



Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation de fortes doses d'acétate de cyprotérone en France

Étude à partir des données du système national des données de santé (SNDS)

1^{er} décembre 2022

Anke Neumann¹, Pauline Dayani², Lise Duranteau³, Isabelle Yoldjian², Mahmoud Zureik^{1,4}, Sébastien Froelich^{5,6}, Alain Weill¹

¹ EPI-PHARE, épidémiologie des produits de santé (ANSM, CNAM), Saint-Denis, France

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France

³ Service de Gynécologie Médicale, Hôpital Bicêtre, AP-HP Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

⁵ Service de Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université de Paris, Paris, France

⁶ Président des comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST) « méningiomes et acétate de cyprotérone » et « méningiomes et progestatifs », Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France

www.epi-phare.fr

Contact: Dr Alain Weill, directeur adjoint EPI-PHARE - alain.weill@assurance-maladie.fr

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, tous salariés de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

A la date de réalisation de l'étude et dans les trois années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament commercialisant de l'acétate de cyprotérone.

Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur

Anke Neumann Orcid ID 0000-0002-6697-8023

Pauline Dayani Orcid ID 0000-0002-8653-928X

Lise Duranteau Orcid ID 0000-0001-9434-248X

Sébastien Froelich Orcid ID 0000-0001-9124-2395

Mahmoud Zureik Orcid ID 0000-0002-8393-4217

Alain Weill Orcid ID 0000-0001-8687-9092

Présentations

Les résultats principaux de cette étude ont fait l'objet de communications dans les congrès scientifiques suivants :

- 14ème colloque « Données de santé en vie réelle » organisé par le groupe de travail *Real World Data* de l'AFCROs (Association Française des *Contract Research Organization*) le 21 mars 2022 à Paris (communication affichée). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 70 (S4), S277-S278.
- 38ème congrès annuel de la Société internationale de Pharmacoépidémiologie (ICPE 2022: *Advancing Pharmacoepidemiology and Real-World Evidence for the Global Community*) du 24 au 28 août 2022 à Copenhague, Danemark (communication affichée, annexe XVII). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(Suppl. 2):189. DOI: 10.1002/pds.5518

Citation du rapport :

Anke Neumann, Pauline Dayani, Lise Duranteau, Isabelle Yoldjian, Mahmoud Zureik, Sébastien Froelich, Alain Weill. Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation de fortes doses d'acétate de cyprotérone en France - Étude à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, décembre 2022, 114 pages.

Table des matières

Table des figures	6
Résumé	9
Synthèse longue	10
Abréviations utilisées dans le rapport	14
1 Contexte	15
1.1 Le surrisque de méningiome lié l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à forte dose	15
1.2 Les mesures de réduction des risques de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone.....	16
2 Objectifs	19
3 Population et méthode	19
3.1 Source de données	19
3.2 Population	20
3.3 Volets de l'étude	21
3.3.1 <i>Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : utilisation (prévalence), initiations et arrêts de traitement</i>	21
3.3.2 <i>Les switchs : comparaison après versus avant août 2018</i>	22
3.3.3 <i>Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale</i>	23
3.3.4 <i>Evolution du nombre de méningiomes opérés</i>	23
3.4 Aspects éthiques et réglementaires.....	24
4 Résultats	25
4.1 Femmes	25
4.1.1 <i>Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement</i>	25
4.1.2 <i>Les switchs : comparaison après versus avant août 2018</i>	31
4.1.3 <i>Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale</i>	33
4.1.4 <i>Evolution du nombre de méningiomes opérés</i>	38
4.2 Hommes	42
4.2.1 <i>Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement</i>	42
4.2.2 <i>Les switchs : comparaison après versus avant août 2018</i>	46

4.2.3	<i>Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale.....</i>	48
4.2.4	<i>Evolution du nombre de méningiomes opérés</i>	52
4.3	Femmes transgenres identifiées	56
4.3.1	<i>Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement.....</i>	57
4.3.2	<i>Les switches : comparaison après versus avant août 2018.....</i>	61
4.3.3	<i>Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale.....</i>	63
4.3.4	<i>Evolution du nombre de méningiomes opérés</i>	67
5	Discussion.....	69
5.1	Principaux résultats	69
5.2	Mise en perspective avec d'autres données de la littérature scientifique	69
5.3	Forces et limites de l'étude	72
5.3.1	<i>Forces.....</i>	72
5.3.2	<i>Limites</i>	72
5.4	Perspectives futures et implications cliniques	73
6	Conclusion	74
	Références bibliographiques	75
	Annexes.....	82
	Annexe I : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes	83
	Annexe II : Point d'information de l'ANSM du 27/08/2018	85
	Annexe III : Lettre aux professionnels de santé du 20/09/2018	87
	Annexe IV : Lettre aux professionnels de santé du 08/10/2018.....	88
	Annexe V : Point d'information de l'ANSM du 03/12/2018.....	89
	Annexe VI : Lettres individuelles aux professionnels de santé du 11/06/2019	91
	Annexe VII : Lettres individuelles aux patients du 11/06/2019	94
	Annexe VIII : L'attestation annuelle d'information mise en place le 01/07/2019	96
	Annexe IX : Lettre aux professionnels de santé du 02/07/2019	97
	Annexe X : Liste de publications dans les médias presse dans le mois suivant le point d'information de l'ANSM du 27/08/2018.....	102
	Annexe XI : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose	106
	Annexe XII : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome.....	107
	Annexe XIII : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome	108

Annexe XIV : Liste des actes de radiothérapie	109
Annexe XV : Prévalence annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021.....	111
Annexe XVI : <i>Switchs</i> après <i>versus</i> avant août 2018. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.....	112
Annexe XVII : Communication affichée au 38ème congrès annuel de la Société internationale de Pharmacoépidémiologie (ICPE 2022: Advancing Pharmacoepidemiology and Real-World Evidence for the Global Community) du 24 au 28 août 2022 à Copenhague, Danemark.....	114

Table des figures

Figure 1 - Utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021	13
Figure 2 - Femmes : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021	27
Figure 3 - Femmes : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021.....	28
Figure 4 - Femmes : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021.....	29
Figure 5 - Femmes : Etude de facteurs liés à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).	30
Figure 6 - Femmes : <i>Switchs</i> . Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.....	32
Figure 7 - Femmes : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite).	35
Figure 8 - Femmes : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale au cours du temps. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite).....	36
Figure 9 - Femmes : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu).....	37
Figure 10 - Femmes : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014.....	39
Figure 11 - Femmes : Nombre des nouveaux cas de méningiome opéré et taux des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans les 12 mois précédents. Calcul en années (A) et en trimestres (B). Nombre annuel des nouveaux cas de méningiome opéré chez les exposées (C).....	40
Figure 12 - Hommes : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021	43
Figure 13 - Hommes : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021.....	44

Figure 14 - Hommes : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021	45
Figure 15 - Hommes : Etude de facteurs liés à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).	46
Figure 16 - Hommes : <i>Switchs</i> . Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.	47
Figure 17 - Hommes : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite).	49
Figure 18 - Hommes : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale au cours du temps. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite).	50
Figure 19 - Hommes : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu).	51
Figure 20 - Hommes : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014.	53
Figure 21 - Hommes : Nombre des nouveaux cas de méningiome opéré et taux des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans les 12 mois précédents. Calcul en années (A) et en trimestres (B). Nombre annuel des nouveaux cas de méningiome opéré chez les exposés (C).	54
Figure 22 - Femmes transgenres identifiées : Utilisation d'estrogène. Parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone au mois m, part des personnes avec au moins une délivrance d'estrogène entre m-3 et m+3.	56
Figure 23 - Femmes transgenres identifiées : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021	58
Figure 24 - Femmes transgenres identifiées : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021	59
Figure 25 - Femmes transgenres identifiées : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021	60
Figure 26 - Femmes transgenres identifiées : Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).	61

Figure 27 - Femmes transgenres identifiées : *Switchs*. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt. 62

Figure 28 - Femmes transgenres identifiées : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite). 64

Figure 29 - Femmes transgenres identifiées : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite). 65

Figure 30 - Femmes transgenres identifiées : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu). 66

Figure 31 - Femmes transgenres identifiées : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. 68

Résumé

Contexte : En 2018, un risque augmenté, dose-effet dépendant, de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à de fortes doses (≥ 25 mg/jour), a été quantifié et rendu public en France. Des mesures de réduction des risques ont été prises par les autorités sanitaires avec une information des professionnels de santé et patients, un rappel des indications visant à limiter l'utilisation et un dépistage des méningiomes par IRM cérébrale.

Objectif : L'objectif de cette étude était, à partir des données du système national des données de santé (SNDS), de mesurer l'impact des actions mises en œuvre pour réduire le risque de méningiomes lié à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone.

Résultats : Entre août 2018 et décembre 2021 le nombre de personnes traitées par l'acétate de cyprotérone à forte dose a diminué de 85%, avec une baisse plus marquée pour les femmes (-88%) que pour les hommes (-69%) et les femmes transgenres (-50%). En décembre 2021 7 900 personnes ont utilisé l'acétate de cyprotérone à forte dose contre 55 000 en août 2018 et 85 000 en janvier 2010. Cette baisse a résulté d'un grand nombre d'arrêts de traitement lors de la première vague d'actions de fin août à octobre 2018 (information initiale avec une couverture médiatique très importante, rappel de bon usage et instauration d'une surveillance par IRM avec relais auprès des médecins) mais aussi lors de la deuxième vague en juin et juillet 2019 avec des courriers nominatifs aux médecins et patients, et la mise en place d'une «attestation annuelle d'information» à cosigner par le médecin et patient. Ainsi près de 92% des personnes traitées en juin 2018 ne continuaient plus leur traitement en décembre 2021 avec un pic marqué d'arrêts après chacune des vagues d'actions en octobre 2018 et juillet 2019. Nous n'avons pas constaté de report massif sur un produit donné mais une dispersion vers d'autres hormones usuelles (pour les femmes 35%) et la spironolactone, diurétique à effet antiandrogène (pour les femmes 5% et pour les hommes 3%). Les instaurations de l'acétate de cyprotérone ont reculé entre juin 2018 et décembre 2021 de plus de 94 %.

Le recours aux IRM cérébrales de dépistage de méningiome est devenu fréquent, quoique non systématique, avec près de 70% des femmes utilisatrices d'acétate de cyprotérone en décembre 2021 qui ont réalisé cette imagerie et à un niveau moindre près de 50% des hommes (en août 2018, avant les actions ces taux étaient de 11% et 13%, respectivement). Pour les initiations d'acétate de cyprotérone le recours aux IRM a été inférieur, 45% pour les femmes et 32% chez les hommes.

Le nombre annuel de femmes opérées de méningiome intracrânien, au cours ou dans l'année suivant une exposition à l'acétate de cyprotérone, s'est ainsi réduit de 95 femmes opérées en 2017 à 7 en 2021, soit -93%.

Conclusion : Au total, les actions réalisées ont fortement réduit la consommation d'acétate de cyprotérone, ce qui a eu depuis pour conséquence un effondrement du nombre de nouveaux méningiomes intracrâniens opérés et attribuables à ce médicament.

Synthèse longue

Contexte : L'acétate de cyprotérone à forte dose (≥ 25 mg/jour ; comprimés à 50 ou 100 mg) est un puissant progestatif de synthèse avec une activité anti-gonadotrope et anti-androgénique marquée. En 2007 dans le *New England Journal of Medicine* un premier cas a été rapporté en Italie d'un volumineux méningiome intracrânien chez une femme transgenre utilisatrice de fortes doses d'acétate de cyprotérone [1], suivie en 2008 d'autres cas rapportés en France chez des femmes traitées aussi par l'acétate de cyprotérone (Professeur Froelich et coll.) [2]. Ce médicament a fait l'objet d'une surveillance particulière suite au signal émis en 2009 par la France au niveau européen. L'évaluation de ce signal par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency, EMA*) a conduit à faire figurer le risque de méningiome dans le résumé des caractéristiques (RCP) et dans la notice du médicament pour le princeps en 2011 et pour les génériques en 2013. En 2018 l'ANSM a créé et réuni un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « *méningiome et acétate de cyprotérone* ». Le 27 août 2018, la large diffusion de l'avis provisoire du CSST et des conclusions d'une étude de cohorte de la Cnam relevant une association forte et dose dépendante avec un risque multiplié par 20 au-delà de 60 grammes de dose cumulée a eu un impact médiatique considérable. Les autorités sanitaires françaises ont pris de nouvelles mesures de réduction du risque de méningiome lié à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. Au travers de deux lettres adressées aux professionnels de santé en septembre et octobre 2018 les prescripteurs ont été invités à réévaluer le rapport bénéfice/risque des traitements en cours et à prescrire des IRM cérébrales à l'initiation du traitement, 5 ans après, puis tous les 2 ans. En juin 2019 des courriers individuels ont été adressés par l'assurance maladie, respectivement, aux prescripteurs d'acétate de cyprotérone avec une liste de leurs patients traités et deux semaines après aux personnes traitées ayant eu des remboursements de ce médicament. Ces courriers informaient du risque, invitaient patients et médecins à rentrer en contact, rappelaient les recommandations d'utilisation et de surveillance par imagerie et détaillaient aussi la mise en place d'une «attestation annuelle d'information», à cosigner tous les ans, indispensable pour toute délivrance du produit en pharmacie à partir du 1^{er} janvier 2020.

Objectif : Mesurer à partir du SNDS l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome sur les pratiques de prescription d'acétate de cyprotérone ; mesurer les évolutions de l'utilisation, de l'initiation, des arrêts, de la réalisation d'IRM cérébrale à l'initiation et lors du suivi à visée de dépistage, report vers d'autres produits et évolution du nombre de méningiomes opérés consécutifs aux imageries réalisées.

Méthode : Pour chaque mois entre janvier 2010 et décembre 2021 et pour chacun des groupes femmes, hommes et femmes transgenres, ont été calculés le nombre mensuel d'utilisateurs d'acétate de cyprotérone (délivrance dans le mois m ou $m-1$), le nombre de personnes ayant débuté un traitement par acétate de cyprotérone et le pourcentage des patients ayant bénéficié d'au moins une IRM cérébrale durant les 5 années précédentes. Les reports (*switchs*) ont été étudiés ainsi que l'évolution du nombre de méningiomes opérés chez les patients ciblés par l'envoi du courrier individuel en juin 2019. Les deux dates clés, 27 août 2018 (diffusion de l'information, suivie d'une forte médiatisation et messages aux professionnels de septembre et octobre 2018) et juin 2019 (envoi des courriers individuels patients et professionnels de santé) ont servi de référence pour les mesures d'impact.

Résultats : Après une diminution lente et continue de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone depuis 2010 avec un taux annuel moyen de décroissance de 5,3%, une chute brutale a été observée après août 2018, avec une accélération de la baisse en juin 2019, puis un tassement après décembre 2019 (voir **Figure 1**). Environ 73 000 femmes ont utilisé l'acétate de cyprotérone en janvier 2010, 47 000 en août 2018, 9 100 en décembre 2019 et 5 500 en décembre 2021 et pour les hommes 13 000, 7 800, 3 300 et 2 500, respectivement. Ainsi la baisse a été (*référence en août 2018*) de 60% en juin 2019 et 88 % en décembre 2021. Pour les hommes, avec 7 800 utilisateurs en août 2018, la baisse a été de 24% en juin 2019 et 69% en décembre 2021.

Le nombre mensuel de femmes ayant débuté un nouveau traitement par acétate de cyprotérone a baissé de 2 200 en juin 2018 à 190 en juin 2021 (-91%), puis 130 en décembre 2021 (-94%). Pour les hommes le recul des instaurations a été également important, de 680 en juin 2018, 190 en juin 2021 (-72%), puis 160 en décembre 2021 (-77%).

Pour les femmes transgenres nous avons observé une forte augmentation de l'utilisation entre janvier 2010 et août 2018 (+70%) et notamment pour les personnes de moins de 30 ans (+132%), puis une baisse prononcée à partir d'août 2018 jusqu'en décembre 2021 (*référence août 2018* -50% en décembre 2021). Toutefois la population plus réduite et certaines difficultés de sa sélection pour notre étude pourraient relativiser ces résultats spécifiques.

Parmi les 47 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone en août 2018, 32 000 (69%) ont arrêté leur traitement dans les dix mois qui ont suivi. Au-delà des facteurs attendus ayant pu conduire à l'arrêt (fort impact médiatique, messages et courriers entre août et octobre 2018), d'autres facteurs individuels, associés à l'arrêt, ont été retrouvés comme la faible dose cumulée, l'âge plus jeune, et le fait de résider dans une commune plus favorisée.

La posologie moyenne mensuelle a été peu impactée par les actions mises en place. Ces posologies ont été très supérieures chez les hommes (2 300 mg par mois en décembre 2021) par comparaison aux femmes (950 mg).

Concernant les *switchs* il n'a pas été observé de changements importants après les arrêts de l'acétate de cyprotérone. Pour les femmes, ayant arrêté après août 2018, 34,9% se sont reportées sur une autre hormone sexuelle, notamment 8,2% par le contraceptif combiné le plus utilisé lévonorgestrel/éthinyloestradiol, 7,1% par le désogestrel, 4,5% par la progestérone, 3,9% par l'acétate de chlormadinone, 2,7% par l'acétate de nomégestrol). A titre de comparaison, au cours des deux années qui ont précédé août 2018, ces pourcentages ont été de 36,7% (6,2%, 3,4%, 3,1%, 2,7% et 1,1%), respectivement. Les reports sur la spironolactone, diurétique à effet antiandrogène, ont été de 5,3% (2,1% avant août 2018). Pour les hommes, les traitements relayés par la spironolactone ont été de 2,8% après août 2018 *versus* 1,2% avant.

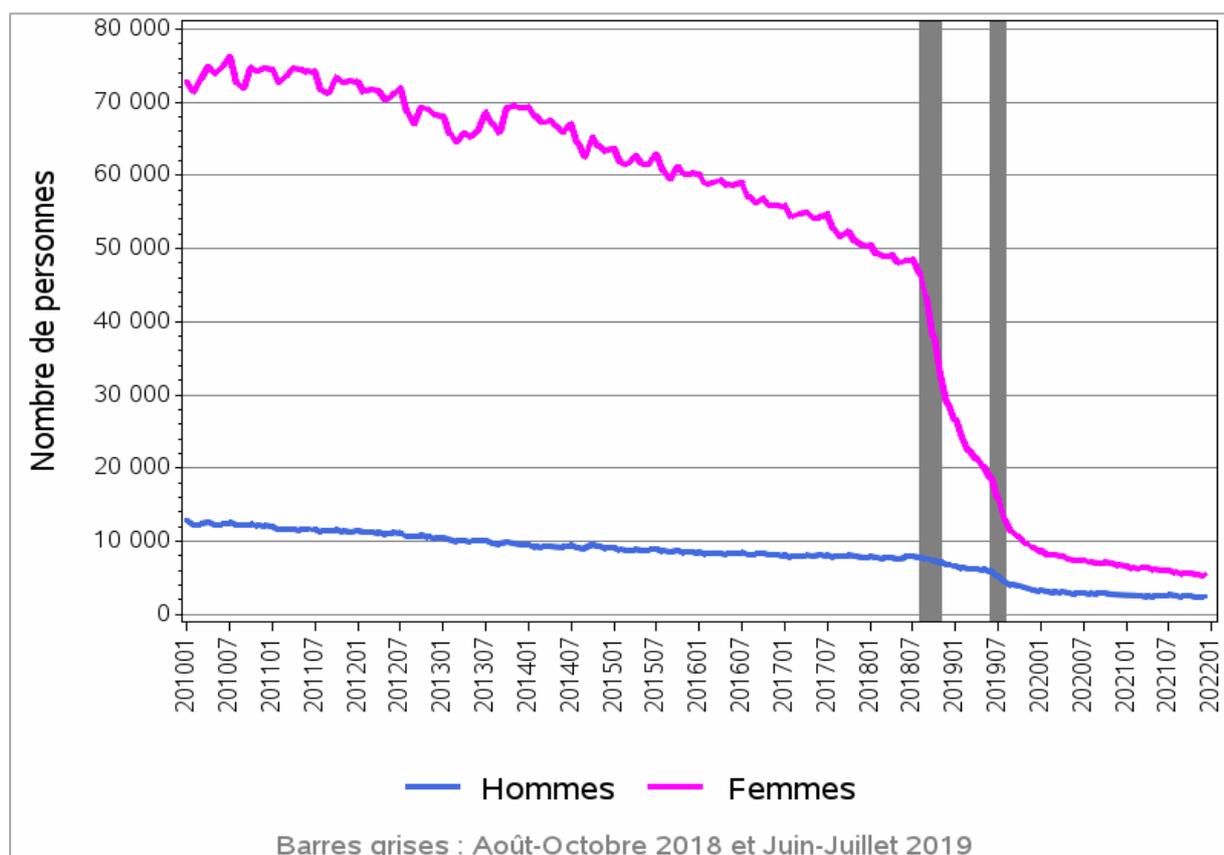
Parmi les femmes, le pourcentage des utilisatrices d'acétate de cyprotérone ayant fait une IRM cérébrale dans les 5 années précédentes a augmenté de 11% en juin 2018 à 69% en juin 2021 (de 10% à 44%, respectivement, à l'initiation). Les facteurs associés à la réalisation d'une IRM des personnes traitées ont été une dose cumulée élevée et résider dans une commune favorisée. Ce dernier facteur bien identifié pour les actions d'août/octobre 2018 n'existait cependant pas pour l'envoi des courriers individualisés de juin 2019 qui ont semblé profiter de façon plus équilibrée à toutes les catégories sociales. L'impact de l'âge sur la réalisation d'une IRM, dépendait de la poursuite ou non du traitement par l'acétate de cyprotérone : chez les femmes l'ayant poursuivi, un âge de moins de 50 ans a favorisé la réalisation d'une IRM. Parmi les hommes, les pourcentages de réalisation d'IRM ont été de 13% et 48% (11% et 32% pour les initiations), respectivement. Les taux de réalisation d'IRM étaient ainsi plus faibles chez les hommes comparé aux femmes, tout particulièrement pour ceux de plus de 60 ans.

Enfin les mesures de réduction du risque ont eu pour conséquence un effondrement du nombre de méningiomes opérés attribuables à l'acétate de cyprotérone, et ceci malgré une très forte augmentation du taux de surveillance par IRM des personnes traitées. Le nombre annuel de femmes opérées d'un (ou plusieurs) méningiome(s) intracrânien(s), au cours ou dans l'année suivant une exposition à l'acétate de cyprotérone, s'est ainsi réduit de 95 femmes opérées en 2017 à 7 en 2021, soit -93%.

Conclusions : Les actions entreprises par les autorités sanitaires françaises ont été suivies d'un effondrement rapide et durable de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. L'utilisation a, en effet, très fortement diminué après les mesures de réduction des risques mises en place entre 2018 et

2019 avec une baisse de 88% pour les femmes et de 69% pour les hommes. Cette diminution a résulté à la fois de nombreux arrêts de traitement mais aussi d'une réduction drastique des nouveaux traitements. Aucun report massif n'a été observé après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Suite aux actions, la recommandation de la réalisation d'une IRM cérébrale a été largement suivie chez les utilisateurs d'acétate de cyprotérone, et dans une moindre mesure chez les personnes débutant un traitement. L'ensemble des actions entreprises a été à même de diminuer de façon massive le nombre de méningiomes intracrâniens attribuables à l'acétate de cyprotérone et souvent localisés dans des aires anatomiques (parties antérieure et moyenne de la base du crâne) constituant un challenge neurochirurgical avec des risques de complications et séquelles non négligeables pour les personnes concernées.

Figure 1 - Utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021



Abréviations utilisées dans le rapport

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	(Classification) anatomique, thérapeutique et chimique
C2S	Complémentaire santé solidaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
Cnam	Caisse nationale de l'assurance maladie
COM	Collectivités d'outre-mer
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
DOM	Départements d'outre-mer
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (agence européenne des médicaments)
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IRM	Imagerie par résonance magnétique
mg	Milligramme
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNDS	Système National des Données de Santé

1 Contexte

1.1 Le surrisque de méningiome lié l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à forte dose

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse qui possède une puissante action anti-androgène et anti-gonadotrope. Commercialisé en France depuis 1980, il est indiqué¹ pour les hommes dans le traitement palliatif du carcinome prostatique (initiation à 100 mg/jour) et dans les paraphilies (initiation à 100 mg/jour). Pour les femmes, l'acétate de cyprotérone à 50 mg/jour est indiqué, en France, dans *les hirsutismes majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale*. En 2016, la Haute Autorité de santé a rapporté, à partir de données de consommation, que l'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg) était largement utilisé (hors AMM) comme contraceptif ou pour traiter l'acné, des dysfonctionnements ovariens, l'hyperpilosité, et l'alopecie androgénique [3,4].

L'acétate de cyprotérone existe en France aussi sous un faible dosage (2 mg) associé à 35 µg d'éthinylestradiol² dans une indication limitée depuis 2013 par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency,-EMA*), aux femmes en âge de procréer comme traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes [5]. En France ce produit, Diane 35® et génériques, était largement utilisé pour son action contraceptive. Il n'a jamais été remboursé par l'Assurance maladie. Un deuxième dosage faible (1 mg) combiné à 2 mg de valérate d'estradiol, commercialisé sous le nom de Climène®, est indiqué comme traitement hormonal substitutif de la ménopause et remboursé par l'assurance maladie. Pour simplifier la lecture de ce rapport, le terme « acétate de cyprotérone » fait par la suite référence uniquement à l'« acétate de cyprotérone à forte dose » (>=25 mg/jour ; comprimés à 50 et 100 mg).

Le méningiome représente 39% des tumeurs intracrâniennes primaires et constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans [6]. L'incidence est aux États-Unis de 9 cas pour 100 000 personnes-années avec une prédominance chez la femme (ratio 2,4 :1) et une augmentation importante de la fréquence avec l'âge[6]. La très grande majorité des méningiomes sont de grade I et correspondent à des tumeurs bénignes sur le plan histologique. Les méningiomes

¹ L'acétate de cyprotérone à 50 ou 100 mg est commercialisé en France sous le nom du médicament princeps Androcur® (laboratoire Bayer) ou de divers génériques dénommés acétate de cyprotérone ou Cyprotérone.

² L'acétate de cyprotérone à 2 mg associé à 35 µg d'éthinylestradiol est commercialisé par le laboratoire Bayer en France sous le nom de Diane 35®. Plusieurs génériques sont également commercialisés sous les noms de EVEPAR 2 mg/0,035 mg, MINERVA 35, Acétate de cyprotérone /éthinylestradiol 2 mg/0,035 mg.

bénins symptomatiques sont le plus souvent traités en fonction de leur localisation par exérèse neurochirurgicale, par radiothérapie ou radiochirurgie en première intention ou par chirurgie partielle suivie de radiothérapie/radiochirurgie en cas de progression du résidu [7] (annexe I). Le sexe féminin, l'augmentation de l'âge, l'exposition aux radiations ionisantes et la neurofibromatose de type 2 (NF2) sont les principaux facteurs de risque identifiés du méningiome [7,8]. Le lien entre méningiome et hormones sexuelles endogènes en raison de la mise en évidence de récepteurs à la progestérone dans les cellules tumorales est un fait établi, notamment avec le constat de la croissance des méningiomes pendant la grossesse [9]. Les hormones sexuelles exogènes sont un facteur de risque plus controversé qui a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Une association d'amplitude modeste entre les méningiomes et les traitements hormonaux substitutifs a été mise en évidence [10], association non retrouvée avec les contraceptifs oraux [7]. Plus récemment, en 2018, un risque très augmenté, dose-effet dépendant, de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone, a été mis en évidence en France par une étude initiée par la Cnam, avec l'expertise et l'appui du service de neurochirurgie de l'Hôpital Lariboisière (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, AP-HP) puis finalisée sous l'égide du GIS EPI-PHARE ANSM-CNAM [11,12]. Les résultats de l'étude de cohorte montrent que l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose expose à un risque de méningiome (pris en charge en neurochirurgie) multiplié par 7 par rapport au groupe de femmes très faiblement exposées qui avaient arrêté précocement le traitement. Il existe par ailleurs une forte relation entre la dose et l'effet, le risque étant multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 10 ans de traitement à 25 mg/j (lorsque le traitement est pris 20 jours par mois). Cette étude, faisait suite à de nombreux cas rapportés dans la littérature scientifique depuis 2007, aux travaux spécifiques de l'équipe de Neurochirurgie de l'Hôpital Lariboisière (AP-HP) et à deux études de cohorte de faible puissance menée en Espagne et au Royaume-Uni [13–24].

1.2 Les mesures de réduction des risques de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone a fait l'objet d'une surveillance particulière suite au signal de méningiome émis en 2009 par la France au niveau européen. L'évaluation de ce signal par l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conduit à faire figurer le risque de méningiome dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le RCP et les notices patient de l'acétate de cyprotérone (50 et 100 mg) ont été modifiés et mentionnent pour le princeps depuis 2011 et les génériques depuis 2013 que des cas de méningiome ont été rapportés lors d'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone [25]. Par ailleurs un antécédent ou l'existence de méningiome sont devenus une contre-indication à

l'utilisation de l'acétate de cyprotérone [25]. Plus récemment, en 2018 et 2019, des actions supplémentaires ont été conduites par l'ANSM, pour certaines en lien avec la Cnam (Tableau 1, annexe II-IX), En juin 2018 l'ANSM a créé et réuni un comité d'experts pluridisciplinaires indépendants (comité scientifique spécialisé temporaire, (CSST) « *méningiome et acétate de cyprotérone* »)[26,27]. Le 27 août 2018, la large diffusion de l'avis provisoire du CSST et des conclusions d'une étude de cohorte de la Cnam sur 250 000 femmes relevant une association forte et dose dépendante (risque multiplié par 20 au-delà de 60 grammes de dose cumulées) entre l'acétate de cyprotérone et le méningiome intracrânien opéré ont eu un impact médiatique considérable (annexe X). Les autorités sanitaires françaises ont pris de nouvelles mesures de réduction du risque de méningiome lié à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone.

Suite à l'avis du CSST, l'ANSM a adressé en septembre et octobre 2018 des messages aux professionnels de santé les invitant à réévaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient traité par l'acétate de cyprotérone et demandant qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM) soit réalisée en début de traitement pour tous les patients et en cas de poursuite de traitement à cinq ans puis tous les deux ans (annexe II et IV). En septembre 2018, un numéro vert a été mis à disposition des personnes concernées. Début décembre 2018, un nouveau point d'information de l'ANSM a été consacré aux modalités d'information à l'attention des utilisateurs et des prescripteurs, listant un ensemble d'actions envisagées : la création d'un formulaire d'accord de soins, l'élaboration d'un document pour les utilisateurs et l'envoi de courriers postaux, en lien avec la Cnam, adressés cette fois individuellement et nominativement aux utilisateurs et aux prescripteurs d'acétate de cyprotérone.

L'envoi de ces courriers individuels a été effectivement réalisé en juin 2019 et a ciblé l'ensemble des personnes avec un remboursement d'acétate de cyprotérone dans les 24 mois précédents. L'attestation annuelle d'information, à cosigner par le patient et le prescripteur et indispensable pour toute délivrance d'acétate de cyprotérone en pharmacie, est devenue obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2020 (à partir du 1^{er} juillet 2019 pour les initiations de traitement). Une fiche d'information à l'attention des utilisateurs de l'acétate de cyprotérone a été jointe à une nouvelle lettre aux professionnels de santé datée du 2 juillet 2019, qui par ailleurs reprend l'ensemble des nouvelles conditions de prescription et de délivrance de l'acétate de cyprotérone à 50 ou 100 mg.

