

Rapport d'expert [27]

Quelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des auteurs de violences sexuelles ?

Florence THIBAUT

Professeur de psychiatrie, CHU Cochin-Site Tarnier, Centre Psychiatrie et neurosciences, Unité INSERM U 894, Faculté de médecine Paris Descartes, présidente honoraire du WFSBP, présidente de l'IAMH.

Pour citer ce document, merci d'utiliser la référence suivante : Thibaut, F. (2018). Quelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des auteurs de violences sexuelles ? Paris : Audition Publique, 14-15 juin 2018, Auteurs de Violences Sexuelles : Prévention, évaluation, prise en charge.

Sommaire

Quelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des auteurs de violences sexuelles ?	1
Sommaire	1
Introduction.....	2
Antidépresseurs sérotoninergiques	2
Efficacité des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS)	2
Effets secondaires des IRSR.....	4
Traitements antiandrogènes	5
L'acétate de cyprotérone (CPA) (pour revue des études, Thibaut et al. 2010).....	5
Les analogues ou agonistes de la gonadolibérine (GnRHa)	7
Autres traitements pharmacologiques	13
Recommandations disponibles	13
Bilan prétraitement	17
Le suivi médical	17
Durée du traitement.....	18
Considérations éthiques (Cosyns et Thibaut, 2017).....	18
Conclusion	19
Bibliographie.....	21

Introduction

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que l'incarcération seule ne résout pas le problème de la violence sexuelle et que le traitement des délinquants sexuels est une étape critique dans la prévention de la récidive, en particulier chez les personnes à risque élevé de violence sexuelle comme les pédophiles et les violeurs récidivistes (Garcia et Thibaut 2011 ; Thibaut 2013 and 2015). Cependant, en dépit de l'utilisation croissante des traitements pharmacologiques dans ces indications, nous disposons de peu de données sur l'utilisation des antidépresseurs chez ces personnes, sur les effets indésirables à long terme des traitements antiandrogènes et sur la durée de traitement nécessaire. Un projet de recherche clinique national va débuter fin 2018 dans le but de constituer une importante cohorte de délinquants sexuels atteints de paraphilies chez lesquels nous étudierons l'efficacité et les effets secondaires des antidépresseurs et des antiandrogènes prescrits.

Dans ce chapitre nous ferons une revue de la littérature internationale actuellement disponible sur ce sujet en utilisant PubMed et les mots clefs suivants : sex offender, paraphilia, paraphilic disorder, pedophilia, SSRIs, antidépresseurs, antipsychotics, antiandrogen treatment, GnRH analogues ou agonists, cyproterone acetate). Cette revue portera sur la période allant de janvier 1970 à avril 2018.

Antidépresseurs sérotoninergiques

Efficacité des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS)

La justification de l'utilisation des antidépresseurs sérotoninergiques chez les délinquants sexuels est basée sur plusieurs arguments (pour revue Thibaut et al. 2010; Assumpção et al. 2014): (1) dans les études précliniques, l'augmentation des niveaux de sérotonine dans l'hypothalamus inhibe la motivation sexuelle et la testostérone tandis que l'augmentation des niveaux de sérotonine dans le cortex préfrontal améliore la résilience émotionnelle et le contrôle de l'impulsivité; (2) l'observation clinique des similitudes entre les fantasmes et comportements paraphiles et certains types de symptômes obsessionnels compulsifs; (3) les relations observées entre la dérégulation sérotoninergique et des dimensions spécifiques de la psychopathologie observées dans les troubles paraphiles: impulsivité, comportement antisocial, anxiété, dépression et hypersexualité; et (4) enfin, une meilleure connaissance des effets secondaires inhibiteurs des ISRS sur le comportement sexuel. Ces derniers pourraient être médiés par l'inhibition sérotoninergique sur la neurotransmission dopaminergique des circuits cérébraux impliqués dans le comportement sexuel (Bijlsma et al. 2014). L'efficacité des ISRS et les effets indésirables observés avec la clomipramine, ont limité son utilisation dans le traitement des troubles paraphiles.

Dans une revue systématique des données disponibles sur l'efficacité des ISRS dans le traitement des délinquants sexuels, les ISRS ont montré une bonne efficacité clinique dans le traitement des agresseurs sexuels bien que la qualité des études disponibles soit limitée par des biais méthodologiques (par exemple durée de suivi insuffisante, populations hétérogènes). En effet, la plupart des données disponibles sont des études de cas et une revue systématique concernant l'utilisation des ISRS chez les délinquants sexuels a retenu seulement neuf séries de cas pour l'analyse (Adi et al. 2002). Les patients présentant un exhibitionnisme, une masturbation compulsive ou une pédophilie sans risque de passage à l'acte sont des indications d'un traitement par ISRS (Adi et al. 2002). L'observance et l'acceptation des ISRS semblent être meilleures comparativement aux traitements hormonaux chez les délinquants sexuels (Fedoroff 1995). Plusieurs études en ouvert réalisées avec des ISRS ont montré une diminution des comportements de délinquance sexuelle à court

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

terme. Cependant, il est important de rappeler qu'aucune étude à long terme contrôlée et randomisée concernant l'efficacité des ISRS dans le traitement des troubles paraphiles n'a été publiée à ce jour. Enfin, ces produits n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et sont prescrits sous la responsabilité des prescripteurs.

La fluoxétine et la sertraline ont été les ISRS les plus étudiés dans le traitement des troubles paraphiles. L'efficacité de la fluoxétine dans la réduction des fantasmes et des comportements paraphiles a été décrite dans le traitement de la pédophilie (Perilstein et al. 1991 ; Coleman et al. 1992 ; Greenberg et al. 1996 ; Bourgeois et Klein 1996 ; Aguierre 1999), de l'exhibitionnisme (Bianchi 1990 ; Perilstein et al. 1991 ; Coleman et al. 1992 ; Yang et Liang 2010) et des troubles paraphiles en général (Kafka 1991 et 1994 ; Kafka et Prentky 1992 ; Fedoroff 1995 ; Greenberg et al. 1996 ; Galli et al. 1999 ; Kafka et Hennen, 2000). Cependant, une étude rétrospective portant sur des patients atteints de troubles paraphiles (Bradford et al. 1996) ainsi qu'une étude de cas concernant un exhibitionniste et une autre avec sadisme sexuel (Wawrose et Sisto 1992) ont rapporté une efficacité insuffisante, voire absente, avec la fluoxétine. Quatre études en ouvert concernant l'utilisation de la fluoxétine chez des patients souffrant de troubles paraphiles ont également été publiées. Kafka et Prentky (1992) ont traité 10 patients atteints de troubles paraphiles et 10 patients atteints d'hypersexualité et obtenu une réduction significative du comportement sexuel non conventionnel. Une deuxième étude a obtenu 70% de rémission des troubles paraphiles (n=13) et des troubles liés à la paraphilie (n=11) après un programme de traitement pharmacologique en deux étapes comprenant la sertraline suivie par la fluoxétine (Kafka 1994). Enfin, Kafka et Hennen (2000) ont rapporté une réduction du nombre total d'actes sexuels et du temps passé dans les comportements paraphiles avec une association de fluoxétine et de méthylphénidate (n=26). Une dernière étude conduite par Fedoroff (1995) a décrit près de 95% de rémission des symptômes avec la fluoxétine en association avec une psychothérapie comparativement à la psychothérapie seule (n=51). La stratégie la plus fréquemment utilisée est la titration de la dose jusqu'à l'obtention d'une réduction importante ou la disparition complète des symptômes. La dose moyenne utilisée dans ces études était de 40 mg (20-80) et la durée maximale de traitement était de 4 à 6 semaines.

Des études portant sur l'efficacité de la sertraline dans le traitement de la pédophilie (Bradford 2000 ; Chow et Choy 2002), des troubles paraphiles (Kafka 1994 ; Kafka et Hennen 2000) et des troubles en lien avec les paraphilies (Kafka 1994), ont été publiées. Une étude en ouvert a décrit 50% de rémission des symptômes paraphiles en utilisant 100 mg de sertraline pendant une durée moyenne de suivi de 17 semaines (Kafka 1994). Une autre étude rétrospective portant sur 25 patients traités par la sertraline pour pédophilie ou des troubles paraphiles a montré une diminution significative des fantasmes paraphiles (Greenberg et al. 1996). Enfin, une étude en ouvert de 12 semaines avec titration des doses de sertraline dans le traitement de la pédophilie (n=20) a montré une réduction des pulsions sexuelles, des fantasmes sexuels, et des comportements sexuels déviants. Ces auteurs ont également rapporté une réduction de l'excitation sexuelle avec la suppression de l'excitation déviante, contrastant avec un maintien ou une augmentation relative de l'excitation non-pédophile et des relations sexuelles avec des adultes consentants (Bradford 2000).

Finalement, l'efficacité de la fluvoxamine a été décrite chez 16 patients pédophiles (Greenberg et al. 1996) et un patient exhibitionniste avec masturbation compulsive (Zohar et al. 1994). La fluvoxamine a également été associée au méthylphénidate et a montré une efficacité dans le traitement des troubles paraphiliques (Kafka et Hennen 2000).

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Effets secondaires des ISRS

La majorité des gens n'éprouvent que quelques effets secondaires légers avec les ISRS. Quelques-uns des principaux effets secondaires des ISRS sont décrits ci-dessous, mais cela ne constitue pas une liste exhaustive (National Health Service, Royaume-Uni, www.nhs.uk). Les effets secondaires courants des ISRS peuvent inclure: sensation d'agitation, tremblements ou anxiété, nausées ou vomissements, diarrhée ou constipation, perte d'appétit et perte de poids, vertiges, vision floue, bouche sèche, transpiration excessive, insomnie ou somnolence, maux de tête, baisse de la libido, difficulté à atteindre l'orgasme pendant les rapports sexuels ou la masturbation, et chez les hommes difficulté à obtenir ou à maintenir une érection (dysfonction érectile). Des effets secondaires moins communs mais plus sévères des ISRS peuvent inclure: des ecchymoses ou des saignements, y compris des vomissements de sang ou la présence de sang dans les selles, une confusion, une rigidité ou des tremblements, des hallucinations visuelles ou auditives, des difficultés à uriner. Le syndrome sérotoninergique est un syndrome rare mais potentiellement grave pouvant survenir avec les ISRS. Il est généralement déclenché quand un ISRS est utilisé en association avec d'autres médicaments (ou substances) qui augmentent également les niveaux de sérotonine, comme un autre antidépresseur, du lithium ou du millepertuis. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : une confusion, une agitation, des spasmes musculaires, des sueurs, des frissons, de la diarrhée. Les symptômes du syndrome sérotoninergique dans sa forme grave comprennent : une fièvre, des convulsions, une arythmie, une perte de conscience. Les personnes âgées qui prennent des ISRS peuvent présenter une hyponatrémie parfois sévère avec confusion mentale voire des convulsions.

