



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Hormonothérapie dans le traitement des auteurs de violences
sexuelles : état des lieux et perspectives**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2016 à 18h00

Au Pôle Recherche

Par Victor PARMENTIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Monsieur le Docteur Jean-Marc RIGOT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Tiphaine SEGURET

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

« La sexualité humaine est ce qui fonde le grave et le sérieux, le ludique et l'agréable, mais aussi le pathétique et le tragique de l'existence. »

Henri BARTE, *Pourquoi les hommes et les femmes ne s'entendent plus.*

Liste des abréviations

| | |
|--------|---|
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| DHEA | Déhydroépiandrostérone |
| DHT | Dihydrotestostérone |
| DSM 5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| ISRS | Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine |
| LH | Luteinizing Hormone |
| LHRH | Luteinizing Hormone Releasing Hormone |
| NFS | Numération Formule Sanguine |
| PSA | Prostatic Specific Antigen |
| SBP | Sex Binding Protein |
| URSAVS | Unité Régionale se Soins aux Auteurs de Violence Sexuelle |
| WFSBP | World Federation of Societies of Biological Psychiatry |

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Introduction | 3 |
| Testostérone, libido et comportement sexuel | 6 |
| I. Androgènes et testostérone..... | 6 |
| A. Les Androgènes | 6 |
| 1. Présentation | 6 |
| 2. Stéroïdogénèse des androgènes | 8 |
| B. Production des androgènes et axe gonadotrope..... | 9 |
| C. La testostérone..... | 10 |
| 1. Métabolisme de la testostérone | 10 |
| 2. Actions de la testostérone | 12 |
| II. Testostérone et sexualité | 15 |
| A. Constatations cliniques | 15 |
| B. Modèle de Jordan et al. (2011)..... | 16 |
| III. Testostérone, paraphilies et violences sexuelles | 22 |
| A. Approche neurobiologique des paraphilies | 22 |
| B. Testostérone et paraphilies | 25 |
| C. Testostérone et comportements violents | 26 |
| Hormonothérapie chez les auteurs de violences sexuelles | 31 |
| I. Historique | 31 |
| II. L'acétate de cyprotérone | 32 |
| A. Pharmacologie | 32 |
| B. Effets recherchés | 33 |
| C. Effets indésirables | 36 |
| D. Modalités de prescription | 38 |
| 1. Indication..... | 38 |
| 2. De l'indication à la prescription..... | 39 |
| 3. Prescription et suivi du traitement | 41 |
| III. La triptoréline | 44 |
| A. Pharmacologie | 44 |
| B. Effets recherchés | 45 |
| C. Effets indésirables | 48 |
| D. Modalités de prescription | 49 |
| 1. Indication..... | 49 |
| 2. De l'indication à la prescription..... | 50 |
| 3. Prescription et suivi du traitement | 50 |
| Perspectives pour l'hormonothérapie des auteurs de violences sexuelles | 53 |
| I. Historique | 53 |
| II. Pharmacologie..... | 54 |
| III. Expérience en oncologie | 58 |
| A. Etude de l'efficacité | 58 |
| B. Etude de la tolérance | 60 |
| IV. Applicabilité auprès des auteurs de violences sexuelles | 62 |

| | | |
|--|---|-----------|
| A. | Efficacité et tolérance | 62 |
| B. | Possibilité de prescription..... | 63 |
| C. | Avantages et inconvénients du dégarélix | 65 |
| D. | Place du dégarélix dans la stratégie thérapeutique..... | 67 |
| E. | Protocole de prescription..... | 68 |
| 1. | Indication..... | 68 |
| 2. | Bilan pré-thérapeutique | 69 |
| 3. | Suivi du traitement..... | 70 |
| 4. | Posologie | 70 |
| Aspects éthiques et déontologiques..... | | 72 |
| I. | Le cadre des soins..... | 72 |
| II. | La castration : histoire et évolution | 78 |
| III. | Un traitement d'exception | 80 |
| IV. | La place du médecin..... | 81 |
| Conclusion..... | | 83 |
| Références bibliographiques | | 85 |
| Annexes | | 89 |
| | Annexe 1 : Algorithme de traitement des auteurs de violences sexuelles proposé par la WFSBP (2010)..... | 89 |

RESUME

Contexte : Les violences sexuelles sont une préoccupation de santé publique. Elles nécessitent la prise en considération des victimes mais aussi des auteurs d'un point de vue médical, parfois au travers de la prescription de traitements anti-androgènes à visée inhibitrice de la libido.

Méthode : Nous souhaitons ici explorer les traitements existants et évaluer la possibilité d'utiliser le dégarélix, un antagoniste de la GnRH utilisé dans le cancer hormonodépendant de la prostate, dans cette indication. Nous avons étudié le rôle de la testostérone dans la sexualité, les paraphilies et les violences sexuelles, permettant de mieux appréhender l'action des anti-androgènes dans le traitement des auteurs d'agressions sexuelles. Nous nous sommes ensuite intéressés aux traitements actuellement utilisés en France dans ces indications : la cyprotérone (un progestatif de synthèse anti-androgène) et la triptoréline (un agoniste de la GnRH). Nous avons ensuite appliqué ces connaissances à ce que nous savons du dégarélix, de sa pharmacologie et de son utilisation en oncologie.

Résultats : L'étude des actions de la testostérone montre son importance dans la sexualité et les violences sexuelles. L'efficacité des traitements actuellement utilisés découle de leur action sur la testostérone, par inhibition compétitive ou par diminution des taux de cette hormone. La triptoréline entraîne un blocage androgénique plus complet que la cyprotérone, mais présente l'inconvénient d'augmenter transitoirement le taux de testostérone, avec une majoration théorique du risque de passage à l'acte médico-légal. Ces deux molécules présentent de nombreux effets indésirables. L'étude du dégarélix suscite un intérêt théorique à utiliser ce traitement chez les auteurs de violences sexuelles. Il entraîne une réduction de la testostérone à un taux pré-pubertaire comparable à celui obtenu avec la triptoréline. Ce traitement présente en outre l'avantage d'éviter l'augmentation transitoire de la testostérone constatée avec les agonistes GnRH actuellement utilisés. Son efficacité est plus rapide et sa sécurité d'emploi meilleure.

Conclusion : Le dégarélix présente une perspective prometteuse dans le traitement des auteurs de violences sexuelles, apportant une réelle plus-value en

regard des traitements actuels. Ce protocole théorique pose également les bases d'une étude clinique qui pourrait être menée au sein de l'Unité Régionale de Soins aux Auteurs de Violences Sexuelles.

INTRODUCTION

Les violences sexuelles ont existé de tout temps, elles constituent néanmoins toujours une forme incompréhensible de la violence. Elles sont une effraction dans l'intimité psychique, physique et sexuelle de la victime. Outre les aspects juridiques condamnant ces actes, il existe maintenant une reconnaissance de ces violences comme étant une préoccupation majeure de santé publique. La prise en charge des victimes par les professionnels de santé mentale reflète cette prise de conscience. Ces violences ont cependant des conséquences allant au-delà du traumatisme des victimes. Elles touchent également les auteurs, les familles et la société. Il est donc essentiel que cette problématique soit prise en compte de manière globale, à travers le soin aux victimes, mais également par la prise en charge médico-psycho-sociale des auteurs, ainsi que par des actions de prévention. Il apparaît nécessaire, dans ce cadre, que les professionnels de santé mentale se saisissent de cette question.

C'est dans cet esprit qu'une étude a été réalisée en milieu pénitentiaire entre 1994 et 1996. Celle-ci porte sur le fonctionnement psychique des auteurs de violences à caractère sexuel (Balier C, Ciavaldini A, *Rapport de recherche sur les agresseurs sexuels*, nov. 1996). Cette recherche a participé au développement des soins aux auteurs d'agressions sexuelles, et à la réflexion multi-disciplinaire ayant abouti à la loi du 17 juin 1998. Créant un lien entre justice et santé et instaurant la notion de peine de suivi socio-judiciaire dans le champ de la justice pénale, cette loi permet d'envisager une peine pouvant inclure une injonction de soins. Il s'agit de venir compléter par le soin les aspects juridiques et sociaux mis en œuvre pour cette population, mais aussi de « rendre dignité humaine à ces hommes et ces femmes et contribuer à leur éviter une forme de relégation sociale » (Ciavaldini A, *Prise en charge des délinquants sexuels*, Ed. Fabert.), dans un but avoué de prévention de la récidive.

Cette patientèle pose de nouvelles difficultés. Il s'agit en effet de sujets ne présentant pas nécessairement de pathologie psychiatrique, et dont la demande de soins n'est pas au premier plan et peut même être absente. Par ailleurs, la nature des faits à l'origine des soins est susceptible de mettre en difficulté le soignant dans son empathie et ses représentations propres. La prise en charge découle cependant des actes transgressifs du patient, qui sont un point d'appel, prenant un sens particulier dans son fonctionnement psychique. Les faits ne peuvent donc pas être

mis de côté dans les soins apportés. Ces actes peuvent également être l'expression d'une pathologie psychiatrique décrite dans les « troubles paraphiliques » du DSM 5, tels que la pédophilie ou l'exhibitionnisme. Ceux-ci peuvent accompagner ou non un autre trouble d'axe I ou un trouble de la personnalité. La prise en charge doit être globale, médico-psycho-sociale et prendre en compte les passages à l'acte dans l'histoire du sujet.

Comme toute prise en charge en psychiatrie, ces soins font appel à de nombreuses ressources telles que la psychothérapie et les traitements médicamenteux. Certains traitements sont spécifiques des paraphilies. Il existe actuellement plusieurs molécules utilisées, reposant sur différents modes d'action, notamment l'hormonothérapie.

En France, seules 2 molécules d'hormonothérapie ont une AMM pour la prise en charge des paraphilies : l'acétate de cyprotérone et la triptoréline. Bien qu'ayant un mode d'action différent, ces deux molécules ont pour but de contrer l'action de la testostérone. On parle parfois de façon impropre de « castration chimique » quand le traitement diminue de façon drastique le taux de testostérone dans l'organisme. Il existe d'autres traitements présentant des propriétés de « castration chimique », utilisés notamment en oncologie dans le traitement des cancers de la prostate hormonodépendants. Ces traitements ont pour la plupart le même mécanisme d'action que ceux cités précédemment. Cependant, une classe thérapeutique plus récente entraîne cet effet castrateur par un mode d'action différent. Cette molécule s'appelle le dégarélix. Il semble que son utilisation dans le traitement des auteurs de violences sexuelles n'ait jamais fait l'objet d'étude.

Nous nous intéresserons dans ce travail, à l'hormonothérapie des agresseurs sexuels afin de déterminer quelle est l'effet attendu des traitements actuellement utilisés et quel est le rationnel biologique derrière cette efficacité pour ensuite tenter d'apporter une réflexion argumentée sur la possibilité d'utiliser le dégarélix dans ces prises en charge. Il s'agira donc de répondre aux questions suivantes :

Quel est le mécanisme d'action de l'hormonothérapie chez les auteurs de violences sexuelles ?

Le dégarélix peut-il être prescrit avec efficacité et sécurité dans le traitement des paraphilies et quelle serait sa place dans le soin aux auteurs de violences sexuelles ?

Nous faisons ainsi l'hypothèse que le dégarélix est efficace dans le contrôle des pulsions, fantasmes et comportements sexuels paraphiliques chez les agresseurs sexuels et que son utilisation dans cette population est envisageable.

Pour déterminer le bienfondé de cette hypothèse, il nous apparaît nécessaire :

- d'étudier le rôle de la testostérone dans la sexualité humaine ainsi que son lien avec les paraphilies
- de décrire les traitements actuellement employés en s'appuyant sur la littérature scientifique disponible sur le sujet, mais aussi sur les connaissances concernant la physiologie de la sexualité et la pharmacologie
- de croiser ces connaissances avec les données actuelles concernant le dégarélix, afin d'évaluer la possibilité de sa prescription dans le traitement des paraphilies d'un point de vue théorique.

Au-delà de cette hypothèse, une réflexion éthique semble indispensable pour aborder ces traitements d'exception. Cet aspect sera abordé dans la dernière partie de ce travail.

TESTOSTERONE, LIBIDO ET COMPORTEMENT SEXUEL

La testostérone est une hormone stéroïdienne, appartenant au groupe des androgènes. Elle est présente chez tous les mammifères et notamment chez l'être humain. Nous allons présenter cette hormone et ses effets chez l'homme pour comprendre son implication dans les paraphilies et les violences sexuelles, tout d'abord par l'étude de son rôle dans la sexualité puis en cherchant à préciser sa place dans les comportements déviants. L'objectif de cette première partie est de comprendre le principe physiologique de l'utilisation des traitements hormonaux dans les paraphilies.

I. Androgènes et testostérone

A. Les Androgènes

1. Présentation

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes, c'est à dire ayant une structure lipidique dérivée du cholestérol avec un noyau cyclopentanophénanthrénique. Elles regroupent différentes molécules ayant un effet anabolisant protéique et contrôlant le développement et l'expression des caractères mâles chez les vertébrés. Elles interviennent dans la différenciation et le développement des organes génitaux masculin, ainsi que dans l'apparition des caractères sexuels secondaires au cours de la puberté aboutissant au phénotype masculin (1). Elles ont également un effet de modulation de l'activité cognitive et émotionnelle (2).

Cette catégorie comprend notamment les molécules suivantes :

-La déhydroépiandrostérone (DHEA) : Elle est sécrétée par les glandes surrénales, au niveau des zones réticulées et fasciculées. Elle est essentiellement

présente dans la circulation sanguine sous forme de sulfate de DHEA (SDHEA). Il s'agit d'un précurseur de la testostérone, mais également dans une moindre mesure de l'estradiol. Cette hormone est présente chez l'homme et la femme dès la vie fœtale. Sa concentration évolue tout au long de la vie. Outre son rôle de précurseur, la DHEA a de multiples actions sur l'organisme. Elle influence le système immunitaire, le fonctionnement cérébral, la mémoire, le stress, la pilosité, réduit les taux circulants de cholestérol et aurait une activité anti-carcinogène. Cette hormone est aussi réputée pour ses potentiels effets anti-vieillesse, rapportés entre autre par l'étude DHEAge en 2000 (3). Ceux-ci restent controversés mais ont donné à la DHEA une réputation d' « hormone de jeunesse », et des applications commerciales en découlent. Elle n'a actuellement pas d'AMM en France mais est commercialisée notamment aux Etats-Unis en tant que complément alimentaire.

-L'androstènedione : Il est produit par le cortex surrénalien mais aussi par les testicules chez l'homme et par les ovaires chez la femme. C'est un précurseur de la testostérone, de l'oestradiol et de l'oestrone. C'est le principal androgène chez la femme. Comme la DHEA et le SDHEA il s'agit d'un androgène dit faible, en effet leur action est limitée, ainsi que leur conversion en androgène fort comme la testostérone. Il est considéré comme un agent anabolisant et son usage dans le sport est interdit par le Comité International Olympique.

-L'androstérone : Il s'agit d'un métabolite de la testostérone, sa production est essentiellement hépatique. Elle possède une activité virilisante mineure.

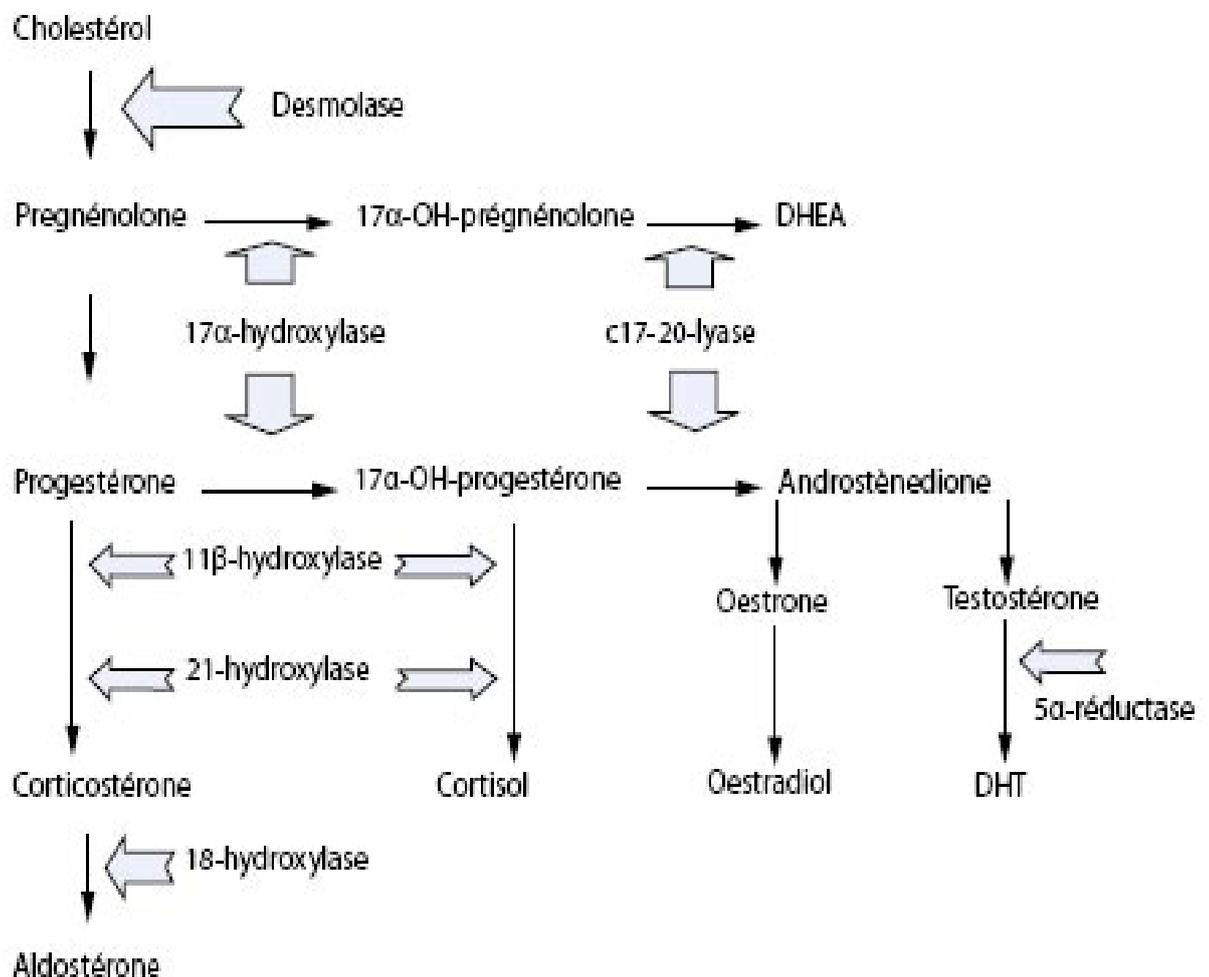
-La dihydrotestostérone (DHT) ou androstanolone : C'est un métabolite actif de la testostérone formé dans les testicules, la prostate, les glandes surrénales et les follicules capillaires par l'action de la 5-alpha-réductase. Elle participe à la différenciation sexuelle chez le fœtus par le développement des organes génitaux masculins.

-La testostérone : C'est la principale hormone sexuelle masculine. Elle est en grande partie sécrétée par les cellules de Leydig dans les testicules chez l'homme, mais aussi par la zone réticulée de la corticosurrénale et le cerveau (2). Chez la femme, il existe une production par les ovaires, par le placenta ainsi que par

conversion périphérique. Ses effets chez l'être humain sont nombreux, surtout dans le domaine de la sexualité et de la virilisation chez l'homme. C'est le précurseur indispensable à la production de dihydrotestostérone.

Dans la suite de ce travail, nous nous concentrerons sur la testostérone. Nous développerons son rôle dans la sexualité, les paraphilies et les comportements sexuels.

2. Stéroïdogénèse des androgènes



DHEA = déhydroépiandrosterone;

5-red = 5-réductase;

DHT = dihydrotestostérone

Figure 1 : Biosynthèse des androgènes.

Source : Journal International de Médecine

Stéroïdogénèse :

Le **cholestérol** est transformé en **prégnénolone** par l'intermédiaire de la desmolase. Ensuite, deux voies de production sont possibles :

-l'une, la **voie delta 4**, privilégiée au niveau surrénalien, passe par l'hydroxylation de la prégnénolone en progestérone qui donnera l'androstènedione, précurseur de la testostérone.

-l'autre, la **voie delta 5**, privilégiée dans les gonades, vient de la transformation de la prégnénolone en DHEA, dont une partie sera métabolisée en androstènedione puis en testostérone. (5)

Comme évoqué précédemment, chez l'homme, cette synthèse a lieu dans les cellules de Leydig des testicules ainsi que dans la zone réticulée du cortex surrénalien et le cerveau (2).

B. Production des androgènes et axe gonadotrope

Environ 95% des androgènes sont sécrétés chez l'homme par les cellules de Leydig au niveau des testicules, sous forme de testostérone. Cette production est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il existe une sécrétion pulsatile de Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) d'origine hypothalamique, stimulant la libération d'hormone lutéinisante hypophysaire (LH) aboutissant à la production de testostérone. La testostérone exercera un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus.

La perte de pulsativité de la sécrétion de GnRH entraîne une diminution des taux de testostérone et de LH par désensibilisation des récepteurs à la GnRH.

Une faible proportion (environ 5%) des androgènes est produite par la corticosurrénale sous l'influence de l'ACTH hypophysaire (hormone corticotrope).

Enfin une quantité infime d'androgène (inférieure à 1%) est synthétisée dans le cerveau.

Principe de la régulation physiologique de l'axe gonadotrope mâle

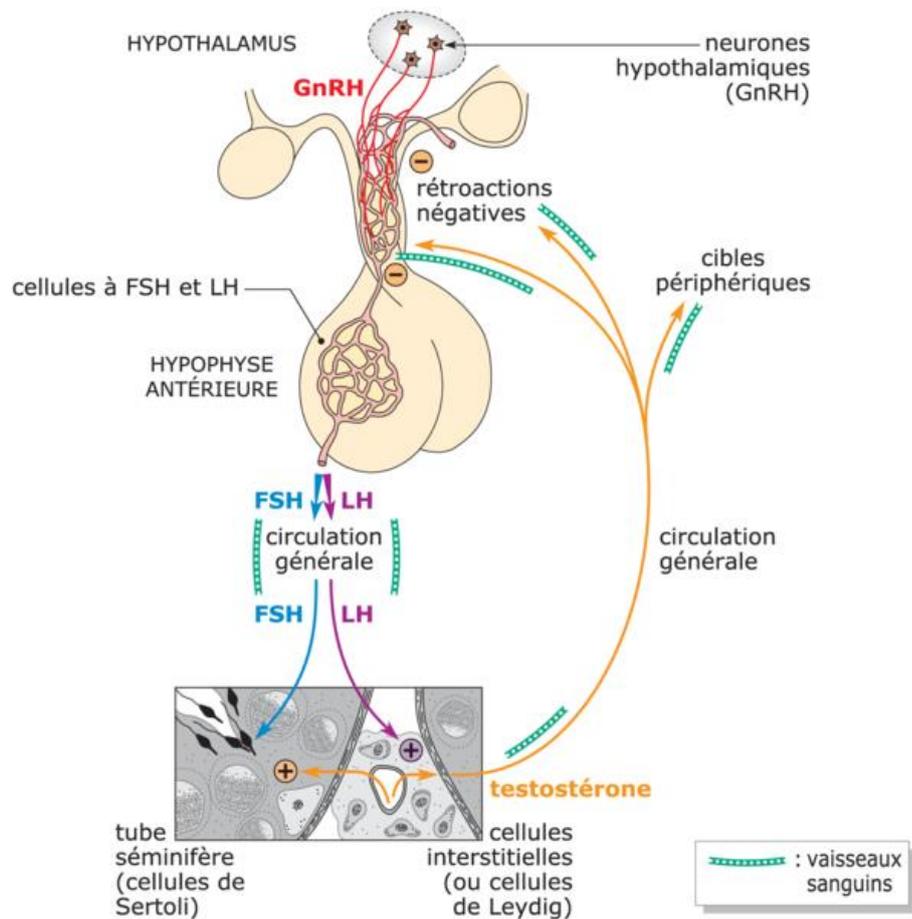


Figure 2 : Axe gonadotrope masculin

Source : www.assistancescolaire.com

C. La testostérone

1. Métabolisme de la testostérone

La testostérone et son métabolite actif, la dihydrotestostérone (DHT) constituent les androgènes forts. Leur action biologique est plus importante que celle des autres androgènes. La DHT à une concentration 10 à 12 fois plus faible dans la circulation périphérique mais son action est plus forte que celle de la testostérone et sa fixation aux récepteurs de l'androgène est environ 5 fois supérieures (4).