Tableau 1 – Liste résumée des communications ANSM et/ou Cnam sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en 2018 et 2019

Date	Communication	Commentaire
27/08/2018	Point d'information ANSM	Contenu : compte rendu du CSST « <i>méningiome et acétate de cyprotérone</i> » et premiers résultats de l'étude Cnam (annexe II)
20/09/2018	Lettre aux professionnels de santé	Contenu : information sur le risque et demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient (annexe III)
08/10/2018	Lettre aux professionnels de santé (et recommandations sur site ANSM)	Contenu : mesures de suivi par IRM cérébrale (annexe IV)
03/12/2018	Point d'information ANSM	Contenu : mesures d'information décidées (attestation annuelle d'information, envoi de courrier individuel aux patients et aux prescripteurs) (annexe V)
11/06/2019	Lettre individuelle cosignée ANSM/Cnam aux professionnels de santé	(annexe VI)
01/07/2019	Lettre individuelle cosignée ANSM/Cnam aux patients remboursés d'acétate de cyprotérone	(annexe VII)
12/06/2019	Rapport Cnam – Synthèse longue	Mise en ligne sur le site de l'ANSM : Synthèse longue <i>Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme</i>
12/06/2019	Point d'information ANSM	Contenu : information sur les nouvelles Conditions de prescription et délivrance, et l'envoi des courriers individuels
01/07/2019	Mise en place de l'attestation annuelle d'information	Obligatoire à partir du 01/07/2019 pour toute initiation de traitement et à partir de 01/01/2020 pour les patients en cours de traitement (annexe VIII)
02/07/2019	Lettre aux professionnels de santé	Contenu : nouvelles conditions de prescriptions et délivrance, y compris fiche d'information pour les patients (annexe IX)
09/07/2019	Rapport Cnam	Mise en ligne sur les sites de la Cnam et de l'ANSM du rapport <i>Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme</i>

2 Objectifs

L'objectif général de cette étude concernant l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome était d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome, qui ont été mises en place en France en 2018 et 2019. De façon plus spécifique, il s'agissait de

- Décrire, sur la période 2010 à 2021, l'évolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en termes de prévalence (utilisation à un moment donné), d'initiations et d'arrêts ;
- Analyser les reports de traitement (*switchs*) vers d'autres médicaments à l'occasion d'un arrêt de traitement ;
- Décrire l'évolution du dépistage de méningiome par une IRM cérébrale chez les utilisateurs d'acétate de cyprotérone ;
- Mesurer l'évolution du nombre de méningiomes opérés chez les patients ciblés par l'envoi du courrier individuel en juin 2019, courrier recommandant une IRM.

Deux dates étaient considérées comme clés en termes d'actions : le 27 août 2018 (premier point d'information de l'ANSM informant des résultats principaux de l'étude Cnam) et juin 2019 (envoi des courriers individuels aux prescripteurs et aux patients, mise en place de l'attestation annuelle d'information au 1^{er} juillet). Ainsi à titre d'exemple, l'analyse des *switchs* a consisté en une comparaison de la répartition des *switchs* de la période d'après août 2018 avec celle d'avant et avait pour objectif de détecter d'éventuels reports massifs de l'acétate de cyprotérone vers d'autres médicaments dans les suites des actions réalisées.

3 Population et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive à partir des données issues du système national des données de santé (SNDS).

3.1 Source de données

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre toute la population, c'est-à-dire 67 millions d'habitants. Le système d'information appelé système national des données de santé (SNDS) contient depuis 2006 des données exhaustives, individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé (actes

médicaux, médicaments, actes de biologie...). Cette information est chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, notamment les diagnostics, motivant l'hospitalisation ou nécessitant des soins lors du séjour, codés selon la 10ème version de la Classification internationale des maladies (CIM-10) et les procédures médicales principales dites classantes (codes CCAM, Classification commune des actes médicaux) [28–30].

Le SNDS contient également des données sociodémographiques (à l'échelle individuelle Complémentaire Santé Solidaire gratuite, C2S, – anciennement CMUc ; à un niveau écologique indice de défavorisation sociale de la commune (ou arrondissement) de résidence³ [31]), les informations sur une éventuelle prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD) et, le cas échéant, la date du décès. Une des limites du SNDS est qu'il ne fournit aucune information sur les médicaments non remboursés par l'assurance maladie - médicaments en vente libre et médicaments offrant un bénéfice médical insuffisant, tels que les contraceptifs oraux combinés de troisième génération (progestatif désogestrel, gestodène, norgestimate) depuis 2013, ceux associés à d'autres progestatifs (drospirénone, chlormadinone, diénogest, nomégestrol...) et l'acétate de cyprotérone à faible dose (2 mg) associé à 35 µg d'éthinylestradiol (non indiqué dans la contraception orale isolée).

Le SNDS est largement utilisé en France dans les études en vie réelle notamment sur l'usage [32–36], la sécurité [37–43] et l'efficacité des médicaments [44–48] et dispositifs médicaux [49–52].

3.2 Population

Cette étude a inclus toutes les personnes appartenant aux différents régimes d'assurance maladie intégrant le SNDS et ayant eu au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone entre 2010 et 2021 enregistrée dans le SNDS (délivrances en ville ; voir les codes CIP médicaments en annexe XI).

L'ensemble des analyses ont été réalisées par sous-population, d'abord en distinguant les femmes et les hommes selon le référentiel patients du SNDS basé lui-même sur les données d'état civil, puis en essayant de cibler les femmes transgenres à l'aide du critère suivant : personne de sexe masculin à la naissance selon le référentiel patients du SNDS, âgée de moins de 60 ans, sans cancer de la prostate identifié dans le SNDS (sur une durée de 5 ans, absence de codes diagnostic CIM-10 commençant par C61 [tumeur maligne de la prostate] et du code D07.5 [carcinome in situ de la prostate] dans les données du PMSI et absence de codes diagnostic commençant par C61 ou D07 dans les données ALD).

³ arrondissement de la commune pour les villes de Paris, Lyon et Marseille

3.3 Volets de l'étude

3.3.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : utilisation (prévalence), initiations et arrêts de traitement

Les indicateurs suivants ont été considérés :

- Prévalence :
 - Mensuelle : Nombre de personnes avec au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone dans le mois calendaire considéré ou le mois précédent,
 - Annuelle : Nombre de personnes avec au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone dans l'année considérée ;
- Initiations : Nombre de personnes avec une délivrance d'acétate de cyprotérone dans le mois calendaire considéré, non précédée d'une autre délivrance dans les 365 jours⁴ ;
- Arrêts : Pour le mois m, le nombre de personnes avec une délivrance d'acétate de cyprotérone dans le mois calendaire m-1, non suivie d'une autre délivrance dans les 90 jours ; l'arrêt est daté du mois m soit 30 jours après la date de la dernière délivrance avant arrêt.

Tous les indicateurs ont été également stratifiés selon l'âge avec les classes d'âge suivantes :

- Femmes : 0-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50 ans et plus ;
- Hommes : 0-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans, 60 ans et plus.

L'âge a été calculé à la fin du mois ou de l'année considérée, en fonction de l'indicateur. L'identification des femmes transgenres a été réalisée pour chaque année calendaire.

En complément de la prévalence mensuelle, une quantité moyenne d'acétate de cyprotérone délivrée par mois et patient et exprimée en mg a été calculée.

Une étude des facteurs liés à l'arrêt de traitement a été réalisée, incluant les variables suivantes :

- Age du patient ;

⁴ Pour éviter de retenir des fausses initiations dues à un défaut de traçabilité des personnes dans les bases, restriction aux personnes ayant eu au moins une prestation remboursée quelconque sur l'ensemble des années a-4 à a-2.

- Indice de défavorisation de la commune⁵ de résidence [31], mesuré en quintiles, du niveau le plus favorisé (« 1 ») au niveau le plus défavorisé (« 5 »), et en intégrant les modalités « Indice inconnu : DOM/COM/étranger » et « Indice inconnu : Autre raison » ;
- CMUc/C2S gratuit ;
- Dose cumulée d'acétate de cyprotérone délivrée (en g) dans les 8 années précédentes : < 3, [3-6 [, [6-12[, [12-36[, [36-60 g[, ≥60 ; « 60 g » correspond par exemple à 5 ans de traitement à 50 mg/jour 20 jours par mois.

et basée sur des modèles de régression de Poisson avec estimation robuste de la variance [53]. Concrètement, deux modèles ont été construits, en fonction des dates clés de l'étude : un premier modèle pour prédire les arrêts de la période d'août 2018 à mai 2019 et un deuxième pour les arrêts de la période de juin 2019 à mars 2020. L'ensemble des risques relatifs estimés a été visualisé à l'aide d'un graphique en forêt (*forest plot*). Les intervalles de confiance ont été calculés avec un niveau de confiance de 95% (IC95%).

3.3.2 Les *switchs* : comparaison après *versus* avant août 2018

Les médicaments inclus dans l'analyse des *switchs* (remplacement de l'acétate de cyprotérone par un autre traitement) étaient les suivants :

- Codes ATC commençant par :
 - G03 – Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
 - G02B - Contraceptifs à usage topique ou
 - G04 – Médicaments urologiques ;
- Codes ATC commençant par C03 - Diurétiques (dont spironolactone, un médicament avec effet anti-androgène) ;
- Code ATC D10BA01 - Isotrétinoïne (traitement anti-acnéique pour usage systémique).

Nous avons recherché pour chaque arrêt de l'acétate de cyprotérone les traitements médicamenteux qui débutaient dans les 30 jours précédents et jusqu'à 365 jours après la dernière délivrance avant l'arrêt. Ces traitements de relais ont été définis en termes de code ATC à plusieurs niveaux (résultats présentés) et en termes de code CIP (résultats non inclus dans le rapport). La répartition des traitements de report a été calculée d'une part pour l'ensemble des arrêts dans les deux ans précédant août 2018, et d'autre part pour les arrêts dans les deux ans suivant août 2018.

⁵ Cet indicateur, est basé, à l'échelle de la commune de résidence de la personne (arrondissement pour Paris, Lyon et Marseille), sur le revenu médian des ménages rapporté aux unités de consommation, le pourcentage de diplômés du secondaire dans la population âgée de 15 ans et plus, le pourcentage de travailleurs ouvriers dans la population active et le taux de chômage dans la population active. Il s'agit d'un indicateur écologique comprenant aussi de fait une dimension d'accès au système de soins

3.3.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale

L'évolution de la prise en charge par IRM cérébrale a été appréhendée de deux manières distinctes :

- 1) Dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019 (approchée dans ce rapport par l'ensemble des personnes avec au moins une délivrance de l'acétate de cyprotérone dans les 24 mois entre mai 2017 et avril 2019) : calcul du taux cumulé des personnes ayant eu une IRM cérébrale depuis juillet 2014⁶
 - D'une part parmi l'ensemble des personnes ciblées par l'envoi des courriers,
 - D'autre part parmi les personnes ciblées et ayant continué le traitement par acétate de cyprotérone après juin 2019 (au moins une délivrance entre avril et juin 2020) ;
- 2) Pour mieux décrire les changements de prise en charge au cours du temps : calcul de la part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 années précédentes
 - D'une part parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans le mois calendaire considéré et
 - D'autre part parmi les personnes initiant le traitement dans le mois calendaire considéré (avec une recherche des IRM cérébrales également dans les deux mois calendaires après l'initiation).

Les résultats des IRM (nombre de méningiomes, taille etc.) ne sont pas disponibles dans le SNDS, mais seulement la connaissance de l'acte d'IRM cérébrale par son remboursement (codes CCAM ACQJ002- Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste et ACQN001 - Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, sans injection intraveineuse de produit de contraste).

Une étude des facteurs associés à la réalisation d'une IRM cérébrale a été réalisée, incluant les variables listées dans 3.3.1. Quatre modèles ont été construits, en fonction des dates clés de l'étude et de la poursuite ou non du traitement par acétate de cyprotérone par les patients (pour chaque date clé, parmi les personnes ayant eu au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone dans les 24 mois précédent).

Afin de faciliter les comparaisons, l'ensemble des risques relatifs estimés a été visualisé à l'aide d'un graphique en forêt (*forest plot*).

3.3.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

Chez les patientes ciblées par l'envoi du courrier individuel en juin 2019

⁶ Cela correspond en juin 2019 à une historique de 5 ans, soit l'intervalle maximal entre deux IRM cérébrales selon la situation et en cas de poursuite du traitement par l'acétate de cyprotérone (pour rappel, une IRM cérébrale est recommandée à l'initiation de l'acétate de cyprotérone, 5 ans après, puis tous les 2 ans).

Pour la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019, le taux cumulé de méningiome opéré depuis juillet 2014 a été calculé (=5 ans d'historique). Un méningiome opéré a été identifié par l'association d'une hospitalisation pour un méningiome, codé en diagnostic principal ou relié avec un code diagnostic CIM-10 commençant par D32 (tumeur bénigne des méninges), avec au moins un acte pour chirurgie d'exérèse d'une tumeur (annexe XII) ou un acte parmi une liste de codes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie des méningiomes [chirurgie de décompression du nerf optique par exemple] (annexe XIII) ou un acte de radiochirurgie stéréotaxique ou un acte de radiothérapie fractionnée (annexe XIV) au cours de cette même hospitalisation.

Pour comparaison, le taux cumulé de méningiome hospitalisé, sans critère sur les actes, a été également calculé.

Dans la population générale

Pour la population générale France entière, le nombre de nouveaux cas de méningiome opéré et le taux des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans les 12 mois précédents ont été calculés. Pour déterminer le caractère incident ou non des cas, l'ensemble de l'historique des données SNDS à partir de 2006 a été utilisé. Ces calculs ont été effectués d'une part en années et d'autre part en trimestres, en couvrant la période de 2011 à 2021.

3.4 Aspects éthiques et réglementaires

Le système national des données de santé (SNDS) est un ensemble de bases de données strictement anonymes, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI).

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles Art. R. 1461-13 et 14. Chaque organisme de tutelle du Groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE ANSM-Cnam, l'ANSM et la Cnam, bénéficie d'autorisations permanentes qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Toutes les requêtes et analyses ont été réalisées par des personnes habilitées en profil 30 ou 108. Ce travail a été déclaré avant sa mise en œuvre sur le registre des études du GIS EPI-PHARE ANSM-Cnam nécessitant l'utilisation du SNDS (référence registre de déclaration de l'étude T-2021-09-303).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 7.15.

4 Résultats

Entre août 2018 et décembre 2021, le nombre de personnes exposées à l'acétate de cyprotérone a diminué de 85%. Cette baisse a été plus marquée pour les femmes (88%) que pour les hommes (69%) ou les femmes transgenres (50%). On a dénombré 7 900 utilisateurs d'acétate de cyprotérone à forte dose (≥ 25 mg/jour) en décembre 2021 contre 55 000 en août 2018 et 85 000 en janvier 2010.

4.1 Femmes

4.1.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement

Prévalence

Après une décroissance lente et continue de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à forte dose depuis 2010 (taux annuel moyen de décroissance de 5,2%), une diminution brutale a été observée après août 2018, avec une accélération de la baisse en juin 2019, puis un tassement à partir de décembre 2019 (Figure 2). Alors qu'en janvier 2010, un total de 72 818 femmes a été exposé à l'acétate de cyprotérone, l'effectif a été de 46 723 en août 2018, 9 108 en décembre 2019 pour atteindre 5 475 en décembre 2021. Ainsi la baisse a été (*référence en août 2018*) de 60% en juin 2019 et 88 % en décembre 2021. Sur l'ensemble de l'année 2021, 9 581 femmes ont eu une ou plusieurs délivrances d'acétate de cyprotérone à forte dose (annexe XV).

La baisse de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone a été plus importante pour les femmes les plus jeunes. Entre août 2018 et décembre 2021, la baisse a été de 92%, 89%, 87% et 81% pour les femmes de moins de 30 ans, 30 à 39 ans, 40 à 49 ans et 50 ans et plus, respectivement. En août 2018, il y a eu trois fois plus d'utilisatrices d'acétate de cyprotérone de moins de 30 ans que d'utilisatrices de 50 ans et plus (18 959 *versus* 6 113). En décembre 2021, les effectifs ont été beaucoup plus proches entre les deux groupes (1 566 *versus* 1 158).

Initiations et arrêts de traitement

A partir de 2018, cette baisse de la prévalence de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez les femmes correspond à deux pics du nombre d'arrêts, autour de septembre/octobre 2018 et juillet 2019 respectivement, et surtout à deux baisses du nombre d'initiations (Figure 3). En décembre

2021, seulement 127 femmes ont débuté un traitement par acétate de cyprotérone alors qu'en décembre 2010 et 2017, elles ont été 3 776 et 2 015, respectivement. Ainsi la baisse de l'initiation a été (*référence en juin 2018*) de 91% en juin 2019 et 94 % en décembre 2021. Parmi les 127 femmes qui ont débuté un traitement en décembre 2021, 51% avaient moins de 30 ans, 20% entre 30 et 39 ans, 12% entre 40 et 49 ans et 17% avaient 50 ans ou plus.

Un total de 630 femmes ont arrêté le traitement au cours du mois de décembre 2021, correspondant à 11,5% de l'ensemble des 5 475 femmes exposées à cette date. Lors des pics d'arrêts, elles ont été 8 479 (octobre 2018 ; 22,3% des femmes exposées) et 4 112 (juillet 2019 ; 25,7%).

Figure 2 - Femmes : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021

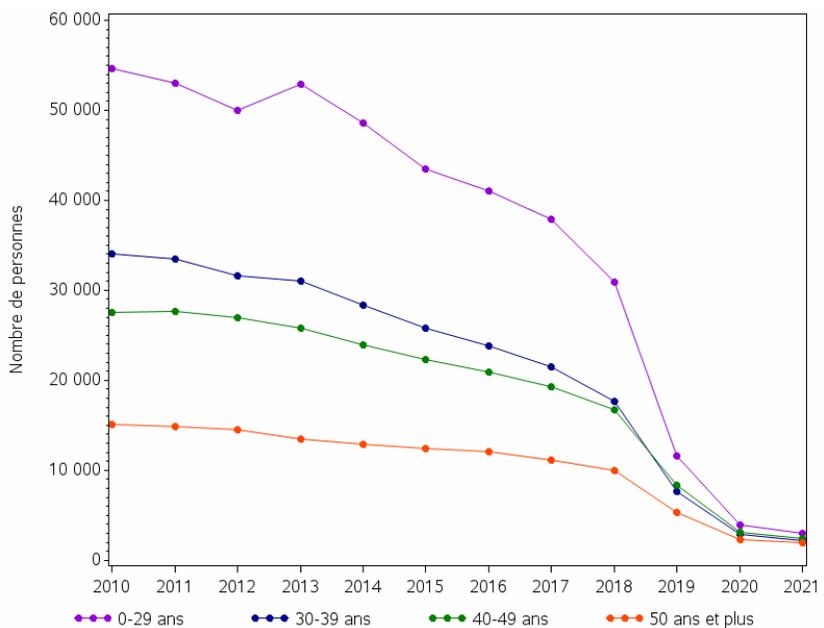
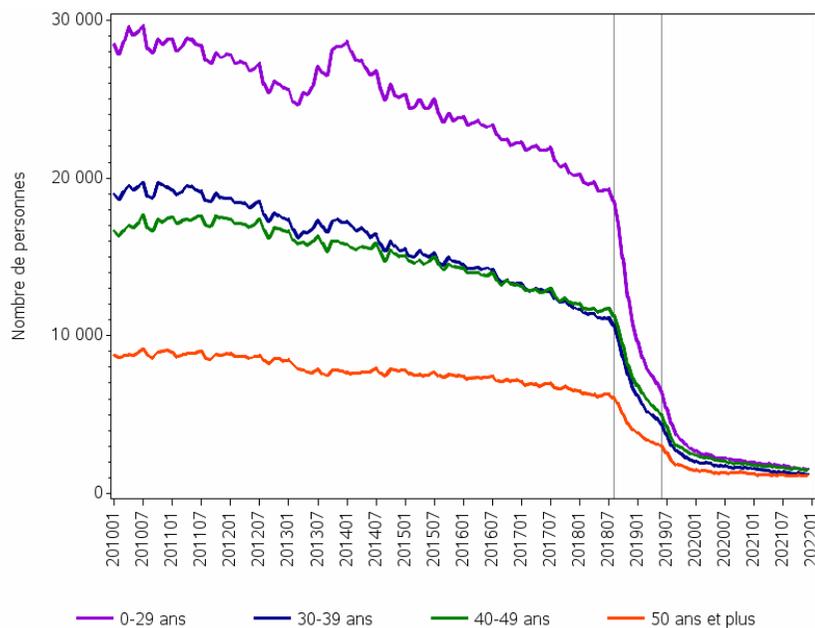
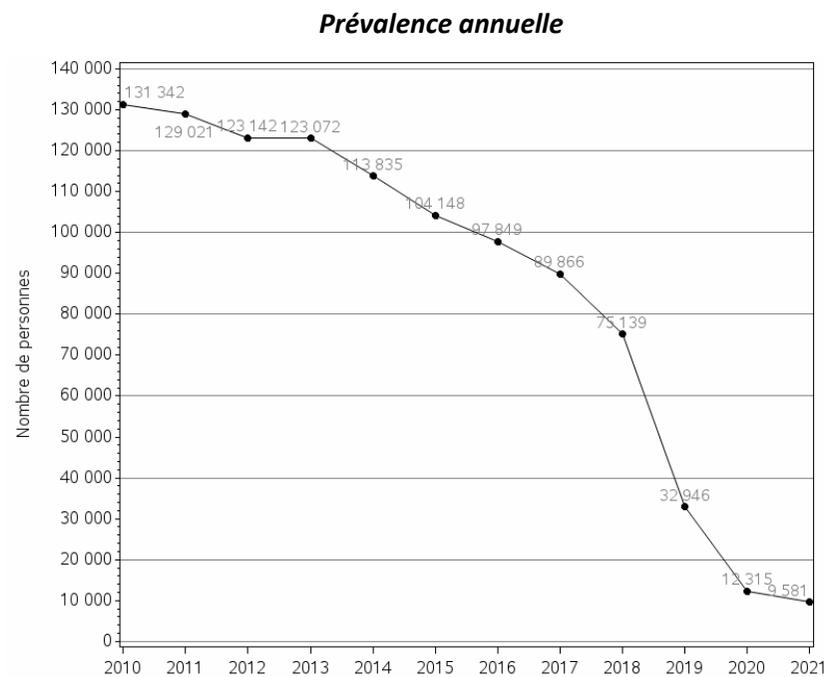
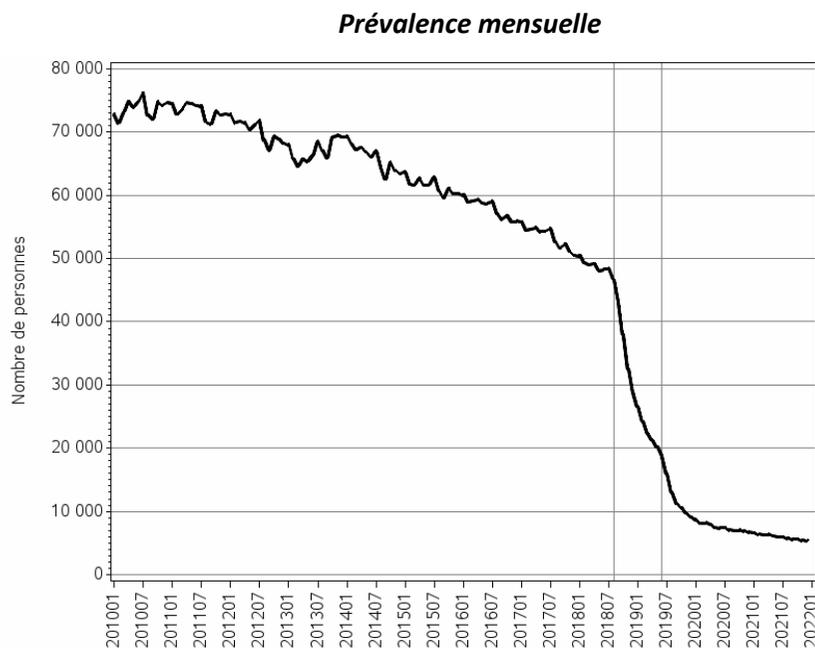
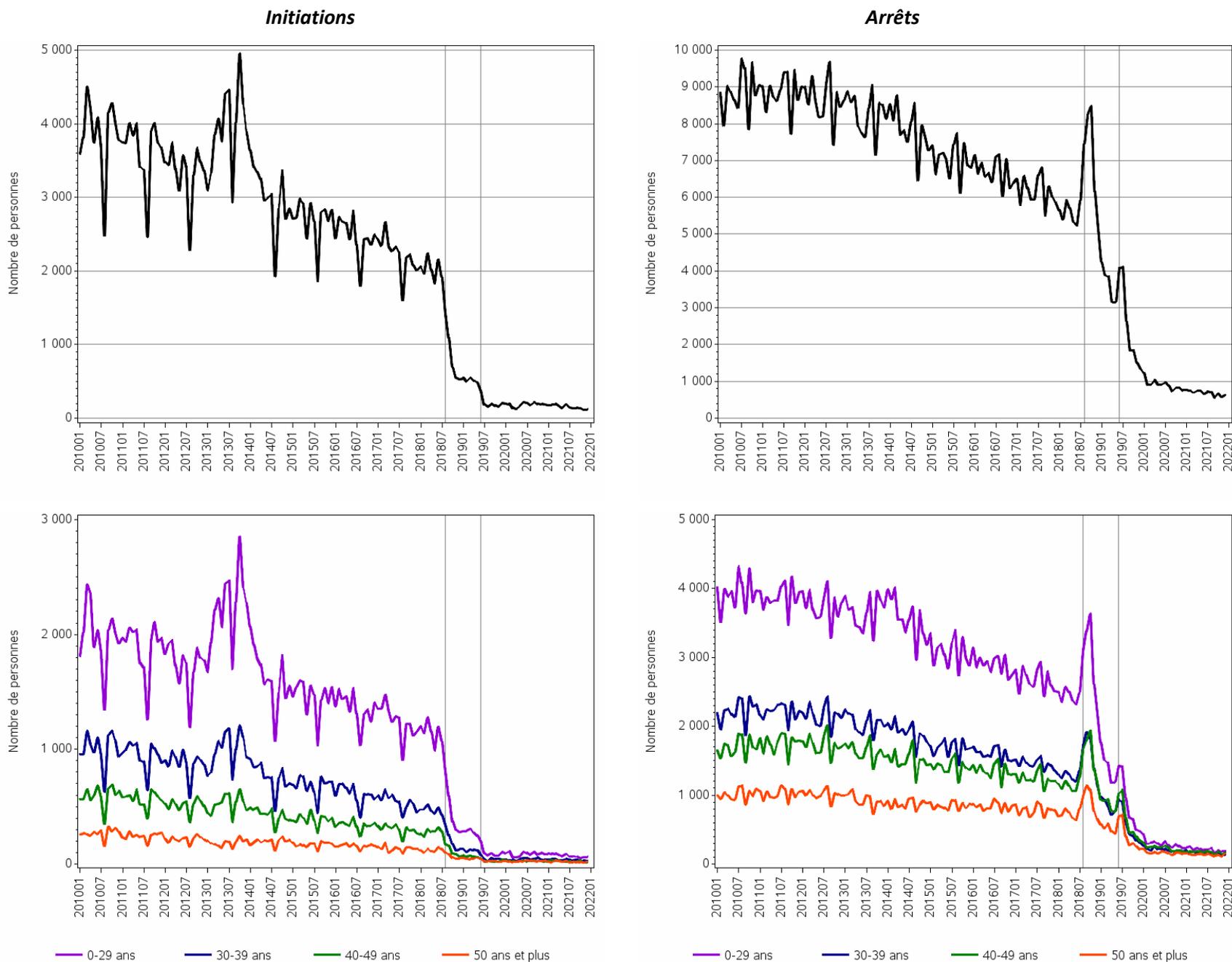


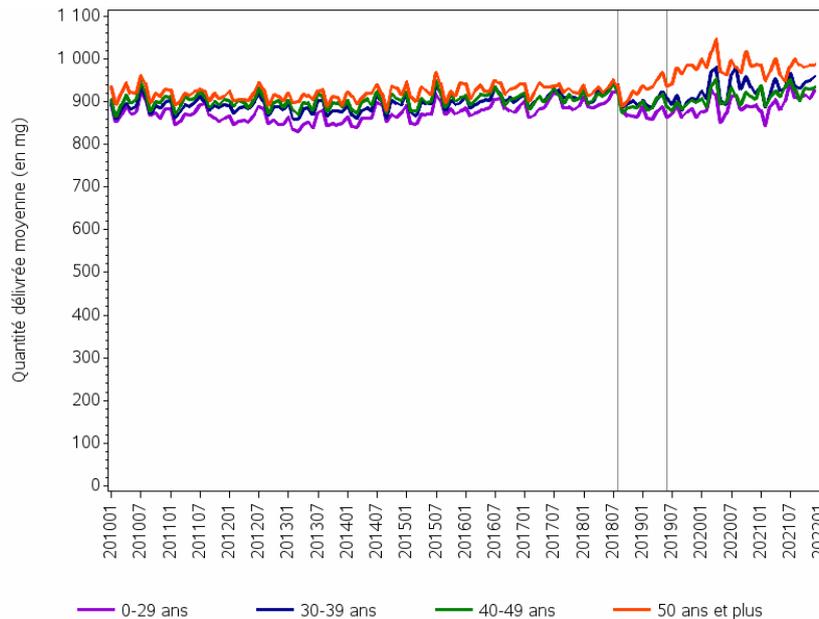
Figure 3 - Femmes : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021



Quantité délivrée par personne

La quantité moyenne mensuelle d'acétate de cyprotérone délivrée par mois pour les utilisatrices est restée relativement stable entre 2010 et 2021, de l'ordre de 900 mg, et ne variait que très peu en fonction de l'âge (Figure 4).

Figure 4 - Femmes : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021



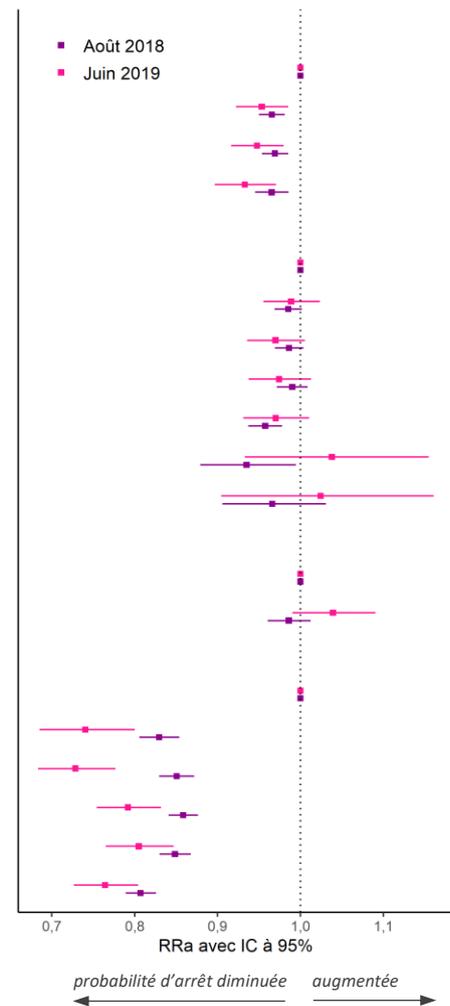
Facteurs liés à l'arrêt de traitement

Parmi les 46 723 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone en août 2018, 32 379 (69,3%) ont arrêté le traitement dans les dix mois suivants. Pour les 18 817 femmes exposées en juin 2019, le taux d'arrêt a été de 57,8%. Pour chacun de ces deux groupes de patientes, les femmes exposées en août 2018 et les femmes exposées en juin 2019, la Figure 5 montre l'impact des variables étudiées sur la probabilité d'arrêter dans les dix mois. Le facteur le plus important a été la dose cumulée de l'acétate de cyprotérone délivrée dans les huit années précédentes : comparé à moins de 3 g, avoir reçu 60 g ou plus, a diminué la probabilité d'arrêter le traitement de 19% (risque relatif de 0,81 ; IC95% 0,79-0,83) et de 24% (0,76 ; 0,73-0,80) pour les dix mois après août 2018 et juin 2019, respectivement. Pour les autres intervalles de doses cumulées (hors moins de 3 g), l'impact a été similaire. L'âge de la patiente a eu également un impact, mais de faible ampleur : comparé à moins de 30 ans, un âge de 30 à 39 ans a diminué la probabilité d'arrêter de 3% (0,97 ; 0,95-0,98) et de 5% (0,95 ; 0,92-0,99) pour les dix mois après août 2018 et juin 2019, respectivement. Le statut CMUc/C2S gratuit n'a pas eu d'impact significatif sur l'arrêt du traitement. L'indice de défavorisation

a eu un impact seulement pour les 10 mois après août 2018, avec des faibles amplitudes (comparé au quintile le plus favorisé, une réduction de la probabilité d'arrêter de 4% pour le quintile le plus défavorisé et de 6% pour DOM/COM/étranger).

Figure 5 - Femmes : Etude de facteurs liés à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).