Les jeunes de moins de 25 semblent plus à risque de survenue d'idées ou de comportements suicidaires avec les ISRS (pour revue: <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/child-and-adolescent-mental-health/antidepressant-medications-for-children-and-adolescents-information-for-parents-and-caregivers.shtml>).

En conclusion, les études mentionnées précédemment ont montré que les ISRS pourraient être intéressants dans le traitement des troubles paraphiles. Les ISRS sont probablement plus efficaces dans le traitement des troubles paraphiles qui ressemblent ou sont accompagnés par des symptômes de type obsessionnels ou dépressifs. Les indications recommandées pour l'utilisation des ISRS concernent principalement le traitement des troubles paraphiles mineurs ou des patients présentant des comorbidités à type de dépression ou de trouble obsessionnel-compulsif (Bradford 1999 et 2000; Bradford et Federoff 2006 et 2013 ; Thibaut et al. 2010 ; Garcia et Thibaut 2011). Ils peuvent également être utilisés en association avec les traitements antiandrogènes dans le traitement des symptômes dépressifs fréquemment observés dans les premiers mois qui suivent l'instauration d'un traitement antiandrogène. Des études contrôlées portant sur l'efficacité des ISRS dans le traitement des troubles paraphiles sont nécessaires et les études à long terme font défaut. Il est important de rappeler que leur utilisation dans cette indication se fait jusqu'alors hors AMM et sous la responsabilité personnelle du praticien qui le prescrit.

Du fait de leur moindre coût, les ISRS sont utilisés chez environ 45% des délinquants sexuels en Amérique du Nord comparativement à environ 12% dans les services de psychiatrie légale en Allemagne (Mc Grath et al. 2010 ; Turner et al 2013) et à environ 25% en France (résultats préliminaires de la cohorte française de 343 sujets délinquants sexuels paraphiles coordonnée par F. Thibaut).

4

Traitements antiandrogènes

Malgré l'efficacité des œstrogènes dans les troubles paraphiles, des effets secondaires nombreux et graves ont été rapportés avec ces derniers (nausées, prise de poids, féminisation, cancer du sein, ischémie cérébro-vasculaire ou cardio-vasculaire, thromboembolie...) excluant désormais leur utilisation chez les délinquants sexuels ou chez les sujets souffrant de troubles paraphiles.

De la même manière, en dépit de nombreuses études ayant rapporté l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez des délinquants sexuels paraphiles, le rapport bénéfice-risque n'est pas en faveur de l'utilisation du MPA, qui a été abandonné en Europe.

En France, seule l'acétate de cyprotérone (CPA) et les agonistes (ou analogues) de la gonadolibérine ou gonadotrophin releasing hormone (GnRH ou encore LHRH) sont utilisés dans cette indication. Les antagonistes de la GnRH ont une activité antagoniste plus inconstante et, pour cette raison, les agonistes leur sont préférés en dépit de leur effet stimulant initial sur la sécrétion de testostérone qui peut être contrôlé par l'adjonction d'acétate de cyprotérone dont le mode d'action est très différent.

L'acétate de cyprotérone (CPA) (pour revue des études, Thibaut et al. 2010)

Efficacité du CPA

Le CPA (Androcur®) est un stéroïde synthétique, semblable à la progestérone, qui a une action progestative et antiandrogène. Le CPA agit par l'intermédiaire de sa liaison à tous les types de récepteurs aux androgènes, y compris les récepteurs du cerveau, bloquant l'absorption intracellulaire de la testostérone et son métabolisme. En effet, le CPA est un inhibiteur compétitif de la liaison de la testostérone et de la dihydrotestostérone (ou DHT, son métabolite) aux récepteurs aux androgènes. En outre, le CPA a une forte action progestative provoquant l'inhibition de la sécrétion de GnRH et une diminution à la fois de la GnRH et de la libération de LH. Par contre la diminution du taux de testostérone observée est modérée et inconstante. Le CPA a une autorisation de mise sur le marché dans plus de 20 pays, dont la France, pour la modulation de la libido chez les hommes adultes atteints de déviations sexuelles ainsi que pour le cancer de la prostate non opérable (Androcur®) et il est principalement utilisé au Canada, au Moyen-Orient et en Europe (Thibaut et al. 2010). Le CPA peut être prescrit par voie orale sous forme de comprimés à 50 et 100 mg à la dose totale de 50 à 300 mg/jour (en pratique l'efficacité est en général obtenue entre 150 et 200 mg/jour et l'augmentation des doses jusqu'à 300 mg/jour est peu utile). Dans sa forme comprimés à 100 mg, il bénéficie d'un remboursement. L'utilisation du CPA chez les délinquants sexuels, principalement des exhibitionnistes, a été décrite pour la première fois en Allemagne (Laschet et Laschet 1967 et 1971), dans une étude en ouvert. Neuf études de cas, dix études en ouvert et double ou simple aveugle, en cross over sans comparatif, et enfin, deux études comparatives en cross over et en double aveugle concernant le traitement de plus de 900 sujets de sexe masculin au total ont été publiées. Une étude en cross over et en double aveugle comparant CPA et éthynyl-estradiol a conclu que les deux traitements ont également diminué l'intérêt sexuel et l'activité sexuelle déviante, sans effets secondaires majeurs (Bancroft et al. 1974). Une autre étude comparant le CPA et le MPA chez 7 délinquants sexuels a rapporté une efficacité équivalente sans effets secondaires, sauf ceux liés à l'hypoandrogénie, cependant, aucune analyse statistique n'a été effectuée (Cooper et al. 1992). Parmi les études en double aveugle réalisées, une seule étude comparant CPA versus placebo et CPA versus absence de traitement, a effectué une analyse statistique et fait état d'une diminution statistiquement significative de l'activité sexuelle déviante (Bradford et Pawlak 1993). Cinq autres études en ouvert ont rapporté

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

l'efficacité du CPA (Mothes et al. 1971 ; Laschet et Laschet 1971 ; Davies 1974 ; Laschet et Laschet 1975 ; Bradford et Pawlak 1993). Dans la plupart de ces études, le CPA est prescrit à la dose de 50 à 300 mg/jour *per os* ou par voie intramusculaire (300-600 mg, toutes les 1 ou 2 semaines). Sur une durée de 4 à 12 semaines, le CPA a entraîné une diminution significative des fantasmes sexuels et de la fréquence de l'activité sexuelle et, dans environ 80-90% des cas, une disparition complète du comportement sexuel déviant. En outre, les érections matinales, l'éjaculation et la spermatogenèse ont diminué. Ces auteurs ont suggéré que le CPA pourrait être utilisé, d'une manière dose dépendante, soit comme un inhibiteur soit comme un simple réducteur du désir sexuel, ce qui permettrait un maintien des capacités érectiles dans le cadre d'un comportement sexuel non déviant. Dans une population de 300 hommes souffrant de troubles paraphiles, l'efficacité du CPA (50-200 mg/jour par voie orale ou 300-600 mg toutes les 1 ou 2 semaines par voie intra-musculaire (i.m.)) a été maintenue alors que les patients étaient sous traitement pour une durée maximale de 8 ans (Laschet et Laschet, 1975). Les effets du CPA sur l'activité sexuelle étaient totalement réversibles, un à deux mois après l'arrêt du traitement. Les taux de récurrence ont été évalués dans sept études concernant un total de 127 personnes qui prenaient du CPA (Meyer et Cole 1997). À la fin du suivi (période comprise entre 2 mois et 4 ans ½), le taux moyen de récurrence était de 6% ; nombre des récurrences avaient été commises par des individus, qui n'avaient pas une bonne observance. Il était environ 10 fois plus faible que le taux de 85% décrit avant le traitement. L'efficacité du CPA a également été rapportée chez cinq adolescents ayant un comportement sexuel déviant ou une hypersexualité (Davies 1974). Cependant, le CPA ne doit pas être prescrit avant la puberté car il empêche l'achèvement de la croissance osseuse.

Enfin, les concentrations sériques de FSH et de LH étaient soit diminuées soit inchangées par l'administration du CPA ; les taux de testostérone plasmatique étaient modérément diminués (Guay 2009). Ainsi, ces marqueurs ne peuvent pas être utilisés comme marqueurs de l'observance du traitement. Le dosage sanguin du CPA n'est pas disponible en France.

6

Effets secondaires liés à l'hypoandrogénie

Asthénie, troubles du sommeil, symptômes ou troubles dépressifs, bouffées de chaleur, gynécomastie (20% des cas, réversible dans la plupart des cas), changements de pilosité, diminution du taux d'excrétion du sébum, crampes dans les jambes, chute de cheveux, réduction de la spermatogenèse (réversible), impuissance, diminution de l'activité sexuelle et des fantasmes, réduction du volume de l'éjaculat et enfin ostéoporose (une fracture de hanche due à la perte minérale osseuse a été observée après 10 ans de traitement) sont rapportés dans les études.

Effets secondaires liés au CPA

Céphalées, dyspnée, prise de poids, phénomènes thrombo-emboliques, augmentation du taux de prolactine, insuffisance surrénale ou hyperplasie (0,5% des cas chez les jeunes), hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diminution de la tolérance au glucose, dysfonctionnement rénal, dysfonctionnement de l'hypophyse, anémie, douleurs locales au site d'injection (formulation retard), nausées, lésions hépatocellulaires (mais l'hépatotoxicité grave est rare ; observée dans moins de 1% des cas) sont rapportés. Enfin, des antécédents thromboemboliques veineux ou une chirurgie récente augmentent de 4 à 13 fois le risque thromboembolique.

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

En conclusion, bien que de nombreuses études aient été publiées avec le CPA, la plupart des études ne sont pas contrôlées, et certains biais ont été observés (par exemple, la petite taille des échantillons, la courte durée de suivi dans la plupart des cas, les études contrôlées ont été réalisées en cross-over, enfin de nombreuses études sont des études rétrospectives). En outre, certains effets secondaires graves (en particulier hépatiques ou thrombo-emboliques) ont été observés avec le CPA. Dans certains pays comme la France, seule la forme orale est disponible, l'observance du traitement peut alors être erratique. Le taux de testostérone n'est pas systématiquement diminué et les mesures des concentrations plasmatiques du CPA ne sont pas disponibles dans de nombreux pays, il n'y a donc pas de moyen de contrôler l'observance en dehors de ce que rapporte le patient, ce qui peut être compliqué lorsque le patient n'adhère pas complètement au projet de soins.

