

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2012

TAHOR 10 mg comprimé pelliculé

Boite de 28, code CIP : 343 067-5

Boite de 50, code CIP : 560 302-2

Boite de 90, code CIP : 371 992-1

TAHOR 20 mg comprimé pelliculé

Boite de 28, code CIP : 343 068-1

Boite de 50, code CIP : 560 304-5

Boite de 90, code CIP : 371 993-8

TAHOR 40 mg comprimé pelliculé

Boite de 28, code CIP : 343 069-8

Boite de 50, code CIP : 560 306-8

Boite de 90, code CIP : 371 994-4

TAHOR 80 mg comprimé pelliculé

Boite de 28, code CIP : 355 575-0

Boite de 50, code CIP : 355 576-7

Boite de 90, code CIP : 371 995-0

Laboratoire PFIZER

DCI	atorvastatine
Code ATC (2012)	C10AA05 (Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase - statine)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : boîtes de 28 et 90 Collectivités (CSP L.5123-2) : boîtes de 28, 50 et 90
Indication concernée	« TAHOR [®] est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

SMR	Le service médical rendu par TAHOR dans cette indication est important .
ASMR	Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou hyperlipidémies mixtes, TAHOR n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles (pravastatine, rosuvastatine).
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants, les statines sont recommandées en première intention lorsque les mesures hygiéno-diététiques se sont révélées insuffisantes. Dans ce cadre, les patients de 10 à 17 ans peuvent recevoir indifféremment de l'atorvastatine (TAHOR), de la rosuvastatine ou de la pravastatine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne)	<u>Date initiale</u> : TAHOR 10, 20 et 40 mg : 21/03/1997 TAHOR 80 mg : 09/10/2000 <u>Date de l'extension d'indication</u> : 18/10/2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	<u>2012</u> C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AA Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase C10AA05 atorvastatine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Cette évaluation concerne une demande d'extension d'indication à la population pédiatrique (enfants de 10 à 17 ans) dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes ou les hyperlipidémies mixtes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie

TAHOR est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, **adolescents et enfants âgés de 10 ans** ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

TAHOR est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL-C) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques. »

04 POSOLOGIE

« Population pédiatrique : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0.5 mg/kg, sont limitées.

L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriées pour cette population.

Mode d'administration

TAHOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Chez les enfants avec une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation d'autres statines déjà disponibles sur le marché : pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques) et rosuvastatine (CRESTOR).

Chez les patients pour lesquels un traitement par statines est contre-indiqué ou mal toléré, l'ézétimibe (EZETROL) peut être proposé.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres statines qui peuvent être utilisées chez l'enfant de 10 à 17 ans :

NOM (DCI) Laboratoire	Données AMM	Etude	Date de l'avis SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques) MSD, Sanofi et génériqueurs	Paragraphe 4.3 Posologie « Enfants et adolescents (8-18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote »	Etude en double aveugle, contrôlée versus placebo. N= 214 enfants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote Durée = 2 ans Critère principal : réduction LDL-c	21/06/2006 SMR important ASMR : NA	Oui
Rosuvastatine (CRESTOR) Astra-Zeneca	Indications « adultes adolescents et enfants de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante	Etude, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle. N= 176 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote Durée : 12 semaines (+ suivi ouvert 40 semaines) Critère principal : réduction LDL-c	6/10/2010 SMR important ASMR V / pravastatine	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les enfants peuvent également être traités par d'autres hypocholestérolémiants et notamment l'ézétimibe (EZETROL).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

Conclusion

« Les comparateurs les plus pertinents sont les deux statines disponibles sur la marché pouvant être administrées chez l'enfant de 10 à 17 ans : pravastatine et rosuvastatine ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'extension pédiatrique repose sur :