	Août 2018			Juin 2019		
	n	% arrêts	RRa	n	% arrêts	RRa
Age						
<= 29 ans	18 595	71,6%	1,00	6 439	60,4%	1,00
30-39 ans	10 720	68,1%	0,97	4 375	57,2%	0,95
40-49 ans	11 295	67,8%	0,97	4 971	56,4%	0,95
>= 50 ans	6 113	67,1%	0,97	3 032	55,5%	0,93
Défavorisation (quintile)						
1 (favorisé +++)	14 618	70,2%	1,00	5 503	58,6%	1,00
2	10 170	69,2%	0,99	3 971	58,1%	0,99
3	8 714	69,2%	0,99	3 621	57,0%	0,97
4	6 911	69,4%	0,99	2 867	57,0%	0,97
5 (défavorisé +++)	5 366	67,3%	0,96	2 475	57,2%	0,97
inconnu : DOM/COM/étranger	516	66,5%	0,94	218	61,9%	1,04
inconnu : autre	428	68,5%	0,97	162	61,1%	1,02
CMUC/C2S gratuite						
non	44 054	69,3%	1,00	17 637	57,6%	1,00
oui	2 669	68,9%	0,99	1 180	60,5%	1,04
Dose cumulée sur 8 ans						
< 3g	2 877	82,0%	1,00	695	74,8%	1,00
>= 3g à < 6g	3 262	68,1%	0,83	743	55,5%	0,74
>= 6g à < 12g	5 074	69,8%	0,85	1 456	54,3%	0,73
>= 12g à < 36g	13 734	70,3%	0,86	5 607	58,7%	0,79
>= 36g à < 60g	10 102	69,1%	0,85	4 446	58,9%	0,80
>= 60g	11 674	65,3%	0,81	5 870	55,4%	0,76



RRa : risque relatif ajusté, IC : intervalle de confiance

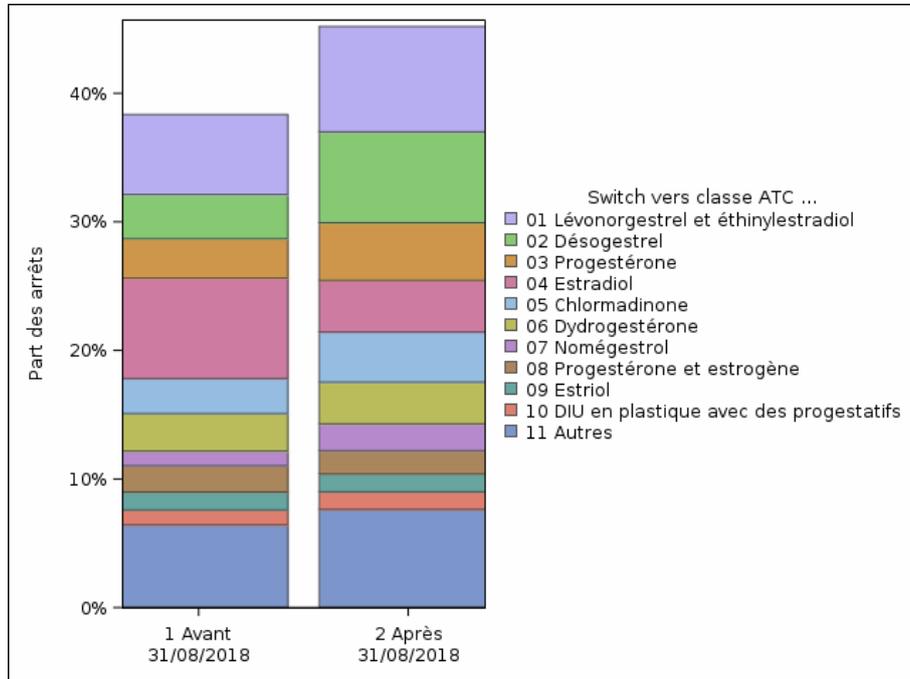
4.1.2 Les *switchs* : comparaison après *versus* avant août 2018

Chez les femmes, parmi les 71 443 arrêts de traitement d'acétate de cyprotérone dans les deux ans suivant août 2018⁷, nous avons retrouvé un report sur une autre hormone sexuelle pour 24 903 (34,9%), sur un diurétique [dont spironolactone] 4 210 (5,9%) et sur l'isotrétinoïne 1 076 (1,5%) (annexe XVI). La Figure 6 détaille les classes ATC de report. Il faut noter qu'un arrêt donné peut être associé à plusieurs *switchs*, vers des classes ATC différentes, donnant ainsi lieu à des doubles comptes. Pour les deux années suivant août 2018, les classes ATC de relais les plus importantes ont été G03AA07 Lévonorgestrel et éthinylestradiol (contraceptif combiné ; 8,2% des arrêts), les progestatifs G03AC09 Désogestrel (7,1%), G03AC09 Progestérone (4,5%) et l'estrogène G03CA03 Estradiol (4,0%) ainsi que C03DA01 Spironolactone (5,3%) [diurétique caractérisé par ses propriétés anti-androgènes]. Pour les deux ans précédant août 2018, les taux respectifs ont été 6,2%, 3,4%, 3,1% et 7,8% ainsi que 2,1% et, au total, 29,4% des arrêts ont été relayés par une autre hormone sexuelle, 2,7% par un diurétique et 1,3% par isotrétinoïne.

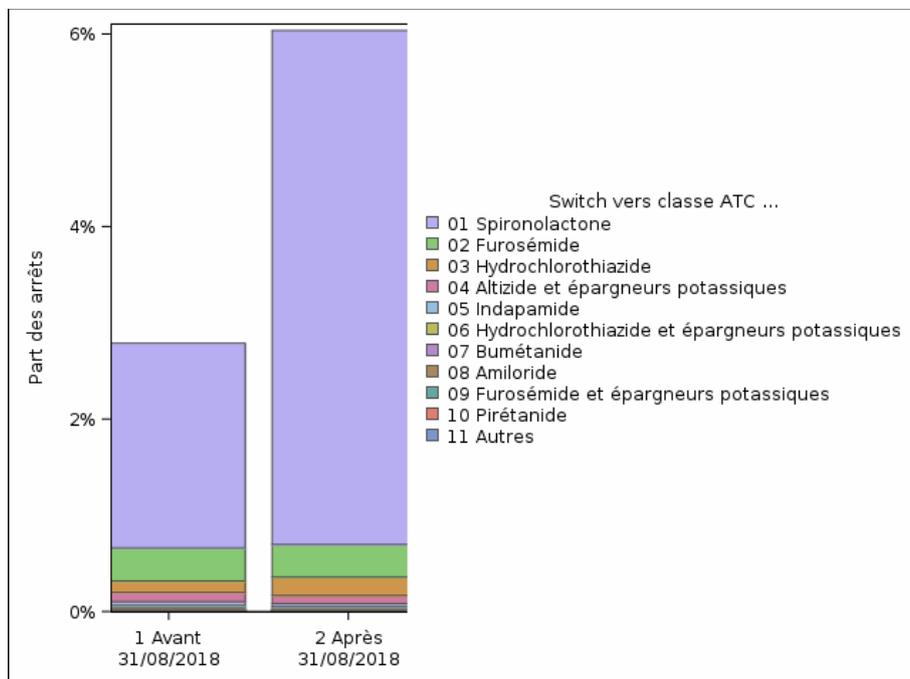
⁷ Ces 71 443 arrêts du traitement concernaient 54 439 femmes (plusieurs arrêts par personnes sont théoriquement possibles sur la période de deux ans).

Figure 6 - Femmes : Switchs. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.

Vers codes ATC commençant par G03 (Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale), G02B (Contraceptifs à usage topique) ou G04 (Médicaments urologiques)



Vers codes ATC commençant par C03 (Diurétiques)



4.1.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale

Taux de réalisation d'une IRM cérébrale

Parmi l'ensemble des femmes ciblées par l'envoi du courrier ANSM/Cnam en juin 2019 (98 870 femmes), 32 251 (32,6%) ont eu une IRM cérébrale après août 2018 alors qu'elles n'en avaient pas encore bénéficié dans les 5 années précédentes (Figure 7). Parmi ces 32 251 femmes, 20 080 (62,3%) ont eu leur IRM cérébrale après juin 2019. Au total, le taux cumulé des femmes ayant eu au moins une IRM cérébrale depuis juillet 2014 ont été de 42,7% jusqu'à la fin de période d'observation, en décembre 2021 (Figure 7). Parmi les femmes qui prenaient toujours de l'acétate de cyprotérone un an après juin 2019 (7 648 femmes), le taux ont été de 74,8% et ont atteint 77,1% et 77,0% chez les femmes de 30 à 39 ans et de 40 à 49 ans, respectivement (68,4% chez les femmes de 50 ans et plus).

Calculé sur les seules femmes exposées à l'acétate de cyprotérone dans le mois considéré, la part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 années précédant le mois considéré a augmenté fortement aussi après août 2018 pour atteindre 69,7% en décembre 2021 (pour 5 475 femmes exposées) (Figure 8). De nouveau, le taux le plus faible a été observé pour les femmes de 50 ans et plus (65,2%). Chez les femmes débutant un traitement par acétate de cyprotérone un mois considéré, la part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant (avec une recherche des IRM cérébrales étendue jusqu'au deuxième mois calendaire après l'initiation) a varié en 2021 entre 40% et 50% environ, avec un taux moyen de 44,7%, et dans un contexte de nombre d'initiations de traitement très faible à partir de juillet 2019 (127 femmes en décembre 2021).

Facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale

La Figure 9 résume les résultats de l'étude des facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale chez les femmes. Les facteurs les plus prédictifs ont été observés chez les patientes ayant arrêté le traitement après un an (courbes violettes) : comparé à une dose cumulée d'acétate de cyprotérone < 3 g dans les huit années précédentes, une dose cumulée ≥ 60 g a multiplié la probabilité d'avoir une IRM cérébrale d'un facteur 6 (risque relatif de 5,6 ; IC95% 5,3-6,0) dans l'analyse portant sur juin 2019 (courbe claire) et de 4,5 (4,4 ; 4,2-4,8) dans l'analyse portant sur août 2018 (courbe foncée). L'impact avait augmenté continuellement avec la dose cumulée dans les deux analyses, avec un impact globalement plus fort dans l'analyse autour d'août 2018 comparé à l'analyse autour de juin 2019. L'âge a également eu un impact avec un risque relatif de 1,27 et 1,33 pour les femmes de 40 à 49 ans, respectivement, comparé aux femmes de moins de 30 ans. La défavorisation a diminué la

probabilité d'une IRM cérébrale, mais dans la seule analyse portant sur août 2018 (risque relatif pour un indice de défavorisation 5 comparé à 1 de 0,92 (0,82-0,97)).

Chez les patientes ayant poursuivi le traitement après un an (courbes bleues), les risques relatifs estimés ont été beaucoup plus faibles. L'ampleur de l'impact de la dose cumulée s'est inversée entre les deux analyses comparé aux patientes ayant arrêté : l'impact a été plus fort dans l'analyse portant sur août 2018 (risque relatif d'une dose cumulée ≥ 60 g de 2,00 ; 1,53-2,62) comparé à l'analyse portant sur juin 2019 1,15 ; 0,94-1,41). Pour rappel : la Figure 7 illustre le fait que le taux d'IRM cérébrale a été globalement plus élevé chez les patientes ayant poursuivi le traitement après un an comparé à celles l'ayant arrêté.

Figure 7 - Femmes : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite).

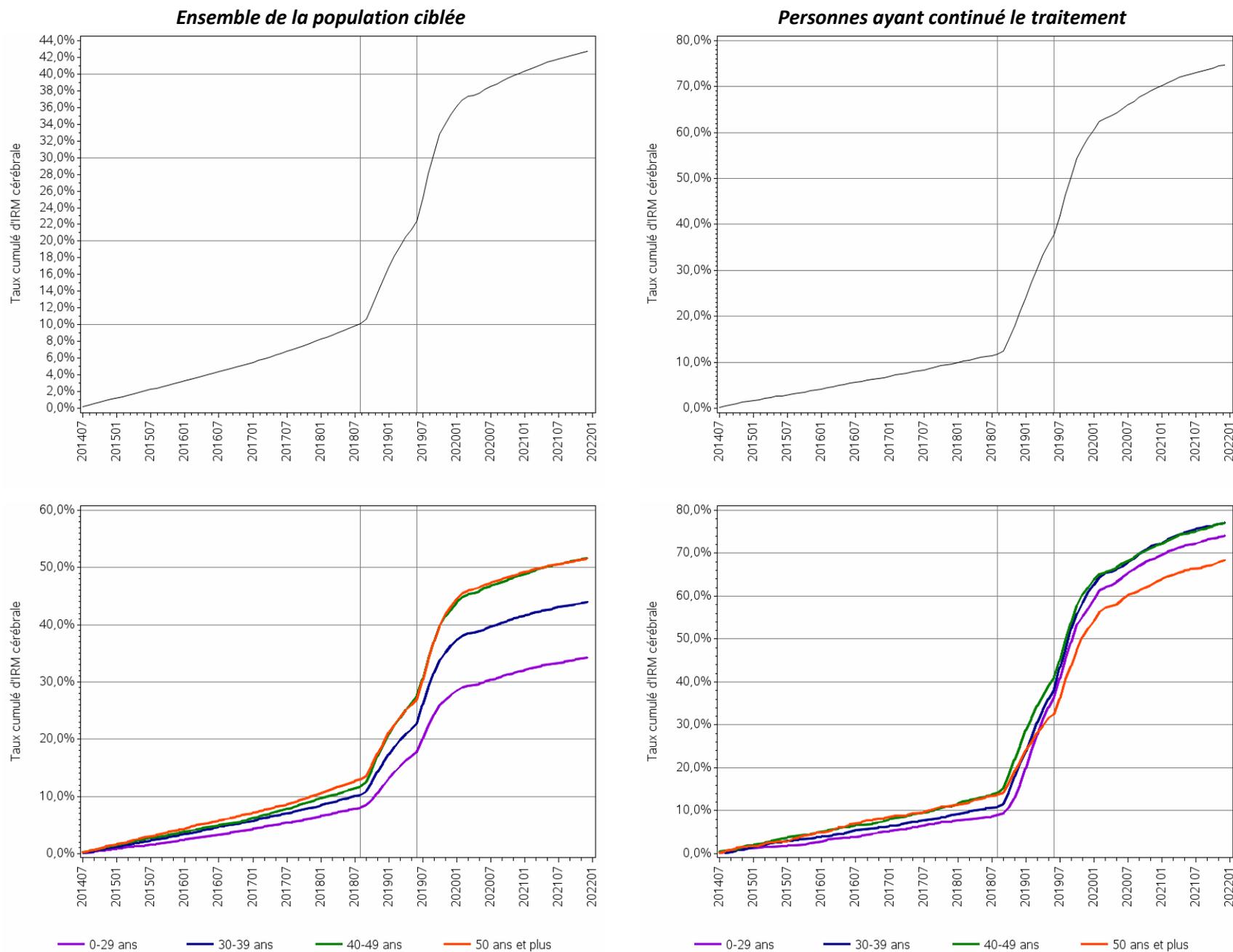


Figure 8 - Femmes : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale au cours du temps. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite).

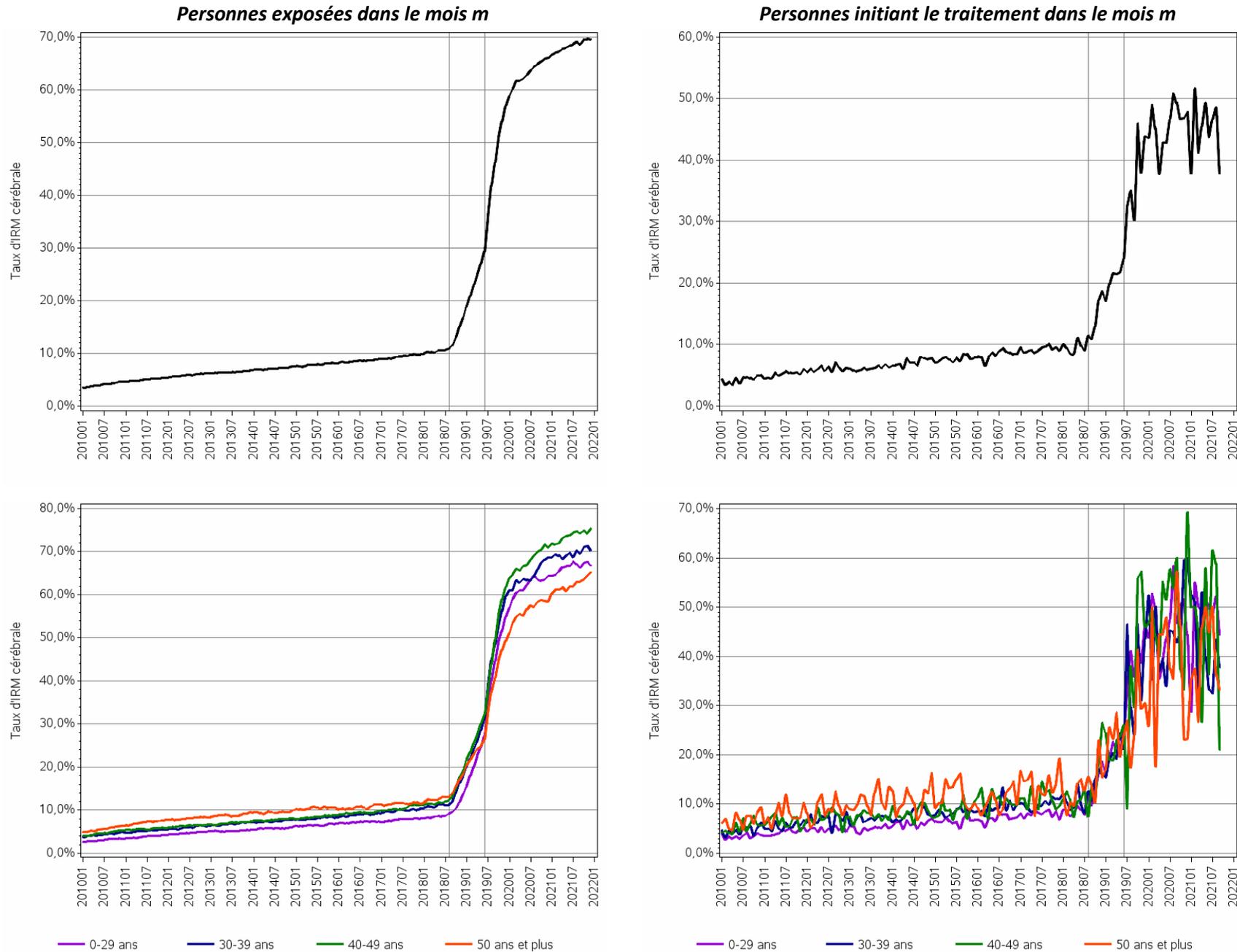
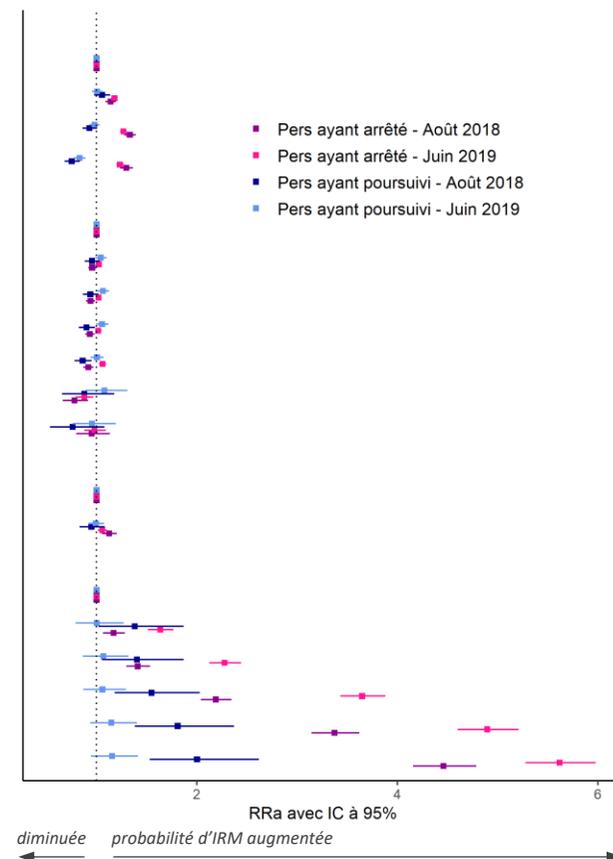


Figure 9 - Femmes : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu).

	Pers ayant arrêté - Août 2018			Pers ayant arrêté - Juin 2019			Pers ayant poursuivi - Août 2018			Pers ayant poursuivi - Juin 2019		
	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa
Age												
<= 29 ans	44 769	9,3%	1,00	38 156	21,7%	1,00	4 856	23,3%	1,00	2 196	58,4%	1,00
30-39 ans	25 401	12,5%	1,14	22 148	29,6%	1,18	3 630	26,6%	1,05	1 877	60,4%	1,01
40-49 ans	19 820	17,0%	1,33	18 497	36,1%	1,27	4 376	24,5%	0,93	2 318	59,3%	0,98
>= 50 ans	12 692	18,4%	1,30	12 421	37,9%	1,23	2 278	20,3%	0,75	1 257	50,4%	0,83
Défavorisation (quintile)												
1 (favorisé +++)	32 704	13,5%	1,00	28 791	28,7%	1,00	4 525	25,3%	1,00	2 261	55,9%	1,00
2	22 436	12,7%	0,96	19 787	29,1%	1,02	3 220	24,3%	0,95	1 662	58,6%	1,04
3	18 618	12,5%	0,94	16 692	29,0%	1,02	2 850	23,9%	0,94	1 422	59,7%	1,06
4	14 874	12,4%	0,93	13 229	28,8%	1,02	2 341	23,0%	0,90	1 192	59,3%	1,06
5 (défavorisé +++)	11 592	11,9%	0,92	10 575	29,0%	1,06	1 918	21,9%	0,86	971	56,5%	1,00
inconnu : DOM/COM/étranger	1 529	8,9%	0,78	1 300	21,2%	0,88	151	23,2%	0,88	68	60,3%	1,08
inconnu : autre	929	11,6%	0,95	848	25,8%	0,98	135	19,3%	0,76	72	52,8%	0,95
CMUC/C2S gratuite												
non	95 860	12,8%	1,00	85 311	29,0%	1,00	14 321	24,1%	1,00	7 172	57,8%	1,00
oui	6 822	11,5%	1,13	5 911	25,1%	1,06	819	22,5%	0,95	476	58,0%	0,99
Dose cumulée sur 8 ans												
< 3g	16 846	5,5%	1,00	12 408	8,2%	1,00	326	14,4%	1,00	86	53,5%	1,00
>= 3g à < 6g	12 181	6,3%	1,17	9 355	13,2%	1,64	683	19,9%	1,38	197	53,3%	1,00
>= 6g à < 12g	14 616	7,6%	1,41	12 194	18,4%	2,28	1 245	20,2%	1,40	465	56,8%	1,07
>= 12g à < 36g	30 117	12,1%	2,19	27 925	30,1%	3,65	4 334	22,0%	1,55	2 202	55,6%	1,06
>= 36g à < 60g	16 049	19,6%	3,37	16 105	41,9%	4,90	3 694	25,2%	1,81	1 952	59,5%	1,15
>= 60g	12 873	26,8%	4,46	13 235	49,6%	5,62	4 858	27,0%	2,00	2 746	59,0%	1,15



RRa : risque relatif ajusté, IC : intervalle de confiance, « % IRM » pour « % IRM cérébrale »

4.1.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

Le taux cumulé de femmes ayant un méningiome opéré parmi celles ciblées par l'envoi du courrier en juin 2019 a augmenté régulièrement au cours du temps à partir de 2018 (Figure 10). Comme attendu, ce taux dépendait fortement de l'âge : fin 2021, il a atteint une valeur de 0,012% pour les femmes de moins de 30 ans et de 0,99% pour les femmes de 50 ans et plus (cumul depuis juillet 2014). Les taux cumulés de méningiome hospitalisé (quel que soient les actes et bilans réalisés) n'ont été que légèrement plus élevés : 0,017% et 1,15%, respectivement.

Le nombre annuel de méningiomes opérés est resté globalement stable entre 2011 et 2021 avec environ 2 000 femmes opérées chaque année (Figure 11). L'année 2020 (début du Covid-19) a été toutefois marquée par une baisse de 12% par rapport à 2019 avec retour au niveau antérieur en 2021. La part des méningiomes avec une exposition à l'acétate de cyprotérone a elle fortement décru, de 4 à 5 % environ des interventions de 2011 à 2017 (soit 95 femmes par an en moyenne) à 2,9% en 2018 et 2019 puis 0,5% et 2020 (9 femmes) et 0,3% en 2021 (7 femmes).

Le nombre annuel de femmes opérées d'un (ou plusieurs) méningiome(s) intracrânien(s), au cours ou dans l'année suivant une exposition à l'acétate de cyprotérone, s'est ainsi réduit de 95 femmes opérées en 2017 à 7 en 2021, soit -93%.

Figure 10 - Femmes : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014.

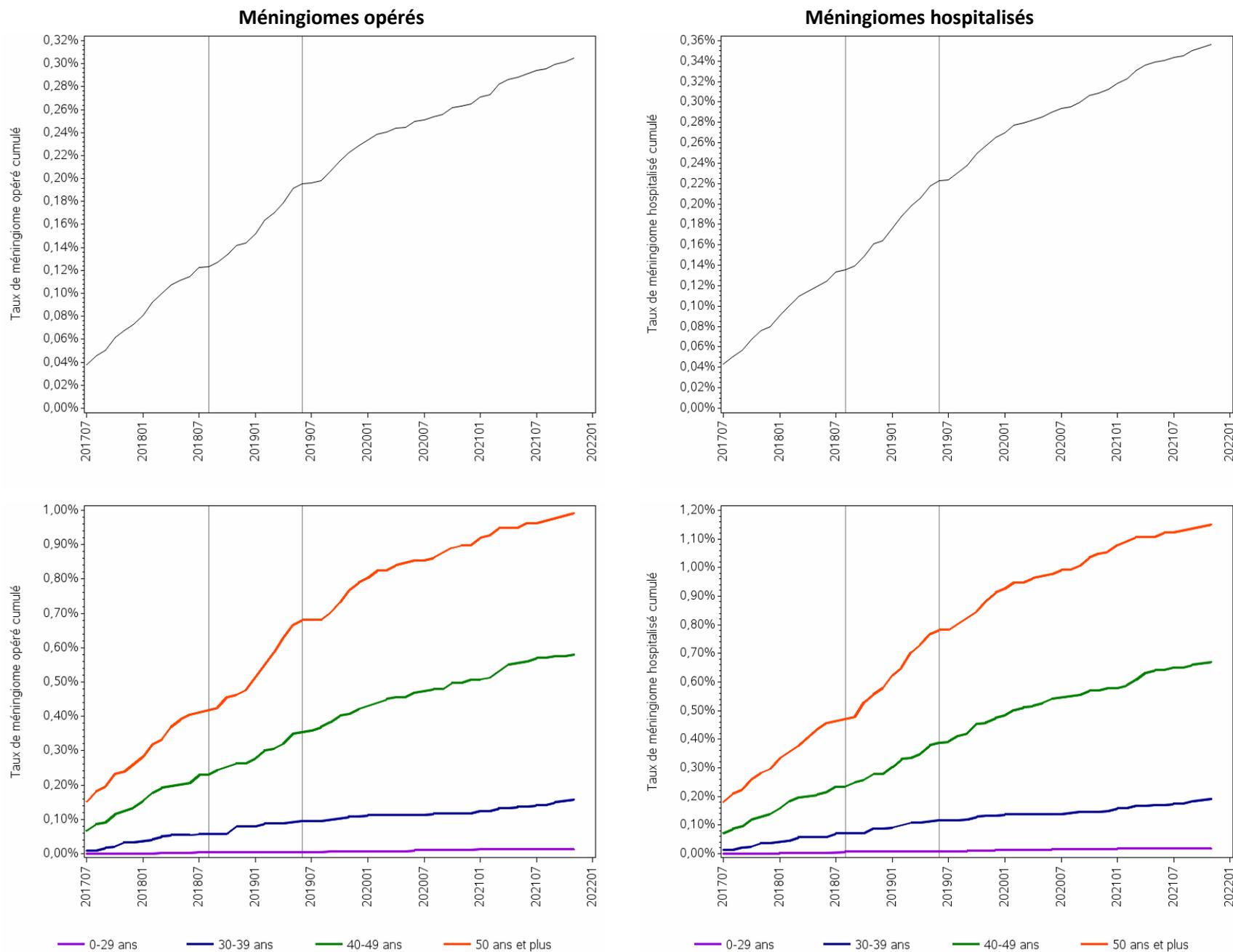
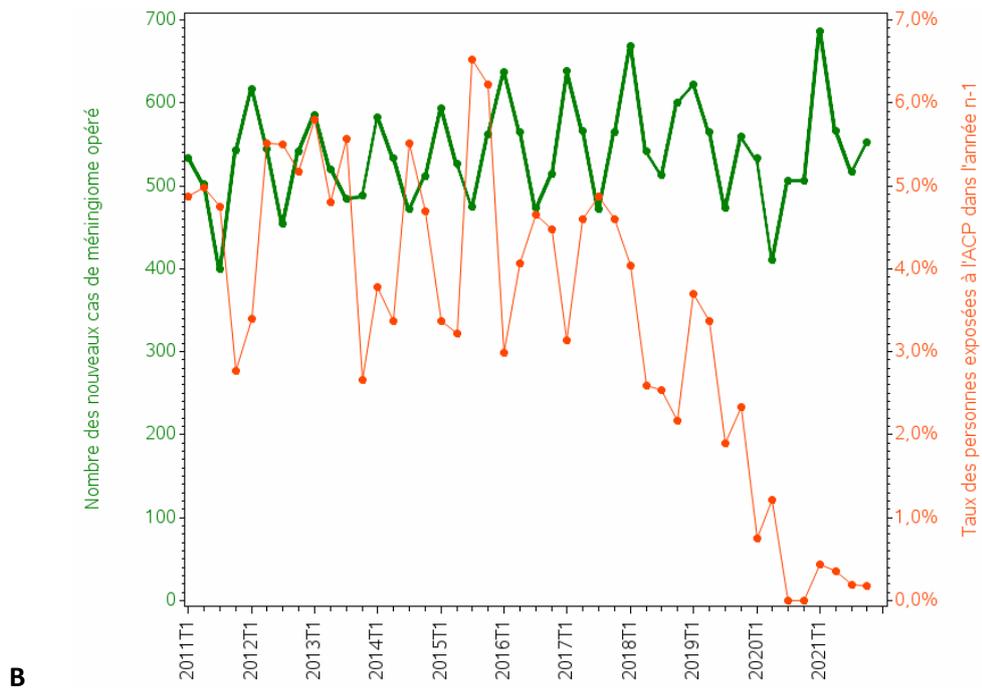
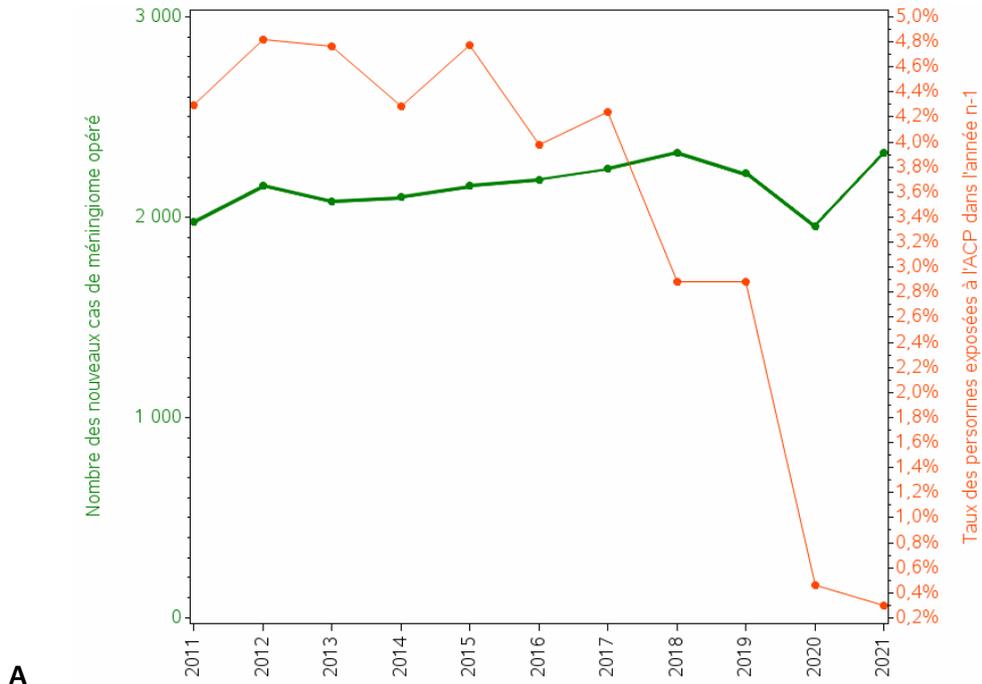
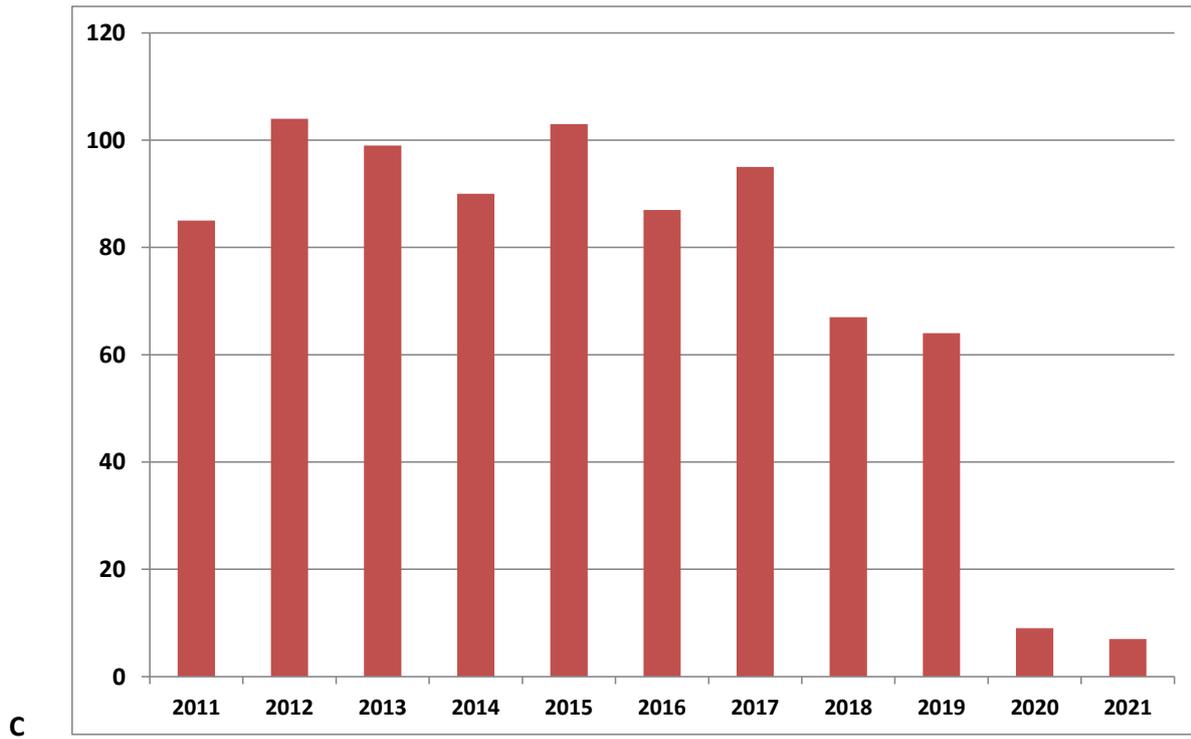


Figure 11 - Femmes : Nombre des nouveaux cas de méningiome opéré et taux des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans les 12 mois précédents. Calcul en années (A) et en trimestres (B). Nombre annuel des nouveaux cas de méningiome opéré chez les exposées (C)





Interprétation : le nombre annuel de femmes utilisant de l'acétate de cyprotérone puis opérées d'un méningiome intracrânien était de 95 femmes opérées en 2017 et de 7 en 2021,

4.2 Hommes

4.2.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement

Prévalence

La forme de la courbe de prévalence de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone des hommes (Figure 12) ressemble beaucoup à celle des femmes (Figure 2 ; taux annuel moyen de décroissance entre 2010 et 2017 de 5,7%). Toutefois, la baisse après août 2018 s'est arrêtée en mars 2019 pour ensuite reprendre en juin 2019. Aussi, la baisse globale, bien que très importante, a été moins prononcée que chez les femmes. Près de 13 000 hommes ont été exposés à l'acétate de cyprotérone en janvier 2010, 7 837 en août 2018, 3 337 en décembre 2019 et 2 458 en décembre 2021. Ainsi la baisse a été (*référence en août 2018*) de 24% en juin 2019 et 69% en décembre 2021. Sur l'ensemble de l'année 2021, 4 576 hommes ont eu au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone à forte dose (annexe XV).