Les analogues ou agonistes de la gonadolibérine (GnRHa)

Les analogues de la GnRH (GnRHa) sont en fait des agonistes de la GnRH qui agissent sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. Une augmentation transitoire de la testostérone, au début du traitement par les GnRHa est causée par une augmentation transitoire de la libération de LH, un phénomène appelé « flare-up ». Après cette stimulation initiale, l'administration continue des GnRHa permet d'obtenir une désensibilisation rapide des récepteurs de la GnRH et ainsi une réduction de la LH (et dans une moindre mesure de l'hormone folliculo-stimulante (FSH)) et consécutivement de la testostérone à des niveaux équivalents à ceux obtenus avec une castration chirurgicale, ceci dans un délai de 2 à 4 semaines. Les GnRHa n'interfèrent pas avec l'action des androgènes d'origine surrénalienne. En outre, des neurones contenant de la GnRH envoient des projections dans l'hypophyse et dans des sites extra-hypophysaires, tels que le bulbe olfactif ou l'amygdale. Dans ces régions, les GnRHa peuvent avoir un effet neuromodulateur sur le comportement sexuel.

Trois analogues de la gonadolibérine (GnRH) sont disponibles : la triptoréline est un décapeptide de synthèse développé en tant que sel de pamoate injectable par voie intra-musculaire (3 mg, formulation mensuelle ou 11,25 mg, formulation trimestrielle), récemment approuvé en Europe pour la diminution réversible de la testostérone plasmatique à des niveaux de castration afin de réduire les pulsions sexuelles déviantes des hommes adultes (dans la formulation trimestrielle : triptoréline longue durée d'action 11,25 mg); la leuproréline a été développée sous forme injectable intra musculaire d'administration quotidienne, ou sous forme retard (3,75 ou 7,5 mg, formulation mensuelle ou encore 11,25 mg, formulation trimestrielle), ce dernier n'a pas d'AMM dans les troubles paraphiles; enfin, la goséréline a été développée sous forme injectable d'administration quotidienne, ou sous forme retard avec des injections mensuelles (3,6 mg ou formulation mensuelle à 10,8 mg en administration sous-cutanée), et n'a pas d'AMM dans les troubles paraphiles. Quelques études de cas ont rapporté l'efficacité de la goséréline, qui n'est pas utilisée dans cette indication en France (pour revue Turner et Briken 2018).

En ce qui concerne le traitement des patients souffrant de troubles paraphiles, plusieurs études en ouvert et quelques études de cas ont été publiées. À ce jour, aucune étude randomisée n'a été publiée du fait des problèmes éthiques que pose ce type d'études chez des personnes présentant une paraphilie et ayant commis un délit ou un crime sexuel. Dans la plupart des études, le CPA ou le flutamide ont été utilisés en coprescription avec les GnRHa pendant les premières semaines de traitement afin de prévenir les conséquences éventuelles d'un effet de « flare-up » sur le comportement sexuel. Dans la plupart des cas, une psychothérapie a été utilisée parallèlement au traitement pharmacologique.

7

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Efficacité de la triptoréline

L'utilisation de la triptoréline a été décrite dans deux études ouvertes prospectives (41 hommes) (Thibaut et al. 1993, 1996 et 1998 ; Rösler et Witztum 1998), une étude rétrospective (30 hommes) (Hansen et Lykke-Olesen 1997), une étude en ouvert comparant différents GnRHa, y compris la triptoréline (chez 3 sujets) par rapport au CPA (Czerny et al. 2002) et enfin dans plusieurs études de cas (Amelung et al. 2012 ; Ho et al. 2012 ; Jordan et al. 2014) incluant en tout une dizaine de sujets. La majorité des patients traités par triptoréline pendant des durées variant de quelques mois à 7 ans (11,25 mg/3 mois dans 4 cas et 3,75 mg/mois dans les autres cas) avaient surtout une pédophilie ou parfois un exhibitionnisme. Un tiers des cas (13 cas) avaient préalablement reçu du CPA seul sans efficacité. Dans l'étude de Thibaut et al. (1993), le CPA a été utilisé pendant les premières semaines de traitement conjointement avec la triptoréline, afin d'éviter les conséquences sur le comportement sexuel d'un effet de «flare-up». Parallèlement à une diminution rapide et importante de la testostérone et de la LH, une réduction des fantasmes et des comportements sexuels déviants et non déviants a été observée avec un effet maximal obtenu après 1 à 3 mois de traitement. Dans l'étude de Ho et al. (2012), la forme mensuelle (4 cas) et la forme trimestrielle (3 cas) avaient une efficacité comparable.

En conclusion, dans toutes ces études (environ 90 sujets dont les $\frac{3}{4}$ étaient délinquants sexuels et la moitié présentaient une pédophilie), pendant la durée du traitement avec la triptoréline, aucun comportement sexuel déviant n'a été observé et aucune infraction sexuelle n'a été commise, sauf dans un cas qui correspondait très vraisemblablement à la période de «flare up» (Thibaut et al. 1993). L'efficacité jugée sur la prévention de la récurrence est ainsi de 99%. Cependant, un sujet délinquant sexuel pédophile a vu ses fantasmes déviants sexuels réapparaître lorsque le traitement par la triptoréline a été substitué par de la leuproréline et la triptoréline a alors dû être reprise. Dans un autre cas de délinquance sexuelle avec pédophilie, le CPA a dû être ajouté à la triptoréline (à la dose maximale de 200 mg/jour) afin de supprimer les fantasmes sexuels déviants, incomplètement contrôlés par la triptoréline seule (Thibaut, communication personnelle).

Efficacité de la leuproréline (ou acétate de leuprolide)

L'utilisation de la leuproréline a été décrite dans le traitement de 45 sujets ayant des comportements paraphiles par quatre équipes avec trois études en ouvert, une étude rétrospective comparant la leuproréline et le CPA et une étude en ouvert comparant leuproréline et psychothérapie (Krueger et Kaplan 2001 ; Briken et al. 2001 et 2002 ; Czerny et al. 2002 ; Schober et al. 2005 et 2006). Le CPA ou le flutamide ont été utilisés en association avec les GnRHa au cours des premières semaines de traitement. Dans les différentes études, les troubles paraphiles les plus fréquemment observés étaient la pédophilie, le sadisme sexuel et l'exhibitionnisme. Des infractions sexuelles antérieures avaient été signalées dans 16 cas. La durée maximale du suivi était de 57 mois (durée moyenne environ 1 an). Schober et al. (2005) ont comparé la thérapie comportementale avec de la leuproréline (formulation trimestrielle pendant 1 an) puis un placebo (pendant un an) dans une étude prospective en cross over chez cinq pédophiles. Dans trois cas, alors que les sujets recevaient un traitement placebo, les fantasmes sexuels déviants sont revenus et ont nécessité la reprise du traitement par leuprolide, les niveaux de testostérone étaient parallèlement revenus aux niveaux de base. La pléthysmographie montrait une diminution de l'intérêt pour la sexualité pédophile chez les patients traités par leuproréline.

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Plus récemment, Ahn et al. (2013) ont confirmé l'efficacité de la leuproréline dans 9 cas de paraphilies (dont 3 pédophiles) dans une étude prospective transversale. Koo et al. (2014) ont décrit une efficacité identique de la leuproréline dans sa forme trimestrielle (38 cas) comparativement à la forme semestrielle (18 cas) dans une étude prospective transversale chez 56 délinquants sexuels (incluant 29 pédophiles et 5 exhibitionnistes). Enfin Gallo et al. (2017) ont comparé l'efficacité de la leuproréline (forme mensuelle) associée à une psychothérapie (25 cas) à une psychothérapie seule (22 cas) chez 47 délinquants sexuels avec une paraphilie non spécifiée. Malgré un risque plus important de récurrence (évalué par l'échelle Static), le taux de récurrence (crime ou délit sexuel) était nul dans le groupe leuproréline comparativement à une récurrence dans le groupe psychothérapie (durée minimale du traitement de 1 an, durée du suivi post pénal en moyenne 7 ans).

Plusieurs études de cas ont également rapporté l'efficacité de la leuproréline dans la sexualité déviante (Briken et al. 2004 et 2009 ; Bussmann et Finger 2009 : 5 délinquants sexuels incarcérés incluant 4 pédophiles). Dans cette dernière étude, la leuproréline (formulation mensuelle) avait remplacé le CPA dans 2 cas du fait des effets secondaires du CPA dont un cas d'ostéoporose. Cependant, dans une étude de cas (Briken et al. 2004), un patient pédophile a rechuté pendant le traitement par la leuproréline (formulation trimestrielle) et a commis une infraction sexuelle à la fin de la 1^{ère} année. Il présentait une comorbidité addictive et un retard mental léger. Enfin, Saleh et al. (2004 et 2005) ont décrit 7 cas de sujets délinquants sexuels présentant différentes paraphilies (dont 5 pédophiles) traités par leuproréline (forme mensuelle). L'efficacité jugée sur les fantasmes et comportements sexuels déviants était bonne dans 6 cas sur 7. Dans ce dernier cas, l'acétate de médroxyprogestérone a été ajouté avec succès d'une fait d'une réapparition de fantasmes sexuels déviants sous leuproréline seule. La pléthysmographie avait confirmé la réduction d'intérêt pour la sexualité déviante sous traitement chez 6 sujets.

Enfin, Fosdick et Mohiuddin (2016) ont rapporté l'efficacité de la leuproréline (formulation trimestrielle) chez un autiste avec retard mental modéré présentant un comportement sexuel inapproprié envers les enfants. L'interruption du traitement après 7 ans (entre l'âge de 15 et de 22 ans) a été suivie d'une reprise rapide du comportement sexuel inapproprié. Park et Kim (2014) ont également décrit l'efficacité de la leuproréline (formulation mensuelle) chez un patient avec retard mental sévère et masturbations en public.

En conclusion, le devenir de 160 sujets dont environ 150 délinquants sexuels recevant de la leuproréline a été publié avec 99% d'efficacité (en terme de récurrence de crime ou délit sexuel : une seule récurrence sous traitement). Environ la moitié d'entre eux étaient pédophiles. Parmi ceux-ci, dans 2 cas seulement, la leuproréline n'a pas eu une efficacité suffisante : dans un cas (Saleh et al. 2004), le MPA a été associé à la leuproréline et a permis un contrôle de la sexualité déviante et dans l'autre cas (Briken et al. 2004) le patient a récidivé au bout de 1 an de traitement.

