



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 juillet 2006

ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable
3 plaquettes de 20 comprimés : 340 417-5

SCHERING SA

cyproterone (acetate de)

liste I

Dans cette indication, une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue.

Date de l'AMM : 26/02/1996, modifiée le 21 juillet 2005 (extension d'indication : «réduction des pulsions sexuelles...»).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication (EI) «réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.»

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cyprotérone (acétate de)

1.2. Originalité

Première spécialité dans cette indication.

1.3. Indications

- Traitement palliatif du cancer de la prostate.
- *Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.*

1.4. Posologie

Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.

Dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :

Il est nécessaire d'associer ce traitement à une prise en charge psychothérapeutique.

Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour. La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible.

Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.

Dans cette indication, une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue.

Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration de traitement, ANDROCUR étant contre indiqué chez l'adolescent en cours de croissance.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	:	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03H	:	Antiandrogènes
G03HA	:	Antiandrogènes non associés
G03HA01	:	Cyprotérone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 3 études cliniques comparatives^{1,2,3} et de 3^{4,5,6} études observationnelles :

3.1. Etude de Cooper (1981)

L'objectif de cette étude était de comparer l'acétate de cyprotérone à un placebo, chez 9 patients ayant des troubles du comportement sexuel avec conséquences sociales et légales. L'étude s'est déroulée en 5 périodes de 4 semaines, chaque patient étant son propre témoin. Ils recevaient successivement :

- absence de traitement,
- acétate de cyprotérone (50 mg 2 fois par jour),
- absence de traitement,
- placebo 2 fois par jour et
- absence de traitement.

Contrairement aux recommandations du RCP, la posologie était fixe au cours de l'essai.

Les critères d'évaluation étaient :

- un score d'intérêt sexuel : échelle visuelle analogique de 0 à 100,
- un score d'activité sexuelle : nombre d'orgasmes et éjaculations dans les 7 jours précédents
- le nombre d'érections spontanées de jour,
- les masturbations programmées : échelle visuelle analogique de 0 à 100,
- testostéronémie.

Les résultats correspondent à la moyenne de la dernière semaine de chaque période :

Résultats : n=9

Variable	1 ^{ère} Période d'absence de traitement	Acétate de cyprotérone	2 ^{ème} Période d'absence de traitement	Placebo	3 ^{ème} Période d'absence de traitement
Score d'intérêt sexuel	70,7	27,9	63,9	67,7	66,9
Score d'activité sexuelle	0,70	0,25	0,62	0,60	0,67
Nombre d'érections spontanées de jour	1,03	0,35	0,84	0,91	0,95
Excitation et plaisir pendant la masturbation programmée	94,4	40,0	85,6	82,8	92,2
Testostéronémie (unité non précisée dans la publication)	484,9	367,5	517,8	539,1	525,1

Les tests statistiques ne sont pas réalisables du fait du faible nombre de patients et de l'absence de randomisation de l'ordre d'administration des médicaments. On constate une

¹ Cooper A. J. Psychiatry 1981 ; 22 ; 5 : 458-465

² Cooper A. J. Can. J. Psych. 1992 ; 37 ; 687-693

³ Bradford JMW Archives of sex. Behav. 1993 ; 2 ; 5 : 383-402

⁴ Bradford JMW Archives of sex. Behav. 1993 ; 22 ; 6 : 629-641

⁵ Laschet U Neuro. Psycho. Pharmaco. 1971 ; 2 ; 99-104

⁶ Mothes B Symposium Schering 1971

diminution des différents paramètres à la fin de la phase de traitement par acétate de cyprotérone.

3.2. Etude de Cooper (1992)

L'objectif de cette étude était de comparer, chez des sujets pédophiles, l'acétate de cyprotérone à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) qui n'a jamais eu l'AMM dans cette indication et n'est plus utilisé en France.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, se déroulant en 7 périodes de 4 semaines :

- placebo
- acétate de cyprotérone ou MPA (100 mg/j)
- acétate de cyprotérone ou MPA (200 mg/j)
- placebo
- MPA ou acétate de cyprotérone (100 mg/j)
- MPA ou acétate de cyprotérone (200 mg/j)
- placebo

Chaque patient était son propre témoin.