La synthèse de la testostérone est faite à partir du cholestérol (cf. figure 1 et encart). La testostérone circule alors sous 3 formes : liée à la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), liée à l'albumine ou libre. La testostérone libre est minoritaire. Elle ne représente que 1 à 3% de la testostérone circulant.

Cette testostérone libre va traverser la membrane cellulaire des tissus cibles de manière passive ou active. Après ce passage intracellulaire, la testostérone peut être métabolisée en DHT par l'action de la 5 alpha réductase. La DHT est le métabolite actif de la testostérone, son action est supérieure du fait d'une plus grande affinité aux récepteurs.

L'action de la testostérone et de la DHT se fait sur les tissus cible par fixation sur le récepteur aux androgènes (celui-ci appartient à la super famille des récepteurs nucléaires).

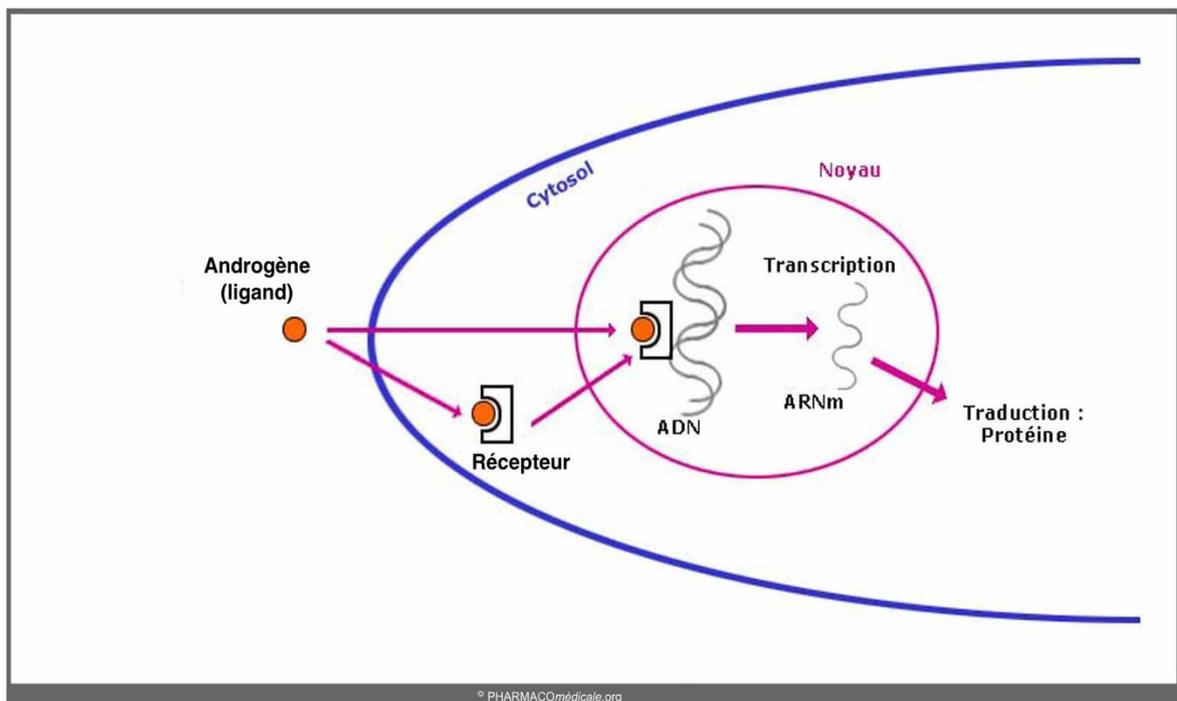


Figure 3 : Représentation simplifiée des récepteurs nucléaires

Source : pharmacomédicale.org

La fixation du ligand au récepteur entraîne son activation en tant que facteur transcriptionnel. Le complexe ligand-récepteur migre alors dans le noyau et se lie à l'ADN. Il s'ensuit une transcription avec synthèse d'ARN messager puis de protéines entraînant une réponse primaire rapide.

Il est également retrouvé une réponse secondaire, correspondant à une action cellulaire non génomique. Cette voie d'action est complexe et correspond à une régulation de la synthèse protéique intracellulaire.

Le taux de testostérone varie tout au long de la vie. Il augmente significativement au moment de la puberté chez le garçon, favorisant l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires ; mais il décroît également avec le vieillissement, jusqu'à aboutir à l'andropause (diminution de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope avec baisse du taux de testostérone et une capacité de spermatogenèse affaiblie). Cette andropause survient souvent plus tardivement que la ménopause chez la femme. L'homme peut conserver une fertilité et une vie sexuelle à un âge avancé, il existe une grande disparité de la décroissance de la testostérone avec l'âge d'un homme à l'autre. Quand le taux de testostérone vient à diminuer de façon importante, un retentissement clinique peut apparaître, avec une diminution de la libido, une dysérectibilité, une fatigabilité ainsi que des symptômes dépressifs.

2. Actions de la testostérone

Les actions de la testostérone sont nombreuses et complexes. Elle intervient dans de nombreux processus métaboliques et fonctions corporelles.

La clinique de l'hypogonadisme, qu'il soit primaire ou secondaire, permet une première appréhension de l'effet de la testostérone sur l'organisme en constatant les conséquences de sa déplétion. Cette clinique met en évidence le fait que cette hormone joue un rôle dans l'organisme allant bien au-delà des fonctions sexuelles et de reproduction.

Voici une rapide présentation des implications de la testostérone (5):

Vie intra-utérine masculine : Après la différenciation des gonades en testicules, la production de testostérone et sa transformation en DHT permettent le développement des organes sexuels mâles : épидидyme, canaux déférents, vésicules séminales et prostate. Il existe un pic de production de la testostérone de quelques semaines au cours du cinquième mois. Cette augmentation de concentration agit au

niveau du tissu cérébral et induit des changements fonctionnels et anatomiques qui déterminent la différenciation du cerveau masculin par rapport au cerveau féminin. (6)

Puberté : L'augmentation de la testostérone va entraîner l'apparition des caractères sexuels secondaires masculin : poussée de croissance, augmentation de la libido, de la masse musculaire, fonction érectile, pilosité, spermatogenèse, gynécomastie transitoire, mue de la voix.

Squelette : Diminution de la résorption osseuse et stimulation des ostéoblastes et donc de la minéralisation osseuse.

Musculature : Développement et entretien de la masse musculaire.

Libido : La testostérone favorise la libido et l'excitation sexuelle. (Cf. partie II. Testostérone et sexualité.)

Fonction érectile : Le rôle de la testostérone est indirect, elle intervient dans la formation du monoxyde d'azote qui participe au relâchement des muscles lisses des artères péniennes qui entraînent l'érection. Cette action biologique est sous-tendue par des processus affectifs et cognitifs complexes. Elle est facilitée par les stimulations sensorielles et les productions imaginatives.

Cognition : La testostérone et la DHT ont une action sur le système nerveux central et notamment sur les cognitions. Des études retrouvent un effet sur la mémoire visuelle, la mémoire verbale et les fonctions visuo-spatiales. Il existe une relation entre troubles cognitifs liés à l'âge et diminution du taux de testostérone, celle-ci met en évidence l'intérêt d'une supplémentation hormonale chez ces patients, même si cette supplémentation n'est pas encore suffisamment documentée. La testostérone semble jouer un rôle préventif dans les maladies neurodégénératives liées à l'âge, notamment la maladie d'Alzheimer. La castration, chimique ou chirurgicale entraîne une baisse des performances cognitives, principalement dans les habiletés spatiales (7). Il n'y a pas d'association significative entre taux d'hormones sexuelles et performances cognitives chez la femme (8).

Humeur : Un lien entre diminution du taux de testostérone et troubles thymiques a été évoqué. Une étude américaine menée sur une population d'hommes âgés de plus de 60 ans a montré une corrélation entre trouble dysthymique et diminution du taux de testostérone, mais les mécanismes sous jacents restent à élucider. Par ailleurs les symptômes de l'andropause et ceux des troubles thymiques se recourent (asthénie, diminution de la libido, irritabilité, perte de confiance) et l'étude ne permet pas de conclure sur la causalité. (9)

Erythropoïèse : La testostérone stimule l'hématopoïèse et une anémie peut survenir en cas de déplétion en testostérone.

Coronaropathie : L'usage détourné des stéroïdes anabolisants de synthèse comme produit dopant ont mis en évidence un risque accru de coronaropathie chez ces athlètes. Cependant la testostérone endogène semble au contraire avoir un effet cardioprotecteur.

Troubles métaboliques : Un faible taux de testostérone est associé au diabète, au syndrome métabolique et à l'obésité. Cette association découle cependant en partie de la diminution de SHBG, conséquence de l'obésité et du diabète.

Maladies auto immunes : Il existe un lien entre diminution de la testostérone et maladie auto-immune, notamment la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs les androgènes ont une activité anti-inflammatoire connue.

La testostérone est donc une hormone prenant une part importante dans la physiologie humaine. Cette action à différent niveau trouve d'ailleurs un écho dans les effets secondaires des traitements hormonaux diminuant le taux de testostérone qui seront détaillés en 2^{ème} partie de ce travail (anémie, déminéralisation osseuse, syndrome dépressif...). De nombreuses implications restent à étudier et de nouvelles applications thérapeutiques de cette hormone sont à explorer.

II. Testostérone et sexualité

A. Constatations cliniques

La puberté chez le garçon correspond à une période d'augmentation rapide du taux de testostérone. Ce phénomène s'accompagne de l'apparition des caractères sexuels secondaires mais aussi de modifications de la sexualité. Il existe un développement de l'intérêt sexuel, de l'excitabilité, du désir, des pensées sexualisées (2). Les réactions corporelles objectives en sont la survenue d'érections et d'éjaculations. C'est également le début de la spermatogenèse.

Chez les sujets souffrant d'une baisse du taux de testostérone, quel qu'en soit la cause : hypogonadisme, vieillissement ou traitement anti-androgène ; on constate un déclin de l'intérêt sexuel et des fonctions sexuels (2,10). En revanche, les comportements d'hyper-sexualité et les paraphilies ne sont pas corrélés à une hypertestostéronémie (11). Par ailleurs les études montrent une efficacité sur les fonctions sexuelles de la supplémentation en testostérone uniquement chez les patients en état d'hypogonadisme. L'effet de la testostérone chez les patients ayant un taux de base dans la moyenne se montrant très limité. De même, les patients auteurs de violences sexuelles ayant un taux basal de testostérone inférieur à la norme basse, ne voient leur sexualité que peu modifiée par l'utilisation de traitements anti-androgènes.

L'activité sexuelle peut elle-même avoir une influence sur la production de testostérone. Cette idée a été étudiée par un auteur anonyme dès 1970. Il a évalué l'augmentation du taux de testostérone par la croissance de sa barbe, en fonction des possibilités d'avoir une activité sexuelle après de longue période d'isolement qu'il s'imposait (12). Cette étude, malgré sa méthodologie rudimentaire, a été confirmée. Les stimuli sexuels, le visionnage de films érotiques ainsi que les relations sexuelles et la masturbation ont un effet positif sur la testostéronémie. Les jeunes hommes en situation de séduction d'un partenaire sexuel potentiel montreraient également une augmentation du taux de testostérone. (2)

B. Modèle de Jordan et al. (2011)

Les recherches menées sur les mammifères retrouvent une large répartition des récepteurs aux androgènes, notamment chez les humains au niveau des corps mamillaires, de l'hippocampe, du gyrus précentral, des cortex temporal et préfrontal (2,13,14). L'analyse neurobiologique de la sexualité montre également l'implication de différents systèmes monoaminergiques (dopaminergiques et sérotoninergique).

Plusieurs études ont démontré une corrélation entre l'augmentation du taux de testostérone et les modifications de perfusion cérébrale dans les régions impliquées dans la réponse sexuelle, tel que le cortex frontal, occipital, orbitofrontal, temporal (figure 4), le gyrus cingulaire, le thalamus ou le corps calleux (figure 5). Celles-ci contiennent ou sont associées à des régions contenant des récepteurs androgéniques dont l'action sur l'hémodynamique cérébrale est médiée par le monoxyde d'azote, induisant un relâchement des fibres musculaires lisse des vaisseaux sanguins cérébraux. Il s'ensuit une libération de dopamine dans les tissus cérébraux correspondant. Le rôle de la testostérone dans les voies sérotoninergiques est moins bien établi. La sérotonine agirait indirectement sur les taux de dopamine en inhibant sa libération, principalement médiée par la testostérone.

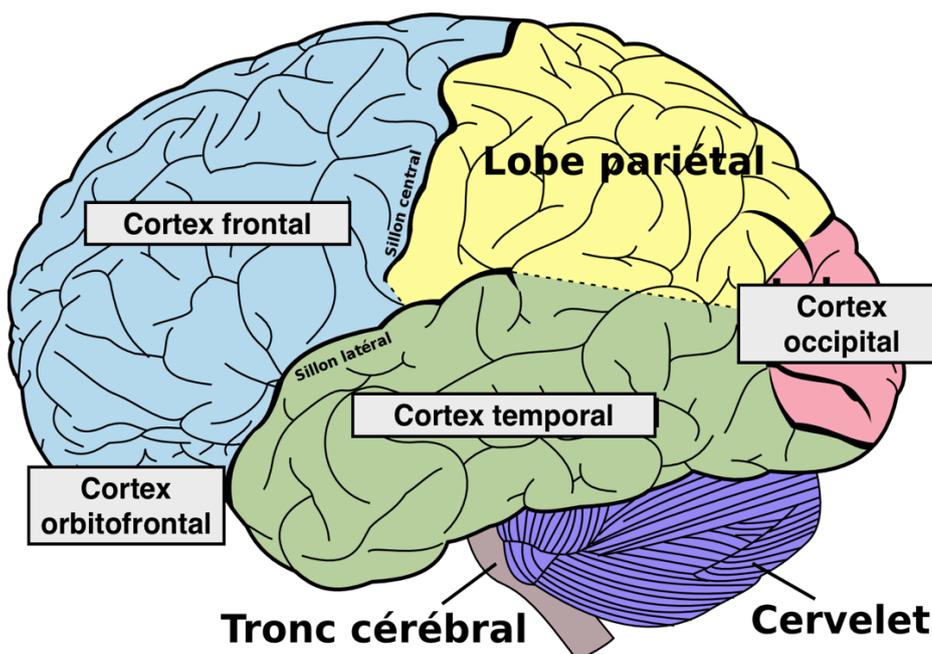


Figure 4 : Vue latérale gauche du cerveau : aires corticales

Source : Gray's anatomy (édition internet)

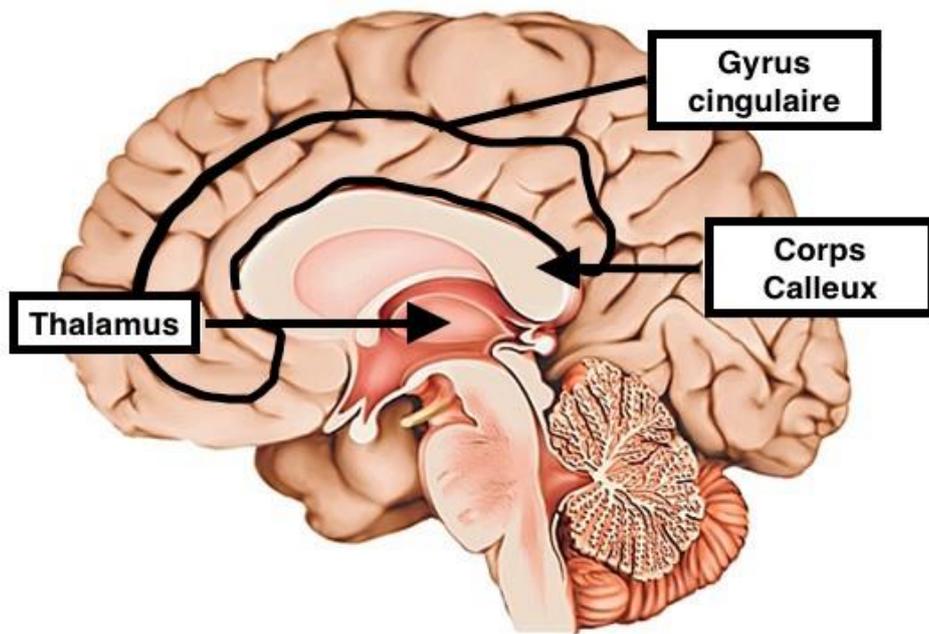


Figure 5 : Coupe sagittale médiane du cerveau

Source : Encyclopédie Larousse en ligne

Jordan et al. ont proposé un modèle de sexualité basé sur l'excitation et l'inhibition impliquant la testostérone à différents niveaux (2) :

En combinant le modèle à quatre composantes proposé par Stoleru et al. et celui du double-contrôle (« dual-control model ») de Bancroft et al., ce travail permet une nouvelle approche neurobiologique du rôle de la testostérone dans la sexualité.

Ce modèle se décompose comme suit :

- **Excitation sexuelle :**

-Composante « perceptive-cognitive » : L'identification de la valeur sexuelle de stimuli passe par des processus de perception et d'évaluation. Ceux-ci sont un prérequis indispensable à l'excitation sexuelle. L'imagerie révèle que ces processus impliquent l'activité de la testostérone au niveau du cortex temporo-occipital, pariétal supérieur et orbito-frontal.

-Composante motivationnelle : Elle permet d'orienter le comportement vers une finalité sexuelle. Cette activité est également corrélée aux concentrations de testostérone qui agit directement sur le cerveau et stimule la libération de dopamine, elle même impliquée dans l'aspect motivationnel du comportement sexuel.

-Composante autonome : Il s'agit de la réponse du système nerveux autonome incluant le système cardiovasculaire, respiratoire et génital. Elle est fortement influencée par la testostérone et par la libération de dopamine médiée par la testostérone au niveau du gyrus cingulaire antérieur, du thalamus, de l'insula et du claustrum.

-Composante émotionnelle : Les émotions positives et le plaisir associé à l'excitation d'origine sexuelle. L'association de cette composante avec la testostérone est moins documentée mais l'équipe de Jordan suppose son implication par l'intermédiaire de l'amygdale dans laquelle il est retrouvé un nombre important de récepteurs aux androgènes et dont l'implication dans les émotions est connue.

- **Inhibition sexuelle :**

Elle est sous la dépendance des voies sérotoninergiques, agissant le plus souvent en opposition à la libération de dopamine.

-Composante cognitive : Elle peut correspondre à une inhibition sexuelle dans les contextes inappropriés aux comportements sexuels. Ce processus impliquerait le cortex orbito-frontal, mais il n'existe pas de données concernant l'implication de la testostérone. Les connaissances actuelles laissent supposer que son taux serait abaissé dans les circonstances d'inhibition sexuelle.

-Composante motivationnelle : Le décroît de motivation est médié par la sérotonine qui inhibe la libération de la dopamine dans le noyau accumbens et ainsi le « circuit de la récompense » associé au comportement sexuel.

-Composante autonome : Les manifestations somatiques découlant de l'action du système nerveux autonome sont également inhibées. La sérotonine semble à

nouveau impliquée, empêchant l'érection et l'éjaculation. Elle est impliquée dans la phase réfractaire post éjaculatoire selon ce principe, inhibant une fois encore la libération de dopamine médiée par la testostérone.

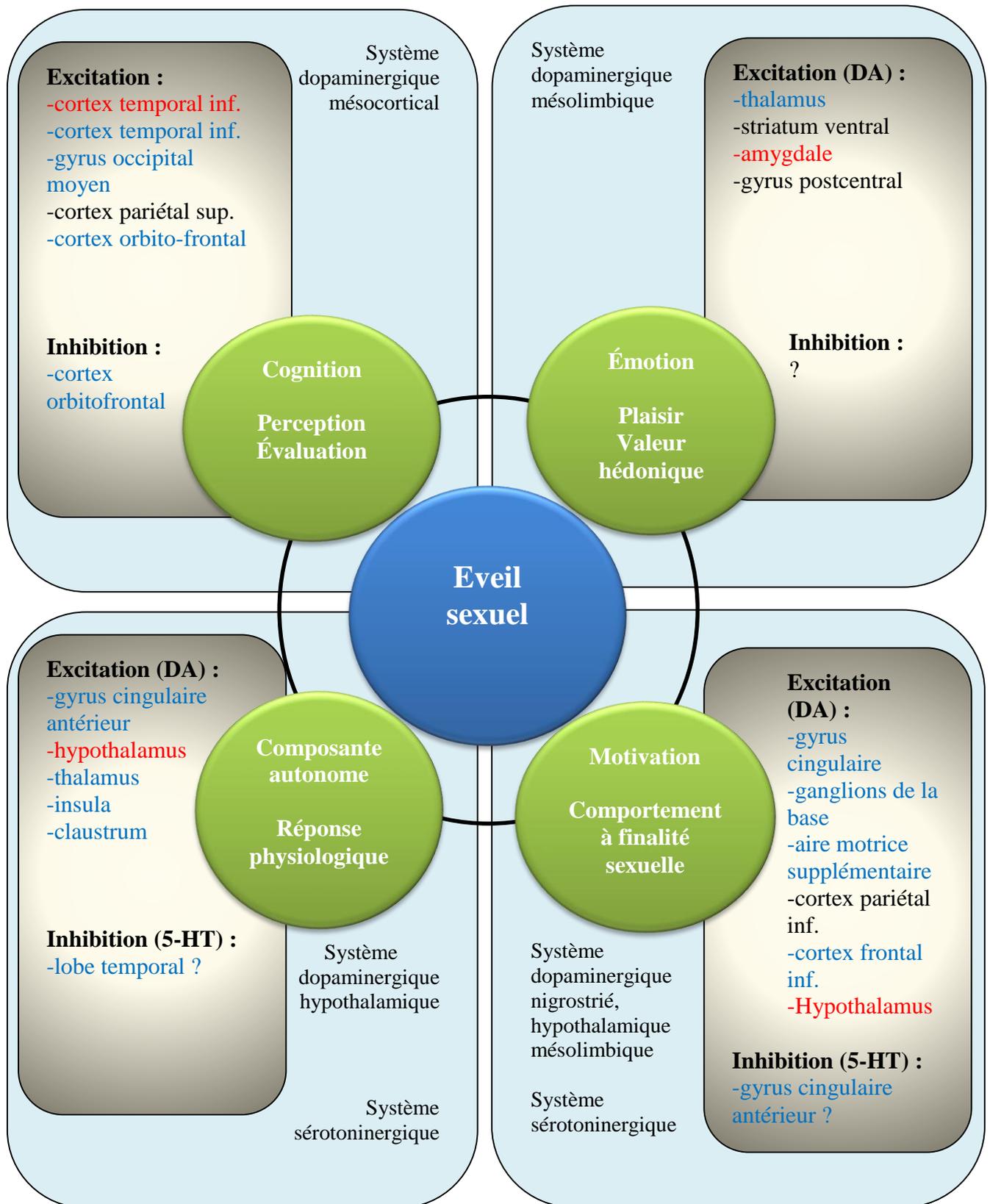


Figure 6 : Modèle de la sexualité de Jordan et al. (2)

DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine

Rouge : Régions cérébrales contenant des récepteurs aux androgènes.