- une étude de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance de phase I (A2581172) qui a été réalisée chez 39 enfants avec hypercholestérolémie familiale (HF) hétézygote de 6 à 17 ans suivi pendant 8 semaines,
- Une étude de phase III (981-147) qui a comparé l'atorvastatine au placebo chez 187 enfants de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou sévère en termes variation des paramètres lipidiques (LDL-c, HDL-c, TG...) suivis pendant 6 mois (plus 6 mois de suivi en ouvert),
- une étude (981-336) qui a comparé l'atorvastatine au colestipol chez 56 enfants de 10 à 18 ans avec hypercholestérolémie familiale. Cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis dans la mesure où le colestipol ne dispose pas d'une AMM en France.
- une étude d'usage compassionnel d'atorvastatine (981-080) administrée à 46 patients pédiatriques réfractaires aux traitements hypolipémiants (statines) aux doses maximum tolérées. Ces patients ne correspondant pas à l'indication validée par l'AMM, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude A2581172

Objectif : développer un modèle pharmacocinétique pour l'atorvastatine et ses métabolites chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote afin d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine.

Méthode : étude de phase I, ouverte réalisée chez 39 enfants et adolescents (6 à 17 ans) avec HF hétérozygote confirmée génétiquement suivis pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec HF hétérozygote confirmée génétiquement¹ et :

- à un stade de Tanner² ≥ 2 de développement pour les patients de 10 à 17 ans et à un stade = 1 pour les patients de 6 à 10 ans,
- un taux de LDL-c ≥ 4 mmol/l (1,6 g/l).

Traitement : Tous les patients ont été traités par atorvastatine à la dose initiale de 10 mg/j chez les patients de 10 à 17 ans (n=24) et à la dose initiale 5 mg/j (hors AMM) chez les enfants de 6 à 10 ans (n=15). Après 4 semaines de traitement, la posologie pouvait être doublée si les patients n'avaient pas atteint la cible définie de LDL-c (1,30 g/l soient 3,35 mmol/l).

Critères principaux de jugement, notamment :

- paramètres pharmacocinétiques : concentration plasmatique en atorvastatine et ses métabolites
- paramètres pharmacodynamiques, notamment : pourcentage de réduction (moyenne) du taux de LDL-c et HDL-c après 8 semaines de traitement par rapport à l'état initial.

RESULTATS :

Seuls les résultats des patients correspondant à l'AMM (10 à 17 ans) seront présentés dans cet avis.

¹ Confirmée par la présence d'une mutation sur le récepteur du LDL-c ou par un test sur les lymphocytes.

² Les stades de puberté ont été définis par Tanner . Ils permettent d'évaluer le degré de maturation et de suivre la progression d'un adolescent. Il permettent notamment de vérifier le bon déroulement chronologique de la puberté cf. annexe 1.

Pharmacocinétique :

Au total, la clairance apparente totale d'atorvastatine dans la population pédiatrique semble être similaire à celles aux adultes.

Après 8 semaines de traitement, une réduction des taux moyen de LDL-c par rapport à l'inclusion a été observée, mais la cible définie (3,35 mmol/l) n'a pas été atteinte : réduction de 39,66% chez les patients de 10 à 17 ans (de 5,81 mmol/l à 3,44 mmol/l).

En ce qui concerne le HDL-c, des réductions d'environ 1% ont été observées : réduction de 1% chez les patients de 10 à 17 ans (de 1,18 mmol/l à 1,16 mmol/l).

Compte tenu de l'objectif et de la méthodologie de cette étude (ouverte, faible effectif, absence d'analyse statistique), les résultats sur les paramètres lipidiques doivent être interprétés avec prudence.

7.1.2 Etude 981-147

Méthode : étude de phase III, comparative atorvastatine versus placebo, randomisée (3 :1) en double-aveugle réalisée chez 187 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec HF hétérozygote confirmée génétiquement ou hypercholestérolémie sévère suivis pendant 26 semaines (avec une phase de suivi ouverte de 6 mois supplémentaires).

Critères d'inclusion : patients de plus de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou hypercholestérolémie sévère caractérisée par un taux de LDL-c \geq 1,9 g/l ou un taux de LDL-c \geq 1,6 g/l et un antécédent familial d'HF ou un antécédent de maladie cardiovasculaire précoce³ chez des parents du 1^{er} ou 2^{ème} degré et :

- un taux de TG \leq 4 g/l,
- un stade de Tanner \geq 2.

Traitement :

- atorvastatine, n= 140,
- placebo, n= 47.

Pendant les 4 premières semaines, les patients ont reçu 10 mg/j d'atorvastatine ; la posologie pouvait être augmentée à 20 mg/j chez les patients avec des taux de LDL-C était > 1,3 g/l.

