossesse et l'intensité des comportements masculins chez la fille. Mais ces études n'établissent pas un lien direct entre l'hyperplasie des glandes surrénales et le développement de la transsexualité. Il n'y a pas non plus d'études qui démontrent clairement la présence de troubles hormonaux pendant la grossesse ou pendant la période périnatale et le développement d'une transsexualité dans l'enfance ou à l'âge adulte.²⁰

Les hormones sexuelles modifient le cerveau pendant l'enfance et l'adolescence mais aussi à l'âge adulte. En 2006, Hulshoff et coll. ont démontré que le volume cérébral des MtoF diminuait sous traitement œstrogénique et antiandrogénique et que le cerveau, dont l'hypothalamus, des FtoM atteignait des volumes comparables à celui des hommes sous traitement androgénique.²¹

En 2012, Rametti et coll. ont montré qu'au bout de sept mois de traitement de testostérone, le fascicule longitudinal supérieur et le tractus corticospinal droit augmentaient de taille chez les FtoM. Plus les FtoM avaient des taux élevés de testostérone libre avant le traitement, plus ces deux structures se développaient.¹⁷

HYPOTHÈSES GÉNÉTIQUES

La formation des organes génitaux entre la 6^e et la 12^e semaine de gestation se produit sous l'influence d'une cascade de gènes débutant par l'expression du gène *SRY*.

Bien qu'on admette à l'heure actuelle que la différenciation sexuelle cérébrale soit sous l'influence de l'imprégnation androgénique, on a constaté que chez le rat, une cinquantaine de gènes sont exprimés dans une voie sexuelle dimorphique avant même que la différenciation des gonades n'ait lieu (par exemple, neurones dopaminergiques).²² Les deux gènes, identifiés comme responsables de ce pattern, sont les dénommés *SRY* et *ZFT* et se trouvent sur la partie non recombinante du chromosome Y. Il existerait donc une différenciation sexuelle génétique primaire (dimorphisme) avant les premières sécrétions de testostérone.^{23,24} Ces deux gènes sont transcrits dans l'hypothalamus, les cortex temporaux et frontaux chez l'homme mais pas chez la femme.²⁵ Ils pourraient hypothétiquement agir comme des signaux intracellulaires pour la différenciation mâle du cerveau. L'influence directe de gènes portés par les chromosomes sexuels et leurs taux d'expression influenceraient le développement et le volume de certaines structures cérébrales.²⁴ Une étude de 2015 a identifié d'autres variants génétiques qui pourraient directement influencer le volume de certaines structures cérébrales.²⁶

Le polymorphisme de certains gènes, en particulier ceux des récepteurs aux androgènes (AR), des récepteurs aux œstrogènes α et β (ER), des récepteurs à la progestérone (PGR), de l'aromatase (CYP19) et de l'enzyme CYP17 impliquée dans le

métabolisme des stéroïdes, influence différemment l'effet de la protéine encodée. Par exemple, moins il y a de répétitions du triplet CAG sur le gène du récepteur aux androgènes (AR), plus le récepteur est actif.²⁷ Leur éventuel lien de causalité avec la transsexualité a été étudié dans plusieurs études.

En 2005, Hennigsson et coll. ont retrouvé un polymorphisme génétique au niveau du récepteur ER β chez les MtoF comparés au groupe contrôle d'hommes. Une longue allèle du gène de ER β , une variation particulière de gènes codant pour le AR, l'aromatase et le ER β pourraient favoriser la transsexualité.²⁸ En 2008, Bentz et coll. ont rapporté que les FtoM ont une distribution allélique du gène de *CYP17* comparable à celle des hommes et des MtoF. Les auteurs suggèrent que le gène de *CYP17* est impliqué dans la transsexualité FtoM.²⁹ En 2009, l'étude américaine de Hare et coll. a trouvé une association entre le transsexualisme MtoF et une allèle plus longue du AR.³⁰ Cependant, la même année, l'étude de Ujike, au Japon, n'a retrouvé aucune évidence pour un lien entre la transsexualité et le polymorphisme des gènes du AR, du ER α et du ER β , du PGR, ni du gène *CYP19*.²⁷

Tandis qu'il n'y a pas d'évidence pour une aberration chromosomique chez les transsexuels,³¹ les hypothèses inspirées des recherches sur l'homosexualité ont aussi inspiré celles sur la transsexualité: anticorps (Ac) maternels *anti-Y-linked* ou facteurs liés à l'X. Seulement, deux études effectuées sur des jumeaux suggéreraient un lien héréditaire de la transsexualité.³² En 2000, Green a constaté un ratio inférieur d'oncles maternels comparé au ratio de tantes maternelles chez les MtoF (pas le cas chez les FtoM).³³ Le même auteur, en 2005, a constaté que les transsexuels homosexuels ont plus de frères aînés tout comme cela avait été constaté chez les homosexuels non transsexuels.³⁴