Les hommes traités par acétate de cyprotérone étaient très majoritairement âgés de 60 ans et plus. Les groupes d'âge de moins de 60 ans correspondent en grande partie aux personnes identifiées comme femmes transgenres (mais caractérisées hommes selon le référentiel patients du SNDS et l'état civil). Voir paragraphe 4.3. Pour cette raison, ces groupes d'âge seront peu discutés dans le présent paragraphe. Sur l'ensemble de l'année 2021, 2 296 hommes de 60 ans et plus ont eu au moins une délivrance de l'acétate de cyprotérone à forte dose.

Initiations et arrêts de traitement

En décembre 2021, 156 hommes ont débuté un traitement par acétate de cyprotérone alors qu'en décembre 2010 et 2017, il y en a eu respectivement 694 et 474. Parmi ces 156 hommes, 83 (53%) avaient 60 ans ou plus. En phase avec l'évolution de la prévalence, le nombre d'initiations chez les hommes a légèrement augmenté juste avant juin 2019. Au courant du mois de décembre 2021, 265 hommes ont arrêté le traitement, dont 137 âgés de 60 ans ou plus. Les arrêts ont été relativement plus nombreux pour les actions 2 (juin 2019) que pour les actions 1 (août/octobre 2018) ce qui semblerait pour cette population en faveur d'une plus grande efficacité du courrier individuel.

Figure 12 - Hommes : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021

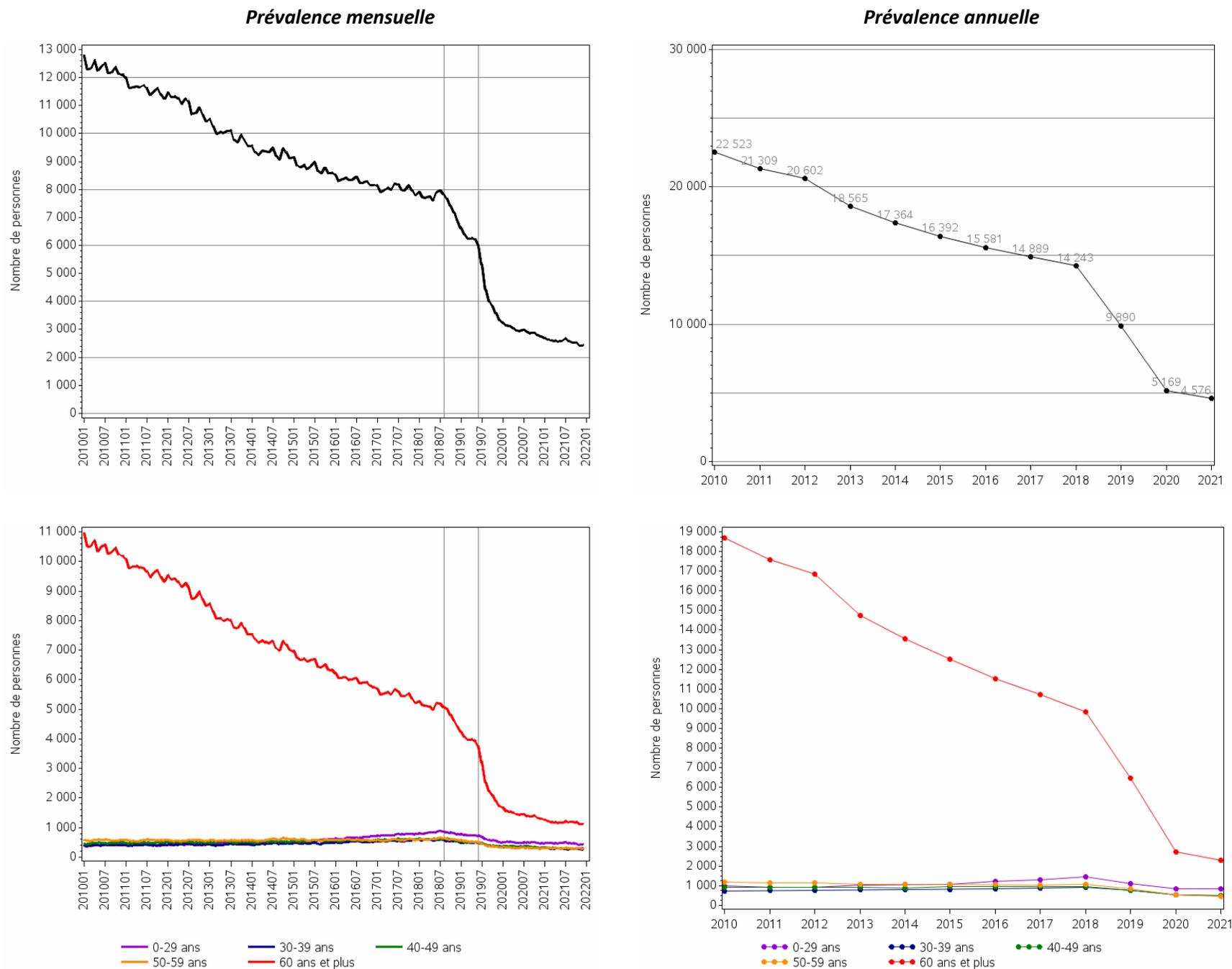
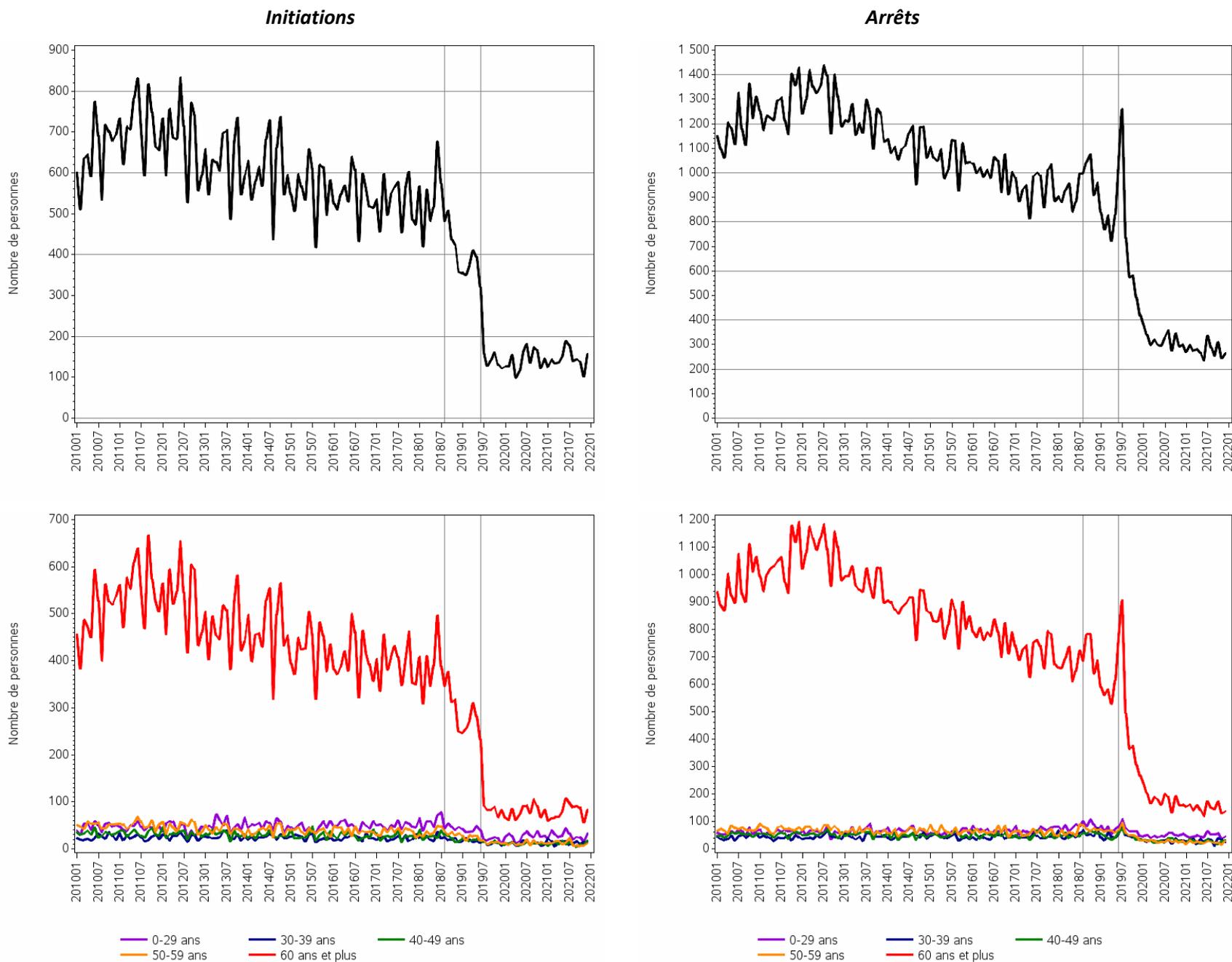


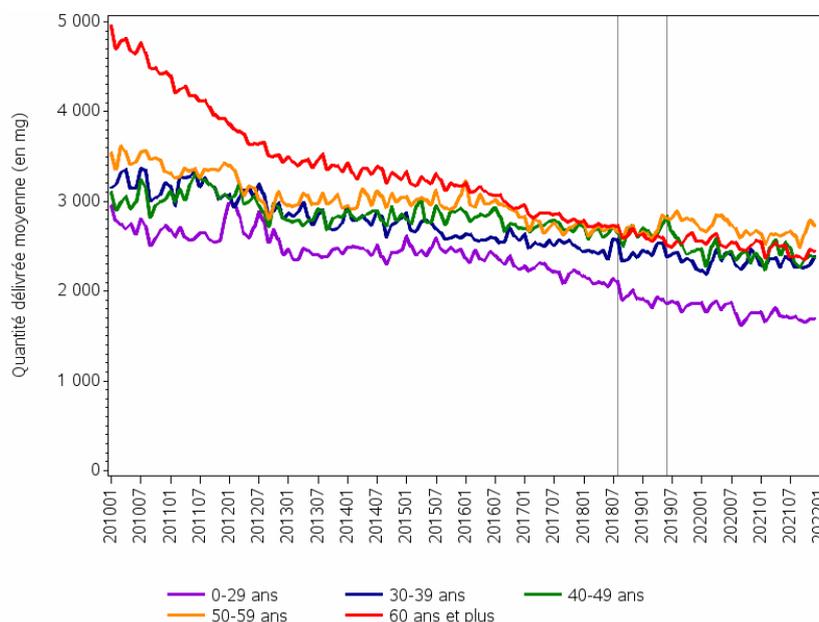
Figure 13 - Hommes : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021



Quantité délivrée par personne

Chez les hommes, la quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois et utilisateur a baissé graduellement entre 2010 et 2021, notamment chez les 60 ans et plus (Figure 14). Pour ces derniers, la quantité moyenne mensuelle était de 4 955 mg en janvier 2010 (soit 165 mg par jour) et de 2 448 mg en décembre 2021 (82 mg par jour), soit une réduction de moitié de la dose journalière. Il n'y a pas eu de rupture de tendance brutale de l'évolution de la quantité moyenne à proximité des dates des mesures de réduction de risques étudiées mais une tendance progressive à la baisse.

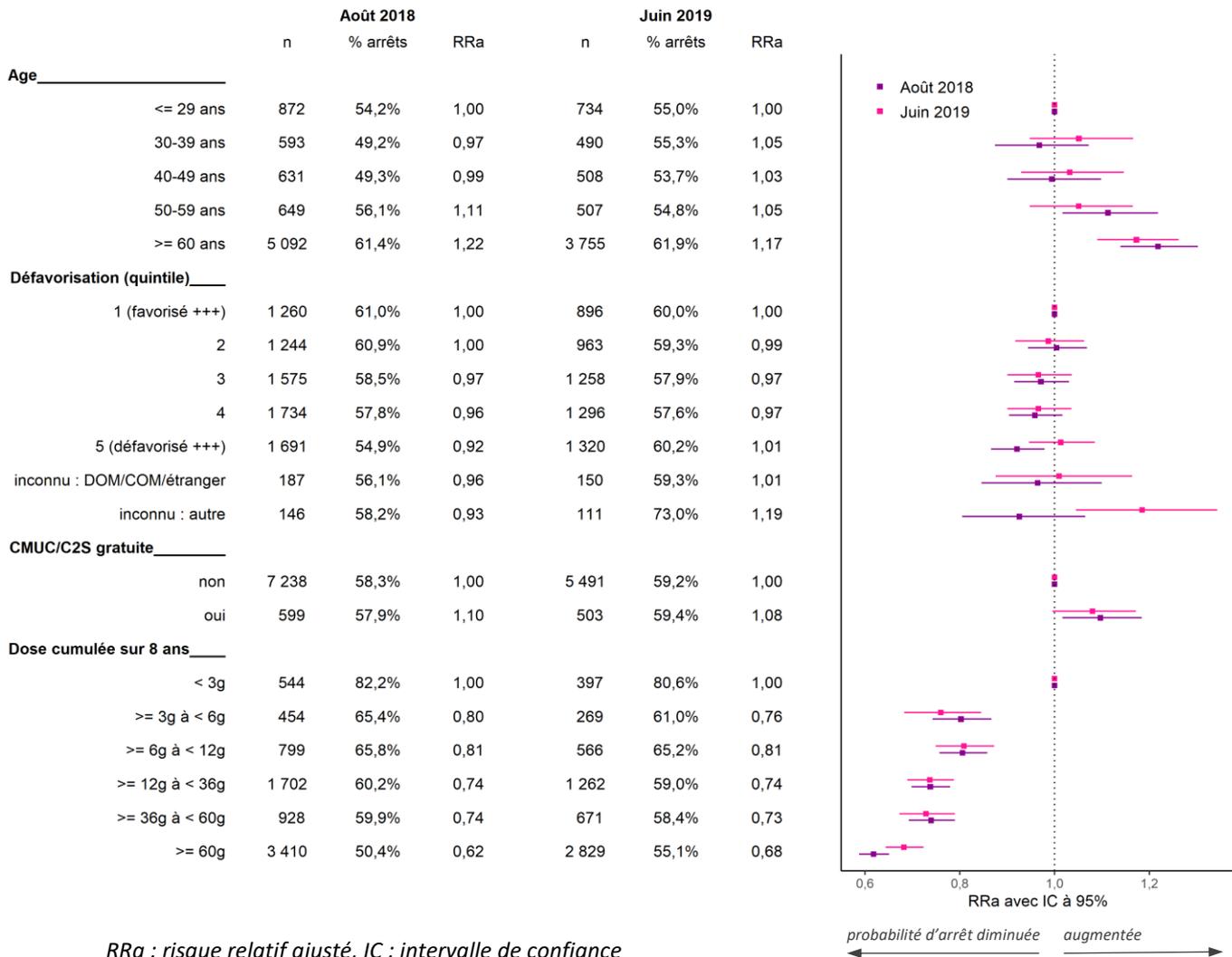
Figure 14 - Hommes : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021



Facteurs liés à l'arrêt de traitement

Près de six hommes sur dix (4 576/7 837, 58,4%) exposés à l'acétate de cyprotérone en août 2018 ont arrêté le traitement dans les dix mois suivants. Cette proportion a été inchangée pour ceux exposés en juin 2019 (3 549 /5 994, 59,2%). Comme pour les femmes, le facteur le plus associé à l'arrêt a été la dose cumulée d'acétate de cyprotérone délivrée précédemment (Figure 15) : comparé à < 3g, avoir reçu 60 g ou plus, diminuait la probabilité d'arrêter le traitement de 38% (risque relatif de 0,62 ; IC95% 0,59-0,65) et de 32% (0,68 ; 0,64-0,72) pour les dix mois après août 2018 et juin 2019, respectivement. L'âge du patient a été aussi associé, plus fortement et dans le sens inverse comparé aux femmes : comparé à la classe d'âge de moins de 30 ans, un âge de 60 ans et plus a augmenté la probabilité d'arrêter de 22% (1,22 ; 1,14-1,30) et de 17% (1,17 ; 1,09-1,26), respectivement.

Figure 15 - Hommes : Etude de facteurs liés à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).

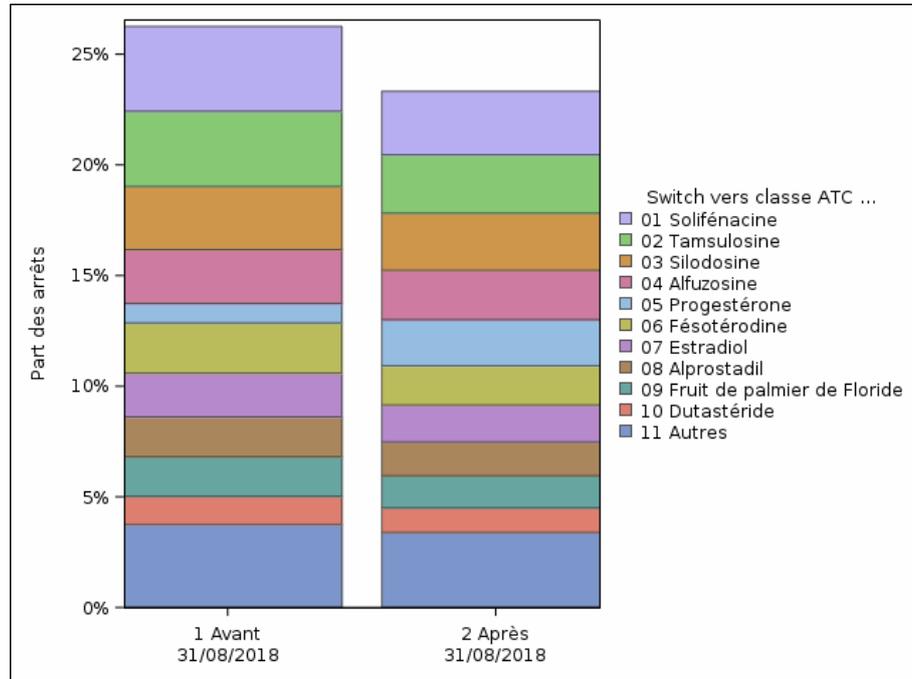


4.2.2 Les switches : comparaison après versus avant août 2018

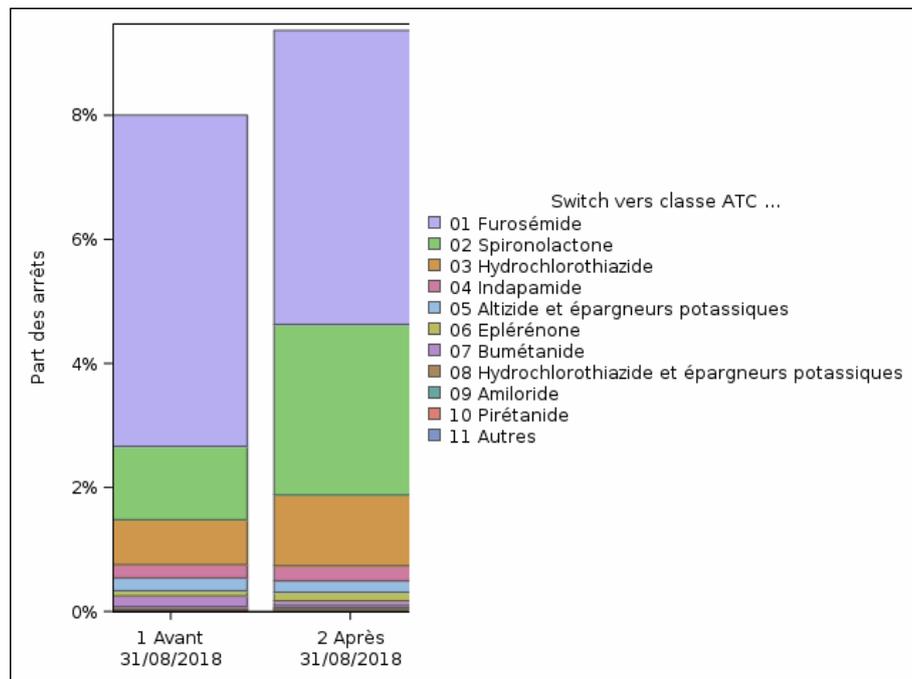
Nous avons comparé les produits utilisés en relais des traitements arrêtés d'acétate de cyprotérone durant les deux périodes biennales, après août 2018 versus avant. La principale différence observée a été le recours un peu plus fréquent en relais par le diurétique anti-androgène C03DA01 Spironolactone (2,8% vs 1,2%). Pour les molécules à visée prostatique et pour l'antiacnéique isotrétinoïne les modifications ont été peu marquées : G04BD08 Solifénacine, 2,9% vs 3,8%, G04CA02 Tamsulosine, 2,6% vs 3,4%, G04CA04 Silodosine 2,6 vs 2,9%, G04CA01 Alfuzosine 2,2% vs 2,4% et D10BA01 Isotrétinoïne 0,1% vs 0,05% (Figure 14 et annexe XVI).

Figure 16 - Hommes : Switchs. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.

Vers codes ATC commençant par G03 (Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale), G02B (Contraceptifs à usage topique) ou G04 (Médicaments urologiques)



Vers codes ATC commençant par C03 (Diurétiques)



4.2.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale

Taux de réalisation d'une IRM cérébrale : moins d'IRM que chez les femmes

Parmi les 2 460 hommes ciblés par l'envoi du courrier en juin 2019 et prenant toujours de l'acétate de cyprotérone un an après, le taux cumulé de ceux ayant eu au moins une IRM cérébrale a été de 53,3% en décembre 2021 (Figure 17), sensiblement plus bas que le taux équivalent chez les femmes. Dans le sous-groupe des hommes de 60 ans et plus, ce taux de 44,2% a été plus bas.

Calculé sur les seuls hommes exposés un mois donné, la part de ceux avec une IRM cérébrale (mesuré dans les 5 ans précédant) a augmenté fortement après août 2018 pour atteindre 50,8% (1 249 sur 2 458 hommes) en décembre 2021 (Figure 18). De nouveau, le taux le plus faible a été observé pour les hommes de 60 ans et plus (40,8%). Chez les hommes débutant un traitement par acétate de cyprotérone un mois donné, la part des personnes avec une IRM cérébrale n'a pas dépassé 40%.

Facteurs associés à la réalisation d'une IRM cérébrale

La réalisation d'une IRM cérébrale en juin 2019 +/- 9 mois, chez les hommes ayant arrêté le traitement un an après, a été associée fortement avec la dose cumulée d'acétate de cyprotérone (une dose cumulée ≥ 60 g vs < 3 g multipliait la probabilité d'avoir une IRM cérébrale presque par 2,7 (IC95% 2,4-3,1) (Figure 19). L'impact a augmenté graduellement avec la dose cumulée. Dans l'analyse portant sur août 2018, cet impact a été en revanche beaucoup plus faible.

Chez les hommes ayant poursuivi le traitement après un an, l'âge jeune a été fortement associé à la réalisation d'un IRM cérébrale: comparé à l'âge de moins de 30 ans, un âge de 60 ans et plus réduisait la probabilité d'avoir une IRM cérébrale de 46% (risque relatif de 0,54 ; IC95% 0,41-0,70) dans l'analyse portant sur août 2018 et de 42% (0,58 ; 0,50-0,68) dans l'analyse portant sur juin 2019.

Figure 17 - Hommes : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite).

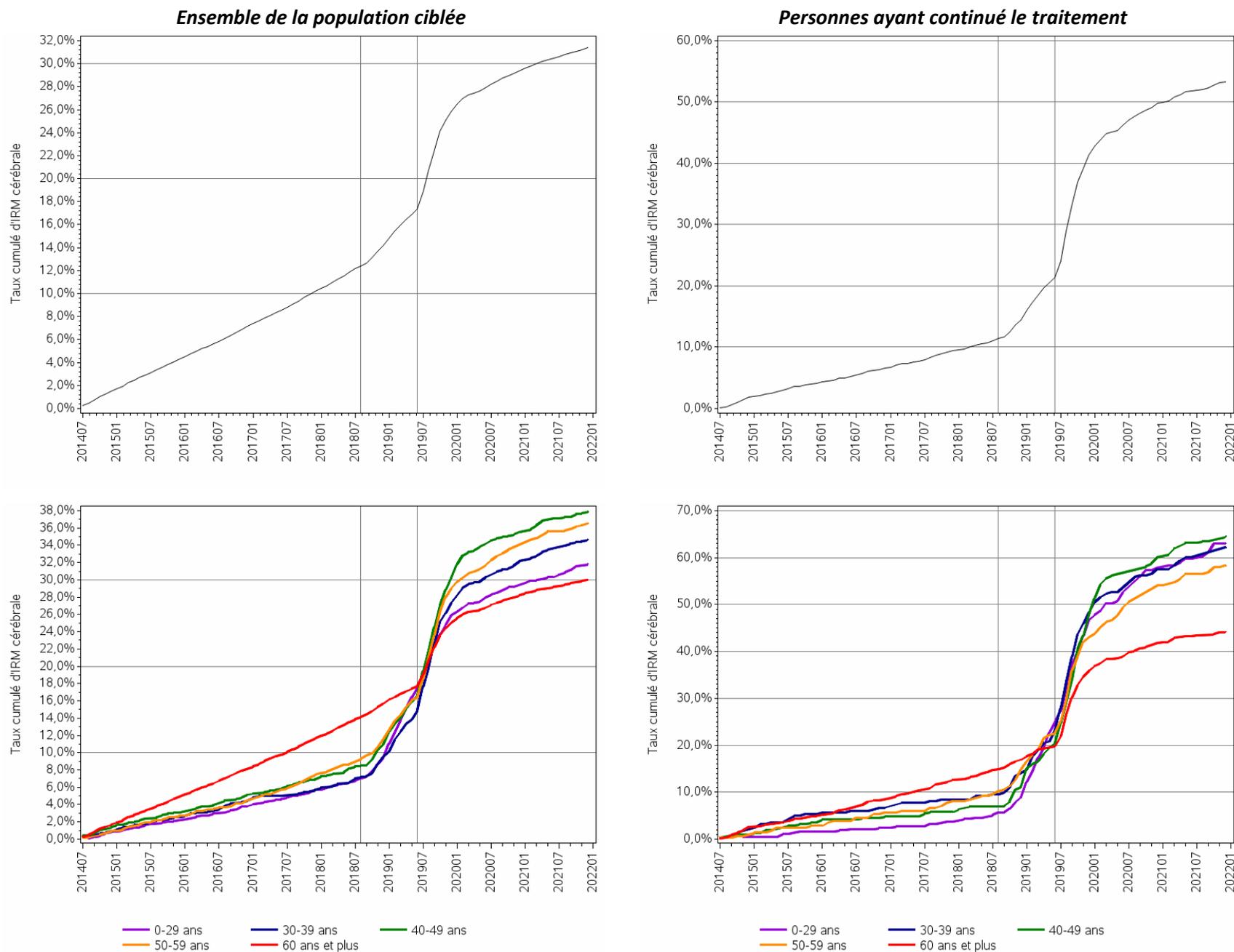


Figure 18 - Hommes : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale au cours du temps. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite).