Comparaison CPA/GnRHa

Dans l'étude de Czerny et al. (2002), le CPA et les GnRHa ont montré une efficacité équivalente incluant une absence d'effet sur le comportement sexuel déviant dans trois cas au sein de chaque groupe (58 sujets au total). Une augmentation des fantasmes sexuels a été signalée dans un cas traité par le CPA. Dans deux autres cas traités avec le CPA, l'intensité du désir sexuel et des symptômes a été notablement réduite avec des GnRHa par rapport au traitement antérieur par le CPA (Czerny et al. 2002). Turner et al. (2013) confirment la bonne efficacité des traitements antiandrogènes chez 65 délinquants sexuels avec une efficacité équivalente du CPA et des agonistes de la GnRH mais une

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

meilleure tolérance des GnRHa. Il est important de rappeler qu'en Allemagne, dont toutes ces études sont originaires, une forme de CPA injectable à longue durée d'action existe, ce qui n'est pas le cas en France où seule la forme orale est disponible. Dans la mesure où aucun marqueur d'observance n'existe en France, celle-ci est difficile à contrôler.

Les antiandrogènes ont été utilisés dans 30% des cas aux USA et dans 42 à 60 % des cas au Canada (McGrath et al. 2010). Dans une étude récente conduite en Allemagne sur 611 délinquants sexuels (viols d'adultes ou d'enfants dans 90% des cas) présents dans 32 services de psychiatrie légale, 16% bénéficiaient d'un traitement antiandrogène (11% par GnRHa, 5% par l'acétate de cyprotérone). En France, environ 15% des sujets ont bénéficié d'un traitement par CPA et 14% d'un GnRHa dans le cadre de leur parcours de soins (résultats préliminaires de la cohorte française de 343 sujets délinquants sexuels paraphiles coordonnée par F. Thibaut).

Durée du traitement par GnRHa

La durée minimale de traitement nécessaire et les conditions de l'arrêt du traitement restent discutées. L'efficacité est maintenue aussi longtemps que le traitement anti-androgène est utilisé c'est à dire dans 99% des cas et la durée maximale de suivi a été de 7 ans pour la triptoréline et de 10 ans pour la leuproréline. Par contre que se passe-t-il lorsque le traitement est interrompu ?

Dans l'étude de Rousseau et al. (1990), les auteurs ont rapporté une récurrence lorsque le traitement par la leuproréline (et la flutamide) a été brusquement interrompu à 26 semaines en dépit de son efficacité.

Dans l'étude de Thibaut et al. (1996), les auteurs ont décrit la réapparition des comportements et/ou des fantasmes sexuels déviants dans les 8 à 10 semaines qui ont suivi l'interruption de la triptoréline dans deux cas après, respectivement, 12 et 34 mois de traitement. Dans ce dernier cas, le traitement GnRHa a été réintroduit et les fantasmes déviants ont de nouveau disparu. Enfin, dans un troisième cas, la triptoréline a progressivement été interrompue après 4 années ½ de traitement efficace en s'aidant d'une supplémentation en testostérone conjointement avec la triptoréline pendant 10 mois chez un patient qui présentait une déminéralisation osseuse. Aucune récurrence n'a été observée mais le traitement par GnRHa a finalement dû être repris à la demande du patient devant la réapparition des fantasmes sexuels déviants après environ 2 ans d'interruption (violet multirécidiviste). Dans l'étude de Rösler et Witztum (1998), dans huit cas, la triptoréline a été interrompue après 8-10 mois et les troubles paraphiles ont repris dans cinq cas. Dans deux de ces cas, la triptoréline a été reprise avec une bonne efficacité ; dans les trois autres cas, du fait d'effets secondaires de la triptoréline, le CPA (à la dose de 200 mg/jour) a été introduit, mais sans efficacité dans deux des trois cas. Dans une étude rétrospective, dans laquelle, cinq sujets avaient interrompu la triptoréline à leur sortie de prison, un cas de reprise du comportement sexuel déviant a été observé (Hansen et Lykke-Olesen 1997). Dans des études de cas supplémentaires, le comportement sexuel déviant a repris lorsque la triptoréline a été arrêtée après 3 ans en raison d'une déminéralisation osseuse (Hoogveen et Van der Ver 2008). Dans l'étude de Krueger et Kaplan (2001), dans un cas, la leuproréline a été arrêtée et le comportement sexuel déviant a réapparu. Dans l'étude de Schober (2005), où la leuproréline a été remplacée par un placebo, dans trois des cinq cas, le comportement sexuel déviant est réapparu dans les 2 mois qui ont suivi l'arrêt avec dans un cas, un risque élevé d'infraction sexuelle. Dans l'étude de Koo et al. (2014) (56 délinquants sexuels dont 29 pédophiles), lorsque le traitement par leuproréline a été interrompu

10

après 3 mois, un effet rebond des taux de testostérone a été observé dans les 2 premiers mois suivant l'interruption brutale du traitement avec la formulation trimestrielle. Cet effet rebond était moins évident avec la forme semestrielle du simple fait des propriétés pharmacologiques de la formulation. La durée de suivi après interruption (14 mois) ne permet pas de conclure sur le risque de récurrence mais les fantasmes sexuels déviants étaient revenus au niveau initialement observé avant traitement. Cet effet rebond pourrait constituer un facteur de risque de reprise du comportement sexuel déviant identique à celui associé à l'effet flare up lors de l'introduction des GnRH α (Bussman et Finger 2009). Fosdick et Mohiuddin (2016) ont également décrit une récurrence rapide d'abus sexuel chez un jeune autiste avec retard mental traité par leuproréline trimestrielle lorsque celle-ci a été interrompue au bout de 7 années. Enfin, dans l'étude de Voss et al. (2016), les GnRH α ont été interrompus dans 15/30 cas. La testostérone s'est normalisée dans un délai de 3 à 7 mois avec en parallèle une réapparition des fantasmes sexuels déviants mais la période de suivi après l'interruption du traitement était trop courte pour juger du risque de récurrence du comportement sexuel déviant.

Selon l'expérience des différents auteurs, une durée minimale de 3 ans serait nécessaire afin d'établir une relation stable avec le patient et de lui permettre d'accepter sa paraphilie et la nécessité d'un traitement pharmacologique. Il est difficile, au vu des nombreuses études qui rapportent une reprise des fantasmes sexuels déviants (11/18 avec la triptoréline ; 75/78 avec la leuproréline soit 90% des cas) de conclure sur la possibilité d'interrompre le traitement par antiandrogènes sans exposer le sujet à un risque de récurrence criminelle sexuelle dans les années qui suivent l'interruption. En effet, dans la plupart des études, la durée du suivi après interruption du traitement est trop courte (inférieure à 2 ans dans la majorité des cas) pour juger du risque de récurrence. Une substitution des agonistes de la GnRH par du CPA pendant quelques mois lors de l'interruption des GnRH α , pourrait permettre de juguler le risque de récurrence favorisé par le rebond de sécrétion de testostérone qui peut suivre l'interruption brutale des GnRH α .

Examens complémentaires

Plusieurs auteurs ont utilisé l'imagerie fonctionnelle avec la visualisation d'images d'enfants chez des sujets pédophiles pour appréhender les modifications des patterns d'activation cérébrale sous traitement par leuproréline. Ainsi, Schiffer et al. (2009) décrivent une diminution des fantasmes déviants et de l'activité masturbatoire associée à une suppression de l'activation des régions sous corticales, de l'amygdale et de l'hippocampe en réponse à des stimuli sexuels chez un pédophile hétérosexuel traité par la leuproréline (formulation trimestrielle) depuis 3 ans. Habermeyer et al. (2012) ont également décrit une modification de l'activation des circuits cérébraux chez un patient pédophile non exclusif traité par leuproréline dans sa forme trimestrielle. Enfin Moulrier et al. (2012) ont comparé les activations cérébrales chez un patient pédophilie homosexuel traité (leuproréline formulation mensuelle) avant et après plusieurs mois de traitement à un témoin hétérosexuel non déviant. Les niveaux d'activation cérébrale (images de jeunes garçons) sous traitement devenaient équivalents chez le patient et le témoin et une absence d'intérêt pédophile a également été observée sous traitement avec la pléthysmographie.

Des modifications d'activation cérébrale sont observées dans 3 cas sur 3 sous leuproréline. Cependant ces modifications, bien qu'associées à la réduction des fantasmes sexuels déviants ne permettent pas de prédire l'évolution du patient en cas d'interruption du traitement.

Par contre la mesure de la poursuite oculaire montrait une modification des processus attentionnels mais pas de ceux qui sont automatiques lors de la visualisation d'images d'enfants laissant penser que

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Le sujet pédophile traité par triptoréline (forme trimestrielle) pourrait mieux contrôler son attirance pour les enfants mais que celle-ci persistait alors même que les patterns d'activation cérébrale étaient modifiés (Jordan et al. 2014).

Plusieurs études de cas (Schober et al. 2005 (leuproréline); Saleh et al. 2005 (leuproréline); Ho et al. 2012 (triptoréline)) ont utilisé la pléthysmographie pour tester la réponse pénienne des patients sous traitement par GnRHa avec une réduction de l'excitation dans 3 cas sur 8. La pléthysmographie ne semble donc pas constituer un marqueur fiable de l'efficacité du traitement.

Effets secondaires des GnRHa

La minéralisation osseuse devrait être évaluée régulièrement chez les patients recevant un traitement par GnRHa à l'aide d'une ostéodensitométrie. L'étude de Thibaut et al. (1996) (6 cas), a rapporté une diminution des valeurs de densité osseuse vertébrale et fémorale sans signes cliniques, mais nécessitant un suivi médical, chez un patient âgé de 27 ans au cours de la troisième année de traitement par la triptoréline. Dans l'étude de Rösler et Witztum (1998), l'effet de la triptoréline sur la densité minérale osseuse a été évalué chez 18 hommes par ostéodensitométrie avec un suivi séquentiel. Parmi ceux-ci, la densité minérale osseuse vertébrale ou fémorale a été réduite chez 11 hommes et inchangée chez les 7 autres. Deux patients présentant une déminéralisation osseuse progressive ont reçu des suppléments de calcium et de vitamine D par voie orale après 24 mois de traitement par la triptoréline. Ho et al. (2012) a également rapporté 1 cas de perte osseuse parmi 7 délinquants sexuels traités par triptoréline (forme mensuelle ou trimestrielle). Cinq autres cas de déminéralisation osseuse ont été observés dans des études de cas. Czerny et al. (2002) ont rapporté 1/29 cas de perte minérale osseuse avec des GnRHa. Grasswick et Bradford (2003) ont concentré leur étude sur la densité osseuse et rapporté une déminéralisation dans 2/4 des cas avec le CPA, un cas avec la leuproréline et dans 2/2 cas avec la castration chirurgicale. Briken et al. (2009) ont rapporté 2 cas d'ostéoporose parmi 26 délinquants sexuels emprisonnés traités par différents GnRHa. Turner et al. (2013) en rapportent 8 parmi 65 délinquants sexuels traités par différents GnRHa. Enfin, dans l'étude de Koo et al. (2014), 6 cas sur 56 présentent une aggravation de la déminéralisation osseuse préexistante après 3 mois de leuproréline.