Critères principaux de jugement : variation des paramètres lipidiques (LDL-c, HDL-c, ApoB) après 26 semaines de traitement par rapport à l'inclusion

RESULTATS :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 14,1 ans \pm 2,2 avec 60% des patients de moins de 14 ans dans el groupe placebo et de 14,1 ans \pm 2,0 avec 57% des patients de moins de 14 ans dans le groupe atorvastatine.

Les taux de LDL-c à l'inclusion étaient de 218,9 \pm 3,6 mg/dl dans le groupe atorvastatine et de 230,0 \pm 6 ,9 mg/dl dans le groupe placebo.

Après 26 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe atorvastatine par rapport au placebo : -39,6 \pm 1,1 versus -0,4 \pm 1,9, p<0,001.

Le taux moyen de LDL-c des patients du groupe atorvastatine était de 130,7 \pm 2,8 mg/dl et de 228,5 \pm 8 mg/dl dans le groupe placebo. Après 26 semaines de traitement, 60% des patients traités par atorvastatine ont atteint la cible de LDL-c établie < 130 mg/dl ; ces résultats ont été globalement maintenus après 6 mois de suivi en ouvert (43,9% des patients < 130 mg/dl).

³ IDM, CABG, PTCA, angor stable ou instable, décès cardiaque avant 55 ans chez le père et 65 ans chez la mère.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Dans les études cliniques

Etude A2581172 :

Au total, des effets indésirables ont été observés chez 4/15 patients de 6 à 10 ans et 2/24 patients de 10 à 17 ans.

Chez les patients de 6 à 10 ans, ces événements ont été : céphalée, nausée, douleur abdominale, vomissement.

Chez les patients de 10 à 17 ans, ces événements ont été des augmentations des ALAT.

Etude 981-147 :

Dans cette étude, des effets indésirables ont été observés chez 88/140 (62,9%) des patients du groupe atorvastatine et 29/47 (61,7%) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment (>6%) observés ont été (groupe atorvastatine versus groupe placebo) :

- syndrome grippal : 6,4% versus 12,8%,
- céphalée : 9,3% versus 6,4%,

7.2.2 Dans le RCP

Selon le RCP « La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans.

Chez ces patients les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées, les douleurs abdominales, des augmentations de l'alanine aminotransférase, et de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : troubles sexuels, dépression et cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4 du RCP) et diabète. »

07.3 Résumé & discussion

Le dossier de demande d'extension d'indication à l'enfant de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou sévère repose sur une étude pivot de pharmacocinétique, pharmacodynamie et tolérance de phase I (A2581172) et une étude de phase III comparative versus placebo (981-147).

Données d'efficacité

Dans l'étude A2581172, la clairance apparente totale d'atorvastatine semble être similaire dans les populations pédiatriques et adultes.

Après 8 semaines de traitement, une réduction des taux moyen de LDL-c par rapport à l'inclusion a été observée, mais la cible définie (3,35 mmol/l) n'a pas été atteinte : réduction de 39,66% chez les patients de 10 à 17 ans (de 5,81 mmol/l à 3,44 mmol/l).

En ce qui concerne le HDL-c, des réductions d'environ 1% ont été observées : réduction de 1% chez les patients de 10 à 17 ans (de 1,18 mmol/l à 1,16 mmol/l).

Compte tenu de l'objectif et de la méthodologie de cette étude (ouverte, faible effectif, absence d'analyse statistique), les résultats sur les paramètres lipidiques doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude 981-174, après 26 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe atorvastatine par rapport à celle du groupe placebo : $-39,6 \pm 1,1$ versus $-0,4 \pm 1,9$, $p < 0,001$.

Le taux moyen de LDL-c des patients du groupe atorvastatine était de $130,7 \pm 2,8$ mg/dl et de $228,5 \pm 8$ mg/dl dans le groupe placebo. Après 26 semaines de traitement, 60% des patients traités par atorvastatine ont atteint la cible de LDL-c établie < 130 mg/dl ; ces résultats ont été globalement maintenus après 6 mois de suivi en ouvert (43,9% des patients < 130 mg/dl).