Les critères d'évaluation étaient :

- la fréquence des pensées sexuelles, de la masturbation, des érections matinales et le degré de frustration sexuelle.
- l'observation du comportement sexuel : exhibition, masturbation ...
- l'évaluation phallométrique
- dosages biologiques (testostéronémie, FSH, LH)

Sept patients ont reçu le traitement. Du fait du faible nombre de patients traités (n=7), aucune analyse statistique n'a pu être réalisée. Une réduction du nombre de pensées et de fantasmes sexuels, d'épisodes de masturbation, d'érections matinales et du sentiment de frustration sexuelle a été observée de façon comparable pour les 2 produits. Il a été observé une diminution des taux de testostérone, de FSH et de LH au cours des phases de traitement actif, avec retour aux valeurs initiales à la fin de la 3^{ème} période sous placebo.

3.3. Etude de Bradford (1993)

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de l'acétate de cyprotérone par rapport au placebo dans le traitement des paraphilies, sur l'amélioration du comportement sexuel et sur la diminution de l'excitation.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, en cross-over pendant une durée de 13 mois :

- un mois d'observation sans traitement : état initial ;
- une période de 3 mois où, après randomisation, les patients prenaient, soit 200 mg par jour d'acétate de cyprotérone (CPA), soit le placebo ;
- périodes de 3 mois chacune où les patients prenaient alternativement soit l'acétate de cyprotérone de 50 mg à 200 mg par jour, soit le placebo.

La posologie de CPA était adaptée tous les mois.

Les critères d'évaluation étaient :

- la diminution du taux d'hormones sexuelles (testostérone, LH, FSH et prolactine),
- les mesures de l'excitation sexuelle évaluée par la mesure de la circonférence de la verge en mm et par auto-évaluation,
- la mesure de l'état psycho-pathologique,
- la mesure du désir sexuel.

Dix-neuf délinquants sexuels ont été inclus dans l'étude.

Résultats : Effets d'ANDROCUR sur les fonctions endocrines, l'excitation sexuelle, la physiopathologie et le désir sexuel – n=19

Mesure	Variables	Etat initial Moyenne (SD)	Placebo Moyenne (SD) après traitement	CPA Moyenne (SD) après traitement
Endocrine	Testostérone (nmol/l)	24,81 (7,93)	23,52 (6,44)	12,37 (6,9)*
	LH (UI/l)	12,24 (4,81)	12,18 (5,15)	10,78 (5,22)
	FSH (UI/l)	10,78 (6,25)	11,42 (7,17)	7,83 (5,37)*
Excitation sexuelle	Diapositive changement circonférence pénis (mm)	11,01 (8,77)	11,07 (9,71)	7,33 (9,54)
	Fantasme changement circonférence pénis (mm)	6,66 (7,23)	11,25 (8,67)	5,21 (7,84)
	Diapositive Auto-évaluation	3,29 (1,36)	2,53 (1,81)	2,35 (1,62)
	Fantasme Auto-évaluation	2,65 (1,47)	2,41 (1,42)	2,09 (1,68)
Psycho - pathologie	Echelle psychiatrique (BPRS)	11,44 (5,24)	7,33 (5,91)	5,22 (4,59)*
	Inventaire d'hostilité de Buss-Durkee	35,67 (10,43)	37,50 (9,98)	35,39 (9,11)
Désir sexuel	Score d'intérêt sexuel	3,65 (1,09)	2,94 (1,11)	2,78 (1,17)
	Score d'activité sexuelle	5,65 (4,69)	6,58 (8,25)	3,59 (4,19)*

*p<0,05 entre le traitement actif et le placebo en fin de traitement.

Malgré la faiblesse des effectifs, des tests statistiques ont été réalisés et concluent à une différence significative entre le placebo et l'acétate de cyprotérone en fin de traitement pour la testostéronémie et la FSH, l'échelle BPRS et le score d'activité sexuelle.

3.4. Etude de Bradford (1993)

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de paraphilies, sur les envies sexuelles à caractère pédophile.

Il s'est agi d'une étude non comparative au cours de laquelle les patients ont été traités par 50 à 200 mg/jour de CPA pendant 9 à 12 semaines.