CONCLUSION

La grande complexité de la transsexualité ne peut pas être comprise par la vision uniquement biologique. Il serait illusoire et réducteur de penser ainsi. Cependant, les conditions biologiques représentent un ensemble de facteurs de prédisposition, structurels et fonctionnels déterminants qui modulent les effets des facteurs psychosociaux et culturels. L'étude de la transsexualité est d'un grand intérêt et amène des connaissances majeures dans la compréhension de la fonction sexuelle humaine. Dans l'avenir, grâce à la science, la conceptualisation du transsexualisme va certainement évoluer et ainsi modifier les connaissances qui le concernent et la manière de l'étudier.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends Neurosci* 1995;18:264-70.
- 2 Kruijver FPM, Zhou J-N, Pool CW, et al. Male-to-female Transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2034-41.
- 3 * Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: Relationship to gender identity. *Brain* 2008;131:3132-46.
- 4 Yokota Y, Kawamura Y, Kameya Y. Callosal shapes at the midsagittal plane: MRI differences of normal Males, normal Females, and GID. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005;3:3055-8.
- 5 * Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res* 2011;45:199-204.
- 6 * Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res* 2011;45:949-54.
- 7 Luders E, Sánchez F, Gaser C, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage* 2009;46:904-7.
- 8 Savić I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in Male-to-Female Transsexuals. *Cereb cortex* 2011;21:2525-33.
- 9 Luders E, Sánchez FJ, Tosun D, et al. Increased cortical thickness in Male-to-Female Transsexualism. *J Behav Brain Sci* 2012;2:357-62.
- 10 * Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, et al. Cortical thickness in untreated Transsexual. *Cereb Cortex* 2013;23:2855-62.
- 11 Simon L, Kozák LR, Simon V, et al. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls – A voxel based morphometry study. *PLoS One* 2013;8:e83947.
- 12 Cohen-Kettenis PT, van Goozen SHM, Doorn CD, et al. Cognitive ability and cerebral lateralisation in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:631-41.
- 13 Haraldsen IR, Opjordsmoen S, Egeland E, et al. Sex-sensitive cognitive performance in untreated patients with early onset gender identity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:906-15.
- 14 * Berglund H, Lindström P, Dhejne-Helmy C, et al. Male-to-Female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb Cortex* 2008;18:1900-8.
- 15 * Gizewski ER, Krause E, Schlaman M, et al. Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in Male-to-Female Transsexuals compared with Male and female controls: An fMRI study. *J Sex Med* 2009;6:440-8.
- 16 * Schöning S, Engelien A, Bauer C, et al. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med* 2010;7:1858-67.
- 17 * Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, et al. Effects of androgenization on the white matter microstructure of Female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1261-9.
- 18 Baba T, Endo T, Honma H, et al. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuals. *Hum Reprod* 2007;22:1011-6.
- 19 Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schötz S, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1408-11.
- 20 Hines M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:170-82.
- 21 ** Hulshoff Pol HE, Cohen-Kettenis PT, Neeltje Van Haren NEM, et al. Changing your sex changes your brain: Influences of testosterone and oestrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol* 2006;155:S107-14.
- 22 Swaab DF. Sexual differentiation of human brain: Relevance for gender identity, transsexualism and sexual orientation. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:301-12.
- 23 Ngun TC, Ghahramani N, Sánchez FJ, et al. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:227-46.
- 24 Lentini E, Kasahara M, Arver S et al. Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cereb Cortex* 2013;23:2322-36.
- 25 Mayer A, Lahr G, Swaab DF, et al. The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain. *Neurogenetics* 1998;1:281-8.
- 26 * Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, et al. Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature* 2015;520:224-9.
- 27 Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1241-4.
- 28 Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:657-64.
- 29 * Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, et al. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female to male but not male to female transsexualism. *Fertil Steril* 2008;90:56-9.
- 30 * Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry* 2009;65:93-6.
- 31 Hengstschläger M, van Trotsenburg M. Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril* 2003;79:639-40.
- 32 Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet* 2002;32:251-7.
- 33 Green R, Keverne EB. The disparate maternal aunt-uncle ratio in male transsexuals: An explanation invoking genomic imprinting. *J Theor Biol* 2000;202:55-63.
- 34 Green R. Family cooccurrence of «gender dysphoria»: Ten sibling or parent-child pairs. *Arch Sex Behav* 2005;29:499-507.

* à lire

** à lire absolument