En tout, 38 cas de déminéralisation osseuse ont été rapportés parmi 250 cas de sujets traités par GnRHa publiés soit 15% des cas.

Les patients traités par GnRHa peuvent également présenter d'autres symptômes liés à l'hypoandrogénie : des bouffées de chaleur (environ 30% des cas), une transpiration excessive, une diminution de la croissance des poils du visage et du corps (2-23%), une chute des cheveux, une diminution du volume des testicules (4-20%), une éjaculation douloureuse épisodique, et une gynécomastie légère (2-7%).

D'autres symptômes liés aux GnRHa eux-mêmes tels qu'une asthénie, une rigidité musculaire diffuse ou des myalgies, des céphalées, des troubles du sommeil, des symptômes dépressifs, des nausées, une prise de poids (2-13%), une douleur passagère ou une réaction cutanée au site d'injection (voire un granulome) sont aussi décrits,

Des variations de la pression artérielle, une diminution de la tolérance au glucose, des modifications des taux de LDL cholestérol et des triglycérides ont été rapportées chez des patients âgés traités par GnRHa, mais ces patients présentaient également d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires, ces

dernières données nécessitent d'être validées chez des déviants sexuels plus jeunes traités pendant plusieurs années.

Un risque d'apoplexie hypophysaire peut être observé en début de traitement en cas d'adénome préexistant même si celui-ci est non sécrétant (Huygh et al. 2015). Mayrhofer et al. (2016) ont rapporté dans 3 cas la survenue de calculs d'oxalate de calcium chez des délinquants sexuels d'âge moyen traités par triptoreline (formulation trimestrielle) dans 2 cas ou par leuproréline (formulation mensuelle) dans 1 cas, parallèlement à une ostéoporose.

Dans l'étude de Koo et al. (2014) portant sur 56 sujets, ils rapportent des effets secondaires dans 2/3 des cas (bouffées de chaleur dans la moitié des cas, prise de poids chez 1/3 des patients, réduction du volume testiculaire dans ¼ des cas, humeur dépressive dans 20% des cas, douleurs au site d'injection voire granulome, myalgies, réduction de densité osseuse (6 cas soit 11%), chute des cheveux). Ces auteurs n'ont pas retrouvé de différence en terme d'effets secondaires en comparant la leuproréline trimestrielle ou sa formulation semestrielle.

Autres traitements pharmacologiques

Certaines études de cas rapportent l'efficacité des traitements antipsychotiques ou thymorégulateurs chez des patients dont la déviance sexuelle s'inscrit dans le cadre d'une maladie psychiatrique (trouble bipolaire ou schizophrénie) ou neurologique (maladie de Parkinson traitée par des agonistes dopaminergiques, démence) (Fernandez et Durso 1998; McKnight et Rojas-Fernandez 2000 ; Zourkova 2000 ; Nelson et al. 2001 ; Wang et al. 2014).

Un certain nombre de psychotropes ont été proposés dans le traitement des comportements sexuels inappropriés associés à la démence. Dans ce cadre, Ozkan et al. (2008) ont proposé des recommandations de prise en charge.

Il est important de rappeler que chez les patients schizophrènes délirants présentant des idées sexuelles déviantes, les traitements antiandrogènes peuvent aggraver la symptomatologie psychotique et ne sont pas indiqués (Thibaut 2013).

Recommandations disponibles

Même si aucune étude contrôlée n'a été réalisée et si certains biais ont été observés (petite taille des échantillons, courtes durées de suivi, conception des études en ouvert ou rétrospectives, hétérogénéité des sujets inclus en termes de type de paraphilie ou de condamnation pour crime ou délit sexuel), l'efficacité des GnRHa observée dans ces études est très importante (99% si le critère est l'absence de récurrence, environ 75 à 80% si le critère retenu est la réduction importante des fantasmes et comportements sexuels déviants). Il convient de souligner que, dans la plupart des cas décrits, les sujets avaient été traités antérieurement par psychothérapie, ISRS ou d'autres anti-androgènes sans efficacité. En outre, les traitements par l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) et le CPA sont associés à un pourcentage élevé d'effets secondaires qui limite considérablement leur utilisation, en particulier pour le MPA en Europe. En outre, une mauvaise observance du traitement est fréquemment observée avec le traitement par CPA qui n'existe que sous forme orale en France. En revanche, les GnRHa sont plus puissants que le CPA ou le MPA ; ils induisent également moins d'effets secondaires, à l'exception de ceux relatifs à l'hypoandrogénie (Czerny et al., 2002). Enfin, les GnRHa peuvent être

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

administrés par voie parentérale, mensuellement ou trimestriellement (voire semestriellement), ce qui accroît la bonne observance du traitement. Les GnRHa devraient être utilisés quand d'autres solutions ont été écartées ou dans les situations où il y a un risque élevé de violence sexuelle. Les GnRHa constituent probablement le traitement le plus prometteur pour les délinquants sexuels à risque élevé de violence sexuelle, comme les pédophiles, les sadiques sexuels ou les violeurs en série.

En France (ainsi que dans de nombreux pays en Europe), dans ce contexte de faibles preuves scientifiques, l'agence française du médicament (ANSM) a approuvé deux traitements antiandrogènes chez les sujets paraphiles : l'acétate de cyprotérone a été approuvé pour la «modération du désir sexuel chez les hommes adultes atteints de déviance sexuelle" (Androcur® 100mg en comprimés); la triptoréline (Salvacyl®, 11,25 mg formulation à longue durée d'action par voie intramusculaire, trimestrielle) a été approuvé dans l'indication "diminution réversible des taux de testostérone jusqu'à des niveaux de castration afin de diminuer le désir sexuel chez les hommes adultes atteints de déviance sexuelle".

Les ISRS ne sont pas approuvés dans le traitement des troubles paraphiles mais sont très souvent utilisés hors AMM sans preuves scientifiques en faveur de leur efficacité.

La "Haute Autorité de Santé" a publié des recommandations (2010) afin d'aider les cliniciens impliqués dans le suivi des agresseurs d'enfants (Recommandations nationales pour la prise en charge des auteurs d'agression sexuelle à l'encontre des mineurs de moins de 15 ans (Haute Autorité de Santé 2010 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/aas_-_recommandations.pdf).

La Fédération Mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (WFSBP ; www.wfsbp.org dans la rubrique guidelines) (F. Thibaut et al. World J Biol Psychiatry, WFSBP 2010; (http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Paraphilias_Guidelines.pdf) a également publié des recommandations internationales concernant le traitement pharmacologique des paraphilies. Dans ce cadre, un algorithme (voir ci-dessous) (qui figure également dans les recommandations HAS) distingue six niveaux de traitement selon le niveau de risque de violence sexuelle. La psychothérapie est utilisée chez tous les délinquants. La psychothérapie de type cognitive et comportementale est la plus indiquée, car seule cette dernière a montré un degré modeste d'efficacité chez les agresseurs sexuels (Losel et Schmucker 2005 ; Dennis et al. 2012 : revue Cochrane). Chez les sujets paraphiles à risque élevé de récurrence ou de passage à l'acte sexuel violent, le traitement pharmacologique devrait être utilisé comme traitement de première intention. La combinaison d'une psychothérapie et d'un traitement pharmacologique est associée à une meilleure efficacité par rapport à une seule des deux modalités thérapeutiques en monothérapie (Hall et Hall 2007). Les traitements pharmacologiques (ISRS ou traitement anti-androgène) sont recommandés à partir du niveau 2 de risque de violence sexuelle.

Le traitement pharmacologique vise principalement à contrôler les fantasmes et comportements sexuels inappropriés afin de réduire le risque de récurrence et à réduire le niveau de détresse du patient paraphile. Une réduction de la pulsion sexuelle contribue ainsi à rendre certains patients plus accessibles à l'approche psychothérapeutique. Notons que les traitements antiandrogènes ne modifient guère l'orientation sexuelle du patient. Ils ne seront pas prescrits en cas de non consentement du patient ou chez un adolescent dont la puberté, et en particulier la croissance osseuse, n'est pas achevée. Une analyse Cochrane en 2015 (Khan et al., 2015) a considéré que les études pharmacologiques disponibles ne répondaient pas aux critères requis pour les inclure dans ce

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

type d'analyse. Pourtant, il est important de rappeler que ces critères ont été établis pour juger de l'efficacité des traitements somatiques et ne prennent pas en compte la spécificité des délinquants sexuels chez lesquels il est difficile éthiquement d'envisager des études randomisées en double aveugle.

Holoyda et Kellaher (2016) ont modifié l'échelle de Maletsky de 2006 qui propose de calculer un score d'aide à l'indication d'un traitement antiandrogène. Parmi les critères retenus, la notion de victimes mineures de sexe masculin, de déviance sexuelle si possible confirmée par la pléthysmographie, d'antécédents de lésion cérébrale d'origine développementale ou acquise ou encore d'antécédents d'échec d'un traitement antérieur sont très importants dans l'évaluation du risque de nouveau passage à l'acte sexuel déviant.

La pléthysmographie est très utilisée au Canada (en s'aidant de stimulations audios de scenari de violences sexuelles, de photos d'enfants dénudés ou encore de vidéos pornographiques adultes) mais son utilisation est très discutée en Europe pour des raisons à la fois éthiques mais également de fiabilité puisque des patients peuvent conserver une érection pénienne alors même que leur désir est très réduit et qu'on n'observe pas de récurrence criminelle (pour revue sur ce sujet, voir Fedoroff et al. 2009 ; Marshall 2014).

Les modifications de patterns d'activation cérébrale et de poursuite oculaire lors de la visualisation d'images d'enfants dénudés n'apportent pas, en l'état actuel des connaissances, d'éléments décisifs pour juger du risque de récurrence.