Bleu : Régions cérébrales dans lesquelles une réponse hémodynamique est associée à la testostérone.

Ce modèle met en lumière l'implication centrale de la testostérone dans la sexualité. Cette hormone intervient dans de nombreux aspects du comportement sexuel, tant dans ses dimensions cognitives et affectives que somatiques. On constate que ce rôle est plus direct dans l'excitation, l'inhibition étant davantage sous le contrôle de la sérotonine qui agit en entravant les processus dopaminergiques médiés par la testostérone. La sérotonine est à l'origine du sentiment de satiété, de détente et d'épanouissement. Ce sont ces propriétés inhibitrices qui sont à l'œuvre dans l'utilisation des ISRS (Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine) dans le traitement des paraphilies. Au delà de cet effet sur la libido, les ISRS ont également un intérêt particulier chez les patients présentant des compulsions et des obsessions en rapport avec la sexualité.

Deux pistes apparaissent donc dans ce modèle pour influencer sur le comportement sexuel dans le sens d'une diminution de la libido au niveau biologique : favoriser l'inhibition par la sérotonine (ISRS) et empêcher l'excitation par la testostérone (hormonothérapie).

Cependant, il s'agit d'un modèle descriptif de la sexualité non déviante. Les paraphilies ne répondent pas nécessairement aux mêmes systèmes de régulation ou tout du moins pas dans la même mesure. Pour valider cette approche auprès des patients auteurs de violences sexuelles il convient d'étudier le rôle de la testostérone dans les paraphilies, et l'importance de la dimension sexuelle dans les passages à l'acte.

III. Testostérone, paraphilies et violences sexuelles

Les traitements hormonaux anti-androgènes sont utilisés depuis la fin des années 1960 dans le traitement des paraphilies, de façon empirique. Le lien entre testostérone et sexualité est connu et nous venons de parcourir l'état de ces connaissances dans la partie précédente. Cependant le rôle de la testostérone dans les déviations sexuelles et les comportements transgressifs associés doit être étudié pour appréhender l'action de ces traitements et déterminer l'existence d'un effet spécifique sur les paraphilies et les violences sexuelles.

A. Approche neurobiologique des paraphilies

Les paraphilies ont été le sujet de nombreuses études visant à comprendre ces pathologies et à trouver une ou plusieurs causes à ces troubles, dans un objectif de compréhension ainsi que pour en aborder le traitement de manière plus efficiente, tant sur le plan biologique que psychothérapeutique. La recherche sur les paraphilies s'est essentiellement concentrée sur la pédophilie, celle-ci ayant une gravité particulière et étant sujette à une importante médiatisation.

Les études menées ont porté sur la recherche d'anomalies structurales et fonctionnelles cérébrales. La revue de ces études concernant des patients pédophiles par Jordan et al. (15) révèle une réduction du volume de différentes structures cérébrales telles que le cortex frontal, temporal et pariétal, ainsi que le système limbique, l'hypothalamus et le striatum. Ces structures sont impliquées dans les fonctions sexuelles. Il existe néanmoins une grande hétérogénéité dans ces résultats. Par ailleurs ces changements structurels ne sont pas spécifiques des paraphilies et sont présents dans d'autres pathologies mentales et neurologiques. Il est par ailleurs démontré que certaines pathologies du système nerveux central sont associées à des comportements sexuels déviants et une hyper-sexualité. Mendez et Shapira ont ainsi établi une association entre atteinte frontale et attirance pédophilique (par l'intermédiaire d'une désinhibition) ainsi qu'entre atteinte temporale droite et majoration des pensées sexuelles (16). L'hyper-sexualité est aussi couramment associée aux démences frontales.

Au-delà de ces modifications structurelles aspécifiques, des modifications fonctionnelles semblent en jeu dans la pédophilie. L'étude de ces phénomènes passe par les techniques d'imagerie fonctionnelle. La revue de littérature menée par la même équipe, met en évidence cette fois encore des modifications dans les structures associées à la sexualité : cortex frontal, temporal, pariétal ou occipital, système limbique, hypothalamus, insula... Ces études sont elles aussi très hétérogènes et peu comparables entre elles, étant basées sur des critères de sélection différents et des groupes non homogènes. Il est par ailleurs clair que ces résultats restent très peu spécifiques.

Les paraphilies et plus spécifiquement la pédophilie pourraient être associées à des modifications structurelles et fonctionnelles cérébrales, mais leur manque de spécificité ne permet pas d'établir un modèle consensuel de ces pathologies. Des théories neurobiologiques de la pédophilie ont néanmoins été proposées (cf. encart).

Graber met en avant la **théorie « frontale-dysexecutive »**, supposant une désinhibition d'origine frontale. Celle-ci est peu spécifique et les atteintes frontales sont connues pour entraîner des comportements impulsifs, des désinhibitions sexuelles et la perte des concepts moraux.

La **théorie temporo-limbique** postule que le cortex temporal et le système limbique jouent un rôle central dans les fonctions sexuelles et notamment que les lésions temporales sont associées à une hypersexualité.

Enfin les modèles les plus récents combinent ces deux hypothèses, impliquant le cortex frontal dans la désinhibition et le cortex temporal dans l'hypersexualité, l'ensemble menant au comportement pédophile. Ces théories ne permettent pas d'expliquer l'attrait particulier pour les enfants.

Ces modèles sont approfondis par Jordan et al. en utilisant la théorie neurobiologique de la sexualité expliquée dans le chapitre précédent :

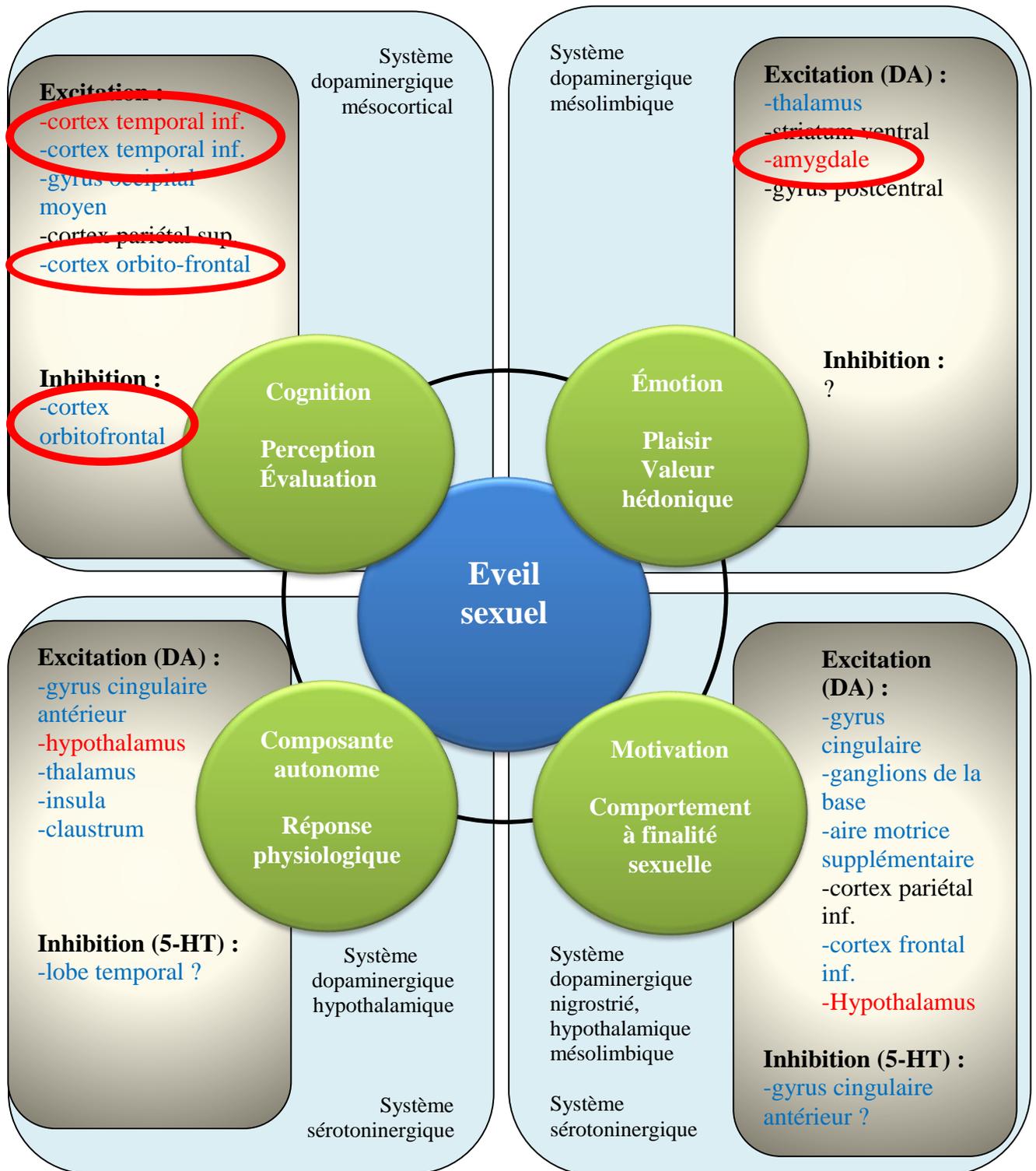


Figure 7 : Modèle de la sexualité de Jordan et al. (2)

DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine

Rouge : Régions cérébrales contenant des récepteurs aux androgènes.

Bleu : Régions cérébrales dans lesquelles une réponse hémodynamique est associée à la testostérone.

Cercles rouge : Structures cérébrales atteintes dans les paraphilies selon les modèles présentés.

Les régions **frontale (orbito-frontale)** et **temporale (temporo-occipitale)** font partie de la composante cognitive de l'excitation sexuelle, et le cortex orbito-frontal joue notamment un rôle dans l'inhibition des comportements sexuels dans les situations inappropriées. Leur atteinte entraînerait donc une perception et une évaluation inadéquates des situations à potentiel sexuel et une désinhibition. Jordan et al. impliquent également le **système limbique (notamment l'amygdale)** à travers sa dimension de contrôle des émotions associées à l'excitation sexuelle, dont le dysfonctionnement serait la cause d'un plaisir sexuel insuffisant et inadéquat.

Le rôle des modifications structurales et fonctionnelles des régions frontale, temporale et amygdalienne est relayé dans un article de 2014 (17) mettant également en évidence l'hétérogénéité des résultats publiés. Une étude de cas à également montré une modification de l'activité de l'amygdale en IRM fonctionnelle chez un même patient soumis à des stimuli érotiques visuels avant et après la mise sous traitement par agonistes GnRH (18).

Ces modèles permettent une approche neurobiologique globale des paraphilies. Cependant leur manque de spécificité et l'hétérogénéité des résultats montrent bien la difficulté à modéliser la sexualité humaine et les pathologies qui y sont associées. La sexualité est en effet un concept impliquant des aspects psychologiques (cognitifs, émotionnels, comportementaux), somatiques, mais aussi socio-culturels. De plus si la composante sexuelle cérébrale de ces troubles peut être approchée, le « choix d'objet » dans les paraphilies ne peut être expliqué, à l'heure actuelle, par ces altérations anatomiques et fonctionnelles.

B. Testostérone et paraphilies

Le rôle de la testostérone dans la sexualité est bien documenté, cependant son implication dans les paraphilies est moins bien établie. Il n'est pas retrouvé d'association significative entre les taux de base de testostérone et les paraphilies

(11). Dans les années 1980, deux études ont évoqué une dysfonction de l'axe gonadotrope : les taux de bases de testostérone, LH et FSH étaient comparables entre les patients pédophiles et le groupe témoin, mais une stimulation par GnRH induisait une augmentation significative du taux de LH après 30 et 120 minutes dans le groupe de patients pédophiles, non retrouvée dans le groupe contrôle (15,19). Ces résultats sont difficilement exploitables et n'ont pas été confirmés dans d'autres études à notre connaissance. Le rôle de la testostérone dans les paraphilies est essentiellement documenté par les effets des traitements hormonaux à visée inhibitrice de la libido. Ainsi des études de cas ont montré une diminution de l'activité de certaines structures cérébrales chez des patients paraphiles lors de la diminution du taux de testostérone (18,20). Cependant il n'est pas retrouvé de spécificité de l'action de la testostérone dans les paraphilies.

Cette absence de lien établi entre paraphilie et testostérone interroge sur la place des traitements hormonaux dans cette indication. Ce constat suppose que l'action de ces traitements est non spécifique. Ils ne ciblent pas la sexualité déviante, mais agissent comme traitement symptomatique diminuant l'envahissement sexuel dans sa globalité. Notons tout de même que si un tel envahissement concerne des fantasmes et fantaisies déviantes majoritaires chez un sujet capable par ailleurs de mettre en œuvre une sexualité non déviante, l'hormonothérapie peut libérer de l'espace psychique pour l'accès à cette dernière.

Une autre voie d'action potentielle est la diminution des comportements violents et impulsifs liés aux agressions sexuelles, quand elles ont une forte dimension agressive et une composante sexuelle plus faible.

C. Testostérone et comportements violents

La testostérone, par son action au niveau cérébral, influence le comportement humain. Il existe chez l'être humain des comportements agressifs et compétitifs liés à la testostérone fréquemment retrouvés chez l'animal. Ces tendances sont néanmoins amoindries par les inhibitions sociales, familiales et culturelles inhérentes au mode de vie humain. Elles se manifestent cependant à travers différentes formes telles que les pensées et les propos agressifs, la colère, la compétition (sportive, professionnelle), la violence physique ou les comportements de domination. La testostérone joue un rôle majeur dans la survenue de ces comportements non

seulement par l'intermédiaire de son action sur les structures cérébrales impliquées dans l'agressivité, mais également à travers le développement de la masse musculaire, vecteur des conduites agressives physiques.

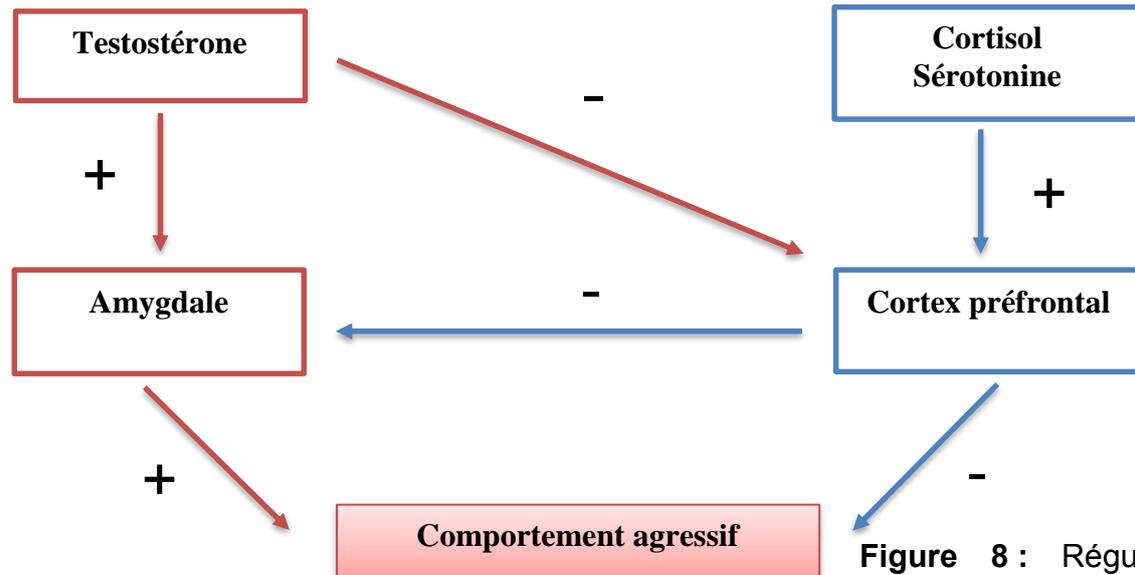
Ainsi, il n'est pas difficile d'imaginer l'avantage apporté par la testostérone dans le règne animal. Le développement de la compétitivité, de l'agressivité ainsi que de la masse musculaire permet la conquête de territoire, favorise les comportements de chasse et de reproduction par la mise à distance et la domination des rivaux potentiels.

Qu'en est-il chez l'être humain ? La testostérone a-t-elle un rôle démontré dans la survenue de comportements comparables ?

Des études ont montré un taux de testostérone plus élevé (en restant dans les normes biologiques) chez les sujets présentant des comportements agressifs, tels que les prisonniers ayant commis des crimes violents. Il est également mis en évidence des valeurs plus élevées chez les hommes et les femmes présentant des traits de personnalité antisociale (21). Ces études restent néanmoins controversées. Au-delà du taux basal d'hormone, il est démontré que la testostérone augmente en contexte de compétition, de confrontation ou de mise en concurrence. Ces fluctuations contextuelles du taux de testostérone semblent avoir un impact plus significatif sur les comportements agressifs et compétitifs que le taux basal. Il est en revanche souligné que l'administration de doses importantes de testostérone chez des sujets sains n'entraîne pas de modification des scores d'agressivité reportés par auto-questionnaire. (6)

Neurobiologie des comportements agressifs :

Le schéma présenté synthétise de manière simplifiée la régulation des comportements agressifs chez l'être humain au niveau cérébral, selon un modèle neurobiologique proposé par Batrinos (6) :



des comportements
humain.

Figure 8 : Régulation
agressifs chez l'être

Les comportements agressifs découlent en partie des interactions cérébrales entre les structures sous-corticales (amygdale et hypothalamus), vecteurs des émotions, et le cortex préfrontal, lié à la perception et au contrôle des émotions. Le cortex préfrontal permet une inhibition de l'activité émotionnelle induite dans le système limbique (notamment l'amygdale). Ce système est régulé par la testostérone, le cortisol et la sérotonine. La testostérone active l'amygdale, favorisant la réponse émotionnelle et réduisant la possibilité de contrôle par le cortex préfrontal. A l'inverse, le cortisol facilite le contrôle cognitif assuré par le cortex préfrontal sur les tendances impulsives associées aux structures sous corticales. La sérotonine diminue également les comportements impulsifs et agressifs.

Il existe aussi des facteurs génomiques influençant l'agressivité, par l'intermédiaire de l'ADN codant pour les récepteurs aux androgènes (22,23). Il est important de garder à l'esprit que les approches biologiques sont essentielles pour progresser dans l'abord des comportements violents mais ne peuvent pas suffire à

déterminer le risque d'agressivité d'un individu. Ces données doivent être intégrées à une approche sémiologique et anamnétique individualisée. Par ailleurs les moyens actuels ne permettent pas d'intégrer ces analyses dans la clinique quotidienne.

La testostérone influence donc les comportements agressifs, c'est à dire marqués par l'hostilité, mais également les comportements de domination, caractérisés par la volonté de conquérir et de maintenir une position haute visant à asseoir un pouvoir et à obtenir des droits et privilèges sur un autre être humain (24). Ces deux types de comportements sont largement retrouvés chez les auteurs de violences et notamment chez les auteurs d'agressions à caractère sexuel. Ces passages à l'acte sont en effet souvent marqués par l'intrication de violences physiques et de comportements de domination, et parfois d'emprise, sur la victime. Ces actes sont par ailleurs volontiers sous tendus par des pulsions, dont le contrôle est influencé par l'activité de la testostérone, de la sérotonine et du cortisol.

Ce modèle biologique est toutefois à relativiser. Il présente une approche de l'agressivité chez l'homme, mais ces comportements agressifs et compétitifs sont sous tendus par des mécanismes psychologiques complexes, intégrant des facteurs sociaux, culturels, et personnels.

Il a été précédemment évoqué dans ce travail que les traitements hormonaux inhibiteurs de la libido ne ciblaient pas par leur action les paraphilies, mais avait un effet global sur la sexualité. Nous proposons l'hypothèse qu'ils peuvent avoir une place privilégiée dans les comportements sexuels déviants à travers leur action sur les comportements agressifs et de domination qui sont souvent impliqués dans les violences sexuelles. Associés à une prise en charge psychologique, ils pourraient permettre un meilleur contrôle des pulsions pour certains patients et diminuer ainsi le risque de passage à l'acte en limitant l'activation sous corticale, l'impulsivité et en favorisant le contrôle cognitif. Ce postulat biologique semble confirmé par la clinique des patients sous hormonothérapie, ceux-ci présentant souvent un apaisement des comportements agressifs et de meilleures capacités de contrôle de leurs pulsions agressives. Néanmoins l'origine de l'agressivité et des comportements violents des patients doit être particulièrement bien évaluée avant toute décision thérapeutique ; en effet il ne faut pas négliger le risque de violence accrue sous traitement lié à une mauvaise tolérance de celui-ci par un patient peu informé des objectifs de

l'hormonothérapie et de ses effets indésirables. Peu compliant, déjà tourmenté par une sexualité égodystonique ou peu satisfaisante, se débattant dans un fonctionnement où le sentiment de menace se dispute aux antécédents d'humiliations, le sujet traité de façon inapproprié peut se révéler alors plus agressif sous anti-androgènes.

Cette approche des comportements agressifs permet également de comprendre un peu plus l'action des ISRS (Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine). Outre leur effet inhibiteur dans la sexualité décrit plus haut, ils favorisent le contrôle des comportements par leur action régulatrice de l'agressivité et de l'impulsivité.

HORMONOTHERAPIE CHEZ LES AUTEURS DE VIOLENCES SEXUELLES

Nous avons discuté, dans la partie précédente, l'implication de la testostérone dans les comportements humains concernant la sexualité, ainsi que la violence à travers l'agressivité, l'impulsivité et les comportements de domination. Ces constatations mettent en évidence la nécessité de prendre en compte ces aspects biologiques dans la prise en charge des auteurs de violences sexuelles. Celle-ci incombe, sur le plan médical, au psychiatre, le plus souvent dans le cadre d'obligations et d'injonctions de soins. Cette prise en charge implique des aspects d'évaluation et de traitement ayant recours à la psychothérapie et à la pharmacothérapie.

Les traitements médicamenteux ayant une indication spécifique auprès des patients présentant une paraphilie ou des « déviations sexuelles sévères » ont un mécanisme d'action basé sur la réduction du taux de testostérone ou sur l'inhibition de ses effets. Il n'existe que deux molécules en France ayant ces indications : l'acétate de cyprotérone, commercialisé sous le nom ANDROCUR[®], et la triptoréline (SALVACYL[®]). Nous allons développer dans la suite, l'histoire de ces traitements, leur pharmacologie et leurs modalités d'utilisation.

I. Historique

Les traitements hormonaux des auteurs de violences sexuelles ont été introduit suite à la constatation de l'efficacité de la castration chirurgicale des délinquants sexuels. Cette méthode chirurgicale a été proposée dès 1892.