Données de tolérance

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, douleurs abdominales, augmentations de l'alanine aminotransférase, et de la créatine phosphokinase sanguine. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée.

Selon le RCP, les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : troubles sexuels, dépression et cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4 du RCP) et diabète.

Données manquantes

Dans les HF les données disponibles reposent sur une étude de pharmacocinétique ; aucune étude clinique dont l'objectif était de déterminer l'efficacité clinique de l'atorvastatine n'est disponible pour ces patients. Aucune donnée d'efficacité chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote n'est disponible.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine pendant l'enfance afin de réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

Dans ces études, 140/226 patients (62%) avaient moins de 14 ans (45 filles et 95 garçons). Aucune donnée relative à l'impact du traitement sur la croissance et la maturation sexuelle de ces patients n'est donc disponible.

08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

L'hypercholestérolémie de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée. Seul le dépistage ciblé des enfants à risque (par exemple en surpoids) ou issus de familles à risque (antécédents d'hypercholestérolémie ou antécédents vasculaires précoces) est justifié.

L'enfant doit bénéficier de conseils hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est, en règle générale, réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Les statines sont recommandées en première intention.

Place de l'atorvastatine :

Dans les études disponibles, l'efficacité de TAHOR a été démontrée sur un critère biologique, la réduction du LDL-c. Dans ce cadre, les patients de 10 à 17 ans avec HF familiale hétérozygote ou hyperlipidémie mixte peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine (CRESTOR), la pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques) ou l'atorvastatine (TAHOR).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ Dans cette extension d'indication aux enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou hyperlipidémie mixte, l'efficacité a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible.
- ▀ Ces spécialités entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Dans cette indication, la pravastatine et la rosuvastatine constituent des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention en cas d'échec des mesures hygiéno-diététique lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAHOR est important dans l'indication « Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et hyperlipidémie mixte chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans ».

⁴ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » recommandations Afssaps 2005.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et hyperlipidémie mixte chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé** : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou hyperlipidémie mixte, TAHOR n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives disponibles (pravastatine, rosuvastatine).

09.3 Population cible

La population cible de TAHOR dans cette extension d'indication correspond aux enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Le taux de prévalence des formes hétérozygotes des hypercholestérolémies monogéniques à expression pédiatrique est estimé à 1/500⁵ dont environ 50 % sont susceptibles d'être traités soit environ 5 500 enfants et adolescents en France⁶.

La population cible de TAHOR dans l'extension d'indication dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans peut donc être estimée à environ 5 500.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Boîtes de 90 : adaptées aux conditions de prescription trimestrielles.

Boîtes de 28 : non adaptées aux conditions de prescriptions. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

⁵ Girardet JP. [Management of children with hypercholesterolemia]. Arch Pediatr. 2006;13:104-110

⁶ Population des 11-17 ans en France au 1 janvier 2010 : 5 477 559 (Source : <http://www.insee.fr>)

Annexe 1

Classification de Tanner (stades de développement pubertaire)

FILLES Développement mammaire		Pilosité pubienne	
S1	Pas de tissu glandulaire.	P1	Pas de pilosité.
S2	Tissu glandulaire palpable.	P2	Quelques poils fins le long des grandes lèvres.
S3	Augmentation de la taille des seins ; Profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P3	Poils pubiens plus pigmentés.
S4	Augmentation de la taille des seins ; Mamelon surélevé par rapport au sein.	P4	Poils plus durs, recouvrant le mont de vénus.
S5	Augmentation de la taille des seins; profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P5	Poils de type adulte, s'étendant vers les cuisses.

GARCONS Testicules		Pilosité pubienne	
T1	< 2,5 cm	P1	Pas de pilosité.
T2	Augmentation des testicules > 2,5 cm ; Amincissement du scrotum.	P2	Quelques poils sur le scrotum.
T3	3,0 à 3,5 cm ; Epaississement du pénis.	P3	Poils plus pigmentés, contournés sur le pubis.
T4	3,5 à 4 cm.	P4	Poils plus durs sur le pubis.
T5	> 4 cm ; Taille adulte du pénis.	P5	Pilosité de type adulte, s'étendant vers les cuisses et la paroi abdominale.