15

Algorithme du traitement pharmacologique des paraphilies (Thibaut et al. WFSBP 2010)	
Objectifs et indications	Traitements et posologies
Niveau 1	
➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés sans impact sur l'activité sexuelle conventionnelle et sur le désir sexuel	➤ Psychothérapie de préférence cognitivo-comportementale (TCC)
Niveau 2	
➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés avec impact mineur sur l'activité sexuelle conventionnelle et sur le désir sexuel ➤ Peut être utilisé dans tous les cas modérés de troubles paraphiles associés à un risque faible d'agression sexuelle (ex. exhibitionnisme sans risque de viol ou pédophilie sans antécédents de passage à l'acte par ex : consultation isolée de vidéos érotiques pédophiles) ➤ Absence de résultats satisfaisants avec le niveau 1	➤ Psychothérapie (TCC) ➤ Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS), éventuellement augmenter la dose comme dans le traitement des TOC (ex. fluoxétine 40-60mg/j ou paroxétine 40 mg/j)

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Niveau 3	
<ul style="list-style-type: none">➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés avec une réduction modérée de l'activité sexuelle et du désir sexuel➤ Troubles paraphiles avec caresses mais sans pénétration➤ Fantasmes sexuels inappropriés ou déviants sans sadisme sexuel➤ Absence de résultats avec le niveau 2 en prescription de 4-6 semaines d'IRS à dose élevée	<ul style="list-style-type: none">➤ Psychothérapie (TCC) ➤ Ajouter à l'ISRS une faible dose d'antiandrogène, acétate de cyprotérone (CPA) 50-200 mg/jour <i>per os</i>
Niveau 4	
<ul style="list-style-type: none">➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés avec une réduction importante de l'activité sexuelle et du désir sexuel➤ Risque modéré de violence sexuelle (troubles paraphiles avec notamment des caresses plus intrusives et un nombre limité de victimes)➤ Absence de comportement ou fantasmes de sadisme sexuel (si présent voir niveau 5)➤ Bonne observance du traitement, sinon passer au niveau 5➤ Absence de résultats satisfaisants avec le niveau 3	<ul style="list-style-type: none">➤ Psychothérapie (TCC) ➤ Acétate de cyprotérone 200 mg/jour (plus rarement 300 mg/jour) <i>per os</i> sous réserve de l'assurance d'une bonne observance ➤ Si présence d'anxiété, de dépression ou de symptômes obsessionnels compulsifs, un ISRS peut être associé à l'antiandrogène
Niveau 5	
<ul style="list-style-type: none">➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés avec une disparition quasi complète de l'activité sexuelle et du désir sexuel➤ Risque élevé de violence sexuelle et cas de troubles paraphiles sévères➤ Fantasmes ou comportements sexuels sadiques ou violence sexuelle➤ Mauvaise observance ou résultats non satisfaisants avec le niveau 4	<ul style="list-style-type: none">➤ Psychothérapie (TCC) ➤ Analogue de la GnRH à longue durée d'action, triptoréline : 11,25 mg tous les 3 mois par voie intramusculaire (seul produit ayant l'AMM et un remboursement dans cette indication)

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

	<ul style="list-style-type: none">➤ Associer l'acétate de cyprotérone pendant le premier mois pour contrecarrer l'effet 'flare-up' (augmentation transitoire du taux de testostérone)
Niveau 6	
<ul style="list-style-type: none">➤ Objectifs : contrôle des fantasmes, compulsions et comportements sexuels inappropriés avec une disparition complète de l'activité sexuelle et du désir sexuel➤ Cas très sévères de troubles paraphiles➤ Pas de résultats satisfaisants obtenus avec le niveau 5.	<ul style="list-style-type: none">➤ Psychothérapie (TCC)➤ Analogue de la GnRH à longue durée d'action, triptoréline : 11,25 mg tous les 3 mois par voie intramusculaire en association avec l'acétate de cyprotérone (50-200 mg/jour <i>per os</i>)➤ Un ISRS peut également être associé

17

Bilan prétraitement

Le suivi médical de la prescription des ISRS dans cette indication hors AMM n'est guère différent de celui pratiqué lors du traitement de la dépression, incluant au minimum ECG et bilan hépato-rénal.

Le bilan clinique initial recommandé en cas de prescription d'un traitement antiandrogène par CPA ou GnRHa comprend principalement les aspects suivants :

- examen physique complet incluant l'examen des organes génitaux externes ;
- recherche des antécédents de maladie thromboembolique (CPA) ou hépatique (CPA), d'une ostéoporose, d'un diabète, d'un syndrome dépressif ;
- évaluation de la fonction hypophysaire et testiculaire (dosage de la testostérone, de la protéine de liaison de la testostérone 'testosterone binding protein', de la LH et de la FSH dans le plasma) et du taux de prolactinémie ;
- ECG, ainsi que l'évaluation des fonctions hépato-cellulaire et rénale, de la glycémie, de la calcémie, et du bilan lipidique.
-

Le suivi médical

Un suivi médical est indispensable en cas de traitement antiandrogène. Il comprend :

- une évaluation régulière de la nature, de l'intensité et de la fréquence des fantasmes et de l'activité sexuelle (déviants et non déviants) ;
- une évaluation régulière de l'apparition de symptômes dépressifs et/ou d'idées suicidaires ;

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

- tous les 3-6 mois, mesure de la pression artérielle, du poids, recherche d'une gynécomastie et réalisation d'un bilan hépatique en cas de CPA ;
- contrôle de la glycémie (une fois par an), du bilan lipidique (une fois par an si anormal sinon tous les 5 ans), de la calcémie et de l'ECG au moindre signe clinique cardiaque
- tous les 2 ans (annuellement si risque ostéoporotique) évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie ;
- mesure du taux de testostérone : seulement en cas d'arrêt du traitement ou de suspicion de prise de testostérone exogène.

Durée du traitement

La paraphilie est un trouble chronique et il n'y a guère d'études scientifiques quant à la durée optimale du traitement dans cette indication. Selon la majorité des auteurs celle-ci varie généralement entre 3 et 5 ans au minimum. Le traitement sera prolongé en cas de paraphilie sévère ou de risque élevé de récurrence à évaluer au cas par cas. L'arrêt éventuel du traitement antiandrogène devra se faire par paliers et sous contrôle médical strict (pour éviter tout rebond lié à l'interruption brutale des analogues de la GnRH, l'acétate de cyprotérone pourra alors être utilisé pour réduire le risque de récurrence qui pourrait être favorisé par ce rebond de sécrétion de testostérone). Le CPA ou les GnRHa peuvent être de nouveau prescrits en cas de réapparition de fantasmes sexuels déviants.

Les données actuellement publiées dans la littérature internationale laissent penser qu'à l'arrêt d'un traitement par GnRHa prescrit chez des sujets atteints de pédophilie ou ayant commis un crime ou délit sexuel violent, dans 90% des cas, des fantasmes déviants réapparaissent dans les mois qui suivent leur interruption. Peu de récurrences criminelles sont notées mais les durées de suivi après interruption du traitement ne dépassent en général pas 2 ans dans les cas publiés.

La durée du traitement peut être prolongée pendant de nombreuses années lorsque le niveau de sévérité est supérieur à 4 dans l'algorithme présenté ci-dessus.

Considérations éthiques (Cosyns et Thibaut, 2017)

Le traitement biologique médicamenteux est réservé à une minorité d'agresseurs sexuels présentant un trouble paraphile sévère avec un risque de violence sexuelle cliniquement objectivé par une évaluation psychiatrique rigoureuse (soit environ 10% d'entre eux : Tesson et al. 2012). Il convient de rappeler que tous les agresseurs sexuels ne présentent pas nécessairement un trouble paraphile tel que défini par le DSM-5 ou un 'trouble de la préférence sexuelle' défini par la CIM-10 de l'OMS, et que nombre de paraphiles ne sont pas des agresseurs sexuels au sens juridique du terme.

L'effet bénéfique du traitement médicamenteux rend généralement le patient plus accessible à une approche thérapeutique de l'ensemble de sa problématique psychologique et sociale.

Les délinquants sexuels paraphiles susceptibles de recevoir un traitement antiandrogène (improprement appelé traitement hormonal ou encore «castration chimique») font souvent l'objet d'une coercition externe plus ou moins importante. Le principe du consentement éclairé du patient recevra dans ces cas une attention particulière de la part du psychiatre en charge du patient. Tout traitement doit, en première intention, se faire dans l'intérêt du patient mais l'objectif sécuritaire de non récurrence n'est généralement pas étranger à la demande d'un traitement pharmacologique dans le

cas des agresseurs sexuels. Il n'y a pas d'incompatibilité de fond entre l'intérêt du patient et celui de la société en ce sens que toute rechute sexuelle est également néfaste pour le patient.

Le Conseil de l'Europe a approuvé en 2004 une recommandation concernant le traitement psychiatrique sous contrainte et le Comité Consultatif de Bioéthique Belge a remis en 2006 un avis relatif aux traitements hormonaux des auteurs de délits sexuels. Ces documents peuvent se résumer comme suit en ce qui concerne la prescription d'un traitement antiandrogène chez ces sujets :

- le patient présente un trouble paraphile formellement diagnostiqué par un psychiatre moyennant un examen psychiatrique approfondi ;
- le traitement cible des signes cliniques, symptômes et comportements spécifiques en tenant compte de l'état de santé du patient ;
- la pathologie du patient présente un risque sérieux pour sa santé ou l'intégrité physique ou morale d'une tierce personne ;
- il n'existe pas d'alternative de traitement moins intrusive pour obtenir le résultat escompté ;
- il s'agit d'un traitement médical dont le psychiatre traitant assume seul la responsabilité quant à : premièrement l'indication (un juge peut imposer un suivi médical mais pas une médication particulière) ; deuxièmement, l'information de l'intéressé et l'obtention de son consentement ; et enfin, le suivi de l'intéressé, sur le plan psychiatrique mais également sur le plan somatique et si nécessaire avec l'aide d'un endocrinologue ;
- le traitement fait partie d'un plan de traitement plus détaillé qui, outre les aspects psychiatriques, prend aussi en considération les aspects psychologiques et sociaux.