La première trace de l'utilisation d'un traitement pharmacologique, souvent appelé « castration chimique », pour modifier un comportement sexuel problématique date de 1944 (25). Dans les années 1950, l'oestrogénotherapie a été utilisée pour modifier les comportements sexuels déviants, mais les risques de féminisation, parfois irréversible, et de cancer du sein ont entraîné l'abandon de ces traitements. Les traitements progestatifs sont ensuite apparus dans cette indication dans les années 1960, d'abord avec l'acétate de médroxyprogestérone, puis

l'acétate de cyprotérone. Des travaux de 1967 rapportent l'efficacité de l'acétate de cyprotérone chez des patients exhibitionnistes.

Les traitements par analogues de la GnRH apparaitront plus tardivement. Les premières publications datent des années 1990.

Ces traitements hormonaux étaient déjà connus dans d'autres indications telles que l'hirsutisme pour les progestatifs ou le cancer de la prostate hormonodépendant pour les progestatifs et les analogues de la GnRH.

II. L'acétate de cyprotérone

A. Pharmacologie

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène. Il s'oppose à l'action périphérique des androgènes par **inhibition compétitive de la fixation de la dihydrotestostérone (métabolite actif de la testostérone) à son récepteur cytosolique**. Ceci empêche l'action des androgènes au niveau des tissus périphériques.

Outre cette action périphérique, il existe également un **effet inhibiteur central**, c'est à dire antigonadotrope. Il agit par **retrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire**, entraînant une inhibition de la sécrétion de GnRH et d'hormone lutéinisante (LH) et donc une réduction de la production de testostérone.

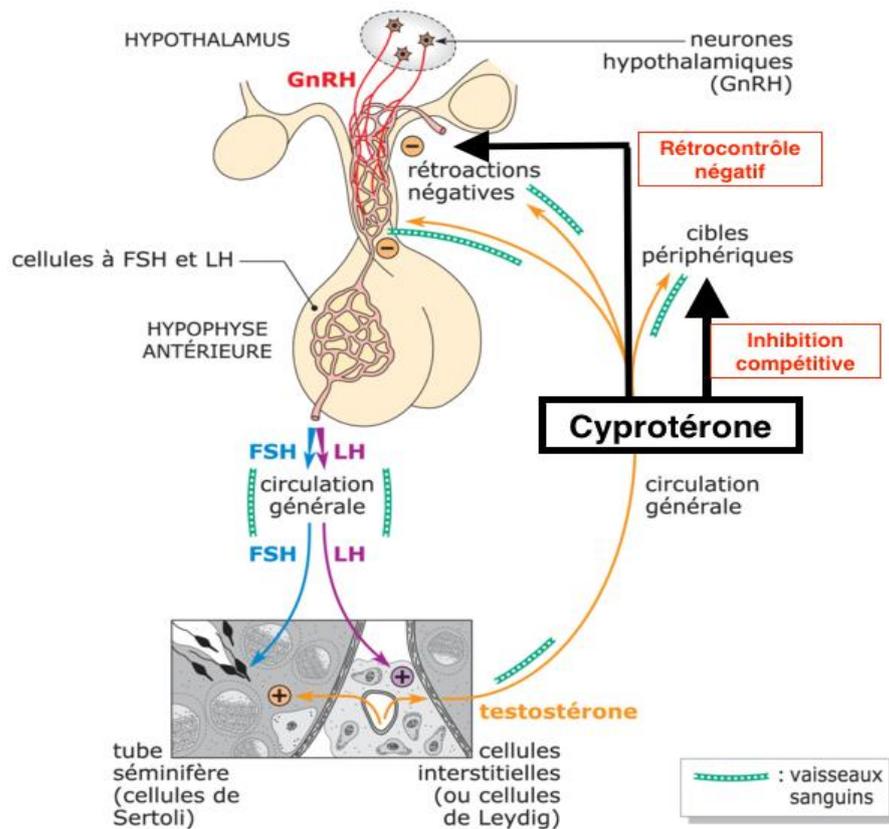


Figure 9 : Action de la cyprotérone sur l'axe gonadotrope
Source : adapté de www.assistancescolaire.com

L'objectif d'un traitement par acétate de cyprotérone n'est pas d'obtenir un taux de testostérone pré pubertaire (c'est à dire $<0,5$ ng/mL). En effet le taux de testostérone plasmatique est modifié de manière modérée et inconstante. L'efficacité du traitement s'évalue uniquement sur des critères cliniques. L'observance du traitement ne peut donc pas non plus être connue de manière certaine par le dosage de la testostérone plasmatique.

B. Effets recherchés

L'acétate de cyprotérone a obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique » en juillet 2005. Cet avis positif de la commission de transparence de l'HAS est fondé essentiellement sur trois études :

Cooper, 1981 : Comparaison de l'acétate de cyprotérone à un placebo et à l'absence de traitement chez neuf patients présentant des troubles du comportement sexuel avec conséquences sociales et légales. Les critères d'efficacité incluent une évaluation subjective de l'intérêt sexuel, une évaluation des comportements sexuels avec un score d'activité sexuelle, les réactions physiologiques (érections), et la testostéronémie. Cette étude montre une réduction globale de l'envahissement sexuel sur les aspects cognitifs, émotionnels, comportementaux et physiologiques. Ainsi qu'une baisse modérée de la testostéronémie. Cependant le nombre de sujets est faible et ne permet pas l'analyse statistique.

Cooper, 1992 : Comparaison de l'acétate de cyprotérone à l'acétate de médroxyprogestérone (un autre progestatif de synthèse anti-androgène) et à un placebo chez sept patients pédophiles. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, se déroulant en sept périodes de quatre semaines dans laquelle chaque patient est son propre témoin (étude en cross over). Outre l'évaluation des pensées, comportements sexuels, réactions physiologiques et facteurs biologiques, cette étude évalue le degré de frustration sexuelle. Cette donnée est très importante et montre l'intérêt subjectif éprouvé par le patient concernant le traitement. Cette étude met en évidence une réduction du nombre de pensées et de fantasmes sexuels, d'épisodes de masturbation, d'érections matinales et du sentiment de frustration sexuelle comparable pour les 2 produits.

Bradford, 1993 : Comparaison de l'acétate de cyprotérone à un placebo dans le traitement des paraphilies. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, en cross-over, sur une durée de treize mois. Elle a été menée chez dix-neuf délinquants sexuels, dont douze pédophiles. Malgré la faiblesse des effectifs, les tests statistiques concluent à une différence significative entre le placebo et l'acétate de cyprotérone sur la diminution des taux de testostérone et de FSH, l'évaluation psychopathologique par l'échelle BPRS et le score d'activité sexuelle.

Une seconde étude a été réalisée par même auteur en 1993. Il s'agit cette fois d'une étude non contrôlée sur vingt patients pédophiles traités par acétate de cyprotérone. Une réduction significative des pulsions sexuelles déviantes et du taux de testostérone est observée.

Ces études sont de faible puissance en raison du faible nombre de sujets. La réalisation d'études contrôlées contre placebo est discutable d'un point de vue éthique devant les implications médico-légales des comportements traités.

Deux études allemandes datant de 1971 ont été menées sur un plus grand nombre de sujets et apportait des résultats intéressants en terme d'efficacité avec des taux d'efficacité de 80% sur les pulsions sexuelles pour l'étude de Laschet (26) et une réduction des pulsions sexuelles de 74 % à un an et de 89 % à trois ans pour l'étude de Mothes (27).

Le but de ces traitements est donc de réduire, voire de supprimer, les pulsions sexuelles déviantes. On constate que cette réduction intervient dans une diminution globale de l'activité sexuelle. L'acétate de cyprotérone semble avoir un impact négatif sur l'intérêt sexuel (fréquence des pensées sexualisées, désir, excitation et frustration), les comportements sexuels (masturbations, exhibition) et les aspects physiologiques associés (tel que l'érection). Cet effet est médié par la diminution des taux de testostérone, de LH et de FSH. Il est en accord avec les effets de la testostérone décrit précédemment, que ce soit au niveau neurobiologique ou au niveau des tissus périphériques.

Selon F. Thibaut (*Chimiothérapie hormonale, psychotropes des auteurs d'agressions sexuelles : Modalités, indications, objectifs, difficultés et limites*), à dose efficace, les fantasmes et l'activité sexuelle paraphile disparaissent en un à deux mois, avec une disparition du comportement sexuel déviant dans environ 60 à 80% des cas avec l'acétate de cyprotérone.

Ce traitement n'empêche pas toute activité sexuelle. Une érection reste possible sous stimulation dans la majorité des cas, permettant les rapports sexuels. La spermatogenèse est inhibée et le traitement peut aboutir à une anéjaculation. L'infertilité pendant le traitement est fréquente. Ces effets sont dose-dépendant et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'acétate de cyprotérone est un traitement symptomatique qui réduit la fréquence et l'intensité du désir sexuel de façon globale, mais qui ne modifie pas l'objet d'excitation sexuelle dans la paraphilie. Ainsi, les patients moins envahis par

leur libido et leurs pulsions déviantes sont plus à même de travailler en psychothérapie sur « l'objet d'excitation » paraphile.

C. Effets indésirables

Les effets indésirables de cette molécule sont connus et doivent être pris en compte dans la décision de prescription. Ces effets secondaires sont en lien avec les nombreuses actions de la testostérone sur l'organisme évoquées dans la première partie de ce travail. Ils concernent des aspects somatiques mais également cognitifs et psychologiques. Enfin son retentissement sur la sexualité non déviante est le résultat de l'intrication de ces composantes physiques et psychologiques.

Squelette : La testostérone participe à la minéralisation osseuse. Le traitement par anti-androgènes est donc susceptible d'entraîner une déminéralisation osseuse à long terme pouvant mener à une ostéoporose.

Musculature : La déplétion en testostérone entraîne une diminution de la masse musculaire. Une activité physique adaptée peut aider à lutter contre cet effet secondaire. (28)

Erythropoïèse : La diminution de la testostéronémie est associée à une diminution de l'hématopoïèse et donc un risque d'anémie. Une surveillance du taux d'hémoglobine est nécessaire lors de la prescription du traitement.

Vasculaire : L'acétate de cyprotérone semble associé à une majoration du risque d'accidents thromboemboliques et de pathologies cardiovasculaires. Cet effet est en partie lié aux troubles métaboliques favorisés par la diminution du taux de testostérone. L'augmentation du taux de mortalité associé aux pathologies cardiovasculaires n'est cependant pas démontré actuellement chez les patients traités dans le cadre d'un cancer de la prostate (28,29).

Métabolisme : Il existe un risque de variation du poids. Un risque accru de diabète est également évoqué mais non démontré.

Troubles généraux : Asthénie et fatigabilité peuvent être constatées en dehors d'un trouble de l'humeur.

Les bouffées de chaleurs sont fréquentes et liées à une dysrégulation centrale des catécholamines, secondaire à la diminution des stéroïdes sexuels.

Cognition : Les recherches menées en oncologie montrent un risque accru de déclin cognitif chez les patients traités pour un cancer de la prostate. La responsabilité du traitement anti-androgénique reste débattue (30). Ces observations sont cependant appuyées par une étude morphologique cérébrale, retrouvant des modifications concernant la matière grise chez les patients traités par hormonothérapie pour un cancer (31). Ces études ne permettent pas de conclure formellement à un risque de déclin cognitif chez les auteurs de violences sexuelles traités par anti-androgènes, mais invitent à la vigilance.

Humeur : Les taux de testostérone sont corrélés avec certains troubles de l'humeur. Le traitement anti-androgène favorise les troubles dépressifs et justifie une attention particulière au fléchissement thymique des patients traités par anti-androgènes (32).

Fonctions reproductives et sexuelles : La diminution de la libido déviante fait partie des effets recherchés lors de la prescription de cette molécule, cependant le retentissement sur les fonctions reproductives est un effet indésirable. Il existe ainsi une inhibition de la spermatogenèse et une potentielle infertilité temporaire. Ces symptômes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Les troubles de l'érection et l'anéjaculation sont aussi fréquents. Ces effets ne sont pas nécessairement recherchés lors de la prescription d'acétate de cyprotérone, même si l'absence d'érection peut être bénéfique dans le cadre du traitement pour certains patients. Le traitement impacte donc la sexualité non déviante des patients, ce qui peut être préjudiciable à la prise en charge.

Il est également constaté chez l'homme un risque de modification des caractères sexuels secondaires (diminution de la pilosité et atrophie testiculaire), réversible à l'arrêt du traitement. Le retentissement psychique de ces modifications corporelles est important à prendre en compte. Une gynécomastie peut apparaître, en lien avec un déséquilibre entre œstrogènes et androgènes.

Ces effets secondaires sont liés à l'action de la testostérone décrite plus haut. Il existe d'autres effets secondaires, qui ne sont pas directement expliqués par la diminution du taux de testostérone :

-**Toxicité hépatique dose dépendante** : Elle peut aboutir à une hépatite cytolytique, une hépatite fulminante ou une insuffisance hépatique. Il s'agit d'effets indésirables rares, mais leur gravité impose une grande vigilance.

- Dyspnée
- Migraines et céphalées
- Eruptions cutanées
- Réactions d'hypersensibilité
- Risque de méningiome

D. Modalités de prescription

La décision de prescription d'un traitement par acétate de cyprotérone nécessite une évaluation clinique rigoureuse du patient. Celle-ci cherchera en premier lieu à établir l'existence d'une indication au traitement. Une fois l'indication établie, le cheminement jusqu'à la prescription devra suivre différentes étapes.

1. Indication

L'acétate de cyprotérone a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour : « Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. »

Il est donc nécessaire d'évaluer l'existence de **pulsions sexuelles**, entendues ici comme des tendances impérieuses et irrésistibles à exécuter des actes à caractères sexuelles répréhensibles et/ou dommageables pour les personnes impliquées. Ces pulsions doivent comporter une motivation sexuelle et ne sont pas seulement des pulsions de destructivité utilisant la sexualité comme moyen de domination, d'humiliation ou de destruction hors de toute excitation sexuelle. Elles impliquent le plus souvent une souffrance psychique chez le sujet atteint.

L'indication fait aussi appel au diagnostic d'une **paraphilie**. La prescription du traitement en dehors du cadre d'un tel trouble est discutable. Un patient ayant agressé une femme adulte et présentant des compulsions ou des impulsions d'agression sexuelle envers des femmes adultes pourrait, semble-t-il, bénéficier d'un traitement par acétate de cyprotérone en dehors de toute paraphilie.

Un examen psychiatrique complet à la recherche d'une pathologie psychique autre est nécessaire pour identifier les comportements sexuels déviants s'intégrant à une pathologie plus large, telle que la psychose. Leur traitement est alors prioritaire sur le traitement d'une potentielle paraphilie.

Des recommandations de traitement pour les auteurs de violences sexuelles proposent un algorithme en six niveaux (cf. annexe 1). Le traitement pharmacologique y est évoqué en fonction de l'intensité des fantasmes et du risque de passage à l'acte. Il est également fondé sur des critères criminologiques. L'indication d'un traitement par acétate de cyprotérone est présente à partir du niveau 3, chez les « patients paraphiles avec des passages à l'acte de type caresses, sans pénétration, patients avec des fantasmes sexuels inappropriés sans passage à l'acte violent ». (33)

2. De l'indication à la prescription

Une fois l'indication établie, il est nécessaire de déterminer l'éligibilité du patient au traitement.

Le sujet ne doit pas présenter de contre-indication au médicament prescrit, soit dans le cas de l'acétate de cyprotérone :

- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, chez l'adolescent en cours de croissance.
- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients.

Outre ces contre-indications, les précautions d'utilisation doivent être prises en compte ainsi que la balance bénéfico-risque, comme pour tout traitement.

Un trouble psychiatrique devra également être traité avant la mise en place d'un traitement hormonal, ce trouble pouvant perturber l'évaluation d'une paraphilie ou

des pulsions sexuelles. Les pathologies psychiatriques telles que les psychoses ne contre indiquent pas formellement le traitement par hormonothérapie, mais doivent être stabilisées.

Il est également nécessaire de recueillir le consentement libre et éclairé du patient, de s'assurer de sa compréhension du traitement, de ses modalités et de ses effets indésirables. La connaissance du traitement par le clinicien est essentielle pour transmettre au patient toutes les informations qui lui permettront de donner un consentement durable. Les effets de la molécule, tant ceux recherchés que les effets secondaires, doivent être compris du sujet pour éviter l'interruption inopinée du traitement ainsi que la mise à mal de la relation thérapeutique. La fiabilité du patient dans son engagement face au traitement est à évaluer et dépendra de la qualité de l'alliance thérapeutique. Chez les patients présentant une déficience intellectuelle ou bénéficiant de l'assistance d'un tuteur, le consentement du sujet est à rechercher et doit s'accompagner d'une information et de la compréhension des enjeux par l'entourage. Le tuteur quant à lui bénéficie de tous les droits et devoirs liés à sa fonction dans la décision thérapeutique. A noter qu'il ne s'agit pas de considérer cette prescription comme un acte banal mais pas non plus comme un acte exceptionnel nécessitant un consentement écrit ou un avis du juge des tutelles ; seul le médecin est compétent pour savoir si le sujet est éligible au traitement et le tuteur, informé par lui peut donner un consentement éclairé qui sera tracé.

Le cheminement entre l'indication et la prescription du traitement nécessite donc une connaissance fine de la molécule ainsi que du patient par le clinicien. Cette prescription ne peut s'inscrire que dans une relation soignant-soigné construite. Par ailleurs, le traitement pharmacologique n'est qu'une partie du soin et toutes les recommandations françaises et internationales soulignent que la prise en charge psychothérapeutique et/ou éducative est indispensable pendant toute la durée de celui-ci. Le risque est en effet de prescrire ces traitements sans justification clinique, pour rassurer le soignant et les différents acteurs d'une prise en charge (voire le patient et son entourage). Ces prescriptions abusives sont inutiles et même néfastes à plusieurs titres : elles font courir un risque au patient au travers des effets indésirables du traitement et peuvent aboutir à une détérioration clinique des comportements ayant mené à la mise en place du traitement. Les comportements déviants peuvent se majorer suite à la frustration engendrée par les conséquences

du traitement. Les comportements de transgression peuvent également dévier d'une forme sexualisée vers une forme d'agressivité physique non sexualisée. De plus, des professionnels rassurés à tort et par ailleurs débordés par leur activité pourraient alors priver un sujet traité médicalement à tort de leur arsenal visant à l'aider et à le surveiller.

3. Prescription et suivi du traitement

Une fois la prescription décidée avec le patient, un **bilan pré thérapeutique** s'impose. Celui-ci comporte les éléments suivants :

-Un **examen clinique** somatique complet comportant la prise des constantes, le poids et recherchant les contre-indications au traitement (antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique, pathologie hépatique, tuberculose, diabète, ostéoporose, cancer hormonodépendant...).

-Un **bilan biologique** :

- Bilan hormonal : testostérone plasmatique totale, SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) pour évaluer le taux de testostérone libre, LH, FSH et prolactine.
- Numération Formule Sanguine (recherchant notamment une anémie)
- Bilan hépatique, rénal
- Bilan lipidique, glycémie à jeun
- Bilan phosphocalcique
- Dosage des PSA

-Une **ostéodensitométrie** chez les patient de plus de 50 ans ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose.

-Un **électrocardiogramme**.

Ce bilan recherche les contre-indications à la prescription d'acétate de cyprotérone, permet d'identifier les cas où le traitement doit être utilisé avec certaines précautions (comme lorsque le patient présente des risques de pathologie cardiovasculaire ou hépatique) et donne une référence avant la mise en route du traitement.

Le suivi recommandé par la Haute Autorité de Santé en 2009 comporte une évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement. L'efficacité est

évaluée sur des arguments cliniques lors d'entretiens, qui seront au minimum mensuels les 3 premiers mois de traitement. Le clinicien recherchera la fréquence et l'intensité des pensées, fantasmes et comportements sexuels, ainsi que leur contenu. Une évaluation du risque de violence sexuelle doit être réalisée, éventuellement avec l'utilisation d'échelles structurées. Une connaissance approfondie du patient et des éléments cliniques sexo-criminologiques est essentielle pour pouvoir évaluer avec précision l'évolution sous traitement. L'adhésion au traitement doit être recherchée et l'alliance thérapeutique travaillée au cours de ces consultations. L'alliance thérapeutique peut en effet être fluctuante et sera influencée par l'apparition d'effets indésirables, qu'il sera nécessaire de considérer avec attention pour préserver l'adhésion du patient.

Le dosage des marqueurs hormonaux montre une diminution progressive de la LH, puis de la FSH, suivi d'une réduction du taux de testostérone.

Les effets indésirables cités précédemment sont à rechercher systématiquement lors de l'entretien. Une attention particulière doit être portée à l'évolution de la thymie du patient et aux troubles émotionnels. Un examen clinique trimestriel en début de traitement doit être réalisé avec mesure des constantes, du poids et recherche des signes de féminisation.

Le suivi biologique semestriel comporte un bilan lipidique, une glycémie, un bilan phosphocalcique, une numération formule sanguine. Le bilan hépatique doit être réalisé mensuellement les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois.

Une ostéodensitométrie est recommandée annuellement en cas de facteurs de risque d'ostéoporose ou tous les 2 ans en dehors des situations à risque. La probabilité de survenue d'une ostéoporose augmente avec la durée de prise du traitement et une vigilance particulière devra donc être accordée aux patients traités par acétate de cyprotérone au long cours (ce qui est le cas le plus fréquent).

Les effets secondaires doivent être prévenus. Des conseils hygiéno-diététiques doivent être délivrés au patient : activité physique régulière, alimentation riche en calcium, diminution ou arrêt de l'alcool et du tabac.

Une supplémentation en vitamine D peut aider à diminuer le risque d'ostéoporose.

La constatation d'effets indésirables en cours d'hormonothérapie nécessite la prise en charge de ceux-ci en vue de favoriser la poursuite du traitement. Si une

anémie est décelée, il est nécessaire de prendre en charge toute cause pouvant se surajouter, telle que le déficit en fer, avant de remettre en cause le traitement.

Le dosage de la testostérone n'est pas indispensable lors du suivi, l'abaissement du taux étant inconstant et modéré. Il pourra néanmoins être demandé en cas de doute sur une supplémentation masquée en testostérone.

La durée de maintien du traitement ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus, mais il semble qu'il doive être maintenu 3 à 5 ans au minimum. Le plus souvent ce traitement est prescrit au long cours.

L'acétate de cyprotérone permet une diminution de la libido déviante sans imposer un blocage androgénique complet. Ce mécanisme d'action est adapté aux patients présentant un envahissement par des pulsions et pensées sexualisées, si le traitement par ISRS est insuffisant et qu'il existe une excitation sexuelle associée. Le risque de passage à l'acte médico-légal constitue un argument en faveur du traitement mais n'en constitue pas une indication. Ce traitement permet au patient de conserver parfois une activité sexuelle non déviante sous réserve d'une stimulation sensorielle le plus souvent.

Son administration par voie orale peut sembler confortable, mais s'accompagne d'un risque d'inobservance difficile à mettre en évidence. L'acétate de cyprotérone présente de nombreuses contre-indications ainsi que des effets indésirables potentiellement invalidants. Ceux-ci rendent parfois la mise en œuvre du traitement contraignante, tant pour le prescripteur que pour le patient.