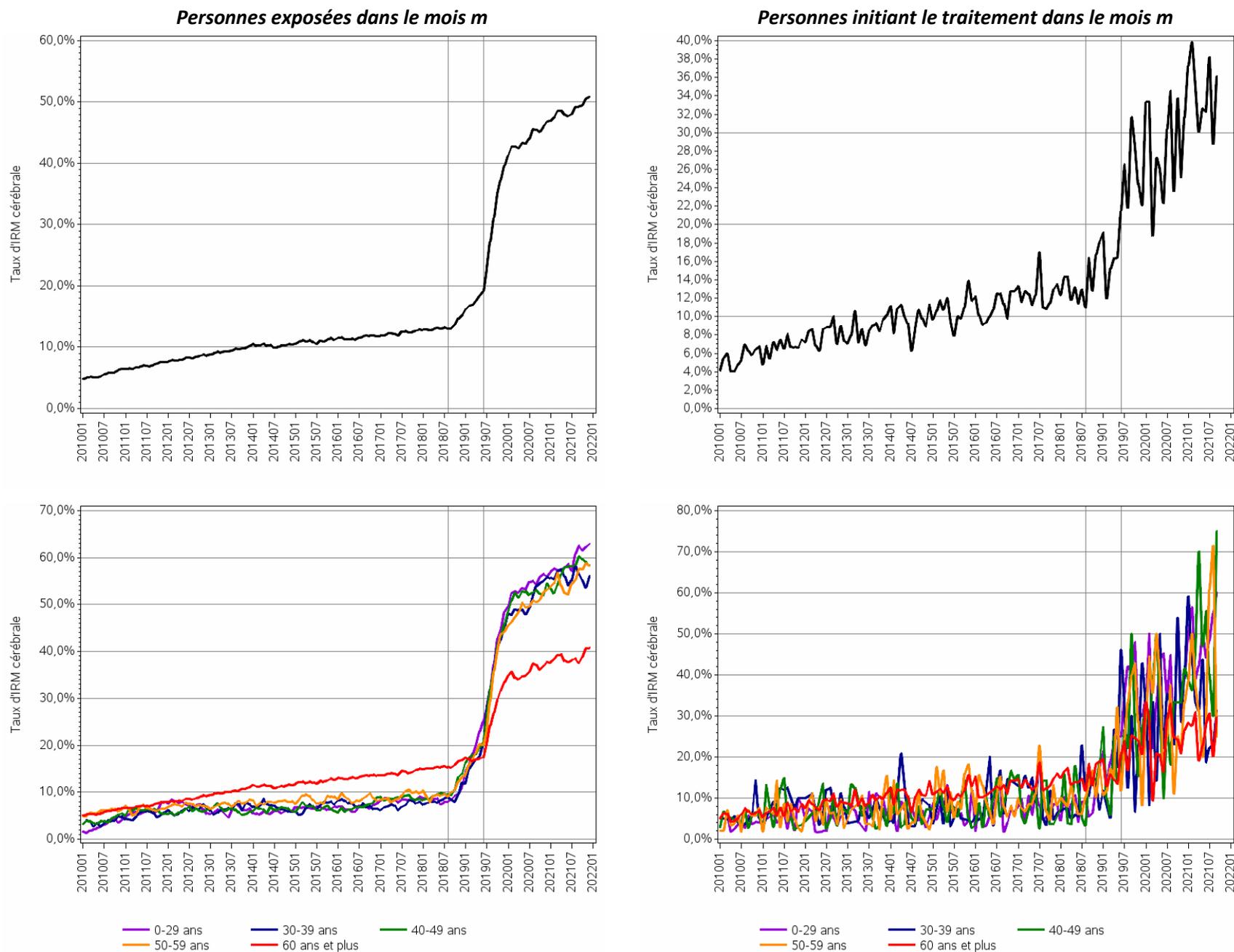
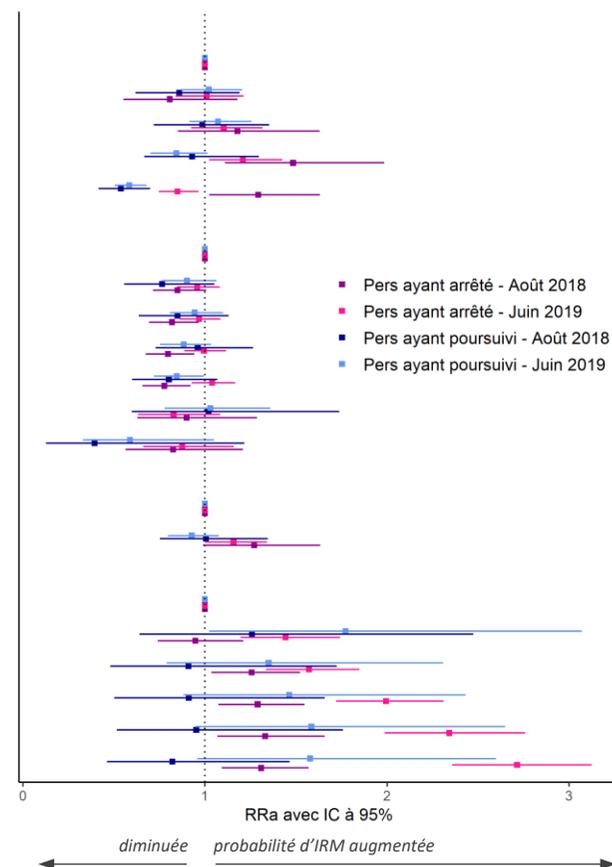


Figure 19 - Hommes : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone. Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu).

	Pers ayant arrêté - Août 2018			Pers ayant arrêté - Juin 2019			Pers ayant poursuivi - Août 2018			Pers ayant poursuivi - Juin 2019		
	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa
Age												
<= 29 ans	1 282	6,0%	1,00	1 420	15,8%	1,00	465	16,3%	1,00	375	46,9%	1,00
30-39 ans	754	5,0%	0,81	881	17,7%	1,01	392	13,5%	0,86	282	48,6%	1,02
40-49 ans	839	7,2%	1,18	895	18,8%	1,10	399	15,0%	0,99	312	51,6%	1,07
50-59 ans	1 058	8,7%	1,48	1 119	19,6%	1,21	376	14,4%	0,93	284	40,1%	0,84
>= 60 ans	13 334	7,5%	1,29	13 184	13,9%	0,85	2 372	8,3%	0,54	1 207	27,9%	0,58
Défavorisation (quintile)												
1 (favorisé +++)	3 091	8,5%	1,00	3 024	14,6%	1,00	572	13,1%	1,00	385	42,9%	1,00
2	2 931	7,3%	0,85	2 932	14,2%	0,96	627	9,7%	0,76	397	37,0%	0,90
3	3 518	7,1%	0,82	3 582	14,5%	0,97	825	10,8%	0,85	528	38,6%	0,94
4	3 566	7,0%	0,80	3 685	15,1%	0,99	898	11,9%	0,96	517	36,2%	0,88
5 (défavorisé +++)	3 406	6,8%	0,78	3 532	16,0%	1,04	910	10,0%	0,80	522	34,5%	0,85
inconnu : DOM/COM/étranger	380	8,2%	0,90	372	13,7%	0,83	103	13,6%	1,02	74	45,9%	1,03
inconnu : autre	375	7,2%	0,82	372	12,6%	0,88	69	4,3%	0,39	37	21,6%	0,59
CMUC/C2S gratuite												
non	16 424	7,3%	1,00	16 624	14,6%	1,00	3 663	10,6%	1,00	2 173	36,9%	1,00
oui	843	8,3%	1,27	875	19,3%	1,16	341	14,7%	1,01	287	42,9%	0,93
Dose cumulée sur 8 ans												
< 3g	2 736	6,1%	1,00	2 797	7,8%	1,00	79	12,7%	1,00	45	24,4%	1,00
>= 3g à < 6g	1 625	5,7%	0,95	1 644	11,1%	1,44	147	15,6%	1,26	72	48,6%	1,77
>= 6g à < 12g	3 053	7,6%	1,26	2 899	11,9%	1,57	307	12,1%	0,91	169	34,3%	1,35
>= 12g à < 36g	3 969	7,8%	1,29	3 959	15,3%	1,99	765	11,4%	0,91	502	37,3%	1,46
>= 36g à < 60g	1 657	8,0%	1,33	1 661	18,1%	2,34	483	12,0%	0,95	302	38,7%	1,58
>= 60g	4 227	7,9%	1,31	4 539	20,8%	2,71	2 223	10,1%	0,82	1 370	37,7%	1,58



RRa : risque relatif ajusté, IC : intervalle de confiance, « % IRM » pour « % IRM cérébrale »

4.2.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

Le taux cumulé de méningiomes opérés parmi les hommes ciblés par l'envoi du courrier en juin 2019 augmentait régulièrement au cours du temps, avec une certaine accélération après août 2018, mais aussi une décélération après juin 2019 (Figure 20). Fin 2021, ce taux était de 0,11% (cumul depuis juillet 2014 ; 22 hommes concernés). Le taux cumulé de méningiome hospitalisé était de 0,22% (43 hommes).

Le nombre annuel de méningiomes opérés est resté globalement stable entre 2011 et 2021 avec environ 700 hommes opérés chaque année (Figure 21). La part des méningiomes avec une exposition à l'acétate de cyprotérone a elle fortement décru, fluctuation aléatoire de 0,6% à 1,4% entre 2011 et 2017 puis aucun homme (0,0%) en 2020 et un (0,13%) en 2021).

Le nombre annuel d'hommes opérés d'un (ou plusieurs) méningiome(s) intracrânien(s), au cours ou dans l'année suivant une exposition à l'acétate de cyprotérone, s'est ainsi réduit de 5 hommes opérées en 2017 à 0 et 1 en 2020 et 2021 respectivement.

Figure 20 - Hommes : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014.

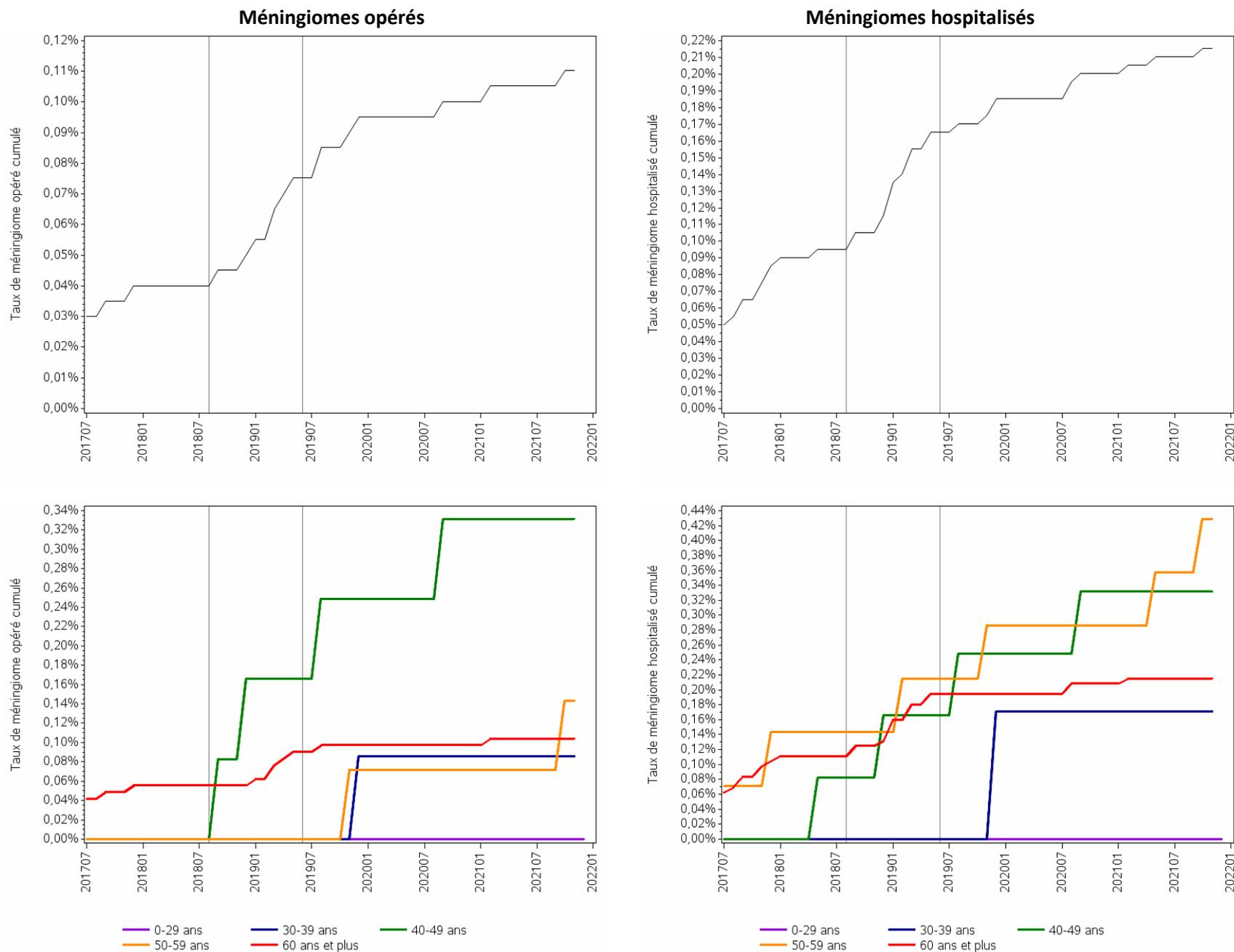
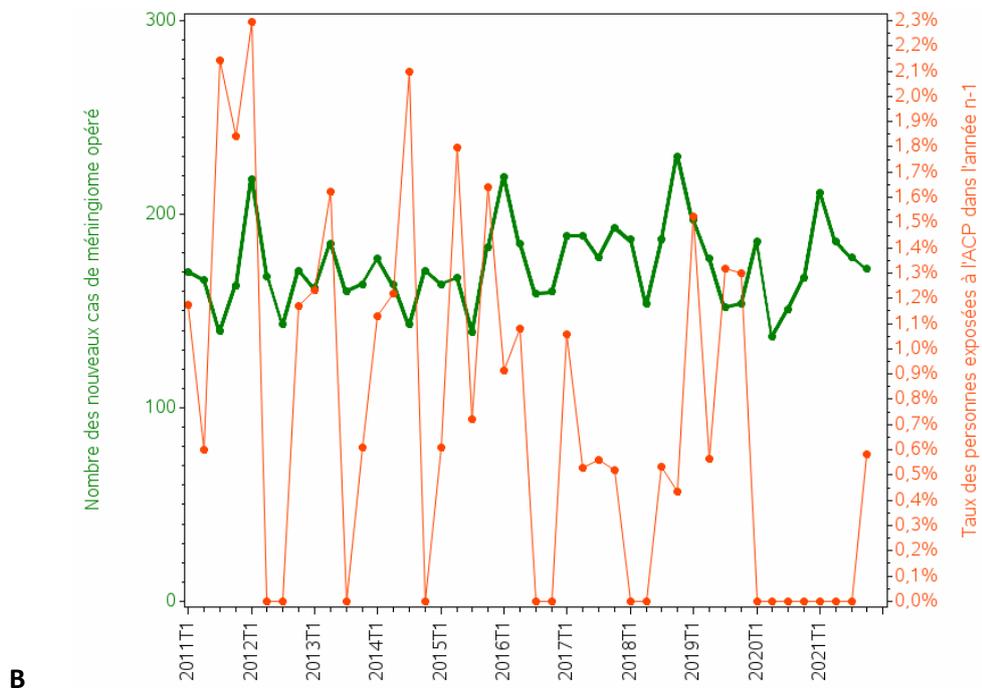
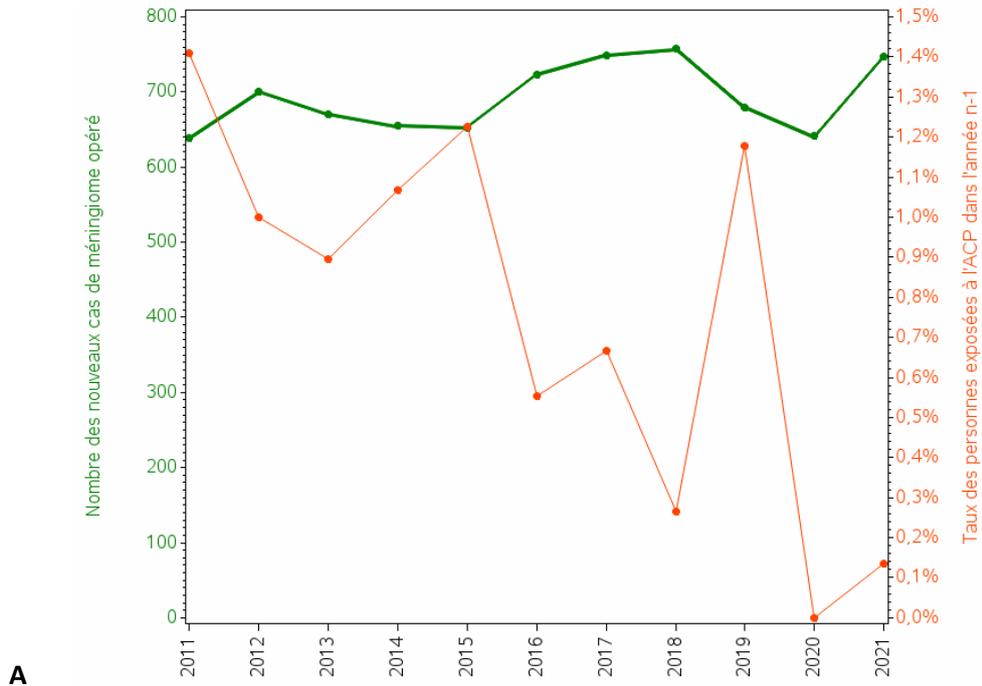
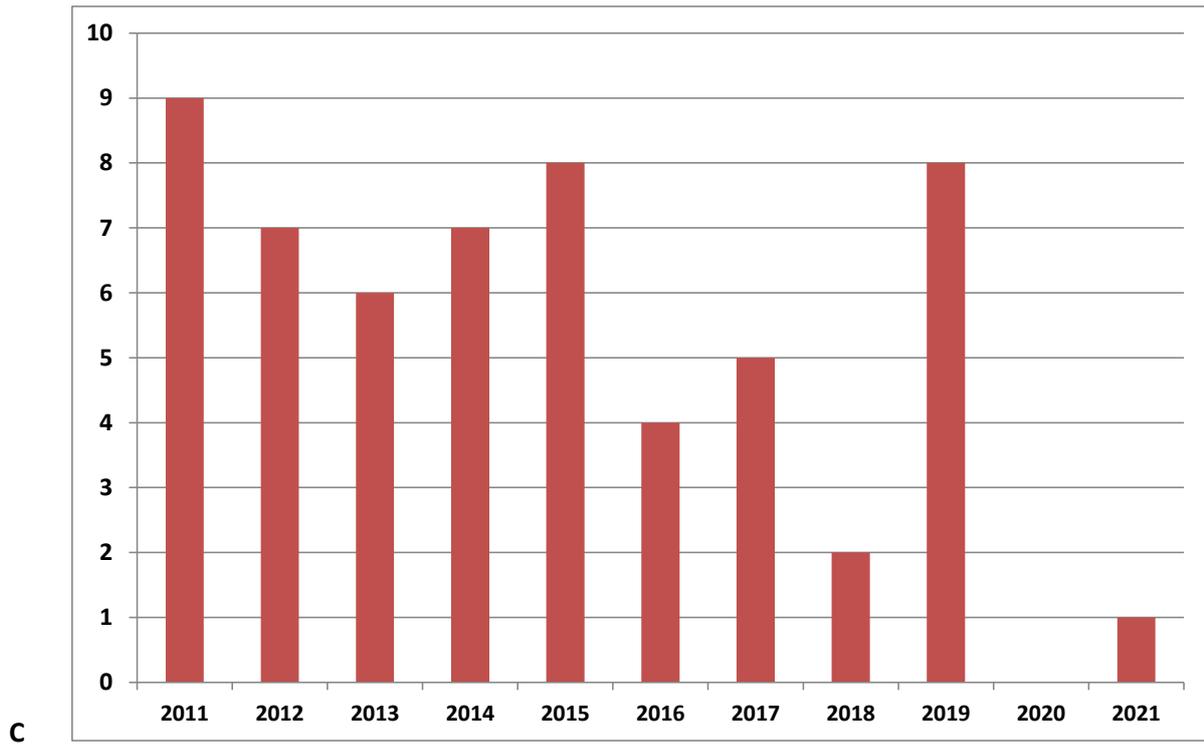


Figure 21 - Hommes : Nombre des nouveaux cas de méningiome opéré et taux des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone dans les 12 mois précédents. Calcul en années (A) et en trimestres (B). Nombre annuel des nouveaux cas de méningiome opéré chez les exposés (C)





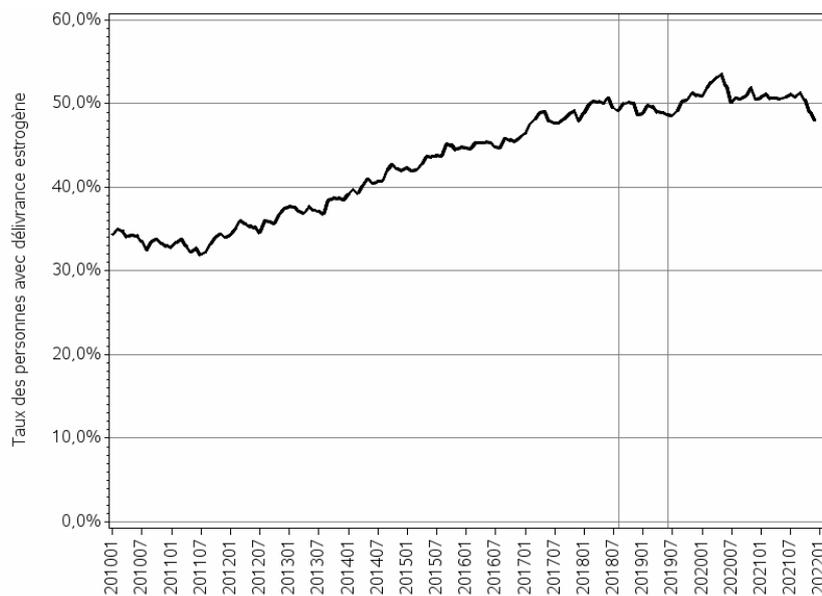
Interprétation : le nombre annuel d'hommes utilisant de l'acétate de cyprotérone puis opérés d'un méningiome intracrânien était de 5 hommes opérés en 2017 et 1 en 2021

4.3 Femmes transgenres identifiées

Dans cette étude, les personnes sous acétate de cyprotérone enregistrées « administrativement » comme étant de sexe masculin à la naissance ou à l'immigration sur le référentiel SNDS lui-même établi à partir des informations d'état civil, âgées de moins de 60 ans et sans cancer de la prostate identifié (ALD ou hospitalisation) ont été considérées comme étant « plausiblement » des femmes transgenres (voir paragraphe 3.2).

Une analyse supplémentaire montre qu'à partir de 2017 environ la moitié des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone et identifiées plausiblement comme femmes transgenres prenait effectivement des estrogènes (Figure 22). En début de la période d'observation ce taux a été plus faible (un tiers en janvier 2010).

Figure 22 - Femmes transgenres identifiées : Utilisation d'estrogène. Parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone au mois m, part des personnes avec au moins une délivrance d'estrogène entre m-3 et m+3.



4.3.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone : prévalence, initiations et arrêts de traitement

Prévalence

Chez les femmes transgenres, la prévalence d'utilisation de l'acétate de cyprotérone a baissé de janvier 2010 à décembre 2021 de 1 545 personnes à 1 306 (-15,5%) (Figure 23). Pour la prévalence annuelle, la baisse a été plus importante 3 229 personnes en 2010 *versus* 2 238 personnes en 2021 (-30,7%), due paradoxalement à une persistance au traitement plus élevée en 2021. Toutefois, à l'intérieur de la période d'observation, la prévalence a augmenté jusqu'à août 2018 (2 622 ; + 69,7 % par rapport à janvier 2010), tout particulièrement chez les moins de 30 ans (+132,2%), avant de décroître jusqu'à fin 2021 (*référence août 2018* : -50,2% pour tous âges confondus et -48% chez les moins de 30 ans). En décembre 2021, la classe d'âge de moins de 30 ans est restée majoritaire avec 445 utilisatrices comparée (34%) à environ 300 dans chacune des trois autres classes d'âge (22% chacune).

Initiations et arrêts de traitement

En décembre 2021, 72 femmes transgenres ont débuté un traitement, dont 32 (44,4%) âgées de moins de 30 ans, et 120 ont arrêté ce traitement au cours du même mois, dont 43 (35,8%) âgées de moins de 30 ans.

Figure 23 - Femmes transgenres identifiées : Prévalence mensuelle et annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021

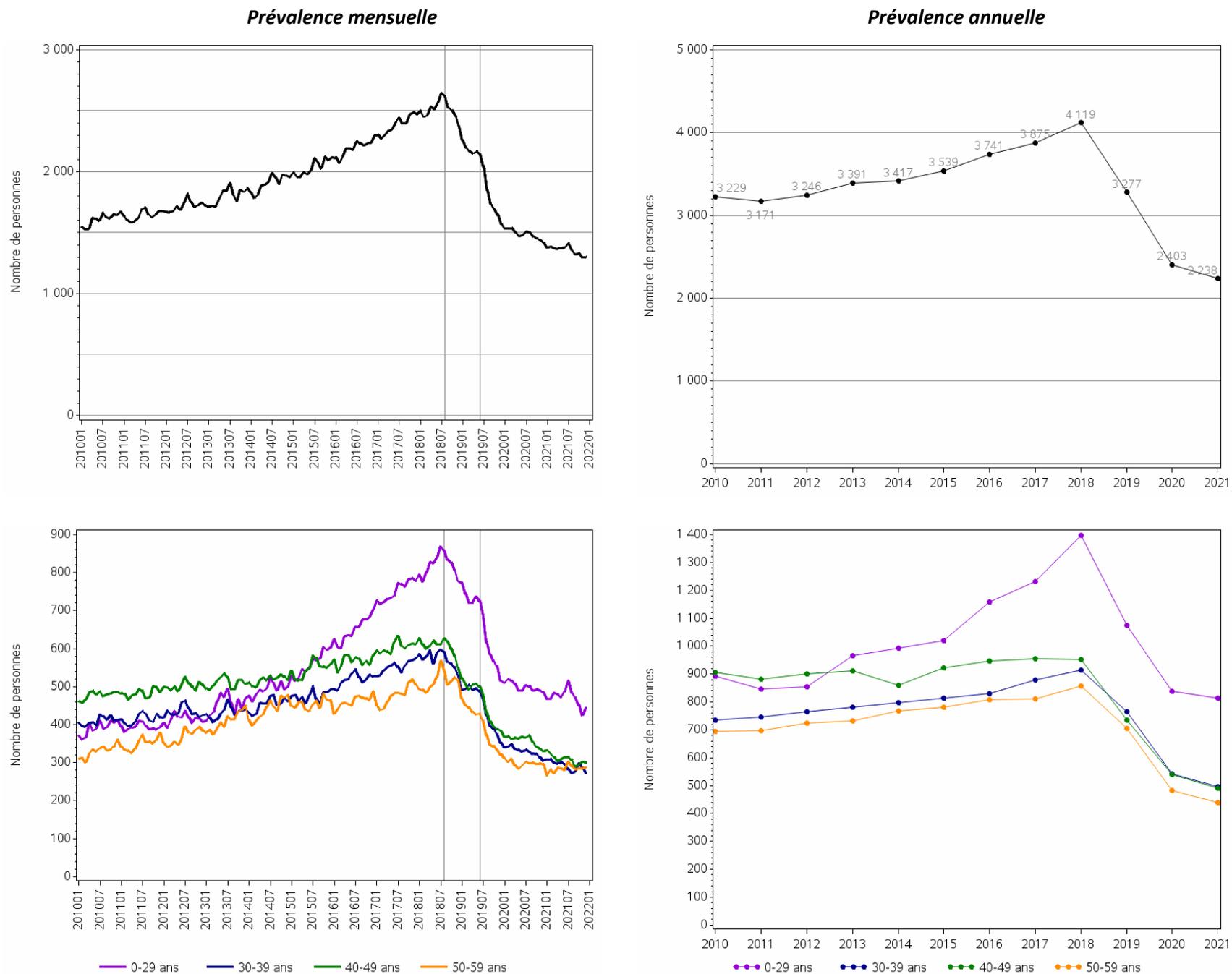
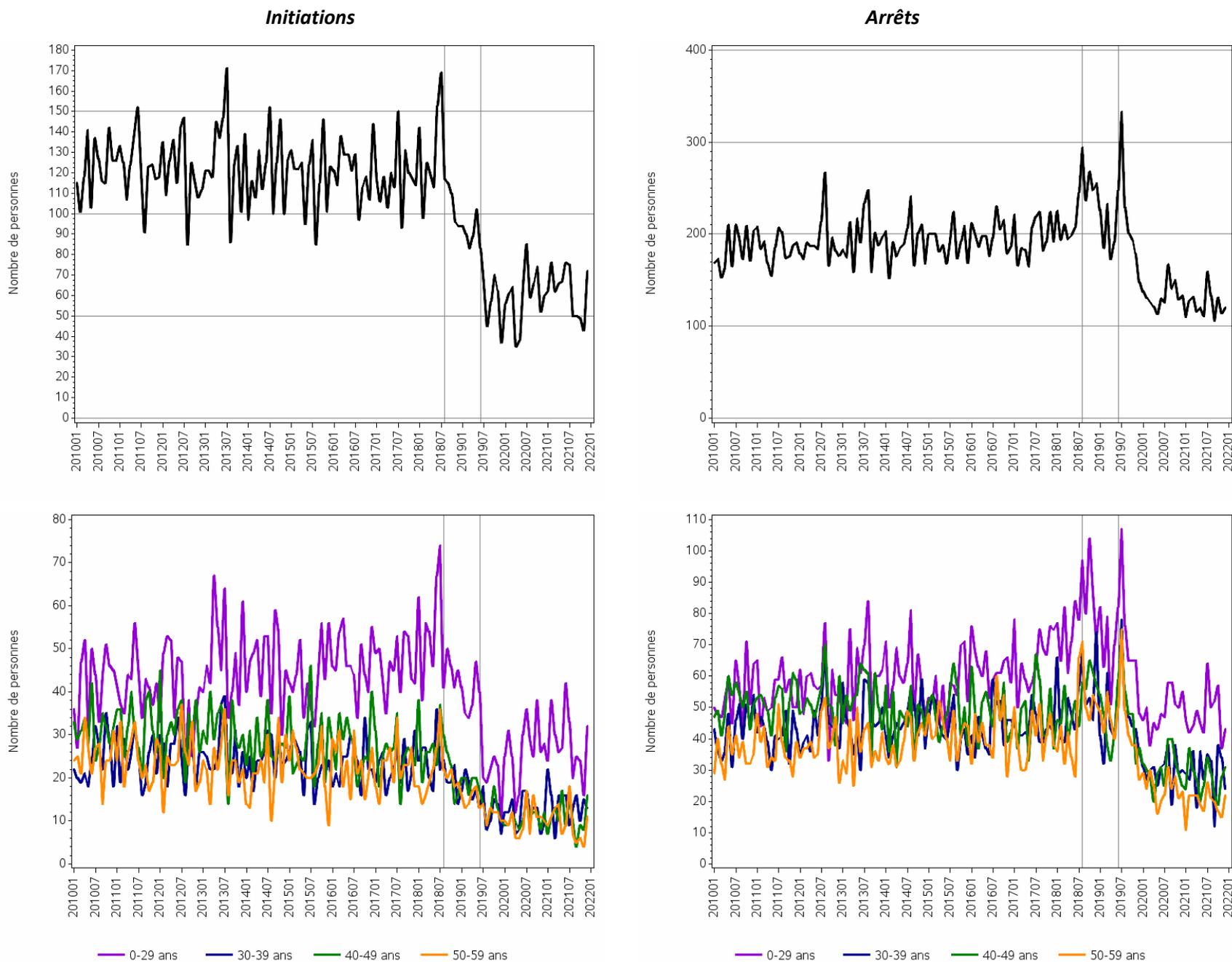


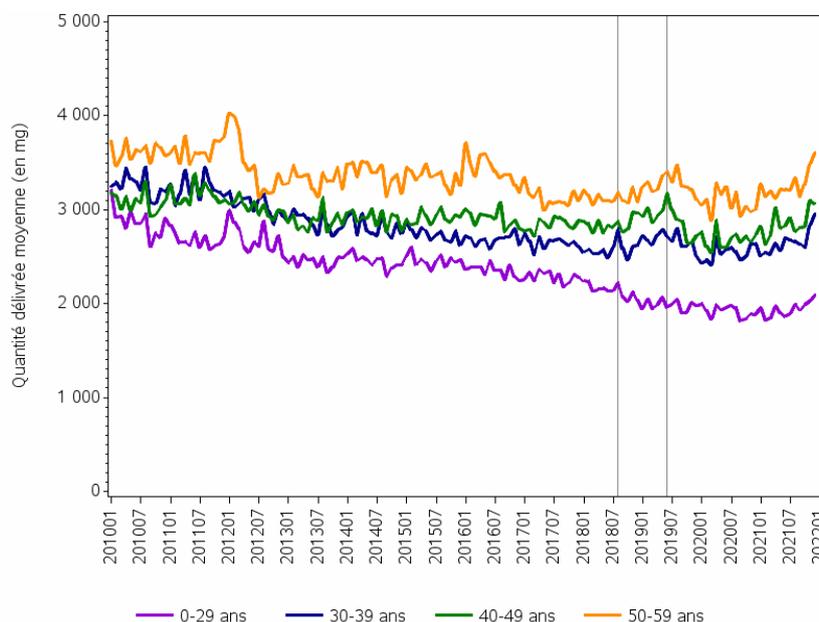
Figure 24 - Femmes transgenres identifiées : Initiations et arrêts de traitement par acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021



Quantité délivrée par personne

Pour les femmes transgenres, une légère baisse de la quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois a été observée, avec une amorce de remontée vers la fin, à partir de 2021 (Figure 25). Cette quantité a été particulièrement élevée dans cette population plus à risque (plus de 3 000 mg par mois soit plus de 100 mg par jour). En décembre 2021, cette quantité moyenne était de 2 088 mg, 2 949 mg, 3 071 mg et 3 602 mg chez les personnes de moins de 30 ans, de 30 à 39 ans, de 40 à 49 ans et de 50 à 59 ans, respectivement.