Conclusion

Les ISRS ont été utilisés dans la moitié des programmes de traitement communautaire en Amérique du Nord sans réelle preuve scientifique d'efficacité dans cette indication et les antiandrogènes ont été utilisés dans 30% des cas aux USA et dans 42 à 60 % des cas au Canada (McGrath et al. 2010). Dans une étude récente conduite en Allemagne sur 611 délinquants sexuels (viols d'adultes ou d'enfants dans 90% des cas) présents dans 32 services de psychiatrie légale, 16% bénéficiaient d'un traitement antiandrogène (11% par GnRHa, 5% par l'acétate de cyprotérone), 11.5% recevaient un traitement par ISRS et 10% recevaient un traitement antipsychotique en raison d'une comorbidité psychiatrique (Turner et al. 2013). En France (résultats préliminaires de la cohorte française de 343 sujets délinquants sexuels paraphiles coordonnée par F. Thibaut), environ 25% des sujets ont bénéficié pendant une durée variable au cours de leur parcours de soins d'un traitement par un ISRS, 15% par du CPA et 14% par un GnRHa. Nous n'avons pas l'équivalent des services de psychiatrie légale qui existent dans la plupart des pays européens ou encore des programmes communautaires ou résidentiels nord-américains. Depuis 1998, en France, les délinquants sexuels sont soumis, lors de leur condamnation, à une injonction de soins qui débute à la sortie de prison, elle dépasse rarement une dizaine d'années dans les cas les plus graves de crime sexuel. Cette période d'injonction de soins est, pour le thérapeute, une aide à la mise en place d'un traitement psychologique et/ou pharmacologique chez les délinquants sexuels atteints de troubles paraphiles. Le nouvel état biologique créé par ces traitements entraîne incontestablement un apaisement sur le plan des pulsions sexuelles irrépressibles, qui est propice à l'approche psychothérapique. Compte tenu des longs délais d'action des techniques psychothérapiques (préférentiellement de type cognitivo-comportementales) et de l'incertitude quant à leurs résultats, on a pu constater qu'avec les anti-androgènes, elles étaient entreprises avec plus de sérénité et qu'elles n'étaient pas interrompues par la récurrence transgressive.

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

Les anti-androgènes sont particulièrement indiqués chez les pédophiles multirécidivistes, en particulier homosexuels ; chez les pédophiles profondément immatures ou déficients intellectuels qui ont en quelque sorte l'âge mental de leur victime. Ce type de traitement évite un « destin asilaire » et favorise leur réinsertion sociale. Le Comité Consultatif National d'Éthique a recommandé dans ce cas un consentement libre éclairé, exprimé par écrit et qui peut être renouvelé. Cette prescription suppose une prise de conscience minimale d'une anomalie par le patient. On peut admettre que cette prise de conscience soit en relation avec la crainte de la répression sociale et qu'elle ait pu être inspirée par une pression familiale, sociale ou judiciaire. Elle suppose, dans ces cas, une bonne maîtrise de la relation avec le patient, où cohabitent l'objectif de soigner et celui d'empêcher de nuire.

Il faut rappeler par ailleurs qu'en prescrivant des anti-androgènes, on ne modifie pas l'orientation sexuelle, et que l'action thérapeutique est essentiellement symptomatique. On observe une réapparition des fantasmes sexuels déviants dans environ 90% des cas dans les mois qui suivent l'interruption des GnRHα. Il ne faut pas perdre de vue que l'orientation sexuelle de nature pédophilique, surtout lorsqu'elle est exclusive, est chronique. Ce serait une erreur de croire que l'efficacité des traitements antiandrogènes est totale. Seul l'effet biologique des anti-androgènes peut être garanti. On a observé quelques rares récurrences sous anti-androgènes mais également après castration chirurgicale (environ 1% des cas publiés recevant des GnRHα (2 cas sur 250), ce qui est cependant considérablement moins que le taux de récurrence observé sans traitement ou chez ceux qui bénéficient d'une psychothérapie seule, à sévérité équivalente).

Les ISRS n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France. Un médecin peut toujours prescrire hors « AMM » lorsqu'il estime qu'un médicament est nécessaire pour le traitement de son patient, mais il engage alors son entière responsabilité. Leurs indications se résument aux troubles paraphiles avec un risque faible de violence sexuelle ou chez les exhibitionnistes ou encore lorsque des symptômes anxieux ou dépressifs sont associés au comportement sexuel déviant. Ils peuvent dans ce cas être associés aux traitements antiandrogènes.

Quel que soit le type de thérapeutique utilisé (médicamenteux ou non), les difficultés majeures auxquelles se heurtent les thérapeutes sont les suivantes : (1) l'absence de critères standardisés et reproductibles de mesure de l'activité sexuelle. La plupart des études utilisent des autoquestionnaires quantifiant l'activité sexuelle et les éventuels rapports judiciaires d'actes délictueux ; (2) la difficulté d'évaluer le risque de récurrence criminelle sexuelle (des échelles d'évaluation statique et dynamique existent mais elles sont peu utilisées en France ; enfin (3) l'extrême difficulté de mettre en place des études randomisées en double aveugle chez ce type de patient.

Les difficultés représentées par la prise en charge d'adolescents non pubères, présentant des troubles du comportement sexuel parfois sévères, et nécessitant un traitement médicamenteux, justifieraient également la mise en place d'études contrôlées. Des recommandations d'aide à la prise en charge des adolescents avec comportement sexuel délictueux ont été publiées par la WFSBP (Thibaut et al. 2016).

En conclusion, prescrire un anti-androgène à l'auteur d'agressions sexuelles, c'est lui apporter un traitement symptomatique efficace. Mais une telle prescription ne peut être banalisée car elle se situe souvent dans un contexte de pression socio-familiale ou judiciaire.

20

Bibliographie

- Adi Y, Ashcroft D, Browne K, Beech A, Fry-Smith A, Hyde C (2002). Clinical effectiveness and cost-consequences of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of sex offenders. *Health Technol Assess* 6(28): 1-66.
- Ahn J, Shim G, Lee J (2013). Preliminary study of effect of leuprolide acetate treatment on sexual fantasy of sex offenders. *Korean J Leg Med*. 37:139-44.
- Aguiere B (1999). Fluoxetine and compulsive sexual behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(8):943.
- Amelung T, Kuhle LF, Konrad A (2012). Androgen deprivation therapy of self-identifying, help-seeking pedophiles in the Dunkelfeld. *Int J Law Psychiatry* 35:176-84.
- Association, A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*, American Psychiatric Publishing.
- Assumpcao AA, Garcia F, Garcia H, Bradford JM, Thibaut F (2014). Pharmacologic treatment of paraphilias. *Psychiatr Clin North Am* 37(2): 173-181.
- Bancroft J, Tennent G, Loucas K and J. Cass J (1974). The control of deviant sexual behaviour by drugs. I. Behavioural changes following oestrogens and anti-androgens. *Br J Psychiatry* 125(0):310-5.
- Bianchi MD (1990). Fluoxetine treatment of exhibitionism. *Am J Psychiatry*. 147(8):1089-90.
- Bijlsma EY, Chan JS, Olivier B, Veening JG, Millan MJ, Waldinger MD, Oosting RS (2014). Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacol Biochem Behav*. 121:88-101.
- Bourgeois JA, Klein M (1996). Risperidone and fluoxetine in the treatment of pedophilia with comorbid dysthymia. *J Clin Psychopharmacol* 16(3): 257-8.
- Bradford JM, Pawlak A (1993). Double-blind placebo crossover study of cyproterone acetate in the treatment of the paraphilias. *Arch Sex Behav*. 22(5):383-402.
- Bradford JM, Martindale JJ, Goldberg M, Greenberg D, Lane JG (1996). Sertraline in the treatment of pedophilia: An open label study. *New Research Program Abstracts*, NR 441, APA Annual Meeting 1996; Miami, FL.
- Bradford JM (1999). The paraphilias, obsessive compulsive spectrum disorder, and the treatment of sexually deviant behaviour. *Psychiatr Q* 70(3): 209-19.
- Bradford JM (2000). The treatment of sexual deviations using a pharmacological approach. *J Sex Res* 37(3):248-57.
- Bradford JM, Fedoroff P (2006). Pharmacological treatment of the juvenile sex offender. In: Barbaree H, Marshall W, editors. *The juvenile sex offender*. 2nd ed. New York: Guildford Press pp.358-82.
- Briken P, Nika E, Berner W (2001). Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *J Sex Marital Ther*. 27(1):45-55.
- Briken P (2002). Pharmacotherapy of paraphilias with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Arch Gen Psychiatry* 59(5):469-70; author reply 70.
- Briken P, Hill A, Berner WA (2004). A relapse in pedophilic sex offending and subsequent suicide attempt during luteinizing hormone-releasing hormone treatment. *J Clin Psychiatry* 65(10):1429.
- Briken P, Welzel K, Habermann N (2009). Antiandrogenic pharmacotherapy of sexual offenders and home leave steps in the forensic psychiatric hospital Berlin. *Psychiatr Prax*. 36:232-7 [in German].
- Bussmann H, Finger P (2009). Die Durchführung antiandrogener Behandlung von Sexualstraftätern im Berliner Maßregelvollzug [Anti-androgenic treatment of sex-offenders in the Forensic Psychiatric Hospital of Berlin]. *Forensische Psychiatr Psychol Kriminol*. 3:129-40.
- Chow, EW, Choy AL (2002). Clinical characteristics and treatment response to SSRI in a female pedophile. *Arch Sex Behav*. 31(2): 211-5.
- Coleman, E, Rosser BR, Strapko N (1992). Sexual and intimacy dysfunction among homosexual men and women. *Psychiatr Med*. 10(2): 257-71.
- Cooper AJ, Sandhu S, Losztyn S, Cernovsky Z (1992). A double-blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate with seven pedophiles. *Can J Psychiatry* 37(10):687-93.
- Cosyns P, Thibaut F (2017). La psychopharmacologie. In " *Traité de l'agression sexuelle : théories explicatives, évaluation et traitement des agresseurs sexuels* " Eds. Cortoni F and Pham T. Editions Mardaga Belgique Partie 3. Ch 9 pp.179-197.
- Czerny JP, Briken P, Berner W (2002). Antihormonal treatment of paraphilic patients in German forensic psychiatric clinics. *Eur Psychiatry*. 17(2):104-6.
- Davies TS (1974). Cyproterone acetate for male hypersexuality. *J Int Med Res*. 2(2):159-63.
- Dennis JA, Khan O, Ferriter M, Huband N, Powney MJ, Duggan C (2012). [Psychological interventions for adults who have sexually offended or are at risk of offending](#). *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007507.
- Fedoroff JP (1995). Re: A treatment for impulse control disorders. *Can J Psychiatry* 40(6): 361.
- Fedoroff JP, Kuban M, Bradford JM (2009). Laboratory measurement of penile response in the assessment of sexual interests. In: Saleh F, Grudzinskas A, Bradford J, Brodsky, editors. *Sex offenders: identification, risk assessment, treatment and legal issues*. New York: Oxford University Press pp. 89-100.
- Fernandez HH, Durso R (1998). Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 13(3):597-8.