Une autre molécule d'hormonothérapie est utilisée en France et présente une réelle complémentarité dans le traitement des auteurs de violences sexuelles, il s'agit de la triptoréline, que nous étudions dans le chapitre suivant.

III. La triptoréline

A. Pharmacologie

La triptoréline est un analogue de la GnRH (gonadotropin releasing hormone, ou LHRH, luteinizing hormone releasing hormone). Elle agit comme agoniste de cette GnRH et vient saturer ses récepteurs hypophysaires, entraînant une désensibilisation et donc une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines (LH : Luteinizing Hormone, et FSH : Folicule Stimulating Hormone). Cette inhibition vient rompre la « cascade » hormonale hypothalamo-hypophysaire et entraîne un effondrement du taux de testostérone.

Cette action est en réalité décomposée de deux temps :

-La triptoréline, en tant qu'agoniste, vient initialement stimuler les récepteurs à la GnRH et entraîne donc un pic de sécrétion de LH et de FSH, suivi par une surproduction de testostérone. Il s'agit de **l'effet flare-up**. Cet effet est transitoire, mais peut avoir un retentissement clinique décrit plus loin.

-Secondairement, les récepteurs hypophysaires à la GnRH vont être désensibilisés en raison de cette stimulation excessive. En effet, comme décrit plus haut, la sécrétion physiologique de GnRH est pulsatile, le passage à une stimulation continue est source de désensibilisation des récepteurs, ce qui produit l'effet recherché d'**inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope** entraînant une diminution drastique du taux de testostérone.

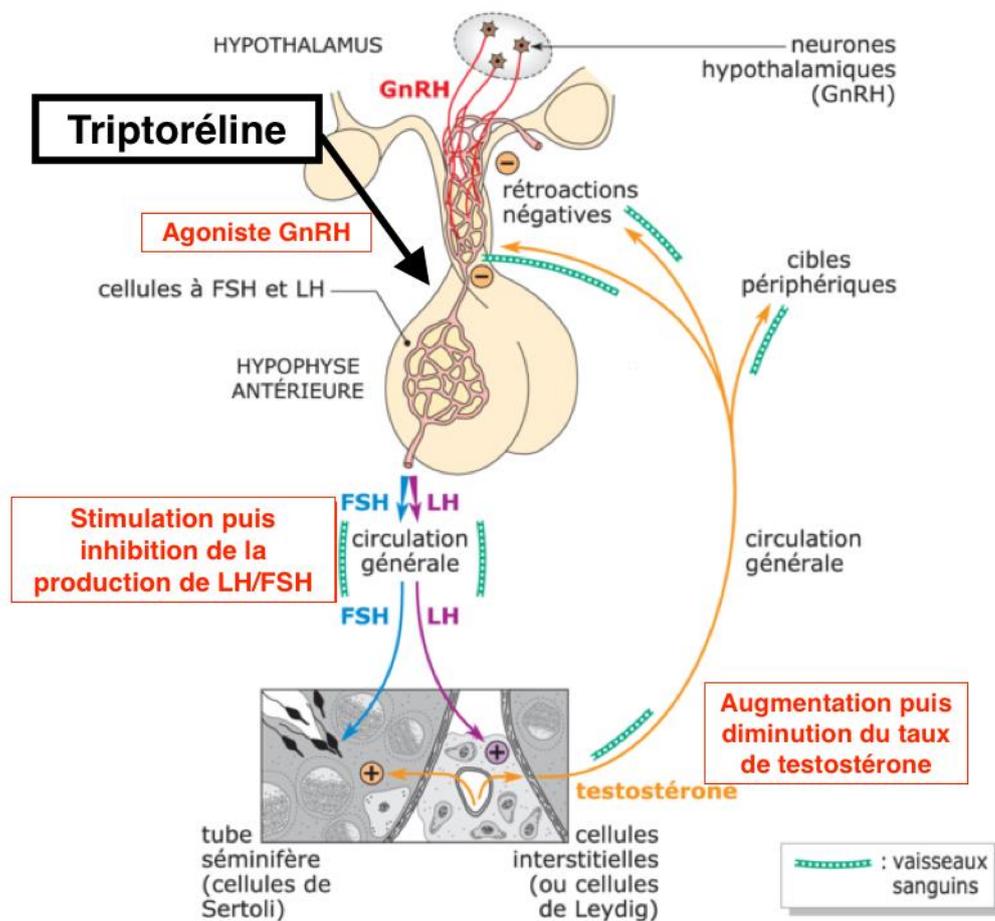


Figure 10 : Action de la triptoréline sur l'axe gonadotrope
Source : adapté de www.assistancescolaire.com

Il existe donc une hypertestostéronémie d'une durée d'une à trois semaines à l'initiation du traitement. La diminution des taux sérique de testostérone à un niveau pré pubertaire (c'est à dire $<0,5\text{ng/mL}$) est obtenue en 2 à 4 semaines. (34)

B. Effets recherchés

La triptoréline est commercialisée sous deux noms : DECAPEPTYL® prescrit dans l'hormonothérapie des cancers de la prostate hormonodépendant et SALVACYL® qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché spécifique dans l'indication suivante :

« SALVACYL L.P. ® est indiqué pour la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviations sexuelles sévères. Le traitement par SALVACYL L.P. ® doit être instauré et contrôlé par un psychiatre. Le traitement doit être associé à une psychothérapie dans le but de diminuer le comportement sexuel déviant. »

Cette AMM a été obtenue en août 2007, mais la molécule était utilisée chez les auteurs de violences sexuelles hors AMM depuis les années 1990 (sous le nom de DECAPEPTYL®).

Outre les études démontrant l'efficacité de la triptoréline sur la diminution des taux de testostérone, qui s'avère comparable à la castration chirurgicale (35), la décision de la haute autorité de santé est basée sur deux études spécifiques aux auteurs de violences sexuelles :

Rosler, 1998 (36): Etude menée chez 30 sujets masculins, atteints de paraphilie sévère, traités par triptoréline 3,75mg par mois. Les critères d'évaluation comportaient 3 catégories :

- Intensité des désirs, activités et fantasmes sexuels
- Troubles psychiatriques
- Testostéronémie

24 patients ont été évalués après 1 an de traitement et 15 après 2 ans de traitements. Les résultats ont montré une importante diminution du désir et des comportements sexuels, et surtout un effondrement du nombre moyen de fantasmes sexuels déviants, passant de 48 +/- 10 par semaine avant traitement à 0 après traitement sans que la durée de traitement soit précisée. Le nombre d'incidents liés à des comportements sexuels anormaux a également diminué. Il a également été noté une diminution de la sévérité de la paraphilie chez les patients traités.

Après arrêt du traitement, une rechute a pu être constatée chez 5 des 6 sujets dont le suivi a continué.

Thibaut, 1993 (37) : Etude menée sur 6 patients traités par triptoréline 3,75mg par mois. Ces patients présentaient une ou plusieurs paraphilies sévères (pédophilie, exhibitionnisme, sadisme sexuel). Les critères d'évaluations comprenaient :

- Nature, fréquence, intensité des fantasmes sexuels déviants ;
- Nature et fréquence de l'activité sexuelle
- Testostéronémie

Le traitement a montré une efficacité chez 5 des 6 patients de l'étude, le dernier ayant tenté de récidiver (actes pédophiliques) en cours de traitement. En cours de traitement, le nombre moyen de masturbations et le nombre moyen de fantasmes sexuels déviants ont nettement diminués (respectivement de 40 à 0,6 par semaine et de 57 à 0,2 par semaine). Le taux de testostérone a également chuté à des taux pré pubertaires. L'arrêt du traitement a été associé à une rechute chez deux patients.

Ces deux études présentent des résultats prometteurs mais souffrent de faiblesses méthodologiques : effectifs réduits, études non comparatives, critères d'évaluation subjectifs (en dehors de la testostéronémie). Elles ne donnent que des éléments observationnels et ne permettent pas de conclure avec suffisamment de rigueur sur l'efficacité de la molécule. Par ailleurs, ces études portent sur l'utilisation de la triptoréline à un dosage de 3,75 mg en une administration mensuelle, alors que l'AMM porte sur la triptoréline à un dosage de 11,25 mg avec une administration trimestrielle.

La pratique auprès des auteurs de violences sexuelles depuis la mise sur le marché du traitement semblent cependant confirmer cette efficacité sur des critères empiriques. Une évaluation approfondie avec des études à la méthodologie plus aboutie permettrait de documenter cette efficacité. Il est cependant difficile de mettre en place une étude de qualité compte tenu des implications médico-légales des troubles traités et de la difficulté à trouver des critères d'évaluations pertinents, objectifs et applicables au cadre de la recherche (taux de récurrence ? pléthysmographie pénienne ?).

Le délai d'action du traitement varie de 1 à 3 mois et passe par une phase de « flare up » (augmentation transitoire de la testostérone), nécessitant des précautions particulières développées plus loin. Ce traitement entraîne une disparition du comportement sexuel déviant dans plus de 90% des cas (contre 60 à 80% pour l'acétate de cyprotérone) selon F. Thibaut (38). Il s'agit cependant une fois de plus d'un traitement symptomatique influant sur la sexualité globale de l'individu et ne permettant pas de cibler les comportements paraphiles.

Le retentissement de ce traitement sur l'activité sexuelle est plus intense que celui de l'acétate de cyprotérone. L'érection peut être conservée dans de rares cas mais l'anéjaculation et l'anorgasmie sont constantes.

C. Effets indésirables

La triptoréline partage un important nombre d'effets indésirables avec l'acétate de cyprotérone. Ces effets secondaires communs sont bien entendu liés à la diminution du taux de testostérone. Sont ainsi retrouvés les effets néfastes sur la musculature, le squelette, la fonction reproductive, l'humeur, les cognitions, le métabolisme (avec un risque de prise de poids), le système cardiovasculaire et les troubles généraux (comme l'asthénie). L'effet sur les caractères sexuels secondaires est plus important que sous acétate de cyprotérone, avec une réduction de la pilosité et une atrophie pénienne et testiculaire. Ces effets sont souvent mal vécus par les patients. Le risque de gynécomastie est en revanche beaucoup moins important avec la triptoréline.

Les troubles métaboliques et cardiovasculaires sont mis en évidence par les données épidémiologiques, mais l'association à une augmentation de la mortalité liée aux pathologies cardiovasculaires reste discutée (39). Il semble exister un risque accru de pathologies cardiovasculaires dès les premiers mois de traitement, mais ce risque n'est pas proportionnel à la durée du traitement (40). Ces éléments imposent une vigilance particulière chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Contrairement à l'acétate de cyprotérone, la triptoréline n'est pas contre indiquée en cas d'existence ou d'antécédent d'accident thrombo-embolique. Il n'est pas non plus retrouvé de toxicité hépatique.

Ainsi, en dehors des effets secondaires strictement liés à la baisse de la testostéronémie, la triptoréline semble bénéficier d'une meilleure tolérance. Cette constatation est néanmoins à mettre en balance avec les désagréments occasionnés par le mode d'administration de ce traitement. Il s'agit en effet d'une injection par voie intramusculaire ce qui entraîne des effets potentiellement néfastes au site d'injection. Par ailleurs il existe un risque d'hématome au point d'injection chez les patients sous anticoagulants ou présentant un trouble de la coagulation.

Autre désagrément potentiel : l'effet flare up évoqué plus haut. Il doit être pris en considération car potentiellement inducteur d'une majoration des troubles de la sexualité avec une augmentation des fantasmes, pulsions et comportements sexuels. Ce risque est cependant peu documenté et il n'existe à notre connaissance aucune étude publiée sur le sujet. Ce risque est contrôlé par la prescription d'acétate de cyprotérone en adjonction du traitement par triptoréline le premier mois de prescription.

D. Modalités de prescription

1. Indication

La triptoréline a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour : « la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviances sexuelles sévères. »

Il est donc nécessaire d'évaluer l'existence de **pulsions sexuelles**, telles que définit plus haut (partie II. D. 1.), ainsi que de caractériser les « déviances sexuelles sévères ». Ces déviances peuvent prendre la forme de paraphilies ou de tout comportement sexuel répréhensible légalement ou à l'origine d'une souffrance importante pour le patient. La prescription n'est efficace que chez les patient pour lesquels le passage à l'acte est sous-tendu par une dimension sexuelle et non uniquement une dimension agressive.

La triptoréline prend une place différente de celle de l'acétate de cyprotérone dans l'algorithme de traitement proposé par la WFSBP (cf. annexe 1). Elle intervient à partir du niveau 5, pour les patients présentant un risque élevé de violence sexuelle, avec des fantasmes sexuels inappropriés ou des comportements sexuels sadiques. Elle est également prescrite en cas de résultats insuffisants avec l'acétate de cyprotérone, que ce soit en raison d'un défaut d'observance ou d'un manque d'efficacité de la molécule. Il est possible d'associer ces deux molécules sur le long terme pour obtenir un blocage androgénique plus complet, associant le mécanisme d'action central à celui périphérique de l'acétate de cyprotérone. Cette association correspond au niveau 6 des recommandations de la WFSBP. (33) En cas d'échec

avec cette combinaison de traitement, l'indication de l'hormonothérapie à visée inhibitrice de la libido est à réévaluer.

En pratique, contrairement à ce que les recommandations WFSBP semblent préconiser, les indications ne sont pas liées à la gravité des faits, mais à l'intensité de la souffrance et au caractère sexualisé et envahissant de la symptomatologie.

2. De l'indication à la prescription

L'éligibilité du patient au traitement passe une nouvelle fois par l'évaluation des contre-indications au traitement. Celles-ci sont moins nombreuses que pour l'acétate de cyprotérone. Elles comprennent :

- Ostéoporose grave
- Hypersensibilité à la GnRH, à ses analogues ou à l'un des excipients

Il faut néanmoins tenir compte de la nécessité de co-prescription de l'acétate de cyprotérone le premier mois de traitement. En cas d'impossibilité d'effectuer cette couverture par la double prescription, il est souhaitable d'introduire le traitement dans un contexte protégeant le patient d'un passage à l'acte médico-légal. L'instauration du traitement pourra alors se faire en hospitalisation ou en milieu carcéral dans certains cas.

L'existence d'un trouble de la coagulation ou de la prise d'un traitement anticoagulant devra être prise en compte avant la décision de mise en place des injections intra-musculaires.

Les mesures décrites précédemment pour l'acétate de cyprotérone restent valables. Il est nécessaire d'évaluer et de traiter un trouble psychiatrique au préalable, et d'obtenir le consentement éclairé et l'alliance thérapeutique avec le patient.

3. Prescription et suivi du traitement

Le bilan pré thérapeutique sera le même que celui décrit pour l'acétate de cyprotérone. Il se justifie par le mode d'action de la triptoréline mais également par la nécessité de prescription conjointe de cyprotérone.

Le prescripteur initiera l'acétate de cyprotérone une semaine avant la première injection de triptoréline, ce traitement sera ensuite maintenu pendant le premier mois de prescription, puis arrêté sans décroissance progressive. Ceci permettra d'éviter la majoration du risque de passage à l'acte pendant la phase de flare up.

L'efficacité sera une nouvelle fois évaluée sur des arguments cliniques (la fréquence et l'intensité des pensées, fantasmes et comportements sexuels ainsi que leur contenu) lors d'entretiens, qui seront au minimum mensuels les 3 premiers mois de traitement, mais aussi par un bilan hormonal (dont les modalités sont décrites plus loin). L'adhésion au traitement et l'alliance thérapeutique sont au cœur du travail du psychiatre.

L'évaluation de la tolérance comportera les mêmes spécificités, les effets indésirables cités précédemment sont à rechercher systématiquement lors de l'entretien.

Le suivi biologique semestriel comporte un bilan lipidique, une glycémie, un bilan phosphocalcique, une numération formule sanguine. Le bilan biologique comportant la numération formule sanguine et le bilan hormonal doit être mensuel les 3 premiers mois, puis renouvelé au sixième mois, et enfin réalisé de façon semestriel. Les bilans hépatiques ne sont pas à poursuivre après arrêt de l'acétate de cyprotérone, la triptoréline n'ayant pas de toxicité hépatique propre.

L'ostéodensitométrie est recommandée annuellement en cas de facteurs de risque d'ostéoporose ou tous les 2 ans en dehors des situations à risque. Les mesures de préventions des effets secondaires décrites plus haut doivent également être appliquées.

Les bilans hormonaux ont ici toute leur place. Un taux de testostérone inférieur ou égal à 5ng/mL devra être maintenu après une phase d'augmentation transitoire constatée le premier mois de traitement. Si la testostéronémie est supérieure à ce taux, il faudra réévaluer les modalités de traitement :

- Le patient a-t-il bien eu ses injections aux dates recommandées ?
- La technique d'injection est-elle bonne ?
- Rechercher la prise cachée de testostérone en dosant le glucuronate d'androstanediol.

-Si aucun facteur de perte d'efficacité n'est mis en évidence, il est possible de rapprocher les injections si un accroissement du taux de testostérone est identifié en

fin de période inter-injection. Il est également possible de passer à une forme mensuelle d'injection de la triptoréline, commercialisée sous le nom de DECAPEPTYL® 3,75mg. Ce traitement sera alors utilisé hors AMM.

Ces deux traitements (acétate de cyprotérone et triptoréline) sont actuellement les seuls autorisés en France dans la prise en charge des paraphilies. Il existe dans d'autres pays des molécules au mode d'action semblable, autorisés dans ces indications. On peut citer l'acétate de médroxyprogestérone, largement utilisé aux Etats-Unis et au Canada. Ce traitement a un mode d'action semblable à l'acétate de cyprotérone et existe en forme injectable « retard ». En France, il est utilisé notamment en cancérologie pour le cancer du sein hormonodépendant. Il existe également d'autres analogues de la GnRH comme la leuproréline, elle aussi utilisée aux Etats-Unis et au Canada chez les auteurs de violences sexuelles. En France, ce traitement est réservé au cancer de la prostate hormonodépendant. Ce traitement existe en injection « retard » mensuelle, trimestrielle ou semestrielle.

Ces molécules présentent certains intérêts du fait de leur modalité d'administration, mais n'apportent aucun changement concernant le mode d'action pharmacologique.

La partie suivante de ce travail concerne une molécule utilisée dans le cancer de la prostate hormonodépendant présentant un mode d'action différent des traitements sus-cités.

PERSPECTIVES POUR L'HORMONOTHERAPIE DES AUTEURS DE VIOLENCES SEXUELLES

Les traitements actuellement mis en œuvre dans le cadre de l'hormonothérapie à visée inhibitrice de la libido sont de deux sortes : les anti androgènes périphériques (acétate de cyprotérone) et les agonistes de la GnRH (triptoréline). Nous allons maintenant nous intéresser à une nouvelle classe pharmacologique : les antagonistes de la GnRH, principalement représentés par le dégarélix.

I. Historique

Le dégarélix a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en France suite à son approbation par la Commission Européenne en février 2009 sous le nom de FIRMAGON® avec l'indication suivante :

« FIRMAGON® est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant. » (Avis de la commission de transparence HAS, 2009)

Les premiers antagonistes de la GnRH ont été développés dans les années 1970. Mais ils entraînaient des réactions allergiques importantes et leur utilisation n'était donc pas sûre. Les molécules actuellement commercialisées correspondent à la 3^{ème} génération de ces antagonistes, ils sont apparus en France en 2000.

Outre le dégarélix, il existe d'autres antagonistes de la GnRH tels que le cétrorélix et le ganirélix, mais ces derniers n'ont d'autorisation de mise sur le marché que chez la femme dans le cadre de la procréation médicalement assistée. L'abarélix quant à lui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France. C'est pour cette raison que nous nous concentrerons ici sur le dégarélix dont les effets sur la testostérone chez l'homme sont maintenant bien connus.

Le mécanisme d'action de ces nouveaux traitements revêt un intérêt particulier dans le traitement des cancers prostatiques hormonodépendants du fait de l'absence d'effet flare-up (majoration transitoire du taux de testostérone), pouvant entraîner une évolution de la tumeur et une majoration des symptômes associés, tels que la rétention urinaire.

Cette constatation nous amène à porter notre attention sur cette molécule qui permettrait donc une meilleure gestion de la castration en évitant un potentiel effet néfaste du flare-up sur la libido des patients. Ceux-ci, déjà envahi par des pensées sexualisées, risquent une souffrance liée à un effet flare-up subjectivement ressenti. Le risque accru de passage à l'acte en cas d'augmentation du taux de testostérone s'appuie sur les connaissances biologiques actuelles mais n'est pas documenté dans la littérature à notre connaissance. Néanmoins la gravité et les implications médico-légales de ce risque impose la prudence.

II. Pharmacologie

Les antagonistes de la GnRH ont une action centrale, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette action est très différente de celle des agonistes. Tout comme ces derniers le principe actif se lie aux récepteurs de la GnRH au niveau hypophysaire avec une haute affinité. Mais là où les agonistes activent ces récepteurs, les antagonistes sont incapables d'activer la cascade post-récepteur de transduction du signal. Il s'agit donc d'un inhibiteur compétitif, empêchant l'action de la GnRH endogène en s'y substituant.

Cette inhibition compétitive entraîne une chute rapide des taux de LH, suivie par une chute plus lente des taux de FSH, par inhibition de la sécrétion hypophysaire. Les testicules et la surrénales ne sont donc plus stimulés et la production de testostérone est alors stoppée.