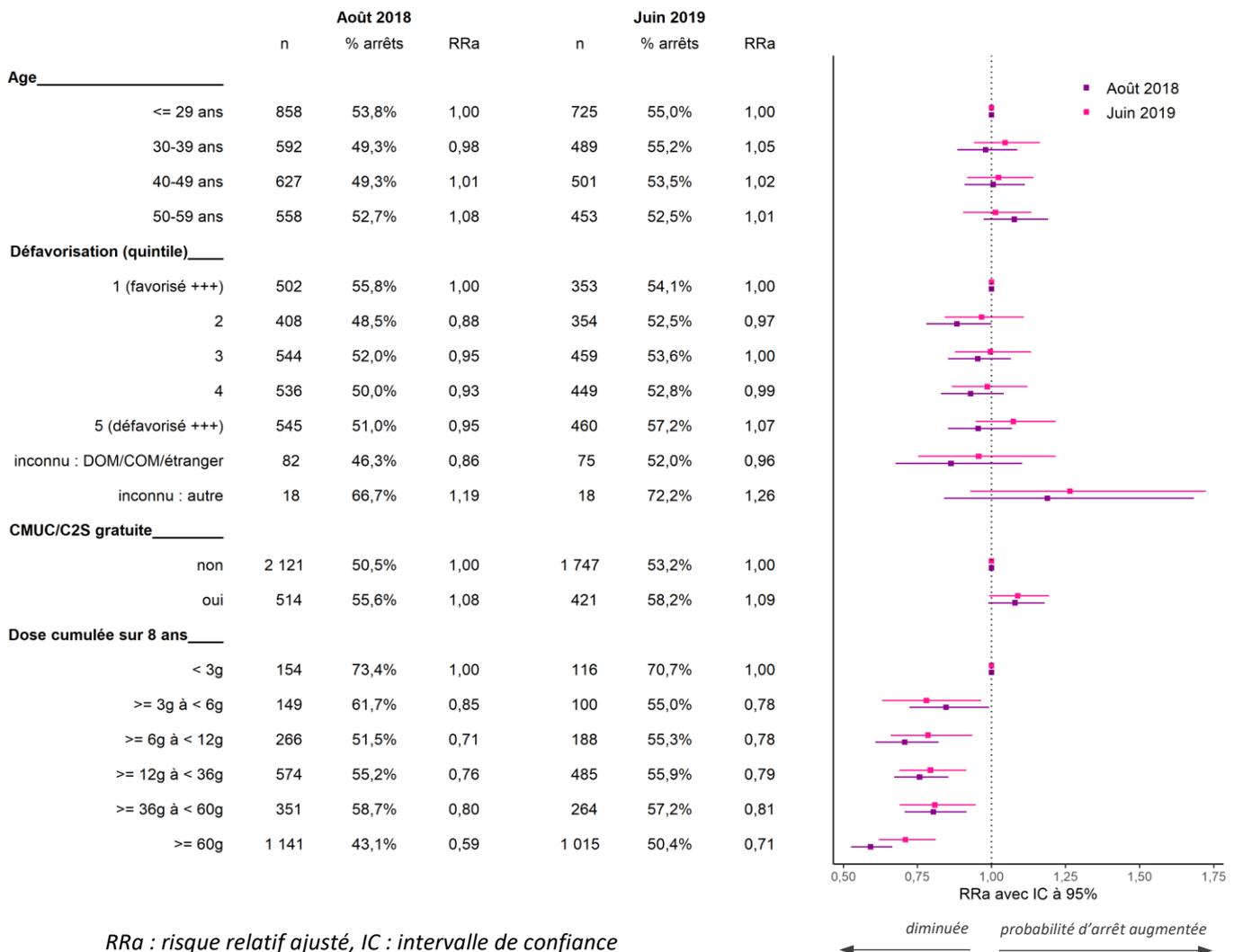
Figure 25 - Femmes transgenres identifiées : Quantité moyenne de l'acétate de cyprotérone délivrée par mois en France entre 2010 et 2021



Facteurs liés à l'arrêt de traitement

Parmi l'ensemble des femmes transgenres exposées à l'acétate de cyprotérone en août 2018 et juin 2019, 51,5% et 54,2% avaient respectivement arrêté dix mois plus tard. Le seul facteur qui est sorti significativement a été la dose cumulée de l'acétate de cyprotérone délivrée dans les huit années précédentes (Figure 26) : comparé à < 3g, avoir reçu 60 g ou plus, diminuait la probabilité d'arrêter le traitement de 41% (risque relatif de 0,59 ; IC95% 0,53-0,67) et de 29% (0,71 ; 0,62-0,81) pour les dix mois après août 2018 et juin 2019, respectivement.

Figure 26 - Femmes transgenres identifiées : Risques relatifs de l'arrêt pour la période entre août 2018 et mai 2019 (couleur foncée) et pour la période entre juin 2019 et mars 2020 (couleur claire).

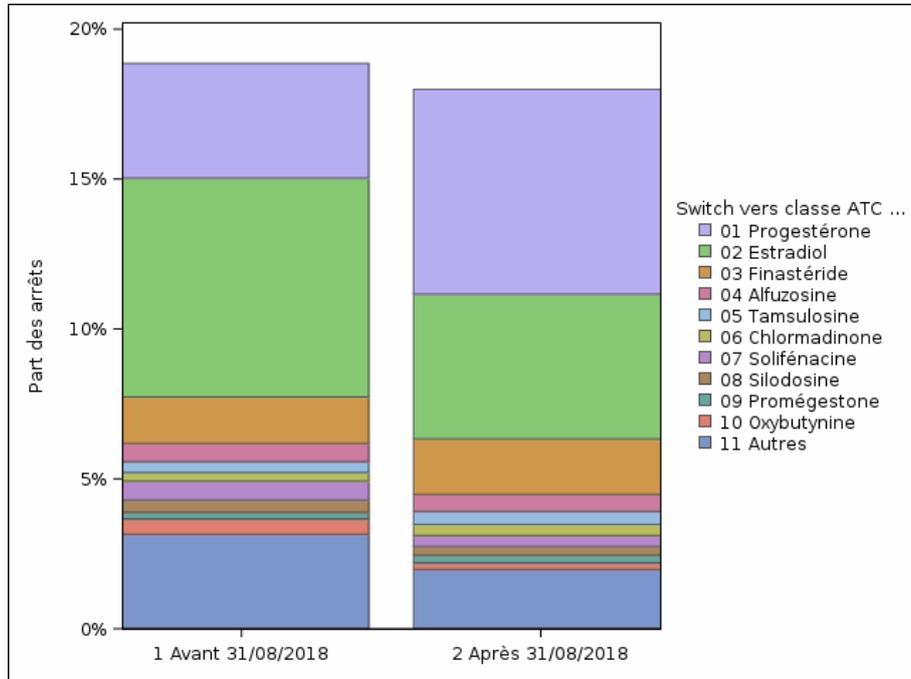


4.3.2 Les switches : comparaison après versus avant août 2018

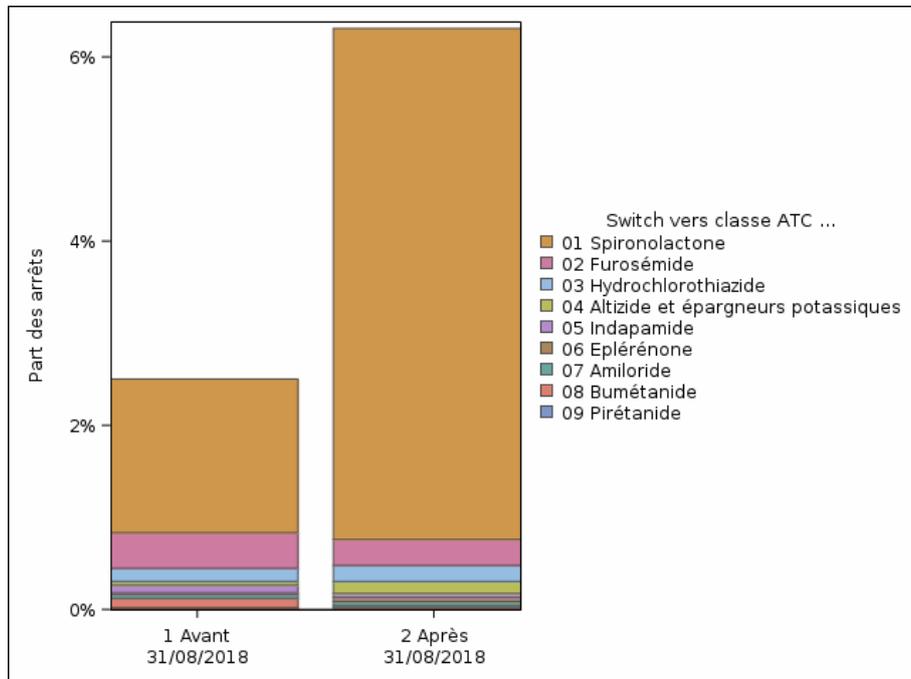
Nous avons comparé pour cette population les produits utilisés en relais des traitements arrêtés d'acétate de cyprotérone durant les deux périodes biennales, après août 2018 *versus* avant. La principale différence observée a été le recours un plus fréquent en relais par le diurétique utilisé pour son effet anti-androgène C03DA01 Spironolactone (5,5% vs 1,7%) et par G03AC09 Progestérone (6,8% vs 3,8%). (Figure 23 et annexe XVI)

Figure 27 - Femmes transgenres identifiées : Switchs. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.

Vers codes ATC commençant par G03 (Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale), G02B (Contraceptifs à usage topique) ou G04 (Médicaments urologiques)



Vers codes ATC commençant par C03 (Diurétiques)



4.3.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale

Taux de réalisation d'une IRM cérébrale

Parmi les femmes transgenres identifiées qui ont été concernées par l'envoi du courrier personnalisé en juin 2019 et qui prenaient toujours de l'acétate de cyprotérone un an après (1 214 personnes), le taux cumulé des personnes ayant eu au moins une IRM cérébrale était de 62,6% en décembre 2021 (Figure 28). Ce taux a été relativement stable dans les différentes classes d'âge.

Calculé sur les seules personnes exposées à l'acétate de cyprotérone un mois considéré, la part des personnes avec une IRM cérébrale (mesuré sur 5 années) augmentait également fortement après août 2018 pour atteindre 59,8% en décembre 2021 (chez 1 306 personnes exposés). Chez les personnes débutant un traitement par acétate de cyprotérone dans le mois considéré, la part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant s'approchait de 50% en 2021.

Facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale

Le facteur le plus prédictif a été observé chez les femmes transgenres identifiées ayant arrêté le traitement après un an, dans l'analyse portant sur juin 2019 (Figure 30) : comparé à une dose cumulée d'acétate de cyprotérone < 3 g dans les huit ans précédents, une dose cumulée \geq 60 g multipliait la probabilité d'avoir une IRM cérébrale par 5,5 (IC95% 3,9-7,8). La probabilité augmentait avec la dose cumulée. Dans cette analyse, un indice de défavorisation élevé (quintile 5) et un âge de 50 à 59 ans augmentaient également la probabilité d'avoir une IRM cérébrale. Dans l'analyse portant sur août 2018, une dose cumulée \geq 60 g multipliait la probabilité d'avoir une IRM cérébrale par 3,4 (2,2-5,4).

Chez les personnes ayant poursuivi le traitement après un an, aucune des variables étudiées était significative dans l'analyse pour août 2018 et l'indice de défavorisation était la seule variable significative dans l'analyse pour juin 2019 : comparé au quintile le plus favorisé, le quintile le plus défavorisé était associé à une réduction de la probabilité d'avoir une IRM cérébrale de 22% (risque relatif de 0,78 ; IC95% 0,65-1,77).

Figure 28 - Femmes transgenres identifiées : Taux de réalisation d'une IRM cérébrale de la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014. Ensemble de la population ciblée (à gauche) et personnes ayant continué le traitement (à droite).

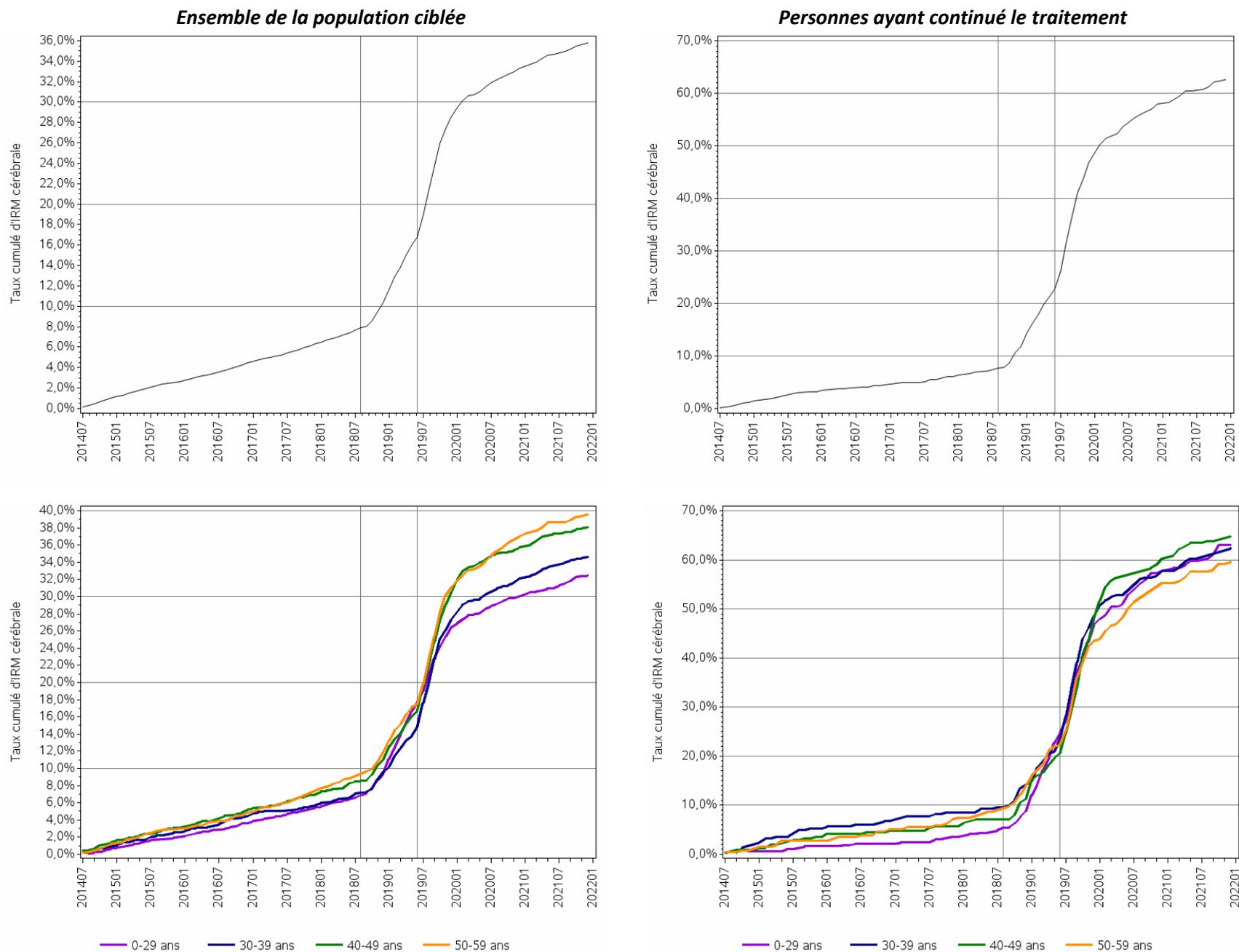


Figure 29 - Femmes transgenres identifiées : Evolution de la réalisation d'une IRM cérébrale. Part des personnes avec une IRM cérébrale dans les 5 ans précédant parmi les personnes exposées à l'acétate de cyprotérone (à gauche) et parmi les personnes initiant le traitement (à droite).

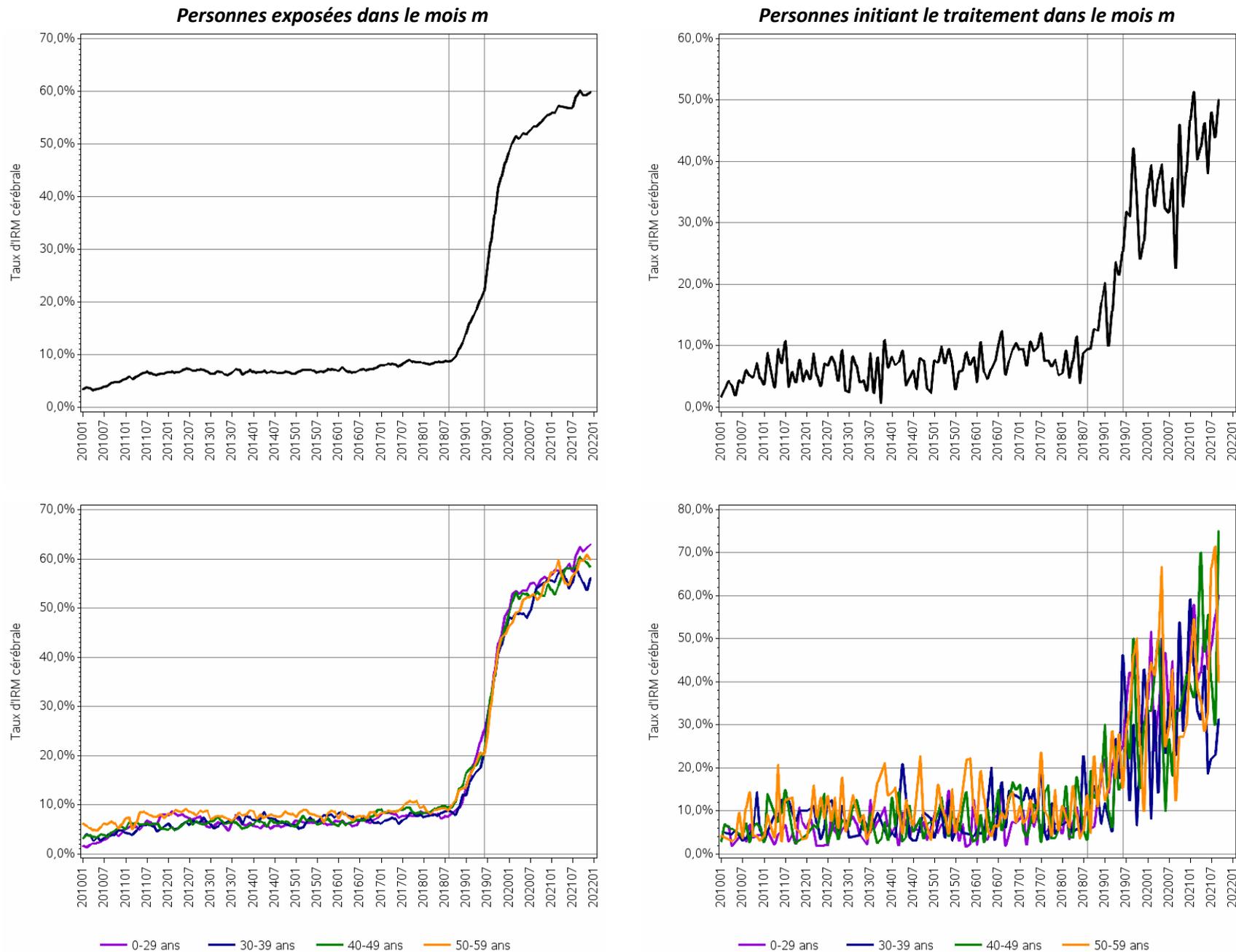
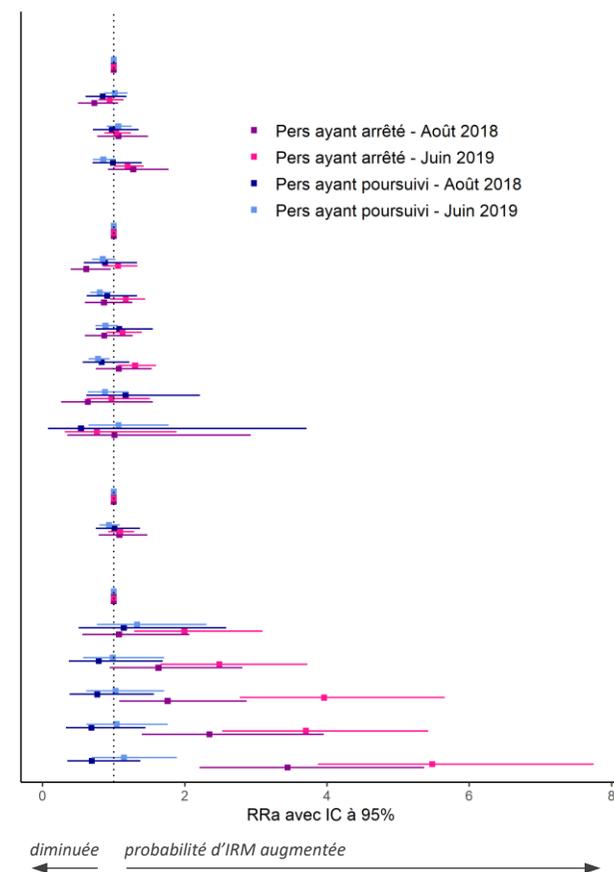


Figure 30 - Femmes transgenres identifiées : Etude de facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les utilisateurs de l'acétate de cyprotérone.
Risques relatifs de réalisation d'une IRM cérébrale en août 2018 +/- 9 mois (couleur foncée) et en juin 2019 +/- 9 mois (couleur claire), en distinguant les personnes ayant arrêté le traitement après un an (violet) et les personnes ayant poursuivi le traitement (bleu).

	Pers ayant arrêté - Août 2018			Pers ayant arrêté - Juin 2019			Pers ayant poursuivi - Août 2018			Pers ayant poursuivi - Juin 2019		
	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa	n	% IRM	RRa
Age												
<= 29 ans	1 199	6,0%	1,00	1 353	16,3%	1,00	459	16,3%	1,00	370	47,0%	1,00
30-39 ans	753	5,0%	0,73	880	17,6%	0,95	391	13,3%	0,85	281	48,8%	1,02
40-49 ans	826	7,3%	1,07	887	18,8%	1,04	397	14,9%	0,98	310	51,6%	1,07
50-59 ans	750	8,8%	1,28	837	22,1%	1,20	354	15,3%	0,99	266	41,4%	0,85
Défavorisation (quintile)												
1 (favorisé +++)	773	7,1%	1,00	821	15,2%	1,00	256	16,0%	1,00	218	55,0%	1,00
2	605	4,5%	0,62	667	16,6%	1,06	250	14,0%	0,88	200	46,0%	0,85
3	711	6,6%	0,87	838	19,3%	1,17	338	14,5%	0,91	256	44,5%	0,81
4	654	6,7%	0,87	732	19,0%	1,13	340	17,1%	1,08	252	48,4%	0,89
5 (défavorisé +++)	647	8,5%	1,07	745	22,6%	1,30	350	13,1%	0,83	244	42,6%	0,78
inconnu : DOM/COM/étranger	96	5,2%	0,64	112	17,0%	0,97	56	17,9%	1,17	47	48,9%	0,88
inconnu : autre	42	7,1%	1,01	42	9,5%	0,76	11	9,1%	0,54	10	60,0%	1,07
CMUC/C2S gratuite												
non	2 894	6,6%	1,00	3 303	18,0%	1,00	1 298	14,9%	1,00	976	48,0%	1,00
oui	634	7,3%	1,08	654	20,3%	1,09	303	15,5%	1,01	251	45,0%	0,93
Dose cumulée sur 8 ans												
< 3g	666	3,5%	1,00	632	5,2%	1,00	35	20,0%	1,00	21	42,9%	1,00
>= 3g à < 6g	383	3,7%	1,08	401	10,5%	1,99	56	23,2%	1,14	48	58,3%	1,33
>= 6g à < 12g	503	5,4%	1,63	494	13,0%	2,49	142	16,2%	0,79	95	42,1%	0,99
>= 12g à < 36g	769	6,0%	1,76	929	20,8%	3,96	300	15,7%	0,77	271	45,0%	1,02
>= 36g à < 60g	414	7,7%	2,35	468	19,2%	3,70	200	14,0%	0,69	154	45,5%	1,04
>= 60g	793	11,9%	3,44	1 033	29,6%	5,48	868	14,1%	0,69	638	48,9%	1,14

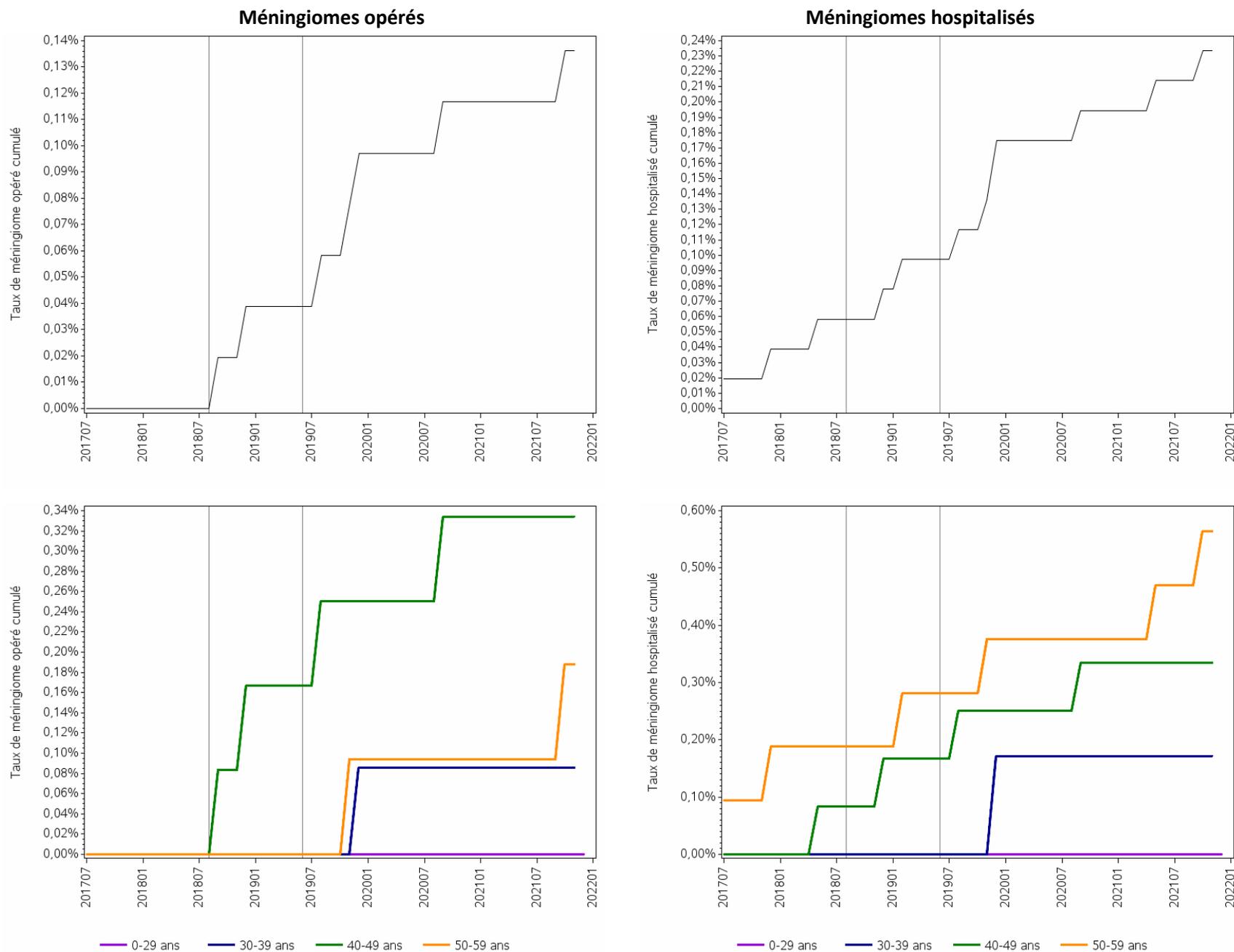


RRa : risque relatif ajusté, IC : intervalle de confiance, « % IRM » pour « % IRM cérébrale »

4.3.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

La Figure 31 montre les résultats obtenus concernant les méningiomes opérés chez les femmes transgenre identifiées ciblées par l'envoi du courrier en juin 2019. Compte tenu du très faible nombre de méningiomes opérés (moins de 10 personnes concernées depuis juillet 2014), l'appréciation de l'impact des mesures de réduction du risque sur l'évolution du nombre de méningiomes opérés n'est pas judicieuse pour cette population.

Figure 31 - Femmes transgenres identifiées : Méningiomes opérés (à gauche) et méningiomes hospitalisés (à droite) dans la population ciblée par l'envoi du courrier en juin 2019. Taux cumulé depuis juillet 2014.



5 Discussion

5.1 Principaux résultats

Cette étude apporte des informations détaillées sur l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone et mises en place entre 2018 et 2019. D'août 2018 à décembre 2021 le nombre de personnes exposées à l'acétate de cyprotérone a diminué de 85%, avec une baisse plus marquée pour les femmes (88%) que pour les hommes (69%) et les femmes transgenres (50%). Nous avons observé 7 900 utilisateurs d'acétate de cyprotérone à forte dose en décembre 2021 contre 55 000 en août 2018 et 85 000 en janvier 2010. Cette baisse a résulté d'un grand nombre d'arrêts de traitement lors de la première vague d'action fin août à octobre 2018 (impact médiatique des résultats en annexe X), mais aussi lors de la deuxième vague en juin/juillet 2019 (courriers nominatifs médecin et patient, mise en place d'une « attestation annuelle d'information » à cosigner médecin et patient). Près de 92% des personnes traitées en juin 2018 avaient arrêté le traitement en décembre 2021. Les initiations ont baissé de 90% entre juin 2018 et décembre 2021.

Il est observé après août 2018 en relais de l'arrêt un recours de fréquence modeste mais en augmentation à un anti-androgène la spironolactone (5,3% pour les femmes, 2,8% pour les hommes et 5,5% pour les femmes transgenres). Par ailleurs 8% des femmes ont substitué l'acétate de cyprotérone aux propriétés anti-gonadotropes par le contraceptif oral combiné le plus usuel associant éthinylestradiol et lévonorgestrel (progestatif de deuxième génération).

Le recours aux IRM de dépistage est devenu fréquent quoique non systématique avec près de 70% des femmes utilisatrices d'acétate de cyprotérone en décembre 2021 qui avaient eu une IRM cérébrale et à un niveau moindre près de 50% des hommes (en août 2018, ces taux étaient de 11% et 13% seulement, respectivement). Pour les initiations d'acétate de cyprotérone le taux de réalisation des IRM a été inférieur, 45% pour les femmes et 32% chez les hommes. Ces IRM de dépistage n'ont pas entraîné selon nos estimations un surcroît temporaire de méningiomes opérés.

5.2 Mise en perspective avec d'autres données de la littérature scientifique

Ce résultat est globalement conforme à l'avis collectif du comité multidisciplinaire d'experts indépendants du CSST « Méningiome et acétate de cyprotérone » [26,27] qui avait souhaité

conserver en France le traitement de l'acétate de cyprotérone qui a été estimé efficace et indispensable pour certaines indications comme l'hirsutisme sévère mais qui voulait en réduire très fortement l'utilisation notamment en dehors de cette indication. Grace au panel d'actions (tableau 1) des autorités de santé relayé par plusieurs sociétés savantes de dermatologie, endocrinologie [54] et à un degré moindre gynécologie, relayé également par les associations des patients concernés, un impact majeur a pu être obtenu sans recourir au retrait du médicament. Le retrait de l'AMM d'un médicament ou son déremboursement sont des mesures drastiques qui ont un impact majeur sur l'utilisation d'un médicament (exemple de retrait en France du benfluorex [55–57], de la pioglitazone [58,59]) ou de déremboursement (olmesartan [37,60], contraceptifs oraux combinés de 3ème génération [61–63]). Cependant, le déremboursement peut aboutir à un résultat plus incertain, parfois peu équitable et un suivi de l'impact plus difficile en raison de l'absence de prescriptions et remboursements tracés dans les systèmes informationnels.