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

- Fosdick C, Mohiuddin S (2016). Case report: resolution of severe sexual aggression in a developmentally disabled adolescent during leuprolide acetate use. *J Autism Dev Disord.* 46:2267-9.
- Galli V, McElroy SL, Soutullo CA, Kizer D, Raute N, Keck PE, McConville BJ (1999). The psychiatric diagnoses of twenty-two adolescents who have sexually molested other children. *Compr Psychiatry* 40(2): 85-8.
- Gallo A (2017). The use of leuprolide acetate in the management of high-risk sex offenders. *Sex Abuse in press.*
- Garcia FD, Thibaut F (2011). Current concepts in the pharmacotherapy of paraphilias. *Drugs* 71(6): 771-90.
- Grasswick LJ Bradford JM (2003). Osteoporosis associated with the treatment of paraphilias: a clinical review of seven case reports. *J Forensic Sci.* 48(4):849-55.
- Greenberg DM, Bradford JM, Curry S, O'Rourke A (1996). A comparison of treatment of paraphilias with three serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 24(4): 525-32.
- Guay DR (2009). Drug treatment of paraphilic and nonparaphilic sexual disorders. *Clin Ther* 31(1): 1-31.
- Habermeyer B, Händel N, Lemoine P (2012). LH-RH agonists modulate amygdala response to visual sexual stimulation: a single case fMRI study in pedophilia. *Neurocase* 18: 489-95.
- Hall RC, Hall R (2007). A profile of pedophilia: definition, characteristics of offenders, recidivism, treatment outcomes, and forensic issues. *Mayo Clin Proc* 82(4): 457-71.
- Hansen H, Lykke-Olesen L (1997). Treatment of dangerous sexual offenders in Denmark. *J Forensic Psychiatry* 8:195-9.
- Haute Autorité de santé (2010). Recommandations de bonne pratique. Prise en charge des auteurs d'agression sexuelle à l'encontre de mineurs de moins de 15 ans. Paris: Haute Autorité de santé, <http://www.has-sante.fr>.
- Ho DK, Kottalgi G, Ross CC (2012). Treatment with triptorelin in mentally disordered sex offenders. Experience from a maximum-security hospital. *J Clin Psychopharmacol.* 32:739-40.
- Holoyda BJ, Kellaheer DC (2016). The biological treatment of paraphilic disorders: an updated review. *Curr Psychiatry Rep.* 18:19.
- Hoogveen J, Van der Veer E (2008). Side effects of pharmacotherapy on bone with long-acting gonadorelin agonist triptorelin for paraphilia. *J Sex Med.* 5(3):626-30.
- Huygh J, Verhaegen A, Goethals K (2015) Prolonged flare-up of testosterone after administration of a gonadotrophin agonist to a sex offender: an under-recognised risk? *Crim Behav Ment Health* 25:226-30.
- Jordan K, Fromberger P, Laubinger H, Dechent P, Müller JL (2014). Changed processing of visual sexual stimuli under GnRH-therapy – a single case study in pedophilia using eye tracking and fMRI. *Jordan et al. BMC Psychiatry* 14:142
- Kafka MP (1991). Successful antidepressant treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 52(2):60-5.
- Kafka MP, Prentky R (1992). Fluoxetine treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 53(10): 351-8.
- Kafka MP (1994). Sertraline pharmacotherapy for paraphilias and paraphilia-related disorders: an open trial. *Ann Clin Psychiatry* 6(3): 189-95.
- Kafka MP, Hennen J (2000). Psychostimulant augmentation during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in men with paraphilias and paraphilia-related disorders: a case series. *J Clin Psychiatry* 61(9): 664-70.
- Khan O, Ferriter M, Huband N, Powney MJ, Dennis JA, Duggan C (2015). Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007989.
- Koo KC, Ahn JH, Hong SJ (2014). Effects of chemical castration on sex offenders in relation to the kinetics of serum testosterone recovery: implications for dosing schedule. *J Sex Med.* 11:1316-24.
- Krueger RB, Kaplan MS (2001). Depot-leuprolide acetate for treatment of paraphilias: a report of twelve cases. *Arch Sex Behav.* 30(4):409-22.
- Laschet U, Laschet L (1967). Antiandrogen treatment of pathologically increased and abnormal sexuality in men. *Klin Wochenschr.* 45(6):324-5.
- Laschet U, Laschet L (1971). The results of clinical studies of the suppression of sexuality by anti-androgens. *J Neurovisc Relat. suppl* 10:388-93.
- [Laschet U, Laschet L](#) (1975). Antiandrogens in the treatment of sexual deviations of men. [J Steroid Biochem.](#) 6(6):821-6.
- Losel F, Schmucker M (2005) The effectiveness of treatment for sexual offenders: a comprehensive meta-analysis. *J Exp Criminol* 1(1): 117-46.
- McGrath R, Cumming G, Burchard B, Zeoli S, Ellerby L (2010) Current Practices and Emerging Trends in Sexual Abuser Management: The Safer Society 2009 North American Survey. Brandon, Vermont: Safer Society Press.
- McKnight C, Rojas-Fernandez C (2000). [Quetiapine for sexually inappropriate behavior in dementia.](#) *J Am Geriatr Soc.* 48(6):707.
- Marshall WL (2014). Phallometric assessments of sexual interests: an update. *Curr Psychiatry Rep.* 16(1):428–34.
- Mayrhofer G, Wegner D, Voß T (2016). Urolithiasis in the long-term GnRH agonist treatment of patients with paraphilia: 3 case studies. *Aktuelle Urol* 47:487-90 [in German].
- Meyer WJ, Cole C.M. (1997). 'Physical and Chemical Castration of Sex Offenders: A Review', *J Off Rehab,* 25(3/4), 1-18.
- Mothes B, Lehnert J, Samimi, Ufer J (1971) Klinische Prüfung von cyproteronacetat bei sexualdeviationen

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

- gesamtauswertung. In Schering symposium über sexualdeviationen und ihre medikamentöse behandlung. Berlin Live Sci Monogr 2, Raspe G eds 65-87.
- Moulier V, Fonteille V, Pelegrini-Issac M (2012). 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.* 56:50-60.
 - Nelson E, Brusman L, Holcomb J (2001). Divalproex sodium in sex offenders with bipolar disorders and comorbid paraphilias: an open retrospective study. *J Affect Disord.* 64:249-55.
 - Organisation mondiale de la santé (1993). Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Trad. française : C.B. Pull. Paris : Masson.
 - Ozkan B, Wilkins K, Muralee S, Tampi RR (2008). Pharmacotherapy for inappropriate sexual behaviors in dementia. [Am J Alzheimers Dis Other Demen.](#) 23(4):344-54.
 - Park WS, Kim KM (2014). A case of mental retardation with paraphilia treated with depot leuporelin. *J Korean Med Sci.* 29:1320-4.
 - Perilstein RD, Lipper S, Friedman LJ (1991). Three cases of paraphilias responsive to fluoxetine treatment. *J Clin Psychiatry* 52(4):169-70.
 - Rousseau L, Couture M, Dupont A, Labrie F and N. Couture (1990). Effect of combined androgen blockade with an LHRH agonist and flutamide in one severe case of male exhibitionism. *Can J Psychiatry* 35(4):338-41.
 - Rosler A, Witztum E (1998). Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 338(7):416-22.
 - Saleh FM, Niel T, Fishman MJ (2004). Treatment of paraphilia in young adults with leuprolide acetate: a preliminary case report series. *J Forensic Sci.* 49:1343-8.
 - Saleh F (2005). A hypersexual paraphilic patient treated with leuprolide acetate: a single case report. *J Sex Marital Ther.* 31:433-44.
 - Schiffer B, Gizewski E, Krueger T (2009). Reduced neuronal responsiveness to visual sexual stimuli in a pedophile treated with long-acting LH-RH agonist. *J Sex Med* 6:890-5.
 - Schober JM, Kuhn PJ, Kovacs PG, Earle JH, Byrne PM, Fries FA (2005). Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability. *Arch Sex Behav.* 34(6):691-705.
 - Schober JM, Byrne PM, Kuhn PJ (2006). Leuprolide acetate is a familiar drug that may modify sex-offender behaviour: the urologist's role. *BJU Int.* 97(4):684-6.
 - Tesson J, Cordier B, Thibaut F (2012). Assessment of a new law for sex offenders implemented in France in 1998. *Encephale* 38(2): 133-40.
 - Thibaut F, Cordier B, Kuhn JM (1993). Effect of a long-lasting gonadotrophin hormone-releasing hormone agonist in six cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatr. Scand.* 87(6):445-50.
 - Thibaut F, Cordier B, Kuhn JM (1996). Gonadotrophin hormone releasing hormone agonist in cases of severe paraphilia: a lifetime treatment? *Psychoneuroendocrinology* 21(4):411-9.
 - Thibaut F, Kuhn JM, Cordier B, Pelit M (1998). Hormone treatment of sex offenses. *Encephale* 24(2):132-7.
 - Thibaut, F, De La Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JM and the WFSBP Task Force on Sexual Disorders (2010). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J. Biol. Psychiatry* 11(4): 604-55.
 - Thibaut F (2013). Approche psychiatrique des déviances sexuelles. Springer Verlag 2013.
 - Thibaut F (2015). Les abus sexuels: des clefs indispensables pour comprendre, aider et prévenir. Paris: Odile Jacob.
 - Thibaut F, Bradford JMW, Briken P, de la Barra F, Hassler F, Cosyns P and the WFSBP Task Force on sexual disorders (2016). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the treatment of adolescent sexual offenders with paraphilic disorders. *World J Biol Psychiatry* 17(1):2-38.
 - [Turner D](#), [Basdekis-Jozsa R](#) and P. Briken (2013). Prescription of testosterone-lowering medications for sex offender treatment in German forensic-psychiatric institutions. *J Sex Med*10(2):570-8.
 - Turner D, Briken P (2018). Treatment of paraphilic disorders in sexual offenders or men with a risk of sexual offending with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: an updated systematic review. *J. Sex. Med.* 14:77-93.
 - Voß T, Klemke K, Schneider-Njepel V (2016). When yes, for how long?—Duration of antiandrogenic treatment of sexual offenders with paraphilic disorders. *Forensische Psychiatr Psychol Kriminol.* 10:21-31.
 - Wang SC, Kao YC, Liu YP. (2014). Divalproex sodium and quetiapine treatment of a pedophile with bipolar spectrum disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 26(3): E47-8.
 - Wawrose FE and Sisto TM (1992). Clomipramine and a case of exhibitionism. *Am J Psychiatry* 149(6): 843.
 - Yang FW, Liang CS (2010). Paraphilias in schizophrenia: differential diagnosis and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 34(6):1126-7.
 - Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J (1994). Compulsive exhibitionism successfully treated with fluvoxamine: a controlled case study. *J Clin Psychiatry* 55(3): 86-8.

AUDITION PUBLIQUE

Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge

- [Zourková A](#) (2000). Use of lithium and depot neuroleptics in the treatment of paraphilias. [J Sex Marital Ther.](#) 26(4):359-60.