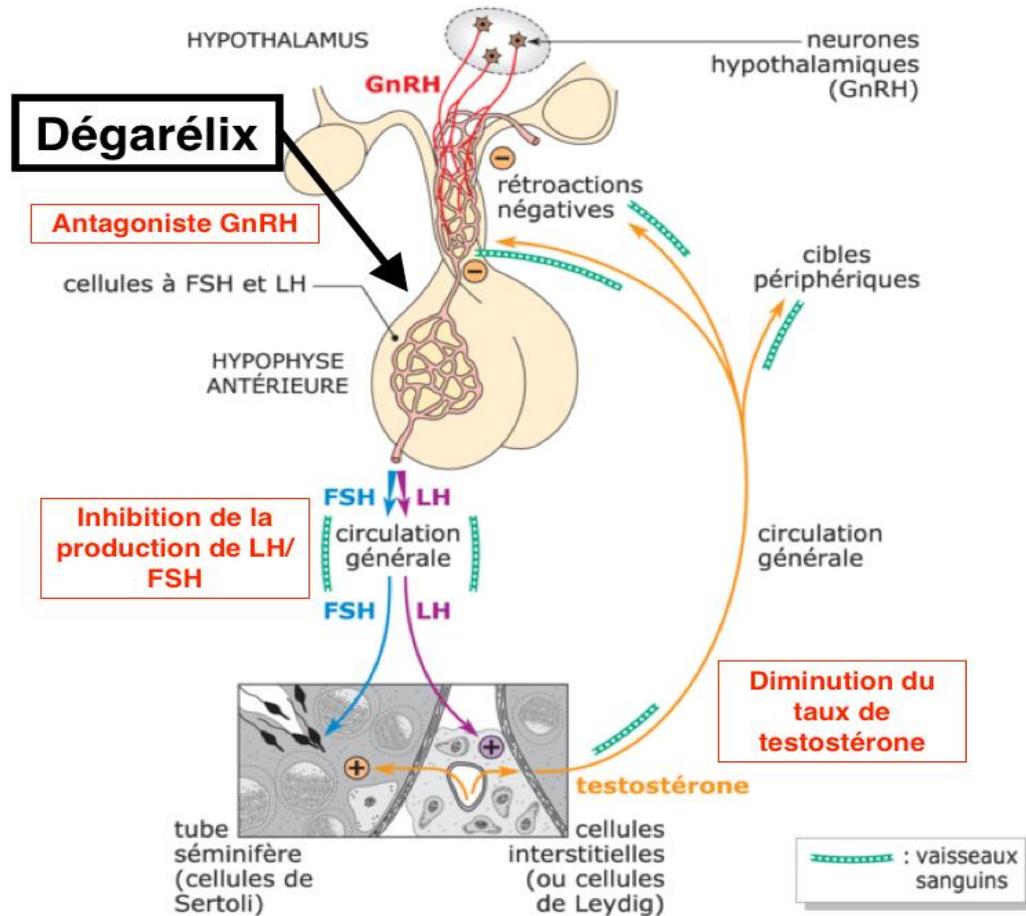


Figure 11 : Action du dégarélix sur l'axe gonadotrope
Source : adapté de www.assistancescolaire.com

Ce mécanisme d'action permet une diminution bien plus précoce de la testostérone qu'avec les agonistes. Il n'y a pas d'étape de stimulation avant la désensibilisation des récepteurs et l'effet attendu est objectivable dès les premiers jours de traitement avec des taux de testostérone inférieurs à 5ng/mL à J3 dans 96% des cas, contre 0% avec la leuproréline (un agoniste de la GnRH). L'efficacité sur les taux de testostérone devient équivalente au 28^{ème} jour. (41)

La figure suivante montre l'évolution des taux de testostérone en fonction du temps avec la leuproréline (agoniste de la GnRH, dont le profil pharmacologique est semblable à celui de la triptoréline) et le dégarélix (antagoniste de la GnRH). (41)

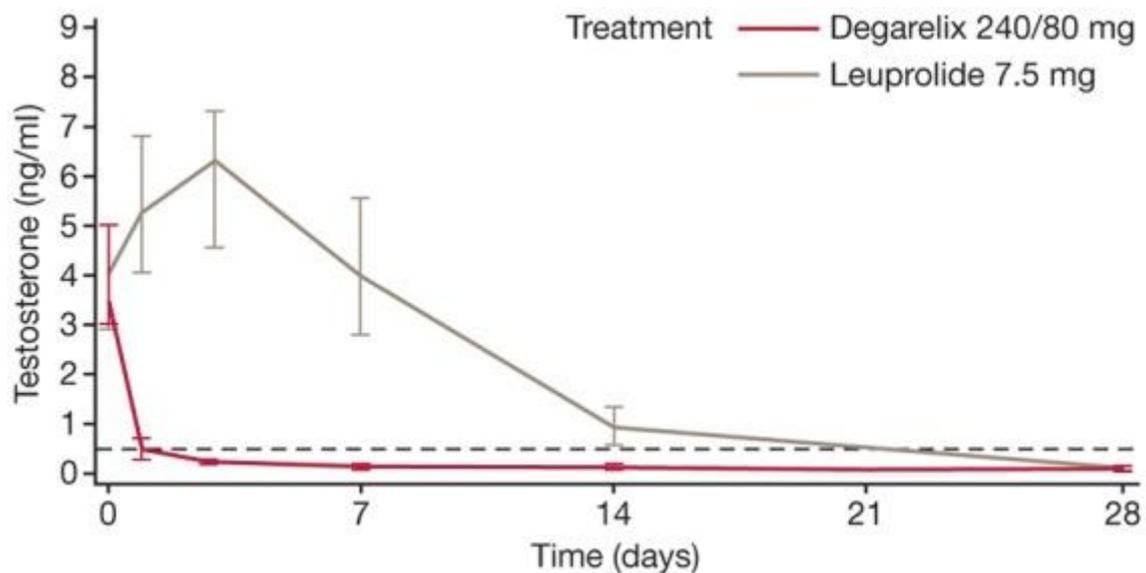


Figure 12 : Evolution des taux de testostérone sous dégarélix et sous leuproréline.

Source : Neal D. Shore, Therapeutics Advances in Urology

On constate ainsi la rapidité d'efficacité, mais également l'absence d'effet flare-up. Il n'est donc plus nécessaire de prescrire un anti androgène périphérique pour contrer cet effet potentiellement néfaste. Le prescripteur s'affranchi ainsi des contraintes imposées par la co-prescription d'acétate de cyprotérone.

L'abaissement des taux de testostérone à des seuils pré pubertaires est aussi stable qu'avec un agoniste de la GnRH et il semble même que les patients soient moins sujet à des micro-variations avec le dégarélix qu'avec la leuproréline (41,42).

La forme de dégarélix actuellement commercialisée est constituée d'une poudre et d'un solvant. Le produit doit être reconstitué pour réaliser une injection sous-cutanée profonde.

Le traitement est initié par l'administration de 240 mg en deux injections sous-cutanées de 120 mg chacune. Le traitement d'entretien correspond à l'administration mensuelle de 80 mg de dégarélix en une injection sous-cutanée.

La concentration maximale est atteinte en 1 à 2 jours après la dose initiale de 240 mg. La demi-vie terminale de la molécule est d'environ 28 jours pour la dose d'entretien.

La dégradation du produit a essentiellement lieu dans le système hépato-biliaire et l'excrétion se fait principalement dans les fécès. Dans une moindre mesure l'élimination a également lieu au niveau rénal. L'état actuel des connaissances ne suggère pas la nécessité d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépato-biliaire, ni en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

III. Expérience en oncologie

Comme décrit précédemment, le dégarélix n'est actuellement utilisé que dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant. Nous nous baserons donc sur les connaissances dans le domaine de l'oncologie, fortes de sept années d'expérience, et tenterons par la suite de les extrapoler au domaine du traitement des auteurs de violences sexuelles et aux patients souffrant de paraphilies.

A. Etude de l'efficacité

Plusieurs études ont été menées sur l'efficacité du dégarélix en oncologie. Ces études se basent sur divers critères dont certains sont propres au traitement des cancers prostatiques (tels que le taux de PSA ou de survie) et ne nous seront pas utiles dans le cadre de ce travail. Il est en revanche pertinent de s'intéresser à l'effet de ce traitement sur le taux de testostérone. Le rationnel scientifique de l'efficacité de l'hormonothérapie à visée inhibitrice de la libido est en effet basé sur l'influence des traitements sur la testostérone, conformément à ce qui est présenté dans le début de ce travail.

Etude de Klotz (2008) (42):

La principale étude d'efficacité est une étude de phase III, comparative, randomisée, de non infériorité, menée sur 12 mois. Cette étude date de 2008 et compare le dégarélix à la leuproréline. Le critère principal d'évaluation est le pourcentage de patients atteignant une testostéronémie inférieure ou égale à 0,5ng/mL à n'importe quelle mesure mensuelle de testostéronémie sur 1 an.

Les critères d'évaluation secondaires comprennent :

- pourcentage de patients ayant une augmentation de la testostéronémie durant les deux premières semaines de traitement,
- pourcentage de patients ayant une testostéronémie inférieure ou égale à 0,5ng/ml au jour 3,
- la fréquence et la sévérité des effets indésirables,

L'étude a été menée sur 610 patients traités pour un cancer de la prostate requérant une hormonothérapie. Les sujets étaient répartis en trois groupes comparables recevant l'un de ces traitements :

- Dégarélix : 240mg à l'initiation, puis 80mg en dose d'entretien
- Dégarélix : 240mg à l'initiation, puis 160mg en dose d'entretien
- Leuproréline : 7,5mg en injection intra musculaire mensuelle

Les résultats montrent une non infériorité du dégarélix par rapport à la leuproréline pour les deux protocoles étudiés. Ces résultats sont significatifs en intention de traiter ainsi qu'en analyse per protocole.

Par ailleurs, 96% des patients traités par dégarélix avaient une testostéronémie inférieure ou égale à 0,5ng/mL au jour 3, contre 0% dans le groupe leuproréline.

Le pourcentage de patients avec augmentation de la testostéronémie durant les 2 premières semaines de traitement a été de 80,1% dans le groupe leuproréline et 0% dans le groupe dégarélix. Ce résultat confirme l'absence d'effet flare-up supposé par le mécanisme d'action de la molécule.

Ces résultats permettent de confirmer l'efficacité du dégarélix sur la diminution du taux de testostérone à un niveau pré-pubertaire. Ils montrent également la rapidité d'action du traitement et l'absence d'effet flare-up. L'extrapolation de ces données au traitement des patients présentant une déviance sexuelle sévère apparaît raisonnable au vu des connaissances physiopathologiques actuelle et de l'expérience acquise concernant les traitements hormonaux dans cette indication.

Il est néanmoins nécessaire de souligner que cette étude, comme d'autres concernant l'efficacité du dégarélix, a été menée en comparaison à la leuproréline et non à la triptoréline. (43) Il n'existe pas à notre connaissance de publication comparant directement le dégarélix à la triptoréline.

Il existe en revanche des études comparant la triptoréline à la leuproréline et montrant une efficacité équivalente entre ces molécules. Ces études révèlent également une efficacité plus rapide de la leuproréline sur la diminution de testostérone, comparativement à la triptoréline. (44)

B. Etude de la tolérance

L'étude de Klotz s'intéresse également au profil de tolérance du dégarélix. Les investigateurs ont rapporté 79% d'effets indésirables dans le groupe dégarélix 240/80mg, 83% dans le groupe dérarélix 240/160mg et 78% dans le groupe leuproréline ; tout effet indésirable confondu. (42)

Une plus grande incidence de réaction au point d'injection a été constatée pour le dégarélix (en sous-cutané) que pour la leuproréline (en intra-musculaire), respectivement 40% vs <1%. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$). Ces réactions surviennent majoritairement lors de la première injection et sont d'intensité faible à modérée. 1% des patients sous dégarélix ont interrompu le traitement en raison de ces réactions. Cette donnée est à prendre en compte car l'observance du traitement peut en être compromise.

Aucune réaction allergique systémique n'a été mise en évidence quel que soit le traitement.

Les frissons post injection sont significativement plus fréquents avec le dégarélix ($p < 0,01$) alors que les infections urinaires ($p < 0,01$) et les arthralgies ($p < 0,05$) sont plus répandues dans le groupe leuproréline. Aucun de ces effets indésirables ne peut être qualifié de grave.

La tolérance cardio-vasculaire s'avère légèrement meilleure dans le groupe dégarélix, sans que cette différence soit significative.

Les auteurs soulignent le fait que les arrêts de traitement liés aux effets secondaires ne font pas l'objet de différences significatives entre les groupes. Ils estiment par ailleurs que la tolérance du traitement est bonne dans les trois groupes.

La tolérance du traitement dans cette étude était l'objet d'un objectif secondaire, déterminé a priori. Par ailleurs, les patients ont été suivis sur une période d'un an, nous ne disposons donc pas de données à plus long terme concernant les effets indésirables. Il est nécessaire de s'appuyer sur des études complémentaires pour confirmer la bonne tolérance du traitement.

Crawford a mené une étude complémentaire sur la même population, évaluant la tolérance du traitement à 5 ans (45). L'objectif principal de l'étude était cette fois d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du dégarélix.

Les effets indésirables les plus observés incluent les réactions locales au point d'injection, les bouffées de chaleurs et les prises de poids. Il existe une diminution de l'occurrence des effets secondaires à mesure que l'étude avance. L'étude conclut à une bonne tolérance du traitement à 5 ans et à l'absence d'inquiétude concernant la sécurité d'emploi. (41,45)

La tolérance cardio-vasculaire a plus particulièrement fait l'objet de publications. Comme décrit précédemment, les agonistes de la GnRH sont susceptibles d'accroître le risque de pathologie cardio-vasculaire selon de nombreux auteurs. Des études ont donc été menées sur le dégarélix pour évaluer ces effets potentiels sur le système cardio-vasculaire. Certains travaux n'ont pas montré de différences significatives dans la survenue des effets cardio-vasculaires entre la leuproréline et le dégarélix (46), d'autres soulignent un risque d'évènements indésirables cardio-vasculaires moindre sous dégarélix, ces résultats sont repris dans une méta-analyse de 2015 (43). Par ailleurs certaines études n'ont retrouvé aucun lien entre pathologie cardio-vasculaire et dégarélix (47).

Enfin, l'apparition d'anticorps anti-dégarélix a été observée chez 10% des patients au cours d'un traitement d'une durée d'un an. Aucune corrélation n'a été observée entre la survenue de ces anticorps et l'efficacité ou la tolérance du dégarélix après un an de traitement.

La tolérance de cette molécule semble donc comparable à celle des agonistes de la GnRH, tant sur le plan des effets secondaires en général, que sur les aspects spécifiques cardio-vasculaires.

Ce traitement est actuellement couramment employé en oncologie et le dispositif de pharmacovigilance ne semble pas avoir relevé d'effets indésirables ou de préoccupations relatives à l'utilisation du dégarélix.

Il faut cependant tenir compte des différences entre les populations étudiées en oncologie et les patients présentant des paraphilies sévères nécessitant une hormonothérapie à visée inhibitrice de la libido. Ces derniers sont en moyenne plus jeunes et la durée du traitement pourra être plus importante. Ces éléments doivent être pris en compte car ils peuvent influencer sur la tolérance du traitement.

IV. Applicabilité auprès des auteurs de violences sexuelles

A. Efficacité et tolérance

Ces constatations permettent d'envisager raisonnablement la prescription de cette molécule aux patients auteurs de violences sexuelles ou souffrant d'une paraphilie sévère.

L'efficacité des traitements d'hormonothérapie dans ces indications reposant, selon la littérature, uniquement sur la diminution drastique des taux de testostérone, le dégarélix semble être un traitement de choix dans cette indication. Le profil de testostérone sous traitement est en effet intéressant. Un taux de castration est atteint précocement et de façon stable, bien plus rapidement qu'avec la triptoréline utilisée actuellement. Cette abaissement de la testostéronémie permettrait d'avoir rapidement un effet bénéfique sur les pulsions sexuelles déviantes et les comportements sexuels inappropriés, réduisant également l'intensité et la fréquence des désirs sexuels de façon globale.

L'absence d'effet flare-up permet en outre d'éviter la prescription associée d'anti-androgène tel que l'acétate de cyprotérone, et donc les effets indésirables et contre-indications associés à cette molécule. Sans compter qu'il existe toujours un risque d'inobservance du traitement per os qui peut passer inaperçu.

Ces éléments sont donc en faveur de la probable efficacité du dégarélix chez ces patients.

Concernant la tolérance, les données exposées ci-dessus sont rassurantes et nous autorise à envisager cette prescription avec un rapport bénéfice-risque favorable. Il est cependant nécessaire de garder à l'esprit que ces études de tolérance ont été menées chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant et dont la moyenne d'âge est supérieure à celle de notre population de patients. Il est donc souhaitable d'être vigilant concernant ces effets indésirables, notamment lors d'une prescription à long terme.

B. Possibilité de prescription

Compte tenu du mécanisme d'action de cette molécule et de ces similitudes avec la triptoréline, les mêmes indications de traitement peuvent être proposées, c'est à dire : « la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviations sexuelles sévères. ». Il s'agit d'une indication hypothétique, le traitement n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre des déviations sexuelles.

Actuellement, seule **l'hypersensibilité au dégarélix ou à un des constituant du traitement** est retenue comme contre-indication au traitement. On peut cependant ajouter **l'ostéoporose grave**, la prescription au long cours de dégarélix pouvant entraîner une déminéralisation osseuse par l'intermédiaire de la diminution du taux de testostérone. La triptoréline dans son indication concernant le cancer de la prostate (DECAPEPTYL®) ne présente pas non plus de contre-indication en cas d'ostéoporose grave, cette notion n'est présente que dans sa forme destinée aux patients présentant des déviations sexuelles (SALVACYL®).

Il est par ailleurs rapporté un risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par dégarélix. Il n'existe pas de contre-indications formelles à la prescription chez les patients présentant un QT long, mais le rapport bénéfice risque chez ces patients est à évaluer de façon approfondie, ainsi que l'association avec d'autres traitements susceptibles d'entraîner un allongement du QT, comme certains psychotropes.

Les autres précautions d'emploi sont celles liées à tout traitement inhibant la sécrétion androgénique, évoquées précédemment.

Le mode d'administration sous-cutané du dégarélix permet d'envisager son administration à des patients souffrant de troubles de la coagulation ou recevant un traitement anticoagulant, ce qui n'était pas possible avec la triptoréline.

Par ailleurs, l'absence de nécessité de prescription d'acétate de cyprotérone associée permet de s'affranchir des contraintes liées à ce traitement. Il s'agit d'un point important, tant les contre-indications et précautions d'emploi de cette molécule sont nombreuses comparées à la triptoréline et au dégarélix. Il sera alors plus simple d'introduire un traitement par hormonothérapie chez un patient présentant, par exemple, des antécédents thrombo-emboliques, une pathologie hépatique ou un

diabète. Le prescripteur n'aura pas non plus à s'inquiéter d'un défaut d'observance d'un traitement per os.

Si la prescription du traitement est décidée au regard de ces éléments et des règles générales de prescription de l'hormonothérapie précédemment décrites (consentement, adhésion...), un bilan pré thérapeutique est nécessaire.

Ce bilan sera le même que celui décrit pour la triptoréline :

-Un **examen clinique** somatique complet comportant la prise des constantes, le poids et recherchant les contre-indications au traitement (antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique, pathologie hépatique, tuberculose, diabète, ostéoporose...).

-Un **bilan biologique** :

- Bilan hormonal : testostérone plasmatique totale, SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) pour évaluer le taux de testostérone libre qui est la forme active, LH, FSH et prolactine.

- Numération Formule Sanguine (recherchant notamment une anémie)

- Bilan hépatique, rénal

- Bilan lipidique, glycémie à jeun

- Bilan phosphocalcique

-Une **ostéodensitométrie** chez les patient de plus de 50 ans ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose.

-Un **électrocardiogramme**, avec analyse du QT corrigé.

L'évaluation de l'efficacité ne diffère pas des autres traitements, mais les entretiens et les bilans pourront être plus fréquents en raison du manque de recul sur ces traitements.

L'évaluation de la tolérance comportera les mêmes spécificités, les effets indésirables cités précédemment sont à rechercher systématiquement lors de l'entretien.

L'ostéodensitométrie pourra être effectuée annuellement en cas de facteurs de risque d'ostéoporose ou tous les 2 ans en dehors des situations à risque. Les mesures de préventions des effets secondaires décrites plus haut doivent également être appliquées.

Les bilans hormonaux seront réalisés précocement. En effet, un taux de testostérone inférieur ou égal à 5ng/mL sera rapidement obtenu (dans les 3 jours dans une grande majorité des cas) et la stabilité de ce taux devra être contrôlée régulièrement.

C. Avantages et inconvénients du dégarélix

Nous avons considéré précédemment la possibilité de prescrire le dégarélix dans notre population de patients. Cette molécule semble donc adaptée à cette population, comme l'avais déjà suggéré Sorrentino dans un article en 2012 (48).

Il reste néanmoins à définir l'apport de cette molécule, par rapport aux traitements existants. Il ne s'agit pas en effet d'ajouter un médicament à notre pharmacopée si celui-ci ne présente pas de spécificité permettant de compléter notre arsenal thérapeutique en répondant à des besoins de terrain.

Le principal avantage du dégarélix, comparativement aux traitements actuels, est l'absence d'effet flare-up. La Commission de la transparence de l'HAS (février 2009) rappelle à ce sujet : « Le pourcentage de patients avec augmentation de la testostéronémie durant les 2 premières semaines de traitement a été de 80,1% dans le groupe leuproréline et 0% dans le groupe FIRMAGON® (dégarélix). Le nombre de patients ayant reçu un anti-androgène en association aux traitements de l'étude a été de 23 (11%) dans le groupe leuproréline et de 4 dans le groupe FIRMAGON® (dégarélix). »

C'est un facteur simplifiant l'initiation du traitement. Il n'est pas nécessaire de prescrire d'acétate de cyprotérone. Cette molécule possédant d'importants effets secondaires ainsi que des contre indications contraignantes, l'accès à l'hormonothérapie serait simplifié pour de nombreux patients. Par ailleurs, l'observance de l'acétate de cyprotérone ne peut pas être contrôlée, la prise du traitement per os n'étant pas vérifiable au quotidien.

La sécurité d'emploi du traitement en est également améliorée, le risque de majoration des pulsions et fantasmes sexuels étant écarté. Il s'agit d'une amélioration non négligeable, répondant à une difficulté médico-légale : la majoration théorique du risque de passage à l'acte des patients à l'initiation d'un traitement par hormonothérapie agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Un autre avantage réside dans le mode d'administration sous cutané, permettant l'injection du traitement malgré les troubles de coagulation ou les traitements anticoagulants. Cet avantage est contre balancé par la survenue plus fréquente de réactions au point d'injection. Ces réactions, peu intenses, peuvent induire un risque d'arrêt du traitement.

L'étude de Klotz (2008) relevait 5% d'interruptions de traitement liées à des effets secondaires dans le groupe recevant dégarélix 240/80mg. La tolérance du traitement reste donc de bonne qualité. Une méta-analyse de 2015 révèle que les effets secondaires ne sont pas plus fréquents avec le dégarélix qu'avec les traitements par agonistes de la GnRH, en dehors des réactions locales au site d'injection. Cette même publication montre une fréquence moins élevée des évènements cardio-vasculaires avec le dégarélix (43). Ces éléments suggèrent, une prescription préférentielle de cette molécule chez les patients présentant des facteurs de risques cardio-vasculaires.

Après la phase d'initiation du traitement, l'effet sur la diminution du taux de testostérone est stable et non inférieur aux agonistes de la GnRH (42).

L'administration des injections de dégarélix est mensuelle, alors que celle de triptoréline est trimestrielle. Cette fréquence peut constituer une contrainte supplémentaire pour les patients, mais constitue également l'assurance d'un contact régulier entre le patient et l'équipe de soin. Si l'injection est bien tolérée par le patient, ce facteur ne semble pas être un réel désavantage. L'expérience des traitements antipsychotiques « retard » (haldol decanoas, xepion, risperdal consta...) montre que ce mode d'administration est adapté à un traitement au long cours pour des patients bénéficiant d'un suivi régulier. Il favorise l'éducation thérapeutique, la surveillance des effets indésirables et en particulier des signes d'imprégnation.

Le coût du traitement est de 146,53€ pour 1 mois pour le dégarélix et de 384,61€ pour 3 mois pour la triptoréline. Le coût annuel est donc de 1758,36€ pour le dégarélix et 1538,44€ pour la triptoréline, soit une différence de 14,3%. Il faut également tenir compte de la prescription d'acétate de cyprotérone pendant 30 jours environ en plus de la triptoréline, pour un coût de 80,87€ (à la posologie de 200mg/j).

Dans l'indication de traitement des déviances sexuelles sévères, le traitement est pris en charge à 100%. Le patient n'a donc pas à supporter ce surcoût. Par ailleurs, cette différence rapportée au faible nombre de patients traités par hormonothérapie en France ne présente pas de surcoût significatif pour la société.

Ce traitement présente donc un réel apport au regard des molécules actuellement commercialisées en France. Son utilisation permettrait une plus grande sécurité ainsi qu'une simplicité de prescription, tout en conservant une efficacité non inférieure et plus rapide (selon les éléments théoriques basés sur les taux de testostérone).

D. Place du dégarélix dans la stratégie thérapeutique

Nous l'avons vu, chaque traitement hormonal prend une place précise dans la stratégie thérapeutique des auteurs de violences sexuelles. Cette stratégie fait l'objet d'un algorithme proposé par la WFSBP, présenté en annexe. Il est nécessaire de s'interroger sur la place que prendrait le dégarélix dans la prise en charge des patients paraphiles.