Pour réduire les risques la baisse de l'utilisation de 88% chez les femmes est un résultat très positif. Celles qui ont continué le traitement ont probablement bénéficié dans le cadre du dispositif mis en place d'une évaluation bénéfice/risque incitant à poursuivre le traitement. La surveillance par IRM, la réévaluation des traitements, l'attestation annuelle d'information signée font espérer que les poursuites de traitement concernent principalement les hirsutismes sévères pour les femmes. Le moindre taux d'arrêts chez les femmes transgenres est à cet égard compréhensible. Des *switchs* par levonorgestrel-éthynylestradiol (8%), contraceptif oral combiné le plus utilisé étaient attendus dans la mesure où l'acétate de cyprotérone est un traitement à effet anti-gonadotrope. Cependant, malgré les analyses effectuées, nous ne sommes pas en mesure de décrire formellement les indications résiduelles après les différentes actions. Un point de vigilance toutefois doit être suivi : ce sont les femmes les plus à risque, de plus de 30 ans, avec des doses cumulées importantes qui ont poursuivi préférentiellement le traitement, avec toutefois un dépistage IRM. C'est dans cette population que le risque de méningiome intracrânien reste important et que le suivi devra être optimal. Il semble exister un effet générationnel de cohorte d'utilisatrices de longue date pour qui l'arrêt est plus difficile et l'efficacité présumée bonne.

Le report de l'acétate de cyprotérone vers la spironolactone après août 2018 a été en proportion modeste même si il était plus fréquent que dans la période antérieure : 5,3% pour les femmes et également 5,5% pour les femmes transgenres (comparé à 2,1 et 1,7%, respectivement, avant août 2018). La spironolactone, diurétique aux propriétés anti-androgènes, est le principal traitement de l'hirsutisme utilisé aux Etats-Unis, hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM). En effet, l'acétate de cyprotérone n'a jamais été commercialisé en Amérique du nord. En France, la spironolactone est recommandée en deuxième intention dans l'hirsutisme sévère de la femme non

ménopausée après échec ou contre-indication à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. L'utilisation de la spironolactone dans l'hirsutisme sévère en France est hors AMM et reste peu fréquente.

Une étude monocentrique à Lille montre une efficacité clinique et biologique de la spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans le traitement de l'hyperandrogénie. Cet anti-androgène apparaît donc comme une alternative potentiellement efficace et bien tolérée en relais de l'acétate de cyprotérone chez des patientes présentant une hyperandrogénie [64]. Une autre étude monocentrique a montré que la contraception estroprogestative et/ou la spironolactone sont efficaces sur la réduction de l'hirsutisme modéré dès 6 mois. L'amélioration clinique ne semblerait cependant pas corrélée à l'amélioration de la qualité de vie attendue chez ces patientes [65]

Un essai randomisé visant à comparer les effets anti-androgènes entre la spironolactone et l'acétate de cyprotérone en tant que composant de l'hormonothérapie parmi la population de femmes transgenres montre que la spironolactone avait une efficacité de suppression de la testostérone moins élevée que l'acétate de cyprotérone [66,67]. Entre acétate de cyprotérone et spironolactone, les données sont néanmoins insuffisantes pour soutenir un effet accru avec un anti-androgène particulier. La testostérone totale sérique est un marqueur de substitution déficient de la thérapie anti-androgénique, étant donné que certains médicaments agissent principalement par antagonisme des récepteurs androgènes plutôt qu'en diminuant les niveaux de testostérone [68].

Chez les femmes, il y a eu un report vers l'acétate de nomégestrol et chlormadinone en relais de l'acétate de cyprotérone. Après août 2018, 3,9% des arrêts d'acétate de cyprotérone ont été relayés par l'acétate de chlormadinone et 2,1% par l'acétate de nomégestrol ; avant août 2018, ces taux étaient 2,7% et 1,1%, respectivement. Le risque de méningiome intracrânien étant aussi confirmé pour ces deux produits [69,70,42], un report important sur ces produits ne serait pas approprié, notamment après une longue exposition à l'acétate de cyprotérone.

La question de l'utilisation d'un dosage intermédiaire à 10 mg d'acétate de cyprotérone disponible dans de nombreux autres pays européens y compris pour les hirsutismes sévères reste posée (Tableau 1 dans Weill et coll. [71], [72]).

La baisse massive de la chirurgie du méningiome à partir de 2018 pour des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone doit être interprétée au regard de la baisse de l'exposition, facteur majeur, mais aussi la baisse des doses observée chez les hommes, du dépistage généralisé par IRM et de la recommandation diffusée dans les milieux de neurochirurgie de ne pas opérer dans un premier

temps les méningiomes liés à l'acétate de cyprotérone.[17,73] et annexe III et IV (courriers aux médecins de septembre et octobre 2018⁸).

5.3 Forces et limites de l'étude

5.3.1 Forces

Les données exhaustives du SNDS sur 12 années de suivi (2010-2021) de l'ensemble de la population résidente en France fournissent des informations inédites sur l'évolution de l'usage de l'acétate de cyprotérone. Cette étude a été menée sur une large population non sélectionnée, chez qui l'utilisation de l'acétate de cyprotérone a été mesurée de manière prospective au fil du temps par les pharmaciens dispensant des médicaments, enregistrée par code à barres à des fins financière (remboursement) et de gestion, et indépendamment des événements d'intérêts (arrêts, dose, *switch*, IRM de dépistage...).

5.3.2 Limites

Tout d'abord, les indications thérapeutiques de l'acétate de cyprotérone restent inconnues dans cette étude. Cette limite est importante, voire majeure, pour évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament dans chaque indication. Nous ne sommes pas en mesure d'affirmer que malgré une réduction de 85% de l'utilisation, les personnes qui ont poursuivies le traitement sont celles qui ont un hirsutisme sévère. Le fait que celles qui aient arrêté le traitement soient prioritairement les femmes les plus jeunes et ayant des doses cumulées faibles est néanmoins en faveur d'un début d'utilisation plus récent, plus ponctuel et moins étayé sur le plan médical.

Une autre limite est l'absence de prise en compte de Diane[®] et générique (non remboursée donc non présente dans le SNDS), contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol et qui devra faire l'objet d'études futures sur le risque de méningiome. Diane[®] et génériques n'ont pas constitué une alternative relativement fréquente en relais dans la mesure où les données de vente (champs du non remboursable) ont aussi été en baisse sur la période 2018 à début 2022 avec -20 à 30% en quatre années⁹).

⁸ Annexe IV Lettre aux professionnels de santé - Octobre 2018

« Les méningiomes sous acétate de cyprotérone regressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien »

⁹ Source source Openhealth - Sell out – consulté par GIS Epiphare-ANSM consulté le 2 septembre 2022

Les résultats des IRM (nombre de méningiomes, taille) ne sont pas disponibles pour cette étude, mais seulement la connaissance de l'acte d'IRM cérébrale par son remboursement.

Des éventuelles absences de remboursement, non quantifiées par notre étude, pour les personnes transgenres en raison de l'indication hors AMM pourraient altérer aussi la qualité du suivi de ces personnes. Ce phénomène est constaté dans d'autres pays [74].

D'autres limites concernent l'impossibilité de différencier l'impact respectif de l'envoi des courriers individuels et de la mise en place de l'attestation annuelle d'information, ces deux mesures étant séparées par seulement 15 jours; la notion de «switch» dans cette étude : toute initiation de traitement dans les 365 jours après la dernière délivrance de l'acétate de cyprotérone avant l'arrêt ou dans les 30 jours précédents ; enfin le manque d'information sur les méningiomes diagnostiqués, mais non hospitalisés.

Des analyses statistiques plus poussées, utilisant des séries chronologiques interrompues, ont été réalisées, mais ne sont pas incluses dans ce rapport, car elles n'apportaient pas de valeur ajoutée pour cette étude tant les ruptures de tendance sont nettes aux dates clés.

5.4 Perspectives futures et implications cliniques

Plusieurs pistes d'études peuvent être évoquées en lien avec cette mesure d'impact.

Le suivi des indications résiduelles en vie réelle devrait faire l'objet d'études *ad hoc* tout comme le résultat des IRM de dépistage, avec des études monocentriques [75] ou coordonnées et centralisées par les unités de recherches des centres hospitaliers impliqués sur cette thématique. A cet égard le taux de dépistage positif (un ou plusieurs méningiomes retrouvés à l'IRM cérébrale) et l'évolution tumorale après l'arrêt du traitement sont aussi des paramètres essentiels de la mesure d'impact avec une mise en perspective des résultats cliniques avec les données de cette étude.

La question de la nécessité d'une IRM cérébrale pour l'initiation chez les plus âgés (traitement palliatif du carcinome de la prostate par exemple) mériterait d'être discutée au cas par cas selon les antécédents des patients. Une évaluation médico-économique et une évaluation précise à la fois des méningiomes évités mais aussi de ceux qui auraient pu être dépistés voire opérés sans bénéfice clinique pour le patient sont souhaitables. Enfin cette étude d'impact devra être poursuivie tout comme celles de l'acétate de nomégésterol et chlormadinone qui sont en cours de réalisation.

6 Conclusion

L'utilisation de l'acétate de cyprotérone ≥ 25 mg/jour a très fortement diminué en France après les mesures de réduction du risque mises en place entre 2018 et 2019. Aucun *switch* massif sur une spécialité n'a été observé après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone, l'utilisation de la spironolactone restant marginale. L'IRM cérébrale est maintenant largement réalisée chez les utilisateurs d'acétate de cyprotérone, toutefois dans une moindre mesure chez les personnes débutant un traitement par acétate de cyprotérone. Le suivi des recommandations des autorités sanitaires avec l'augmentation de la réalisation d'IRM cérébrales ne s'est pas traduite par une augmentation parfois crainte des méningiomes opérés mais par une baisse massive de plus de 90%, les surveillances clinique et par imagerie étant probablement privilégiées en cas de dépistage d'un ou plusieurs méningiomes infraclinique.

Références bibliographiques

- 1 Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a Meningioma in a Transsexual Patient after Estrogen–Progestin Therapy. *New England Journal of Medicine* 2007;**357**:2411–2. doi:10.1056/NEJMc071938
- 2 Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, *et al.* Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts (Proceedings of the 10th European Congress of Endocrinology; Berlin, Germany)* 2008;**16**:158.
- 3 HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 19 décembre 2012 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 3 août 2007) ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable B/ 20 (CIP : 323 510-0) ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable B/ 60 (CIP : 340 417-5) Laboratoires BAYER SANTE. 2022.https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10007_ANDROCUR_Avis2_CT10007_RI_PIS.pdf (accessed 11 Jul 2022).
- 4 HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 22 juin 2016 acétate de cyprotérone ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable B/ 20 (CIP : 34009 323 510 0 8) ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable B/ 60 (CIP : 34009 340 417 5 4). 2022.https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14651_ANDROCUR_PIS_RI_Avis2_CT14651.pdf (accessed 11 Jul 2022).
- 5 EMA. *Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups*. 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/benefits-diane-35-its-generics-outweigh-risks-certain-patient-groups-prac-recommendation-endorsed_en.pdf
- 6 Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol* 2021;**23**:iii1–105. doi:10.1093/neuonc/noab200
- 7 Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, *et al.* EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology* 2016;**17**:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7
- 8 Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;**99**:307–14. doi:10.1007/s11060-010-0386-3
- 9 Gurcay AG, Bozkurt I, Senturk S, *et al.* Diagnosis, Treatment, and Management Strategy of Meningioma during Pregnancy. *Asian Journal of Neurosurgery* 2018;**13**:86–9. doi:10.4103/1793-5482.181115
- 10 Benson VS, Kirichek O, Beral V, *et al.* Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2015;**136**:2369–77. doi:10.1002/ijc.29274
- 11 Weill A, Cadier B, Nguyen P, *et al.* Exposition prolongée a de fortes doses d'acétate de cyproterone et risque de meningiome chez la femme - Etude pharmaco-epidemiologique de cohorte a partir des donnees du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-07_acetate-cyproterone-meningiome_assurance-maladie.pdf

- 12 Weill A, Nguyen P, Labidi M, *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* 2021;**372**:n37. doi:10.1136/bmj.n37
- 13 Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, *et al.* Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment: Fig 1. *American Journal of Neuroradiology* 2010;**31**:1504–5. doi:10.3174/ajnr.A1978
- 14 Cebula H, Pham TQ, Boyer P, *et al.* Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochirurgica* 2010;**152**:1955–6. doi:10.1007/s00701-010-0787-2
- 15 Bergoglio MT, Gómez-Balaguer M, Almonacid Folch E, *et al.* Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinología Y Nutrición: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinología Y Nutrición* 2013;**60**:264–7. doi:10.1016/j.endonu.2012.07.004
- 16 Sys C, Kestelyn P. Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate. *GMS ophthalmology cases* 2015;**5**. doi:10.3205/oc000027
- 17 Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, *et al.* Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochirurgica* 2015;**157**:1741–6. doi:10.1007/s00701-015-2532-3
- 18 Botella C, Coll G, Lemaire J-J, *et al.* [Intra cranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with a conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal]. *Neuro-Chirurgie* 2015;**61**:339–42. doi:10.1016/j.neuchi.2015.05.002
- 19 Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists* 2016;**31**:500–4. doi:10.4140/TCP.n.2016.500
- 20 Borghei-Razavi H, Fragoza-Padilla V, Hargus G, *et al.* Meningioma: The Unusual Growth in a Transsexual Patient after Estrogen-Progesterone Therapy. *SOJ Neurology* 2014;**1**. <https://symbiosisonlinepublishing.com/neurology/neurology09.php> (accessed 25 Mar 2021).
- 21 Zairi F, Aboukais R, LE Rhun E, *et al.* Close follow-up after discontinuation of cyproterone acetate: a possible option to defer surgery in patients with voluminous intracranial meningioma. *Journal of Neurosurgical Sciences* 2017;**61**:98–101. doi:10.23736/S0390-5616.16.03243-4
- 22 Gil M, Oliva B, Timoner J, *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**72**:965–8. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04031.x
- 23 Cea-Soriano L, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology* 2012;**39**:27–34. doi:10.1159/000338081
- 24 Bernat AL, Bonnin S, Labidi M, *et al.* Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;**13**:355–8. doi:10.4103/jovr.jovr_21_17

- 25 ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit*; ANSM - Mis à jour le : 20/11/2012; ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221731.htm>
- 26 ANSM. DECISION DG n° 2018 – 143 du 12 juin 2018 portant création d'un comité scientifique spécialisé temporaire « Méningiome et acétate de cyproterone » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://archiveansm.integra.fr/content/download/145217/1917125/version/1/file/2018-143.pdf> (accessed 6 Jul 2022).
- 27 ANSM. DECISION DG n° 2018 – 144 du 12 juin 2018 portant nomination auprès du comité scientifique spécialisé temporaire « Méningiome et acétate de cyproterone » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://archiveansm.integra.fr/content/download/145213/1917077/version/1/file/2018-144.pdf> (accessed 6 Jul 2022).
- 28 Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;**65 Suppl 4**:S149–67. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
- 29 Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:954–62. doi:10.1002/pds.4233
- 30 Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, *et al.* French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;**36**:411–7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
- 31 Rey G, Jouglu E, Fouillet A, *et al.* Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;**9**:33. doi:10.1186/1471-2458-9-33
- 32 Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, *et al.* Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;**27**:763–70. doi:10.1002/pds.4556
- 33 Tournier M, Neumann A, Pambrun E, *et al.* Conventional mood stabilizers and/or second-generation antipsychotic drugs in bipolar disorders: A population-based comparison of risk of treatment failure. *J Affect Disord* 2019;**257**:412–20. doi:10.1016/j.jad.2019.07.054
- 34 Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, *et al.* Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;**76**:449–57. doi:10.1007/s00228-019-02810-1
- 35 Meyer A, Fermaut M, Drouin J, *et al.* Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010-2018. *PLoS One* 2021;**16**:e0245854. doi:10.1371/journal.pone.0245854

- 36 Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, *et al.* Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. *Lancet Reg Health Eur* 2021;**7**:100129. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100129
- 37 Basson M, Mezzarobba M, Weill A, *et al.* Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut* 2016;**65**:1664–9. doi:10.1136/gutjnl-2015-309690
- 38 Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, *et al.* Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017;**318**:1679–86. doi:10.1001/jama.2017.16071
- 39 Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, *et al.* Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* Published Online First: 06-12 2019. doi:10.1212/WNL.0000000000007696
- 40 Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, *et al.* Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA* 2022;**327**:80–2. doi:10.1001/jama.2021.21699
- 41 Le Vu S, Bertrand M, Jabagi M-J, *et al.* Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun* 2022;**13**:3633. doi:10.1038/s41467-022-31401-5
- 42 Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, *et al.* Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: A population-based case-control study. *Eur J Neurol* Published Online First: 27 May 2022. doi:10.1111/ene.15423
- 43 Bénard-Larivière A, Hucteau E, Debette S, *et al.* Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ* 2022;**376**:e066192. doi:10.1136/bmj-2021-066192
- 44 Neumann A, Maura G, Weill A, *et al.* Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;**23**:240–50. doi:10.1002/pds.3544
- 45 Meyer A, Rudant J, Drouin J, *et al.* Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Annals of Internal Medicine* 2019;**170**:99–107. doi:10.7326/M18-1512
- 46 Giral P, Neumann A, Weill A, *et al.* Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 2019;**40**:3516–25. doi:10.1093/eurheartj/ehz458
- 47 Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, *et al.* Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine* 2022;**40**:414–7. doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.009
- 48 Botton J, Semenzato L, Jabagi M-J, *et al.* Effectiveness of Ad26.COV2.S Vaccine vs BNT162b2 Vaccine for COVID-19 Hospitalizations. *JAMA Netw Open* 2022;**5**:e220868. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0868

- 49 Tuppin P, Neumann A, Marijon E, *et al.* Implantation and patient profiles for pacemakers and cardioverter-defibrillators in France (2008-2009). *Arch Cardiovasc Dis* 2011;**104**:332–42. doi:10.1016/j.acvd.2011.04.002
- 50 Lassalle M, Colas S, Rudnichi A, *et al.* Is There a Cardiotoxicity Associated With Metallic Head Hip Prostheses? A Cohort Study in the French National Health Insurance Databases. *Clin Orthop Relat Res* 2018;**476**:1441–51. doi:10.1097/01.blo.0000533617.64678.69
- 51 Bouillon K, Bertrand M, Bader G, *et al.* Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA* 2018;**319**:375–87. doi:10.1001/jama.2017.21269
- 52 Laanani M, Coste J, Blotière P-O, *et al.* Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;**17**:719-727.e13. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.005
- 53 Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:199–200. doi:10.1093/aje/kwi188
- 54 Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, *et al.* Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies, SFE. https://www.s fendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/Hyperandrogenie%202020/reco%20sfe%20traitement%20hyperandrogenie%20mai%202020.pdf (accessed 11 Jul 2022).
- 55 Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;**5**:e10128. doi:10.1371/journal.pone.0010128
- 56 Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:1256–62. doi:10.1002/pds.2044
- 57 ANSM. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques). <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-du-benfluorex-MEDIATOR-et-generiques> (accessed 11 Jul 2022).
- 58 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, *et al.* Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;**55**:1953–62. doi:10.1007/s00125-012-2538-9
- 59 ANSM. Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) - Communiqué. <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-médicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué> (accessed 11 Jul 2022).
- 60 HAS. HTA – Les spécialités à base d'olmésartan sont déremboursées. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974327/fr/hta-les-specialites-a-base-d-olmesartan-sont-deremboursees (accessed 11 Jul 2022).

- 61 Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;**353**:i2002. doi:10.1136/bmj.i2002
- 62 Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:1576–80. doi:10.1111/jth.13053
- 63 HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Contraceptifs oraux de troisième génération - Réévaluation - ANNEXE - Juin 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf (accessed 11 Jul 2022).
- 64 Broux E, Dewailly D, Catteau-Jonard S. [Spironolactone as a relay for cyproterone acetate in hyperandrogenic women]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;**48**:181–6. doi:10.1016/j.gofs.2020.01.001
- 65 Lefoulon N, Begon E, Perrissin-Fabert M, *et al.* [Impact of combined oral contraceptives and spironolactone on hirsutism and quality of life]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;:S2468-7189(22)00201-X. doi:10.1016/j.gofs.2022.06.001
- 66 Angus L, Leemaqz S, Ooi O, *et al.* Cyproterone acetate or spironolactone in lowering testosterone concentrations for transgender individuals receiving oestradiol therapy. *Endocr Connect* 2019;**8**:935–40. doi:10.1530/EC-19-0272
- 67 Burinkul S, Panyakhamlerd K, Suwan A, *et al.* Anti-Androgenic Effects Comparison Between Cyproterone Acetate and Spironolactone in Transgender Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* 2021;**18**:1299–307. doi:10.1016/j.jsxm.2021.05.003
- 68 Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, *et al.* A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;**94**:743–52. doi:10.1111/cen.14329
- 69 Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, *et al.* Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPIPHARE - ANSM-CNAM. Rapport, Saint-Denis, le 20 avril 2021, 80 pages. 2021.
- 70 Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, *et al.* Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPIPHARE - ANSM-CNAM. Rapport, Saint-Denis, le 20 avril 2021, 78 pages. 2021.
- 71 Weill A, Nguyen P, Labidi M, *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* 2021;**372**:n37. doi:10.1136/bmj.n37
- 72 Mikkelsen AP, Greiber IK, Scheller NM, *et al.* Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;**93**:222–3. doi:10.1136/jnnp-2021-326138
- 73 Voormolen EHJ, Champagne PO, Roca E, *et al.* Intracranial Meningiomas Decrease in Volume on Magnetic Resonance Imaging After Discontinuing Progestin. *Neurosurgery* Published Online First: June 2021. doi:10.1093/neuros/nyab175

- 74 Mepham N, Bouman WP, Arcelus J, *et al.* People with gender dysphoria who self-prescribe cross-sex hormones: prevalence, sources, and side effects knowledge. *J Sex Med* 2014;**11**:2995–3001. doi:10.1111/jsm.12691
- 75 Samoyeau T, Provost C, Roux A, *et al.* Meningioma in patients exposed to progestin drugs: results from a real-life screening program. *J Neurooncol* Published Online First: 6 September 2022. doi:10.1007/s11060-022-04124-2

Annexes

Annexe I : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes

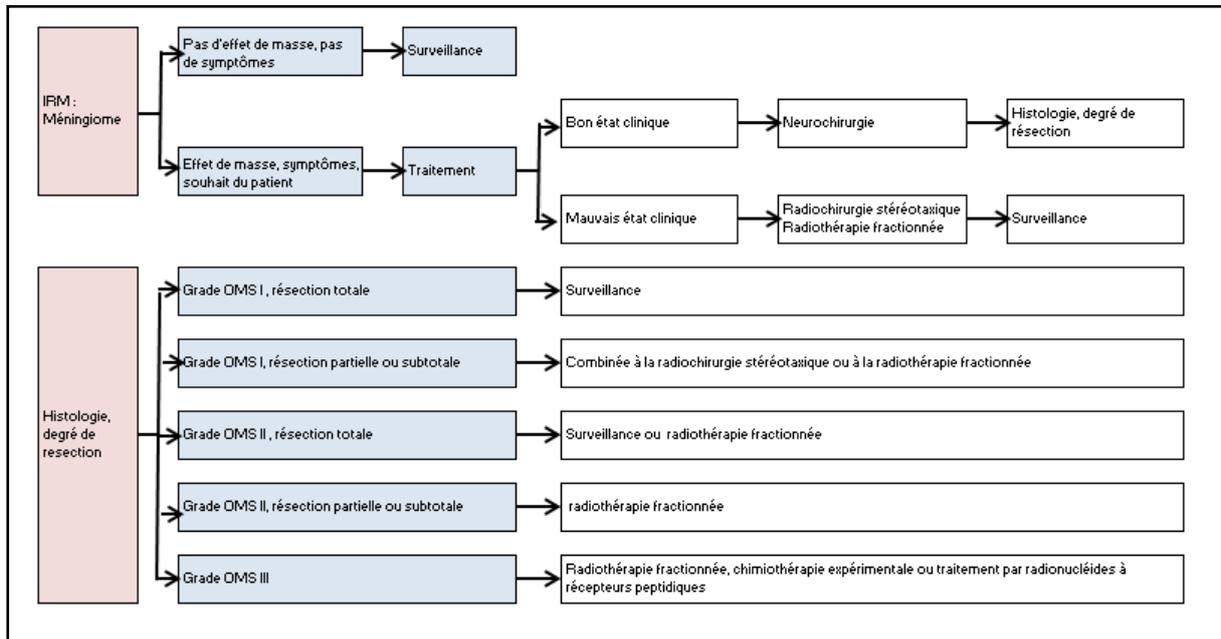


Figure 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des méningiomes de grade OMS I à III

D'après

Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016;17:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

Principales recommandations pour la prise en charge des méningiomes

Diagnostic

- Le diagnostic radiologique du méningiome doit être réalisé par IRM.
- L'angiographie conventionnelle doit être limitée à certains cas.
- Le tissu histologique pour une future analyse moléculaire doit être stocké s'il est disponible.
- L'examen histologique du méningiome n'est pas obligatoire dans tous les cas.

Traitement

- Les patients asymptomatiques peuvent être pris en charge par une surveillance clinique et par IRM.
- Pour tout méningiome, si le traitement est indiqué, la chirurgie est la première option.

- L'ablation complète (niveau I de Simpson) est l'objectif principal de la chirurgie.
- Le degré de résection doit être confirmé par IRM.
- L'embolisation doit être limitée à certains cas.
- La radiochirurgie pourrait être la première option dans les petits méningiomes de grade I de l'OMS dans des localisations spécifiques.
- Les patients atteints d'un méningiome de grade I de l'OMS et qui ne peuvent pas subir d'opération peuvent être traités par radiothérapie fractionnée ou radiochirurgie.
- L'association d'une résection subtotalaire et d'une radiochirurgie ou d'une radiothérapie fractionnée doit être envisagée pour permettre un traitement complet de la tumeur tout en réduisant le risque d'effets indésirables du traitement dans les méningiomes de grade I de l'OMS.
- Les patients atteints d'un méningiome de grade II de l'OMS incomplètement réséqué doivent recevoir une radiothérapie fractionnée.
- La traitement pharmacologique est expérimental dans n'importe quel grade de méningiome et ne doit être envisagé qu'en l'absence d'autres options chirurgicales ou de radiothérapie.

Suivi

- Le suivi des méningiomes de grade I de l'OMS doit être effectué tous les ans, puis tous les 2 ans après 5 ans.
- Le suivi des méningiomes de grade II de l'OMS doit être effectué tous les 6 mois, puis tous les ans après 5 ans.
- Le suivi des méningiomes de grade III de l'OMS doit être effectué tous les 3 à 6 mois sans limitation de durée.

D'après

Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol 2016;17:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

Annexe II : Point d'information de l'ANSM du 27/08/2018

Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée - Point d'information

27/08/2018



Depuis 2009, l'acétate de cyprotérone fait l'objet d'une surveillance particulière suite au signal émis par la France au niveau européen sur le risque d'apparition de méningiome. L'évaluation de ce signal par l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conduit à faire figurer ce risque dans la notice du médicament en 2011.

Pour préciser la relation entre la prise du médicament et le risque de méningiome, l'Assurance maladie a mené une étude pharmaco-épidémiologique. Les résultats de cette étude suggèrent que le risque de méningiome est multiplié par 7 pour les femmes traitées par de fortes doses sur une longue période (plus de 6 mois) et par 20 après 5 années de traitement.

Au regard de ces nouvelles données disponibles, l'ANSM a donc décidé de créer un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) qui a pour objectif de discuter des conditions d'utilisation et de prescription de ces médicaments afin de limiter ce risque. Réuni pour la première fois en juin 2018, le CSST a proposé que des recommandations soient élaborées avec les professionnels de santé.

L'ANSM rappelle d'ores et déjà que la présence ou un antécédent de méningiome est une contre-indication à l'utilisation de ce médicament et que l'apparition en cours de traitement doit conduire à son arrêt.

Contexte

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. Les indications dépendent du dosage de cyprotérone.

- Les comprimés à 50 mg sont indiqués chez la femme, dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une augmentation du système pileux (hirsutisme). Chez l'homme, ce médicament est préconisé dans certaines formes de cancer de la prostate.
- Les comprimés à 100 mg ont des indications dans le traitement de paraphilie en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

Le méningiome est une tumeur, le plus souvent bénigne, qui se développe à partir des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (les méninges).

Le risque de méningiome était déjà connu et mentionné dans la notice du médicament depuis 2011 suite à un signal européen lancé par la France en 2009^[1].

Ainsi, le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) et la notice ont été modifiés pour ajouter :

- une contre-indication en cas d'« existence ou antécédents de méningiomes »
- une mise en garde précisant que « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'androcur à des doses de 25 mg et plus par jour. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par androcur 50 mg, le traitement devra être arrêté »
- une mention dans la liste des effets indésirables indiquant que « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'androcur à des doses de 25 mg et plus par jour ».

Résultats de l'étude de l'Assurance maladie

Pour préciser en vie réelle la relation entre la prise du médicament, notamment la dose et la durée de traitement, et l'apparition de méningiome, une étude a été menée par l'Assurance maladie en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière. Cette étude a été réalisée sur 250 000 femmes exposées au cyprotérone, en comparant celles qui ont reçu de

fortes doses (plus de 3g sur 6 mois, soit au moins 3 boîtes, puis poursuite du traitement) à celles faiblement exposées (moins de 3g sur 6 mois, soit une ou deux boîtes, puis arrêt du traitement). La survenue d'un méningiome chez ces femmes a donc été surveillée pendant 7 ans.

Les résultats complets seront disponibles ultérieurement.

Les résultats indiquent que l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose expose à un risque de méningiome - pris en charge en neurochirurgie - multiplié par 7 par rapport au groupe de femmes faiblement exposées et qui ont arrêté le traitement.

Il existe par ailleurs une forte relation entre la dose et l'effet, le risque étant multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 10 ans de traitement à 25 mg/j (lorsque le traitement est pris 20 jours par mois).

Actions de l'ANSM

Compte tenu de ces nouvelles données qui indiquent que le risque de méningiome augmente en fonction de la durée d'utilisation et de la posologie, l'ANSM a réuni le 13 juin 2018 un comité d'experts indépendants (CSST), composé d'endocrinologues, endocrinologue-pédiatres, gynécologues, neurochirurgiens et dermatologues.

Dans ce cadre, l'ANSM mobilise les sociétés savantes afin d'établir des recommandations d'utilisation de l'acétate de cyprotérone ainsi que des mesures d'encadrement du risque.

Les recommandations seront discutées lors d'une prochaine réunion du CSST.

Pour toute question, les patients sont invités à se rapprocher de leur médecin ou de leur pharmacien. Ils ne doivent en aucun cas arrêter leur traitement sans l'avis d'un médecin.

Lire aussi

- [CSST Méningiome et acétate de cyproterone du 13/06/2018 - Compte-rendu \(27/08/2018\)](#)
 (149 ko)
- [1] Froelich, S. et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine abstracts* 16, P158 (2008)
- [2] Bernat, A. L. et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochirurgica* 157, 1741-1746 (2015).
- [3] Botella, C., Coll, G., Lemaire, J.-J. & Irthum, B. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie* 61, 339-342 (2015).

Annexe III : Lettre aux professionnels de santé du 20/09/2018



Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2018

Acétate de cyprotérone¹ (Androcur et génériques) et risque de méningiome² : conduite à tenir

Dans l'attente de recommandations issues d'un travail d'experts, l'ANSM propose des premières mesures

Information destinée aux endocrinologues, gynécologues, pédiatres, dermatologues, neurochirurgiens, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

Les résultats d'une étude récente de pharmacoépidémiologie (plus de 250 000 patientes exposées à l'acétate de cyprotérone) ont mis en évidence que le risque de méningiome augmente en fonction de la durée d'utilisation, de la posologie et de l'âge de la patiente.

Il est multiplié par 7 chez les femmes exposées à des fortes doses d'acétate de cyprotérone (plus de 3 g sur 6 mois, soit au moins 3 boîtes, puis poursuite du traitement). Il existe par ailleurs une forte relation entre la dose et l'effet, le risque étant multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 10 ans de traitement à 25 mg/j (lorsque le traitement est pris 20 jours par mois).