Les critères d'évaluation étaient l'évolution de la testostéronémie et l'évaluation de la conduite sexuelle par l'étude de la tumescence pénienne consécutive à l'audition d'enregistrements.

Vingt patients ont été inclus.

Résultats : La testostéronémie a diminué au cours du traitement, d'autant plus que les valeurs avant traitement étaient élevées.

Il a été difficile de se prononcer sur l'efficacité du CPA sur la conduite sexuelle qui variait selon le type d'enregistrements écouté. De plus, la méthodologie de l'étude (non comparative, faibles effectifs) n'a pas permis pas de conclure quant à l'efficacité.

3.5. Etude de Lashet (1971)

Il s'est agi du suivi de 110 patients traités pour troubles sexuels par CPA (voie orale ou parentérale) dans un centre de psycho-endocrinologie en Allemagne. Les durées de traitement ont été de 6 à 50 mois et la moitié des patients étaient des agresseurs sexuels.

Résultats : Une réduction de la sexualité a été notée dans 80% des cas à la dose de 100 mg/jour. Du fait de la méthodologie non comparative de l'étude, il est difficile de conclure à l'efficacité du CPA.

3.6. Etude de Mothes (1971)

Il s'est agi du suivi de 352 patients traités pour déviation sexuelle par CPA pendant un maximum 3 ans à la posologie de 100 à 300 mg par jour.

Du fait de la méthodologie non comparative de l'étude, il est difficile de conclure à l'efficacité du CPA.

3.7. Effets indésirables/Sécurité

Lashet a décrit une fatigabilité accrue, des troubles du sommeil, une humeur dépressive, une prise de poids, une modification de la pilosité et après 6 à 8 mois de traitement chez 20 % des patients, une gynécomastie.

D'après le rapport public d'évaluation de l'Afssaps (avril 2005), des cas de dyspnée, d'accidents thrombo-emboliques, et d'ostéoporose ont été rapportés. Aucun cas de toxicité hépatique n'a été noté dans cette indication.

Au total, dans cette extension d'indication, le profil de tolérance d'ANDROCUR ne diffère pas de ce qui est déjà connu.

3.8. Conclusion

Le laboratoire a déposé les résultats de 3 études comparatives versus placebo et/ou acétate de médroxyprogestérone, médicament n'ayant pas l'AMM dans cette indication, réalisées chez des patients ayant des troubles du comportement sexuel. La quantité d'effet d'ANDROCUR dans cette extension d'indication est difficile à apprécier. Elle repose sur des études anciennes de méthodologie discutable (faibles effectifs, les patients étant leurs propres témoins, critères de jugement ...), réalisées dans des conditions ne correspondant pas exactement au libellé d'AMM qui stipule qu'une psychothérapie doit être associée. Ces études montrent une diminution des scores d'intérêt et d'activité sexuels et une diminution de la testostéronémie.

La Commission regrette de ne pas disposer de données en association à une psychothérapie, correspondant au libellé de l'indication du RCP.

Dans cette extension d'indication, le profil de tolérance d'ANDROCUR ne diffère pas de ce qui est déjà connu.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique peuvent avoir des conséquences judiciaires et sociales et peuvent engager le pronostic vital de la personne victime d'agression.

ANDROCUR entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ANDROCUR est difficile à déterminer compte-tenu des données disponibles.

ANDROCUR est un médicament de première intention, en association à une psychothérapie.

Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

La gravité des actes paraphiliques tient essentiellement aux conséquences potentielles (psychiques, physiques, socioprofessionnelles) sur les victimes, conséquences vraisemblablement sous-estimées. Elle peut également tenir à la souffrance psychique des patients atteints. Aussi, on peut considérer que le fardeau de santé publique est, au minimum, modéré.

La prise en charge thérapeutique des pulsions sexuelles pouvant mener à des actes sexuels délictueux constitue un besoin de santé publique non couvert, s'inscrivant clairement dans la priorité du « Plan national de lutte pour limiter l'impact sur la santé de la violence, des comportements à risques et des conduites addictives ».