Les traitements actuels sont les suivants :

-la psychothérapie, indispensable, elle intervient à tous les niveaux de la prise en charge et est indissociable des soins aux auteurs de violences sexuelles.

-les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), ces traitements ont un effet sur la libido, les obsessions et les compulsions. Ils peuvent être prescrits seuls ou en complément de l'hormonothérapie.

-l'acétate de cyprotérone, considéré comme le « premier degré » de l'hormonothérapie. Son effet est moins intense que celui de la triptoréline.

-la triptoréline, dont l'effet est apparenté à une « castration chimique », diminuant le taux de testostérone à un seuil pré-pubertaire. Cette molécule est considérée comme le traitement pharmacologique inhibiteur de la libido le plus puissant.

Le dégarélix par son mode d'action central (hypothalamo-hypophysaire) et par l'importance de son effet sur le taux de testostérone est à rapprocher de la triptoréline. Son utilisation interviendrait donc en deuxième ligne, ces effets sur la

libido étant plus intenses que ceux de l'acétate de cyprotérone. On peut alors envisager sa prescription au même titre que celle de la triptoréline, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire ou des contre indications à l'acétate de cyprotérone. Une autre stratégie à envisager est sa prescription en cas d'échec de la triptoréline. Il est cependant important de garder à l'esprit qu'un échec du traitement par triptoréline signe souvent une mauvaise indication de l'hormonothérapie. Dans ce cadre, la prescription de dégarélix ne permettra pas de meilleurs résultats selon toute vraisemblance.

Tout comme les agonistes de la GnRH, le dégarélix peut être associé à l'acétate de cyprotérone pour obtenir une meilleure efficacité (cf. niveau 6 des recommandations WFSBP).

E. Protocole de prescription

Nous faisons ici une proposition de protocole de prescription du dégarélix. Il s'agit d'une stratégie envisagée sur les éléments précédemment développés et permettant d'intégrer la prescription de cette molécule aux algorithmes de prescription habituels. Il ne s'agit que d'une proposition, le traitement n'étant actuellement pas autorisé dans le traitement des paraphilies.

1. Indication

La prescription d'un traitement par dégarélix dans le traitement des paraphilies sévères pourrait s'envisager chez les patients présentant une indication à une hormonothérapie anti-androgène d'action centrale. L'indication correspondrait à celle de la triptoréline : « la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviances sexuelles sévères. ». Le traitement doit être instauré et contrôlé par un psychiatre et être associé à une prise en charge psychothérapeutique.

Par ailleurs, pour envisager la mise en place d'un traitement par dégarélix, le patient devrait présenter au moins une des caractéristiques suivantes :

- une contre-indication à l'acétate de cyprotérone :

- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Chez l'adolescent en cours de croissance.
- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients.
- Diabète non équilibré

-une nécessité d'interrompre le traitement par acétate de cyprotérone avant la première injection de triptoréline pour une des raisons suivantes :

- Déséquilibre d'un diabète
- Ictère ou élévation des transaminases
- Troubles oculaires (baisse d'acuité visuelle, diplopie, lésions vasculaires de la rétine)
- Accidents thromboemboliques veineux ou artériels
- Céphalées importantes

-un risque de mauvaise observance du traitement par acétate de cyprotérone,
-discussion du rapport bénéfices/risques chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

-un cancer de la prostate hormonodépendant

-un risque de souffrance psychique importante en cas de majoration de l'envahissement par des pensées et pulsions sexuelles.

2. Bilan pré-thérapeutique

Il permet la recherche de contre-indication à la prescription du traitement et donne des valeurs de référence pour le suivi.

Le bilan préthérapeutique comporte :

- Ostéodensitométrie, à la recherche d'ostéoporose
- Bilan biologique : NFS avec hématocrite, hémoglobine glyquée
Testostéronémie, SBP, LH, FSH
PSA (recherche de cancer de la prostate)
Bilan hépatique et rénal
- Avis urologique et/ou endocrinologique.
- Electrocardiogramme avec calcul et analyse du QT corrigé.

3. Suivi du traitement

Le traitement nécessite un suivi clinique et paraclinique régulier.

- Bilan hormonal : Testostérone, SBP, LH, FSH à J-1 ; J14 ; J30 ; M2 ; M3 ; M5 ; puis semestriel.
- Bilan hépatique et rénal à M1 ; M2 ; M3 ; M6 ; puis semestriel
- NFS, hémoglobine glyquée et glycémie à jeun à M1 ; M2 ; M3 ; M6 ; puis semestriel
- Dosage annuel des PSA après 50 ans
- Ostéodensitométrie tous les 2 ans
- Examen clinique complet semestriel avec prise des constantes, du poids, du périmètre abdominal.

4. Posologie

Le traitement doit être prescrit selon le protocole suivant, correspondant à celui utilisé en oncologie et ayant été évalué comme présentant le meilleur rapport efficacité/effets indésirables (42).

Avant l'initiation du traitement, une injection sous-cutanée d'une faible dose de traitement peut être envisagée afin d'évaluer la tolérance du traitement et la survenue de réactions allergiques.

J0 : Initiation du traitement par une première dose de **240mg** de dégarélix, administrée en deux injections sous-cutanées de 120mg chacune.

J30 : Première dose d'entretien, de **80mg** de dégarélix en une injection sous-cutanée. Elle doit être administrée 1 mois après la dose d'initiation.

Dose d'entretien mensuelle de 80mg en injection sous-cutanée.

Cette proposition de protocole pourrait servir à la mise en place d'une étude clinique visant à évaluer le traitement par dégarélix chez les auteurs de violences sexuelles.

En effet, les constatations exposées dans ce travail montrent que cette molécule semble appropriée à cette indication, tant sur le plan de l'efficacité supposée, que concernant la sécurité et la tolérance du produit. Par ailleurs les antagonistes de la GnRH apportent une valeur ajoutée face aux traitements actuellement disponibles grâce à leur mode d'action. Leur efficacité est en effet plus rapide et leur utilisation plus sûre. Par ailleurs, comme toutes les molécules présentées précédemment, ses effets sont parfaitement réversibles à l'arrêt du traitement.

ASPECTS ETHIQUES ET DEONTOLOGIQUES

L'utilisation de traitements médicamenteux en médecine est toujours l'occasion de porter un regard éthique sur nos pratiques. L'influence de la médecine moderne dans la vie quotidienne peut être importante et tout médecin doit se conformer à la loi, à l'éthique, à la morale et à la déontologie. Certaines règles sont fixées pour permettre de donner un cadre à nos pratiques et aiguiller le médecin en cas de dilemme. Ainsi le secret professionnel est inscrit dans le serment d'Hippocrate mais aussi dans le code pénal, le code de la sécurité sociale, le code de santé publique et le code de déontologie. Le médecin peut s'y référer en cas de questionnement.

Certains principes supérieurs sont aussi enseignés en médecine tel que le « primum non nocere », d'abord ne pas nuire, qui guide l'action du médecin dans sa thérapeutique mais l'invite surtout à réfléchir sur le bien-fondé de toute intervention auprès d'un patient.

Dans le cadre du traitement hormonal des auteurs de violences sexuelles, le questionnement s'impose d'autant plus que la prescription est au centre d'enjeux judiciaires, sociétaux et moraux. La fonction même du médecin au service de la santé du patient peut en être malmenée. La prescription des traitements hormonaux reste un acte médical, dans lequel le patient est au centre de la décision de traiter. Quel que soit le cadre de prise en charge du patient, en France, la prescription du traitement reste de la responsabilité unique du médecin psychiatre traitant. Celui-ci est souverain dans sa pratique. Ni un magistrat, ni un expert ne peut décider de la mise en place d'un traitement. Tout au plus, le médecin coordonnateur peut suggérer le traitement hormonal, voire en faire la prescription en cas d'urgence et d'absence temporaire de prescripteur.

I. Le cadre des soins

Dans la majorité des cas, la question de la mise en place d'un traitement anti-androgène ne se pose qu'après judiciarisation d'un crime ou d'un délit. Le cadre de la prise en charge du patient s'en trouve fortement influencé. Les soins sont ainsi « encouragés » en détention par la possibilité d'obtention de remises de peine supplémentaires, et souvent imposés par un juge en dehors de l'incarcération sous

la forme d'une obligation ou d'une injonction de soins, décidée au moment du jugement. Le patient, également en position de condamné, de probationnaire, de coupable, est au centre d'un suivi socio-judiciaire contraignant. La « forme » des soins et le cadre thérapeutique sont alors biaisés. La demande du patient n'est pas à l'origine de la rencontre. Le « contenu » de la prise en charge n'en reste pas moins du ressort des soins, au bénéfice du patient, dicté par son intérêt, en particulier clinique. Les principes de la relation médicale s'appliquent donc, tant au niveau des règles éthiques que de la loi et de la déontologie. Le « primum non nocere » et l'intérêt du patient restent donc au centre de la décision de prescription.

Qu'est-ce que l'hormonothérapie ? la « castration chimique » ? Peut-elle être thérapeutique, ou est-ce une « mutilation » chimique pour protéger la société, n'étant plus acceptable du point de vue du soignant que par sa réversibilité et l'absence de mutilation du corps ? Le médecin peut-il prescrire celle-ci comme un médicament, sans céder aux pressions d'une société outrée ?

Parmi les patients pris en charge au titre d'auteurs de violences sexuelles, l'hétérogénéité clinique et psycho-criminologique est grande. Ce sont essentiellement les cas de viols et d'agressions sexuelles qui cristallisent les représentations négatives, et ce d'autant plus que les actes ont été commis sur des mineurs. L'impensable de ces violences, le tabou mais aussi l'histoire commune d'une société (médiatisation d'affaires de pédophilies) et l'histoire individuelle de chacun va favoriser l'émergence d'un désir de violence réactionnel à l'horreur des faits. La « castration chimique » comme elle est désignée par le grand public n'est pas seulement une affaire de spécialistes, de soignants, c'est aussi un sujet de société où les avis divergent mais sont volontiers emprunts d'affects intenses. La recherche « castration violeur » sur le moteur de recherche Google® permet ainsi de trouver de nombreux articles de presse généraliste, mais aussi une question récurrente sur les forums : « Pour ou contre la castration des violeurs ? ». Lorsque l'on ouvre la première page correspondant à cette question, on entre sur un forum appartenant à un site très populaire pour ses forums à thématique médicale : Doctissimo®. Les dix premières réponses comprennent les cinq propositions suivantes (copié-collé du site, les fautes n'ont pas été corrigées) :

-POUR une castration mais moi je leur coupe la bite A VIF avec une hache

-bah le meurtre c'est moins grave que le viol la personne en souffre plus longtemps
oui AU BUUUUUUCHER les violeurs!!!!!!

-leur couper et leur faire manger !!! tout crue !!!

-faut leur trouer la peau des couilles avec des aiguilles

-et le clou du spectacle leur arracher les deux yeux et les écraser jusqu'à ce que le liquide sorte...

Parmi ces dix premières réponses, 8 sont à connotation violentes (dont 2 sur le ton de l'humour), 2 sont « contre » la castration, dont une qui évoque les soins.

Les propos rapportés ne sont pas nécessairement représentatifs de l'opinion de la population générale. Il existe en effet un biais de sélection chez ces répondants qui ont fait la démarche de se prononcer sur un forum et chez qui on peut supposer une résonance particulière concernant le viol. Ils sont néanmoins une illustration de la vivacité des réactions concernant ce sujet.

Travaillant actuellement à l'URSAVS (Unité Régionale de Soins aux Auteurs de Violences Sexuelles), je constate fréquemment la vivacité des réactions quand j'évoque le travail au sein de cette unité, tant dans mon entourage que chez les professionnels de la santé. J'entends souvent les gens s'étonner que les personnes ayant commis un viol ne se voient pas imposer un traitement « castrateur », et il est parfois difficile de faire admettre le bien-fondé d'une prise en charge dont le sujet reste un patient acteur de ses soins. La position de neutralité bienveillante envers les patients peut être ouvertement reprochée par certains quand d'autres se montrent étonnés ou même admiratifs, et l'incompréhension domine souvent les échanges concernant cette pratique de la psychiatrie. « Je ne sais pas comment tu arrives à faire ça... ». La position de soignant se heurte aux jugements des actes de nos patients et aux représentations de la violence sexuelle et de leurs auteurs dans le psychisme des professionnels. Cette position de soins, orientée vers le bien-être psychique et sexuel de nos patients, est cependant un enjeu majeur à nos yeux. Ces sujets, au même titre que le reste de la population, ont droit aux soins. Le médecin n'a pas à prendre position vis-à-vis de sanctions et se doit d'apporter toutes ses compétences professionnelles aux patients, c'est la mission qui lui est confiée par la société depuis l'antiquité. Ces soins sont également, selon nous, un levier efficace de changement pour lutter contre la récurrence. Il vient en complément de la justice et se doit de garder son indépendance s'il veut rester efficace. Une prise en charge « médicale » punitive, plaçant le patient en état de sujet passif, subissant une

démarche ne pouvant plus être qualifiée de soins, serait à notre avis contre-productive. La recherche d'une forme d'épanouissement pour le patient, y compris sur le plan sexuel, est un outil puissant de lutte contre la réitération d'un passage à l'acte.

Il est nécessaire de se positionner, dans ce contexte, en tant que soignant. Nos propres représentations sont à interroger, le risque étant de céder inconsciemment, au désir de punir le patient. L'empathie risque de se tourner vers la victime plus que vers le patient et de sanctionner le comportement de ce dernier. Ce risque est d'autant plus grand que les attentes d'une partie du grand public vont dans ce sens. Ce risque se double pour nous d'une préoccupation à ne pas banaliser ces faits auxquels nous sommes confrontés tous les jours, ainsi qu'à ne pas être fascinés par un monde qui nous est étranger.

Il existe également une intrication entre le soin des victimes et celui des auteurs. Si seule une faible proportion de victimes de violences sexuelles devient agresseurs, une grande majorité des auteurs ont été victimes. Leur prise en charge nécessite de tenir compte de ces aspects et de travailler ces éléments de victimologie de ces patients. Par ailleurs, le travail thérapeutique mené auprès de cette population permet de limiter le risque de récurrence. Devant ce constat, il est apparu indispensable à l'URSAVS de proposer des formations et ateliers sur le thème de la victimologie. Les aspects épidémiologiques et cliniques abordées visent à mieux comprendre cette intrication et à favoriser la prise en compte des éléments de victimologie chez nos patients agresseurs sexuels, à travers les troubles de développement traumatique par exemple.

Il est important de replacer le traitement hormonal comme un outil de soin parmi d'autres, tant psychothérapeutiques que médicamenteux. La loi impose, comme pour tout traitement, un consentement libre et éclairé préalable à la prescription. Dans ces conditions, c'est l'intérêt du patient qui est en première ligne.

L'intérêt pour le patient peut être un intérêt de santé. Il est admis que les agresseurs sexuels présentent fréquemment une souffrance psychique, cause et/ou conséquence des déviations sexuelles et des passages à l'acte. Les pensées qui accompagnent une hyper-sexualité ou une paraphilie par exemple peuvent s'apparenter à de véritables obsessions, envahissantes et délétères pour la vie psychique, sexuelle et sociale du sujet. Le passage à l'acte lui-même à une

connotation psychopathologique faisant l'objet de nombreux écrits. Les violences sexuelles viennent ainsi se poser comme symptômes d'une pathologie psychique, dans le cadre d'une paraphilie ou d'un trouble plus large. En ce sens, le traitement pharmacologique hormonal vient jouer le rôle de traitement symptomatique, soulageant le patient et permettant souvent d'avancer dans les soins psychothérapeutiques. L'objectif est une amélioration de la qualité de vie de ces patients, au titre de leur santé mentale mais aussi de leur « santé sexuelle ». Le concept de santé sexuelle est défini comme suit par l'Organisation Mondiale de la Santé :

« La santé sexuelle est un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité. Elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence. »

Parfois le sujet n'identifie pas de souffrance directement en lien avec sa sexualité. La demande émane de la justice et ne trouve pas d'écho direct dans les préoccupations du patient, c'est également parfois l'entourage qui sollicite le suivi, le consultant peut alors expliquer « venir pour leur faire plaisir » ou « pour les rassurer ». Le praticien devra alors adapter son attitude. Dans ce contexte, on pourra se référer au concept de thérapie systémique brève basé sur l'évaluation de la position du patient : touriste, plaignant ou client. On constate alors que ce sont souvent les conséquences juridiques et sociales qui seront à l'origine d'une souffrance. Cette position n'est bien entendu pas figée et le travail du thérapeute sera aussi de faire émerger la demande. Le traitement hormonal peut s'envisager dans ce cas de figure avec l'adhésion du patient par une évaluation du potentiel bénéfique avec celui-ci. La souffrance n'est pas identifiée dans le symptôme, mais existe à travers ses conséquences, par l'intermédiaire d'autrui et s'inscrit dans la réalité du patient. L'intérêt du patient s'apparente plus à une protection vis à vis d'agirs potentiellement préjudiciables, le bénéfice sur la santé intervient donc en terme d'insertion sociale, de liberté et d'autonomie.

La question de la coercition reste cependant d'actualité. Dans certains pays comme la Pologne, la justice peut contraindre un condamné à suivre un traitement par hormonothérapie. Ce fonctionnement reste néanmoins minoritaire. Plus nombreuses sont les juridictions où le traitement médicamenteux sera proposé en

alternative à l'incarcération (Danemark, Belgique...). Cette modalité de prescription apparaît en contradiction avec l'éthique médicale. En effet le consentement libre et éclairé ne peut s'envisager dans cette situation de contrainte, elle est remplacée par un choix fermé : la prison ou le traitement hormonal. En France, le juge ne peut imposer que le suivi médical, le contenu de la prise en charge reste du ressort du médecin. Ainsi, comme argumenté précédemment, la pression judiciaire s'applique toujours sur le patient, mais c'est son comportement, la réitération des actes ou le refus de se soumettre aux soins au sens large qui peuvent aboutir à une incarcération. En ce sens, on peut admettre qu'il existe une coercition, les soins sont imposés, la justice remet le sujet aux mains des soignants. Le libre arbitre de l'individu est alors remis en question, il ne s'agit pas d'un « accès aux soins », mais bien d'un « accès au patient » pour le soignant. Au soignant de s'efforcer, dans la limite de ses possibilités, de remettre sa santé et son autonomie aux mains du sujet, devenu patient. En France, lorsque la mesure de suivi socio-judiciaire s'arrête, l'obligation de se soigner s'arrête également. Le prolongement des soins au-delà de cette mesure, s'ils restent nécessaires, va être un objectif de la prise en charge.

Par ailleurs, la question du consentement aux soins prend une dimension particulière en psychiatrie. Il s'agit en effet d'une spécialité dans laquelle les soins peuvent être réalisés sans le consentement du patient, selon les modalités définies par la loi du 5 juillet 2011. Pour mettre en place ces soins, le corps médical doit constater, entre autres choses, l'impossibilité de consentir aux soins pour le patient. La nature de certaines maladies mentales rend cette disposition nécessaire pour permettre au patient présentant une grave altération des capacités mentales d'accéder aux soins. Cependant dans le cadre du traitement des agresseurs sexuels éligible à l'hormonothérapie, la capacité à consentir aux soins n'est pas remise en question. Celui-ci reste donc soumis aux conditions habituelles du soin médical.

Au-delà du consentement général aux soins, la question du consentement à un traitement, à plus forte raison à un traitement hormonal, est à questionner.

Le cadre des soins sans obligation ou injonction ne pose pas les mêmes problèmes. Ici, ce sont essentiellement les représentations du psychiatre et les craintes de passage à l'acte médico-légal qui pourront interférer dans la prescription du traitement au risque de mettre l'intérêt du patient au second plan.

La prescription abusive d'une hormonothérapie tout autant que l'absence de prescription malgré l'éligibilité du patient au traitement peuvent être délétères et entraîner une perte de chance pour le sujet.

II. La castration : histoire et évolution

La castration a été pratiquée dans de nombreuses sociétés depuis des siècles, pour différents motifs. On retrouve des documents attestant de castrations à visée punitive en Chine plus de 1500 ans avant Jésus Christ. Elle était aussi employée lors de certaines guerres comme marque de suprématie sur les vaincus. Cette pratique pouvait également être utilisée pour obtenir des chanteurs à la voix aiguë, les castrats. Cette castration, avant la puberté empêchait la voix de muer.

La castration chez les auteurs de violences sexuelles a bien entendu été appliquée tant au titre de punition que de prévention de la récidive. La punition peut avoir une valeur éducative ou servir à la restauration d'une forme d'équilibre entre l'auteur et la victime ou entre l'auteur et la société, suite au préjudice causé. La sanction a alors une fonction s'apparentant à une réparation. Actuellement, la castration chirurgicale à ces fins est strictement interdite en France. Il s'agit en effet d'une mutilation définitive dont le succès en terme de prévention de la récidive est remis en cause. Cette pratique va à l'encontre des droits de l'homme mais reste pratiquée dans certains états américains (Californie, Louisiane, Iowa, Texas, Floride), ainsi que dans quelques pays européens dont la République Tchèque et l'Allemagne où elle peut être réalisée sur la base du volontariat, après expertise. Le Comité contre la torture du Conseil de l'Europe a appelé l'Allemagne à mettre fin à cette pratique « mutilante et irréversible » le 24 juillet 2014. Depuis les années 60, la « castration chimique » a remplacé la castration chirurgicale dans la plupart des pays occidentaux.

En quoi l'hormonothérapie à visée inhibitrice de la libido est-elle différente de la castration ? Tout d'abord le terme de « castration chimique » fréquemment employé est impropre. En effet, il n'existe pas d'atteinte définitive à l'intégrité du corps et les effets du traitement sont réversibles à l'arrêt de celui-ci. Cette réversibilité est primordiale, elle donne un sens au consentement du patient. Celui-ci peut renoncer au traitement après l'avoir débuté. Cette possibilité complique le travail du psychiatre

qui doit alors s'assurer de l'adhésion du patient à long terme, mais offre une véritable liberté de choix au sujet traité. On sait qu'il est possible d'influencer fortement un patient concernant le choix d'un traitement, à plus forte raison si celui-ci souffre de troubles psychiques et qu'il subit une pression juridique. Le consentement à un traitement à un instant donné n'est pas suffisant pour mettre en place une mesure aussi lourde de conséquences et irréversible que la castration physique. Le fait de pouvoir remettre en question le traitement au cours de la prise en charge, même s'il ne garantit pas le libre consentement du patient, lui permet de garder une maîtrise potentielle de son traitement, à défaut de préserver son libre arbitre, celui-ci étant mis en question par le contrôle socio-judiciaire dans lequel les soins s'inscrivent. Un autre avantage, non négligeable, du traitement médicamenteux face à la chirurgie est qu'il n'implique pas la stérilisation du sujet. Elle permet à l'individu de se projeter dans un avenir familial et d'accepter plus facilement le traitement. La limite entre la prévention et l'eugénisme peut être mise en cause dans le cas d'une castration physique.

L'hormonothérapie présente néanmoins des effets secondaires, exposés précédemment. La démarche de prescription doit tenir compte de ces effets et ceux-ci doivent être exposés au patient lors de la discussion préalable à la prescription. Cette reconnaissance des effets négatifs est nécessaire, non seulement dans un souci de loyauté vis à vis du patient (l'information médicale doit en effet toujours être loyale, claire et appropriée, *article R.4127-35 du code de la santé publique*), mais également pour favoriser l'adhésion au traitement et l'alliance thérapeutique. La prescription ne peut s'envisager qu'en partenariat avec le patient si le médecin veut que le sujet s'engage dans les soins.