Les données disponibles sont insuffisantes pour estimer l'impact d'ANDROCUR, notamment sur la réduction des pulsions sexuelles conduisant à un passage à l'acte. Néanmoins, en l'absence d'alternatives efficaces reconnues et au regard de l'expérience clinique accumulée avec ANDROCUR, un impact sur la morbidité ainsi qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié sont attendus.

Toutefois, dans la population des paraphiles ayant commis une infraction sexuelle, un risque d'inobservance ne peut être écarté. De plus, la question de l'impact d'un traitement au long cours par ANDROCUR sur la minéralisation osseuse (ostéoporose) reste posée. Aussi, la transposabilité des résultats n'est pas assurée.

En conséquence, compte tenu de la réponse possible apportée par ANDROCUR au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique faible lequel devrait être confirmé par une étude de suivi des patients traités.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par ANDROCUR dans cette extension d'indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ANDROCUR apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des pulsions sexuelles, en association à une psychothérapie, chez les patients atteints de paraphilie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après la conférence de consensus sur « psychopathologie et traitements actuels des auteurs d'agression sexuelle » publiée en 2001 par la fédération Française de Psychiatrie, la prise en charge de ces patients repose sur deux types d'approches :

- Les psychothérapies notamment les thérapies cognitivo-comportementales, les psychothérapies de groupe, ou les psychothérapies familiales et systémiques.
- Les traitements médicamenteux : Différentes classes thérapeutiques ont été évoquées :
 - Les anti-androgènes, dont l'acétate de cyprotérone et les analogues de la GnRH qui n'ont pas l'AMM dans cette indication.
 - Les psychotropes (neuroleptique, thymo-régulateur ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine) : ils n'ont pas d'indication en dehors des cas où ces troubles sont associés à une pathologie psychiatrique avérée.

Les traitements chirurgicaux ne sont quasiment pas utilisés en France, du fait de leurs conséquences irréversibles. Ils consistent à :

- soit détruire certaines aires de l'hypothalamus et déconnecter des lobes frontaux du cortex cérébral pour limiter ainsi la production hypothalamique de gonadotrophines.
- soit la castration chirurgicale ou orchidectomie.

D'après les recommandations de la conférence de consensus, le traitement par anti-androgène peut créer une situation favorable à la mise en place des prises en charge psychothérapeutiques.

Le traitement par anti-androgène n'est pas dénué d'événements indésirables à long terme (déminéralisation osseuse surtout) et la prescription est réservée aux patients chez lesquels un risque de passage à l'acte est élevé (violet ou pédophile), lorsque les autres traitements sont inefficaces ou encore lorsque le niveau intellectuel du patient est incompatible avec une psychothérapie.

4.4. Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de quantifier les patients non délinquants atteints de paraphilie en France et demandant une prise en charge de leurs troubles.

Les auteurs d'infraction sexuelle : en 2003, 8.109 personnes étaient condamnées et détenues pour des infractions en matière sexuelle⁷. Il n'existe pas de statistiques permettant d'apprécier le pourcentage de ces condamnés faisant l'objet d'une injonction de soins. Des condamnés pour infraction sexuelle peuvent aussi être concernés par une prise en charge par anti-androgène après libération.

En l'absence de données épidémiologiques, les experts considèrent qu'une population cible comprise entre 500 et 2000 patients est plausible.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique ».

4.5.1. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription.

Compte tenu de la forme galénique d'ANDROCUR (comprimés à prendre quotidiennement), la commission est consciente des risques d'inobservance notamment chez les délinquants sexuels. Le développement d'un traitement administrable mensuellement serait justifié.

Compte-tenu du contexte, la Commission de la Transparence demande la mise en place, à l'initiative des pouvoirs publics, d'une étude auprès des patients traités par ANDROCUR pour « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique ».

Cette étude aura pour objectifs de décrire en situation réelle de traitement :

- le profil des patients traités (âge, type de paraphilie, comorbidités)
- les modalités du traitement (posologie, durée, observance, motifs d'arrêt)
- les passages à l'acte et/ou rechutes
- le contexte de l'instauration du traitement (injonction de soins ou à la demande du patient).

⁷ Rapport d'information sur le traitement de la récidive des infractions pénales - Assemblée Nationale, 7 juillet 2004, M. Pascal Clément président, M. Gérard Léonard, rapporteur p.55 et sq.