Enfin, l'efficacité du traitement hormonal est aléatoire. L'indication doit être posée sur des arguments cliniques précis et ne peut se faire qu'après une évaluation complète et consciencieuse des aspects psychopathologique en jeu dans les déviances sexuelles. La connaissance de ces molécules et de leur mécanisme d'action est nécessaire pour une prescription optimale. Une fois prescrit, une réévaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance doit être menée par le clinicien. Ce traitement doit être accompagné d'un suivi régulier et d'une prise en charge psychothérapique. Un traitement hormonal permet une diminution de l'envahissement par des pensées sexuelles, favorisant ainsi la conduite de la psychothérapie. Il est parfois retrouvé une amélioration de la vie sexuelle non

déviante grâce à la mise en place de l'hormonothérapie, néanmoins les données actuelles ne permettent pas d'établir un effet de ce traitement médicamenteux sur le choix d'objet inhérent à la paraphilie.

III. Un traitement d'exception

L'hormonothérapie dans le cadre du traitement des auteurs de violences sexuelles sort, par de nombreux aspects, du cadre habituel des traitements médicamenteux en médecine. Il existe un véritable statut d'exception pour ces médicaments. Tout d'abord il n'existe que deux molécules en France ayant l'AMM dans la prise en charge des paraphilies et déviances sexuelles et l'avis de la commission de transparence a été rendu sur les résultats de deux études uniquement, présentant un faible niveau de preuve. Cette position s'explique également par la portée qu'ont ces traitements auprès de la société. Leur prescription permet de contrôler des symptômes chez les patients (tels que les fantasmes, les fantasmes et les comportements sexuels déviants), mais au delà de la réponse à un problème de santé publique, il s'agit aussi de répondre à un problème de sécurité publique. Dans le cadre de la pratique médicale ces justifications socio-judiciaires semble peu déontologique mais s'avèrent incontournable. Ce statut entre soin du patient et protection des victimes potentielles est d'ailleurs relayé par l'avis de la commission de transparence du 18 février 2009 concernant le SALVACYL®, à la lecture duquel le service médical rendu pour le patient paraît secondaire :

« La gravité des actes paraphiles tient **essentiellement** aux conséquences potentielles (psychiques, physiques, socioprofessionnelles) sur les victimes, conséquences vraisemblablement sous-estimées, et sur la société (charge sociale en rapport avec un climat d'insécurité perçue par les citoyens nuisant à leur bien-être). Elle peut également tenir à la souffrance psychique des patients atteints. Aussi, peut-on considérer que le fardeau de santé publique est important. »

On constate l'accent mis sur les souffrances des victimes et de la société. On ne parle par ailleurs pas de la paraphilie, en tant que maladie, mais bien des « actes paraphiles ». Selon cette formulation, ce n'est pas la maladie qui est le problème mais le comportement qui lui est associé, les actes du malade qui sont un « fardeau de santé publique ».

IV. La place du médecin

Le médecin, en contexte de soins sous main de justice (obligation de soins et injonctions de soins) fait face à des contraintes et des attentes dépassant le champ habituel de la médecine. Outre sa position de soignant et son rôle auprès du patient, il est sollicité dans l'intérêt de la communauté. S'inscrivant comme partie du suivi socio-judiciaire, il est un des outils de prévention de la récidive, de la gestion du risque. Ce rôle de protection vis à vis de la société a déjà été endossé par la psychiatrie dans le passé, l'asile permettant la mise à l'écart du reste de la population.

Ces rôles sont-ils compatibles entre eux et en accord avec les missions de soin du médecin ? Le psychiatre est dépositaire d'une mission de soignant, confiée par la communauté, régie par des lois qui garantissent son indépendance. Il existe donc une séparation entre soins et justice protégeant l'intérêt du patient et la liberté du médecin dans sa pratique. Le professionnel de santé est par ailleurs soumis au secret y compris dans les soins pénalement ordonnés. L'assurance de cette indépendance face à la justice est nécessaire au déroulement de la prise en charge. Elle libère le patient d'une coercition alors explicite qui serait le résultat d'un contrôle direct des soins par la justice et permet le développement de l'alliance thérapeutique, indispensable pour accomplir cette mission de soin efficacement.

Le rôle de soignant du médecin ne saurait être remis en question dans ce cadre où il est désigné comme le « psychiatre traitant » d'un patient en soins sous main de justice. Il n'est cependant pas libéré de toute pression concernant les intérêts de la société que sont la prévention de la récidive et la gestion de la dangerosité. Que le médecin le veuille ou non, cette mission lui est implicitement confiée. La prise en charge est demandée par la justice dans ce but, après avis d'un expert qui évalue l'accessibilité aux soins. La conclusion de cette expertise suppose donc que le psychiatre traitant a un rôle à jouer dans le suivi socio-judiciaire. Les faits reprochés doivent être abordés au cours des consultations. Dans le cas contraire le risque est de contribuer à une forme de déni, de banalisation ou d'admettre une fatalité dans les comportements criminels et délictueux. Si le terme de récidive appartient au champ de la justice et ne semble pas du ressort de la psychiatrie, la réitération de l'agir, comme l'échec d'une mentalisation, comme le symptôme d'une angoisse non

élaborée, est certainement au cœur du travail psychique à mettre en œuvre. La mission confiée semble donc compatible avec le soin.

Le praticien doit avoir conscience de ces enjeux tant auprès du patient qu'auprès de la société. C'est à lui de s'interroger sur sa pratique de la médecine pour rester en accord avec l'éthique et la déontologie.

Il apparaît ainsi primordial que les psychiatres soient formés au maniement de l'hormonothérapie des auteurs de violences sexuelles, afin de proposer ces molécules de manière adaptée à leurs patients. La connaissance de ces traitements permet une utilisation raisonnée de ceux-ci, en replaçant le psychiatre en position de soignant, lui permettant de se dégager plus facilement de questionnements d'ordre sécuritaire ou moraux. La prescription se base alors sur des arguments cliniques. En ce sens l'appui sur des échelles d'évaluation (échelle de Maletzki par exemple), peut aider le praticien à prendre une décision sur des arguments objectifs.

La question de l'hormonothérapie des patients présentant une paraphilie doit rester du domaine des sciences médicales et plus particulièrement de la psychiatrie. En effet si comme nous l'avons décrit, la problématique des violences sexuelles est une affaire de santé publique et de société, il est nécessaire de préserver l'indépendance des soins de ces patients et de ne pas placer la psychiatrie au rang d'auxiliaire de justice ou de protecteur de la société, ce qui pourrait s'apparenter à une régression. Par ailleurs, la prescription du traitement n'est pas une finalité et ne prend de sens que dans le cadre d'une prise en charge globale, associant une psychothérapie à la prescription médicamenteuse.

CONCLUSION

L'analyse des données actuelles de la biologie permet une meilleure compréhension des liens entre testostérone et sexualité chez l'homme. En revanche, l'état des connaissances concernant la physiopathologie des troubles paraphiliques ne permet pas d'envisager des pistes de traitement spécifiques de ces pathologies, n'impactant pas la sexualité non déviante. Les traitements pharmacologiques actuellement mis en œuvre ont un effet global sur la sexualité des patients et ne constituent pas un traitement étiologique des troubles. Ils sont néanmoins nécessaires pour certains patients et permettent un réel soulagement lorsque leur indication est correctement établie.

La testostérone a également de multiples implications que nous avons évoquées et dont la connaissance est nécessaire afin de prescrire les traitements inhibiteurs de la libido de façon raisonnée et en connaissance des effets indésirables potentiels.

En introduction nous avons soulevé la question de la potentielle utilisation du dégarélix chez les auteurs de violences sexuelles, tant en terme d'efficacité que de sécurité d'emploi. Le travail présenté ici semble établir cette possibilité. L'efficacité supposée est en accord avec les données actuelles de la science et l'expérience du traitement en oncologie montre une sécurité d'emploi satisfaisante. Par ailleurs, le traitement par dégarélix semble avoir des avantages sur les molécules actuellement prescrites dans ces indications.

L'hypothèse formulée en introduction selon laquelle le dégarélix serait efficace dans le contrôle des pulsions, fantasmes et comportements sexuels déviants chez les agresseurs sexuels et que son utilisation dans cette population serait envisageable, est donc en accord avec l'état actuel des connaissances.

Ces conclusions sont toutefois uniquement théoriques et seule une étude clinique permettrait d'établir la validité de cette hypothèse. Il nous semble nécessaire, au vu des éléments présentés, d'approfondir ces recherches dans le cadre d'un essai clinique. Il serait souhaitable que cet essai soit mené en partenariat avec différents CRIAVS afin de permettre un recrutement suffisant de patients, la

prescription de ces traitements restant rare (environ 10% des auteurs d'infraction à caractère sexuel). Des critères d'évaluation pertinents et les plus objectifs possibles seront à définir pour obtenir des résultats probants, permettant de déterminer l'efficacité et la tolérance du traitement en pratique chez les auteurs de violences sexuelles.

La rareté des études tient à de nombreux facteurs dans ce domaine. Ce travail s'inscrit dans une démarche de réflexion concernant cette question de santé publique qui montre aujourd'hui toute son ampleur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987 feb 1;8(1):1-28.
2. Jordan K, Fromberger P, Stolpmann G, Müller JL. The role of testosterone in sexuality and paraphilia—a neurobiological approach. part i: testosterone and sexuality. *J Sex Med.* 2011 nov 1;8(11):2993-3007.
3. Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (dhea), dhea sulfate, and aging: contribution of the dheage study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 nov 4;97(8):4279-84.
4. Association Française d'Urologie. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2016 [cité 3 janv 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte.html>
5. Bain J. The many faces of testosterone. *Clin Interv Aging.* 2007 dec;2(4):567-76.
6. Batrinos ML. Testosterone and aggressive behavior in man. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(3):563-8.
7. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol.* 2006 jan 12;155(6):773-81.
8. Koyama AK, Tworoger SS, Eliassen AH, Okereke OI, Weisskopf MG, Rosner B, et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older women. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016 jan 21;
9. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand D p., Xie S, Cooper TB, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 mar 1;159(3):456-9.
10. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 oct 1;63(4):381-94.
11. Krueger RB, Kaplan MS. The paraphilic and hypersexual disorders: an overview. *J Psychiatr Pract.* 2001 nov;7(6):391-403.
12. Effects of sexual activity on beard growth in man. *Nature.* 1970 may 30;226(5248):869-70.

13. Bezdickova M, Molikova R, Bebarova L, Kolar Z. Distribution of nuclear receptors for steroid hormones in the human brain: a preliminary study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov.* 2007 jun;151(1):69-71.
14. Puy L, MacLusky NJ, Becker L, Karsan N, Trachtenberg J, Brown TJ. Immunocytochemical detection of androgen receptor in human temporal cortex characterization and application of polyclonal androgen receptor antibodies in frozen and paraffin-embedded tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 nov;55(2):197-209.
15. Jordan K, Fromberger P, Stolpmann G, Müller JL. The role of testosterone in sexuality and paraphilia--a neurobiological approach. Part II: testosterone and paraphilia. *J Sex Med.* 2011 nov;8(11):3008-29.
16. Mendez M, Shapira JS. Pedophilic behavior from brain disease. *J Sex Med.* 2011 apr 1;8(4):1092-100.
17. Mohnke S, Müller S, Amelung T, Krüger THC, Ponseti J, Schiffer B, et al. Brain alterations in paedophilia: a critical review. *Prog Neurobiol.* 2014 nov;122:1-23.
18. Habermeyer B, Händel N, Lemoine P, Klarhöfer M, Seifritz E, Dittmann V, et al. LH-RH agonists modulate amygdala response to visual sexual stimulation: a single case fMRI study in pedophilia. *Neurocase.* 2012;18(6):489-95.
19. Gaffney GR, Berlin FS. Is there hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in paedophilia? A pilot study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1984 dec;145:657-60.
20. Moulrier V, Fonteille V, Pélégrini-Issac M, Cordier B, Baron-Laforêt S, Boriassé E, et al. A pilot study of the effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on brain activation pattern in a man with pedophilia. *Int J Offender Ther Comp Criminol.* 2012 feb 1;56(1):50-60.
21. Tajima-Pozo K, Bayón C, Díaz-Marsá M, Carrasco JL. Correlation between personality traits and testosterone concentrations in healthy population. *Indian J Psychol Med.* 2015;37(3):317-21.
22. Rajender S, Pandu G, Sharma JD, Gandhi KPC, Singh L, Thangaraj K. Reduced CAG repeats length in androgen receptor gene is associated with violent criminal behavior. *Int J Legal Med.* 2008 sep;122(5):367-72.
23. Aluja A, García LF, Martí-Guiu M, Blanco E, García O, Fibla J, et al. Interactions among impulsiveness, testosterone, sex hormone binding globulin and androgen receptor gene CAG repeat length. *Physiol Behav.* 2015 aug 1;147:91-6.
24. Giammanco M, Tabacchi G, Giammanco S, Di Majo D, La Guardia M. Testosterone and aggressiveness. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2005 apr;11(4):RA136-145.
25. Miller RD. Forced administration of sex-drive reducing medications to sex offenders: treatment or punishment? *Psychol Public Policy Law Off Law Rev Univ Ariz Coll Law Univ Miami Sch Law.* 1998 jun;4(1-2):175-99.

26. Laschet U, Laschet L. Psychopharmacotherapy of sex offenders with cyproterone acetate. *Pharmacopsychiatry*. 1971 mar;4(2):99-104.
27. Baratta A, Morali A. Prise en charge médicale et psychiatrique de la pédophilie : données actuelles. *Inf Psychiatr*. 2011 fév;Volume 87(2):133-40.
28. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015 may;67(5):825-36.
29. Romo ML, McCrillis AM, Brite J, Reales D, Dowd JB, Schooling CM. Pharmacologic androgen deprivation and cardiovascular disease risk factors: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2015 may;45(5):475-84.
30. Frémont P, Balardy L, Faramarzi-Roques D, Goldblatt L, Kouri G, Latorzeff I, et al. Troubles de l'humeur et cognitifs et suppression androgénique. *Prog En Urol*. 2012 sep;22, Supplement 2:S64-71.
31. Chao HH, Hu S, Ide JS, Uchio E, Zhang S, Rose M, et al. Effects of androgen deprivation on cerebral morphometry in prostate cancer patients – an exploratory study. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 aug 19 [cité 5 mai 2016];8(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747074/>
32. Lee M, Jim HS, Fishman M, Zachariah B, Heysek R, Biagioli M, et al. Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Psychooncology*. 2015 apr;24(4):472-7.
33. Thibaut F, De La Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JMW, WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2010 jun;11(4):604-55.
34. Thompson IM. Flare associated with LHRH-agonist therapy. *Rev Urol*. 2001;3(Suppl 3):S10-4.
35. Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int*. 2009;82(3):249-55.
36. Rösler A, Witztum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1998 feb 12;338(7):416-22.
37. Thibaut F, Cordier B, Kuhn J-M. Effect of a long-lasting gonadotrophin hormone-releasing hormone agonist in six cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatr Scand*. 1993 jun;87(6):445-50.
38. Thibaut F. Approche psychiatrique des déviations sexuelles. Springer Science & Business Media; 2013.
39. Smith MR. Androgen deprivation therapy and risk for diabetes and

- cardiovascular disease in prostate cancer survivors. *Curr Urol Rep.* 2008 may;9(3):197-202.
40. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 sep 20;24(27):4448-56.
41. Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2013 feb;5(1):11-24.
42. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 dec;102(11):1531-8.
43. Kunath F, Borgmann H, Blümle A, Keck B, Wullich B, Schmucker C, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists versus standard androgen suppression therapy for advanced prostate cancer A systematic review with meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 jan 11;5(11):e008217.
44. Heyns CF, Simonin M-P, Grosgrin P, Schall R, Porchet HC, South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003 aug;92(3):226-31.
45. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schröder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase iii extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology.* 2014 may;83(5):1122-8.
46. Smith MR, Klotz L, Persson B-E, Olesen TK, Wilde AAM. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2010 dec;184(6):2313-9.
47. Smith MR, Klotz L, van der Meulen E, Colli E, Tankó LB. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analyses of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol.* 2011 nov;186(5):1835-42.
48. Sorrentino R. Degarelix: an antagonist to gnrh—theoretical and treatment considerations in paraphilia. *J Sex Med.* 2012 jan;9(1):327-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme de traitement des auteurs de violences sexuelles proposé par la WFSBP (2010)

| NIVEAU 1 | |
|--|--|
| But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques sans impact sur le désir et l'activité sexuelle conventionnelle | Psychothérapie (de préférence thérapie cognitivo-comportementale) Pas de preuve d'efficacité pour les autres types de psychothérapie |
| NIVEAU 2 | |
| But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques avec impact mineur sur le désir et l'activité sexuelle conventionnelle Peut être utilisé dans tous les cas de sévérité moyenne avec peu de risque de passage à l'acte sexuel violent, par exemple, l'exhibitionnisme sans risque de viol ou de pédophilie Pas de résultats satisfaisants au niveau 1 | Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) : augmenter la dose si traitement inefficace (par exemple : fluoxétine 40 à 60 mg/jour ou paroxétine 40 mg/jour) |
| NIVEAU 3 | |
| But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques avec réduction modérée du désir et de l'activité sexuelle conventionnelle Paraphilie virtuelle (usage de vidéos sans contact physique avec les enfants dans le cas de la pédophilie) Pas de résultats satisfaisants au niveau 2 après 4 à 6 semaines d'IRS à fortes doses | On peut ajouter aux IRS une faible dose d'anti-androgène (ex acétate de cyprotérone cp à 100 mg*, 50-100 mg/jour), sous réserve de l'obtention du consentement du patient et d'une bonne observance prévisible du traitement (car absence de marqueurs fiables d'observance du traitement) |

| NIVEAU 4 | |
|--|---|
| <p>But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques avec réduction substantielle du désir et de l'activité sexuelle conventionnelle</p> <p>Risque faible de violence sexuelle</p> <p>Pas de pensées sexuelles sadiques et/ou de comportement de sadisme sexuel (sinon aller directement au niveau 5)</p> <p>Bonne observance, sinon aller directement au niveau 5</p> <p>Pas de résultats satisfaisants au niveau 3</p> | <p>On peut utiliser une forte dose d'acétate de cyprotérone* (200 mg.jour <i>per os</i>) sous réserve de l'obtention du consentement du patient et seulement si l'observance est assurée (rare dans ces situations) sinon recourir au niveau 5</p> <p>En cas de comorbidité avec un trouble anxieux, dépressif ou des symptômes obsessionnels, les IRS peuvent être prescrits en association</p> |
| NIVEAU 5 | |
| <p>But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques avec réduction importante du désir et de l'activité sexuelle conventionnelle</p> <p>Risque important de violence sexuelle et paraphilie sévère (pédophilie avec risque élevé de récurrence, viols en série)</p> <p>Pensées sexuelles et/ou comportement de sadisme sexuel ou de violence</p> <p>Mauvaise observance ou absence de résultats satisfaisants au niveau 4</p> | <p>Analogues de la GnRH, injectables par voie intramusculaire, de longue durée d'action : triptoréline 3 mg/mois ou 11,25 mg* tous les 3 mois (ou leuproréline) sous réserve de l'obtention du consentement du patient. Contrôle facile de la testostéronémie afin de vérifier l'observance du traitement si nécessaire.</p> <p>L'acétate de cyprotérone* peut être associé au traitement par analogue de la GnRH (à débiter une semaine avant et à maintenir pendant le premier mois de traitement par GnRH) afin de prévenir les effets comportementaux d'une augmentation initiale des taux de testostérone (flare-up)</p> |
| NIVEAU 6 | |
| <p>But : contrôle des pensées sexuelles, pulsions et comportements sexuels paraphiliques avec suppression du désir et de l'activité sexuelle conventionnelle</p> <p>Paraphilies très sévères (cas résistants aux analogues de la GnRH utilisés en monothérapie)</p> <p>Pas de résultats satisfaisants au niveau 5</p> | <p>En association avec les analogues de la GnRH : prescrire un autre traitement antiandrogène : acétate de cyprotérone* (50-200 mg/jour).</p> <p>Les IRS peuvent également être associés</p> |

*Médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication :

Androcur® sous forme de comprimés dosés à 100 mg.

Salvacyl® sous forme injectable, dosé à 11,25 mg, le mode d'administration est intramusculaire, à raison d'une fois par trimestre.

AUTEUR : Nom : PARMENTIER

Prénom : Victor

Date de Soutenance : 28 juin 2016

Titre de la Thèse : Hormonothérapie dans le traitement des auteurs de violences sexuelles : état des lieux et perspectives

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Psychiatrie adulte

DES : Psychiatrie

Mots-clés : Hormonothérapie, violences sexuelles, castration, psychiatrie légale, anti-androgène, dégarélix, triptoréline, cyprotérone, paraphilie, pédophilie

Contexte : Les violences sexuelles sont une préoccupation de santé publique. Elles nécessitent la prise en considération des victimes mais aussi des auteurs d'un point de vue médical, parfois au travers de la prescription de traitements anti-androgènes à visée inhibitrice de la libido.

Méthode : Nous souhaitons ici explorer les traitements existants et évaluer la possibilité d'utiliser le dégarélix, un antagoniste de la GnRH utilisé dans le cancer hormonodépendant de la prostate, dans cette indication. Nous avons étudié le rôle de la testostérone dans la sexualité, les paraphilies et les violences sexuelles, permettant de mieux appréhender l'action des anti-androgènes dans le traitement des auteurs d'agressions sexuelles. Nous nous sommes ensuite intéressés aux traitements actuellement utilisés en France dans ces indications : la cyprotérone (un progestatif de synthèse anti-androgène) et la triptoréline (un agoniste de la GnRH). Nous avons ensuite appliqué ces connaissances à ce que nous savons du dégarélix, de sa pharmacologie et de son utilisation en oncologie.

Résultats : L'étude des actions de la testostérone montre son importance dans la sexualité et les violences sexuelles. L'efficacité des traitements actuellement utilisés découle de leur action sur la testostérone, par inhibition compétitive ou par diminution des taux de cette hormone. La triptoréline entraîne un blocage androgénique plus complet que la cyprotérone, mais présente l'inconvénient d'augmenter transitoirement le taux de testostérone, avec une majoration théorique du risque de passage à l'acte médico-légal. Ces deux molécules présentent de nombreux effets indésirables. L'étude du dégarélix suscite un intérêt théorique à utiliser ce traitement chez les auteurs de violences sexuelles. Il entraîne une réduction de la testostérone à un taux pré-pubertaire comparable à celui obtenu avec la triptoréline. Ce traitement présente en outre l'avantage d'éviter l'augmentation transitoire de la testostérone constatée avec les agonistes GnRH actuellement utilisés. Son efficacité est plus rapide et sa sécurité d'emploi meilleure.

Conclusion : Le dégarélix présente une perspective prometteuse dans le traitement des auteurs de violences sexuelles, apportant une réelle plus-value en regard des traitements actuels. Ce protocole théorique pose également les bases d'une étude clinique qui pourrait être menée au sein de l'Unité Régionale de Soins aux Auteurs de Violences Sexuelles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Monsieur le Docteur Jean-Marc RIGOT

Madame le Docteur Tiphaine SEGURET