Dans ce contexte, l'ANSM a rappelé dans son point d'information du 27 août 2018 que³ :

- l'utilisation d'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) est contre-indiquée en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome
- la survenue d'un méningiome en cours de traitement doit conduire à l'arrêt de celui-ci ; les données de la littérature scientifique montrent que les méningiomes liés à la prise de cyprotérone régressent, pour la plupart, à l'arrêt du traitement.

Dans le cadre d'un comité d'experts pluridisciplinaires indépendants, l'ANSM a mobilisé les sociétés savantes afin d'établir des recommandations d'utilisation de l'acétate de cyprotérone ainsi que des mesures d'encadrement du risque de méningiome. **Lors d'une prochaine réunion de ce comité, qui aura lieu le 1er octobre 2018, les conditions d'utilisation de cette spécialité seront réévaluées avec notamment une attention particulière sur les précautions d'emploi et les mesures de surveillance du risque.**

Par ailleurs, s'agissant d'un médicament utilisé au sein de l'Union européenne, la France va déclencher un arbitrage de façon à revoir les conditions d'utilisation de l'acétate de cyprotérone.

Dans l'attente de ces recommandations, l'ANSM demande aux professionnels de santé de :

- Informer les patients de l'existence du risque de méningiome ;
- (Ré) évaluer le bénéfice /risque pour chaque patient en tenant compte du risque de méningiome ;
- Lors de l'initiation de traitement vérifier auprès des patients l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome connu en évolution ;
- Prescrire l'acétate de cyprotérone dans le respect des indications autorisées par l'AMM¹ ;
- Prescrire aux doses les plus faibles possibles et sur une courte durée.

L'ANSM met en place un numéro vert **08 05 04 01 10** accessible gratuitement du lundi au vendredi de 9h à 19h pour répondre aux questions des patients et de leur entourage.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations confraternelles.

Dr. Dominique Martin
Directeur-général de l'ANSM

¹ Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) : stéroïde progestatif de synthèse ayant des propriétés anti-androgéniques. Les comprimés à 50 mg sont indiqués chez la femme, en cas d'hirsutisme majeur d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Chez l'homme, ce médicament est préconisé dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

² Le méningiome est une tumeur bénigne dans 70 à 80 % des cas. Dans la majorité des cas, le méningiome se stabilise ou régresse à l'arrêt du médicament. L'intervention chirurgicale est néanmoins parfois nécessaire lorsque les symptômes sont sévères et importants. L'incidence de survenue du méningiome dans la population générale est de 9 à 10 cas pour 100 000 patients/an

³ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Androcur-acetate-de-cyprotérone-et-génériques-risque-de-méningiome-lors-d-une-utilisation-prolongée-Point-d-information>

Annexe IV : Lettre aux professionnels de santé du 08/10/2018



Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2018

Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et risque de méningiome : recommandations de l'ANSM pour la prise en charge des patients

Chère consœur, Cher confrère,

Suite au courrier qui vous avait été adressé mi-septembre 2018 faisant état de premières mesures, je souhaite partager avec vous les recommandations d'utilisation et d'encadrement du risque de méningiome pour Androcur et ses génériques. Elles sont basées sur l'avis formulé par le comité pluridisciplinaire d'experts indépendants (CSST) réuni à l'ANSM le 1^{er} octobre dernier. Les experts se sont prononcés pour le maintien de la commercialisation de l'acétate de cyprotérone 50 mg en France dans son indication actuelle chez la femme: hirsutismes féminins majeurs lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale, mais en renforçant l'encadrement et le suivi de ces traitements.

C'est pourquoi, pour une prise en charge sécurisée de vos patients, je vous invite à suivre les recommandations suivantes qui s'appliquent à l'ensemble des indications de la spécialité Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques¹.

▪ Recommandations générales :

- Les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire ;
- L'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée ;
- La prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice / risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée ;
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg/j sur un cycle).

▪ Surveillance radiologique dans le cadre du traitement :

- Une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour tous les patients ;
- En cas de poursuite de traitement, l'IRM sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale ;
- Il est demandé aux médecins de contacter leurs patients actuellement traités par Androcur et génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée ;
- Chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique ;
- En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé ;
- Les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien².
- Pour les hommes amenés à prendre un traitement par Androcur pour un cancer de la prostate, il est essentiel de réaliser une IRM avant le début du traitement pour s'assurer de l'absence de méningiome.

Ces recommandations seront partagées au niveau européen dans les toutes prochaines semaines.

Un document d'information à destination des patients est actuellement en cours d'élaboration.

Je vous prie de croire, Docteur(e), en l'expression de mes salutations confraternelles.

Dr Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

¹ Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) : stéroïde progestatif de synthèse ayant des propriétés anti-androgéniques. Les comprimés à 50 mg sont indiqués chez la femme, en cas d'hirsutisme majeur d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Chez l'homme, ce médicament est préconisé dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Pour les comprimés à 100 mg : indications dans le traitement de la paraphimie en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

² Cette information sera relayée et précisée via des recommandations à établir avec la Société Française de Neurochirurgie.

Annexe V : Point d'information de l'ANSM du 03/12/2018

Acétate de cyprotérone (Androcur) et risque de méningiome : l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs - Point d'Information

03/12/2018



Le 16 novembre 2018, l'ANSM a réuni les représentants des utilisateurs d'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et des professionnels de santé, en présence de l'Assurance maladie, afin d'échanger sur les modalités d'information à l'attention des utilisateurs et des prescripteurs sur les risques de méningiome liés à l'utilisation de ces médicaments et les mesures à prendre. Plusieurs actions ont été proposées, telles que la création d'un formulaire d'accord de soins, l'élaboration d'un document pour les utilisateurs ou encore l'envoi de courriers, en lien avec la CNAM, adressés individuellement aux utilisateurs et aux prescripteurs d'acétate de cyprotérone. Pour mener à bien ces projets, un groupe de travail rassemblant les différents acteurs concernés est créé.

Les acteurs présents au cours de la réunion du 16 novembre ont pu partager leurs expériences et formuler leurs attentes et leurs propositions sur les modalités d'information souhaitées afin d'améliorer la prise en charge et la prévention.

Les mesures suivantes ont émergé de ces échanges :

- la mise en place rapide d'un formulaire annuel d'accord de soins, indispensable pour toute délivrance en pharmacie du médicament. Afin de susciter l'échange entre le patient et son médecin ce formulaire d'accord de soins sera co-signé par le patient et le prescripteur.
- la production d'un document d'information à destination des utilisateurs actuellement traités ou envisageant un traitement par acétate de cyprotérone (diffusion d'ici la fin du 1er trimestre 2019)
- l'élaboration d'un courrier destiné à l'ensemble des personnes traitées au cours des 24 derniers mois (d'ici la fin du 1er semestre 2019)
- l'élaboration d'un courrier à l'attention de tous les médecins ayant prescrit de l'acétate de cyprotérone sur cette même période (également d'ici la fin du 1er semestre 2019).

La combinaison de ces mesures permettra de sécuriser davantage l'utilisation d'Androcur et de ses génériques.

C'est pour élaborer l'ensemble de ces outils, en tenant compte des attentes / besoins des utilisateurs et des professionnels de santé, que le Directeur général de l'ANSM a proposé aux participants de constituer un groupe de travail.

La première réunion de ce groupe se tiendra avant la fin de l'année 2018.

Cette nouvelle étape complète les précédentes actions de l'ANSM :

- la mise en place d'un numéro vert en septembre 2018 pour répondre aux interrogations des utilisateurs d'Androcur et de ses génériques, ainsi qu'à leur entourage : **0 805 04 01 10**
- la diffusion de [recommandations aux professionnels de santé](#), début octobre, pour la prise en charge des patients, basées sur les conclusions des experts membres d'un comité d'experts indépendants (CSST).

Les utilisateurs sont invités à contacter le numéro vert (appel gratuit du lundi au vendredi de 9h à 19h) ou à se rapprocher de leur médecin ou de leur pharmacien. Ils ne doivent en aucun cas arrêter leur traitement sans l'avis d'un médecin.

Ce point d'information a été élaboré en concertation avec les personnes qui ont participé à la réunion du 16 novembre 2018

Lire aussi

- [Androcur et génériques \(acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg\) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients \(08/10/2018\) - Point d'information](#)
- [Acétate de cyprotérone \(Androcur et génériques\) et risque de méningiome ; recommandations de l'ANSM pour la prise en charge des patients \(02/10/2018\) - Lettre aux professionnels de santé](#)
- [CSST Méningiome et acétate de cyproterone - Comptes-rendus des réunions du 13 juin 2018 et du 1er octobre 2018](#)

Annexe VI : Lettres individuelles aux professionnels de santé du 11/06/2019¹⁰

Page 1/3

CPAM
58321
10002
eco'pli

PRESCRIPTION D'ACÉTATE DE CYPROTÉRONE SOUS FORME DE COMPRIMÉS DOSÉS A 50 OU 100 MG (ANDROCUR® ET GÉNÉRIQUES)

Cher confrère,

À la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les services de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) ont procédé à une analyse des données de remboursement de l'acétate de cyprotérone.

Cette analyse, portant sur les 24 derniers mois, fait apparaître que **vous avez prescrit de l'acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur® et génériques) à un(e) ou plusieurs patient(e)(s).**

Vous trouverez ci-joint le nom des patient(e)s concerné(e)s par ces prescriptions.

Il est désormais établi que l'acétate de cyprotérone favorise le développement de méningiome, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée. En effet une étude conduite par la CNAM* a montré que ce risque est multiplié par 7 pour l'ensemble des patient(e)s au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg par jour, ou 10 ans à 25 mg par jour.

C'est pourquoi, afin de sécuriser la prise en charge de vos patient(e)s, il vous est recommandé de réévaluer régulièrement le bien-fondé de la prescription et de respecter les modalités de surveillance des patient(e)s. En particulier :

- les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire ;
- l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée ;
- la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice / risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée ;

Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire. Une surveillance radiologique doit aussi être mise en oeuvre :

- une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour tou(te)s les patient(e)s ;

* Étude CNAM : "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015."

¹⁰ Exemple de lettre adressée aux médecins. Des lettres similaires ont été adressées aux directeurs des établissements de santé et aux présidents de Commission médicale d'établissement.

- en cas de poursuite de traitement, l'IRM sera renouvelée dans les 5 ans qui suivent, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale ;
- il vous est demandé de contacter vos patient(e)s actuellement traité(e)s par Androcur® ou ses génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée ;
- chez les patient(e)s ayant arrêté le traitement, il vous est demandé de réaliser un examen clinique et de juger de l'opportunité de réaliser une IRM ;
- en cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé ;
- les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans de nombreux cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.

Vous devez désormais remettre à votre patient(e) un document d'information ainsi qu'une attestation d'information qui sera co-signée tous les ans par vous-même et par votre patient(e). Cette attestation annuelle est à présent indispensable pour toute délivrance du médicament en pharmacie : sa présentation est nécessaire.

Si vous n'avez pas déjà veillé à la bonne information de vos patient(e)s dont le nom figure ci-joint, nous vous invitons à le (la) (les) contacter rapidement afin que vous évoquiez ensemble les conséquences et les suites de ce traitement.

Nous allons adresser un courrier d'information portant sur les risques liés à l'acétate de cyprotérone et la conduite à tenir à l'ensemble des patient(e)s chez qui au moins une prescription de ces spécialités (Androcur® ou ses génériques) a été faite au cours des 24 derniers mois afin de leur recommander de vous consulter.

Bien confraternellement,

Professeur Olivier Lyon-Caen
Médecin Conseil National de l'Assurance Maladie

Docteur Dominique Martin
Directeur Général de l'ANSM



Pour en savoir plus : www.ansm.sante.fr

- Saisissez dans le moteur de recherche "Androcur et génériques" et téléchargez les documents suivants :
- "Traitement par acétate de cyprotérone (Androcur et génériques, comprimés dosés à 50 ou 100 mg) et risque de méningiome_Attestation annuelle d'information patient",
 - et "Androcur et ses génériques_Information pour les patients".

L'envoi de ce courrier d'information s'inscrit dans le cadre des missions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et de l'Assurance Maladie. Il a nécessité le traitement de données vous concernant dans le respect de la confidentialité. Les données relatives à l'envoi sont conservées six mois après émission du courrier. Conformément aux dispositions relatives à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie de rattachement en contactant le ou la délégué(e) à la protection des données. Pour en savoir plus sur la politique de protection des données de l'Assurance Maladie, rendez-vous sur le site d'information amel.fr. En cas de difficultés dans la mise en oeuvre des droits énoncés ci-dessus, toute personne peut introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.



757204020800004

Patient(e)(s) concerné(e)(s) :

NOM	PRÉNOM	Date de naissance
GXXXX	EXXXX	28/04/1974
KXXXXXXXX	FXXXX	17/02/1980
LXXXX	SXXXX	18/05/1980
XXXXXX	AXXXXXXXX	04/01/1996
NXXXXXXXXXXXX	TXXXX	29/11/1994
SXXXXXX	BXXXXXXXX	20/02/1973



2

767040208620-1102

Annexe VII : Lettres individuelles aux patients du 11/06/2019



LOT-ET-GARONNE

Mon numéro :

Mon nom :

Pour mes démarches, j'utilise mon compte Ameli :
<https://assure.ameli.fr>

3646 Service 0,06 € / min
+ prix appels

mon
parcours
d'assuré

CPAM DE LOT ET GARONNE 2 RUE DIDEROT
47914 AGEN CEDEX 9



Cher monsieur,

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base d'acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur® ou l'un de ses génériques). Il s'agit d'un médicament efficace pour le traitement de certaines affections mais qui peut favoriser le développement d'un méningiome. Le méningiome est une tumeur développée à partir d'une membrane qui entoure le cerveau : les méninges. Le plus souvent ces tumeurs sont non cancéreuses ; toutefois elles peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde.

Ce risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. En effet, une étude conduite par la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)* a montré que le risque de développer un méningiome est multiplié par 7 pour l'ensemble des patient(e)s au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg par jour, ou 10 ans à 25 mg par jour.

Aussi est-il recommandé de réévaluer régulièrement le bien-fondé de la prescription. En cas de traitement indispensable et prolongé, il convient de procéder à une surveillance régulière à l'aide d'une imagerie cérébrale (IRM).

Votre médecin prescripteur doit désormais vous remettre deux documents : l'un, d'information sur ce médicament, l'autre attestant qu'il vous a informé de ces risques. Cette attestation d'information doit être établie et co-signée tous les ans par votre médecin et par vous-même ; elle est indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

Vous êtes invité à consulter votre médecin, que vous soyez actuellement traité ou que vous l'ayez été par le passé. Votre médecin jugera s'il est nécessaire d'effectuer ou non une imagerie cérébrale. Si vous êtes toujours sous traitement, votre médecin évaluera avec vous si la prescription doit être maintenue. En attendant, il est recommandé de ne pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'avis d'un médecin.

* Étude CNAM : "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015."

1000V24.01.03



2

75504020361301408



Le médecin qui vous a prescrit ce médicament est informé de cette situation et va vous contacter pour une nouvelle consultation, s'il ne vous a pas déjà expliqué la situation. Vous pouvez aussi le joindre sans attendre.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Professeur Olivier Lyon-Caen
Médecin Conseil National de l'Assurance Maladie

Docteur Dominique Martin
Directeur Général de l'ANSM



Pour en savoir plus : www.ansm.sante.fr

- "Traitement par acétate de cyprotérone (Androcur et génériques, comprimés dosés à 50 ou 100 mg) et risque de méningiome_Attestation annuelle d'information patient",
- et "Androcur et ses génériques_Information pour les patients".

L'envoi de ce courrier d'information s'inscrit dans le cadre des missions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et de l'Assurance Maladie. Il a nécessité le traitement de données vous concernant dans le respect de la confidentialité. Les données relatives à l'envoi sont conservées six mois après émission du courrier. Conformément aux dispositions relatives à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie de rattachement en contactant le ou la délégué(e) à la protection des données. Pour en savoir plus sur la politique de protection des données de l'Assurance Maladie, rendez-vous sur le site d'information ameli.fr. En cas de difficultés dans la mise en oeuvre des droits énoncés ci-dessus, toute personne peut introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

75504020081301408

Annexe VIII : L'attestation annuelle d'information mise en place le 01/07/2019

Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyprotérone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Attestation d'information

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit :
 - dans les indications de son AMM
 - hors AMM
- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome. Une imagerie du cerveau par IRM en début de traitement est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone au delà de 6 mois, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin : _____ Date : _____ Signature et tampon du médecin : _____

Nom du patient : _____ Date _____ Signature _____

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).

Annexe IX : Lettre aux professionnels de santé du 02/07/2019



Lettre aux professionnels de santé

Juin 2019

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques)

Information destinée aux dermatologues, endocrinologues, gynécologues, médecins généralistes, médecins pénitenciers, oncologues, pédiatres, psychiatres, urologues.

Madame, Monsieur,

L'ANSM souhaite vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques).

Ces modifications font suite aux nouvelles données qui confirment que l'acétate de cyprotérone dosé à 50 ou 100 mg favorise le développement de méningiomes, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée¹. Par ailleurs, d'autres données montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement.

Compte tenu de ces éléments l'ANSM a diffusé des recommandations aux professionnels de santé en octobre 2018. Les ventes d'Androcur et ses génériques ont déjà diminué de près de 50 % par rapport à l'année dernière, cette évolution doit se poursuivre. Aussi, l'ANSM renforce l'information et la surveillance des patients lors de la prescription et de la dispensation de ces traitements.

Vous trouverez ci-joint deux documents à remettre à vos patients traités par acétate de cyprotérone 50 ou 100 mg :

- ✓ un document d'information,
- ✓ une attestation annuelle d'information qui devra être signée par le patient et par le prescripteur avant toute prescription d'Androcur et ses génériques.

La durée de validité de cette attestation est d'un an. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessitera la co-signature d'une nouvelle attestation.

Le patient doit impérativement présenter une copie de l'attestation signée au pharmacien avant toute délivrance du médicament :

- à compter du 1^{er} juillet 2019 pour toutes les initiations de traitement,
- dès que possible et au plus tard le 1^{er} janvier 2020 pour les patients en cours de traitement.

Ces deux documents sont également disponibles sur les sites de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices d'Androcur et ses génériques seront modifiés en ce sens.

Conduite à tenir

- L'utilisation des spécialités d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg n'est pas recommandée chez l'enfant et la femme ménopausée et les indications hors AMM telles que notamment l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire.
- La posologie minimale efficace doit être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.
- L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

¹ Etude CNAM : "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015"

- ✓ **Avant d'initier tout traitement par acétate de cyprotérone, vous devez :**
 - à compter du 1^{er} juillet 2019, informer votre patient du risque de méningiome, en lui remettant le document d'information patient et une copie de l'attestation annuelle d'information qu'il doit signer et que vous devez co-signer ;
 - prescrire une IRM cérébrale en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome.
- ✓ **Pour les patients en cours de traitement par acétate de cyprotérone, vous devez :**
 - réévaluer le bienfondé de la poursuite du traitement et envisager un contrôle par IRM cérébrale ;
 - informer le patient du risque de méningiome et lui remettre le document d'information ;
 - en cas de poursuite du traitement :
 - lui remettre une copie de l'attestation annuelle d'information, qu'il doit signer et que vous devez co-signer, au plus tard le 1^{er} janvier 2020 ;
 - réévaluer chaque année la prescription en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel ;
 - prescrire une IRM au plus tard 5 ans après la première IRM puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale et ce, tant que le traitement est maintenu.
- ✓ **En cas de découverte de méningiome**
 - le traitement doit être arrêté définitivement,
 - un avis neurochirurgical est recommandé,
 - les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans de nombreux cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.
- ✓ **Pour les patients ayant arrêté le traitement, vous devez :**
 - réaliser un examen clinique et juger de l'opportunité de prescrire une IRM.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, vous êtes invités à contacter vos patients afin d'évoquer avec eux les conséquences et les suites de ce traitement.

Afin de vous aider dans cette démarche, vous recevrez un courrier de la CNAM et de l'ANSM vous précisant la liste des patients auxquels vous avez prescrit de l'acétate de cyprotérone dosé à 50 ou 100 mg au cours des 2 dernières années (recul disponible dans les bases de la CNAM). En parallèle, ces patients recevront un courrier leur recommandant de consulter leur médecin.

L'ANSM rappelle qu'un numéro vert 08 05 04 01 10 est accessible gratuitement du lundi au vendredi de 9 h à 19 h pour répondre aux questions des patients et de leur entourage.

Rappel des indications en fonction du dosage :

Acétate de cyprotérone 50 mg :

- Traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
- Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Acétate de cyprotérone 100 mg :

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

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations confraternelles.

Dr. Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES

(acétate de cyprotérone, comprimés dosés à 50 ou 100 mg)

Votre médicament, à base d'acétate de cyprotérone (Androcur ou ses génériques), est notamment utilisé :

- ◆ chez la femme, dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une augmentation du système pileux (hirsutisme),
- ◆ chez l'homme, pour atténuer les symptômes du cancer de la prostate,
- ◆ dans le traitement de certaines formes de paraphilie (déviance sexuelle) en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

Les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire. Les utilisations chez l'enfant et chez la femme ménopausée ne sont pas recommandées.

Une étude⁽¹⁾ a confirmé le risque de méningiome en cas d'utilisation de ce médicament. Ce risque est multiplié par 7 au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg par jour ou 10 ans à 25 mg par jour.

(1) Étude CNAM "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

CONDUITE À TENIR

VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Consultez votre médecin pour qu'il réévalue votre situation et vous prescrive une IRM cérébrale.

- ◆ Si l'IRM révèle la présence d'un méningiome : votre traitement sera définitivement arrêté.
Plusieurs études montrent que les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser dans de nombreux cas à l'arrêt du traitement.
 - ◆ Si l'IRM ne révèle rien de particulier :
 - vous pourrez choisir de poursuivre votre traitement, après concertation avec votre médecin.
 - si vous poursuivez votre traitement, votre médecin vous prescrira une nouvelle IRM au plus tard 5 ans après la première, puis tous les 2 ans.
- La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Votre médecin va vous prescrire une IRM en début de traitement. La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS AVEZ ÉTÉ TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES PAR LE PASSÉ

Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Si vous avez été traité par Androcur ou l'un de ses génériques et que ce traitement a été arrêté, parlez-en à votre médecin.

Dans le cadre de votre traitement, votre médecin vous remettra chaque année une attestation d'information qui devra être complétée et signée par votre médecin et vous-même. L'objectif de cette attestation est de vous permettre d'échanger avec votre médecin, en particulier sur les bénéfices et les risques de ce médicament. Une copie de ce document devra impérativement être présentée au pharmacien pour toute délivrance du médicament.

L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

Restez attentif aux signes ou symptômes pouvant vous faire penser à une atteinte neurologique (voir au verso).



N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.



Quel lien entre acétate de cyprotérone et méningiome ?

Le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone est un risque connu et mentionné depuis 2011 dans les notices d'Androcur puis de ses génériques.

Une étude^[2] a montré que plus un traitement par ce médicament est long et à des doses importantes, plus le risque de méningiome augmente.

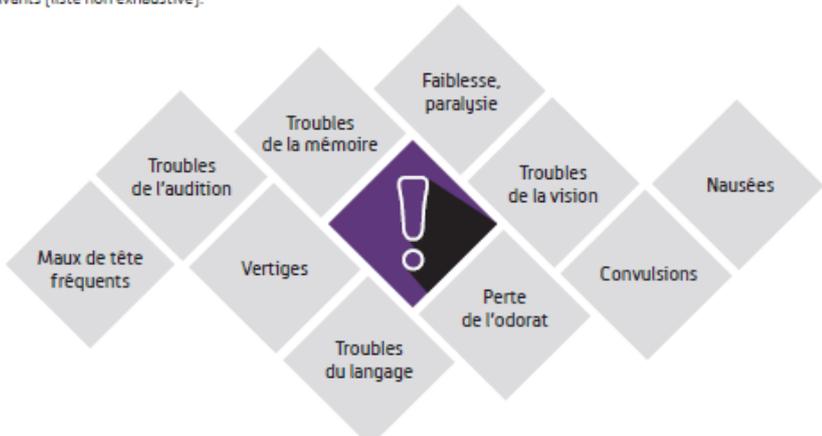
Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à ce médicament peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si la prise d'acétate de cyprotérone fait apparaître un méningiome ou si elle accélère la croissance d'un méningiome déjà existant.

Qu'est-ce qu'un méningiome ?

Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses mais peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque. Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

Quels sont les symptômes qui doivent vous alerter ?

Les signes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive).



Pour déclarer tout effet indésirable : www.signalement-sante.gouv.fr

Pour vous informer sur les médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

POUR PLUS D'INFORMATIONS, CONTACTER LE **0 805 04 01 10** Service & appel gratuits
Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h

Ce document a été élaboré en lien avec les représentants d'utilisateurs d'Androcur et de ses génériques et les professionnels de santé concernés.

[2] Étude "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

Suivez-nous sur   @ansm  ansm.sante.fr Mai 2019 - Page 2

Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyprotérone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Attestation d'information

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit :
 - dans les indications de son AMM
 - hors AMM
- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome. Une imagerie du cerveau par IRM en début de traitement est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone au delà de 6 mois, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin : _____ Date : _____ Signature et tampon du médecin : _____

Nom du patient : _____ Date : _____ Signature : _____

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).

Annexe X : Liste de publications dans les médias presse dans le mois suivant le point d'information de l'ANSM du 27/08/2018

Point d'information ANSM le 27/08/2018 : Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée

Le Généraliste 27/8/2018 : L'ANSM alerte sur les risques de méningiome liés à l'Androcur

Dépêche APM le 28/8/ 2018 : Risque confirmé de méningiome avec l'usage prolongé de l'acétate de cyprotérone, un antiandrogène (ANSM)

Le Quotidien du Médecin le 28/8/ 2018 : L'Androcur démultiplie le risque de méningiome

Le Moniteur des Pharmacies, le 28/8/2018 Acétate de cyprotérone : l'utilisation prolongée augmente le risque de méningiome

Communiqué de la SFE (société française d'Endocrinologie). Communiqué SFEP 31/08/2018 : Androcur®/acétate de cyprotérone et risque de méningiome: Communiqué de la SFE et de la SFEDP La Société Française d'Endocrinologie et la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique

L'Express le 3/9/2018 Androcur, dernier médicament sur la sellette des autorités, car il provoquerait des tumeurs au cerveau

Egora le 4/9/2018 : Androcur : une étude de l'Assurance maladie met en évidence un risque de méningiome dose dépendant

Marie Claire le 4/09/2018 : Le médicament Androcur suspecté d'augmenter le risque de tumeurs au cerveau

Paris Match Publié le 04/09/2018. Androcur et tumeur au cerveau : une nouvelle crise du médicament?

Psychomédia le 4/9/2018. Androcur et génériques pris par 57 000 Françaises annuellement : plus de 500 cas de cancer des méninges (2007-2015)

L'Express le 5/09/2018 : Androcur , un médicament sur la sellette. Pris par des milliers de femmes, ce traitement est dans le viseur des autorités, car il provoquerait des tumeurs au cerveau.

Cosmopolitain le 5/09/2018 Cosmopolitain.fr · Santé. Le médicament Androcur augmenterait le risque de tumeurs au cerveau. Année après année, les scandales sanitaires se suivent et se

ressemblent. Cette fois-ci, une récente étude soulève la très probable implication du traitement hormonal Androcur dans l'apparition de tumeurs cérébrales.

La nouvelle tribune le 5/9/2018. Santé: "Androcur", un médicament utilisé comme contraceptif soupçonné de causer un cancer

Ouest France le 6/09/2018 Risques de tumeurs : un médicament sous surveillance. L'Androcur est un traitement hormonal prescrit aux femmes pour combattre une pilosité excessive.

20 minutes le 6/09/2018. L'Androcur, un traitement hormonal et contraceptif, multiplierait le risque de tumeur du cerveau

Pourquoi docteur ? Comprendre pour agir le 6/09/2018 Nouveau scandale sanitaire ? L'Androcur, ce traitement contraceptif qui multiplie les risques de tumeur au cerveau

Top Santé le 6/9/ 2018. Androcur : le médicament augmente le risque de tumeur du cerveau

Zone Bourse le 6/9/2018. Un médicament de Bayer accusé d'accentuer le risque de certaines tumeurs

Sciences et Avenir le 07/09/2018. L'Androcur, un traitement hormonal et contraceptif, augmente le risque de tumeur

France Info le 7/09/2018 :Santé : six questions sur l'Androcur, ce traitement hormonal qui peut provoquer des tumeurs au cerveau

Journal des femmes le 7/9/2018: Santé-Gynécologie. Androcur : le traitement hormonal augmenterait le risque de tumeurs

Le Parisien le 07/09/2018, Alerte sur le traitement hormonal Androcur.

Le Point le 7/9/2018. Bayer : un médicament sous surveillance à cause du risque de tumeurs L'Androcur, un médicament utilisé pour combattre la pilosité excessive chez les femmes, multiplierait par 20 le risque de certaines tumeurs.

Libération le 7/9/2018. Traitement hormonaux : l'Androcur en cause

Au féminin Le 7/9/2018 L'Androcur, ce médicament prescrit aux femmes qui multiplierait le risque de tumeur

La Dépêche, le 7/9/2018 Le médicament Androcur, traitement hormonal, multiplierait les risques de tumeurs par 20

LCI le 7/09/2018. Vigilance sur l'Androcur, le médicament qui peut multiplier par 20 les risques de tumeur au cerveau

Sciences et Avenir le 7/09/2018/ L'Androcur, un traitement hormonal et contraceptif, augmente le risque de tumeur.

La Croix le 7/9/2018. Le médicament Androcur dans le collimateur des autorités sanitaires

Libération le 10/09/2018. Interview. Sébastien Froelich : «Peu de risques en deçà de cinq ans de traitement»

JIM ; le 10/9/2018 Androcur : vers de nouvelles recommandations

Le Figaro le 10/09/2018. À fortes doses, un médicament hormonal multiplie le risque de tumeur au cerveau

Libération le 11/9/ 2018. Androcur un cachet au parfum de scandale sanitaire ?

Libération le 11/9/ 2018. Androcur : «Ce médicament a chamboulé ma vie»

Dépêche APM le 11/09/2018 Acétate de cyprotérone et risque de méningiome: l'ANSM va saisir l'EMA en vue d'une réévaluation

L'EXPRESS 12/09/2018. Androcur, combien de victimes?

Le Généraliste le 13/09/2018 : Androcur : Agnes Buzyn invite les patients à se rapprocher de leur généraliste

Dépêche AFP le 13/09/2018 : Androcur: se rapprocher de son généraliste mais pas d'"urgence" (Agnès Buzyn)

Le Quotidien du Médecin le 13 /9/2018 Androcur : le calendrier de l'ANSM se précise

Dépêche AFP le 14/09/2018 Androcur: des victimes veulent aller en justice

Le Moniteur des Pharmacies le 15/9/ 2018. Androcur, le problème du hors AMM

Egora le 17/09/2018. Méningiomes sous Androcur ; des patientes veulent aller en justice

Dépêche APM le 19/09/2018 : Acétate de cyprotérone et risque de méningiome: une dizaine de patientes préparent une action en justice (avocat)

LE MONDE, Sciences et médecine, le 19/9/ 2018 : Un traitement hormonal augmente le risque de méningiome. - Une étude montre qu'un médicament hormonal, l'Androcur, multiplie par 7 le risque

de développer des tumeurs cérébrales, le plus souvent bénignes. Mais le phénomène pourrait en fait être dopé par toute une classe de molécules hormonales

Blog Michèle RIVASI 19/09/2018. Cela fait 10 ans que des alertes dénoncent les dangers de l'Androcur, je réclame son retrait du marché! La Ministre de la santé doit agir en faisant preuve de responsabilité.

Le Télégramme le 19/9/ 2018 : Marlène Vault. Son combat contre l'Androcur - Bretagne –

Le Huffington Post le 19 /9/2018 : Cela fait 10 ans que des alertes dénoncent les dangers de l'Androcur, je réclame son retrait du marché!

Dépêche APM le 20/09/2018 Androcur* et méningiome: un numéro vert pour les patients et des recommandations temporaires pour les médecins

Démarches Administratives 20/09/2018. L'Androcur multiplie les risques de développer un méningiome

France info 20/09/2018 : Androcur : un numéro vert pour "répondre aux interrogations" des patients

L'Obs le 20/9/ 2018 :4 questions pour comprendre le scandale du médicament Androcur. C'est un rapport remis au ministère de la santé qui a montré l'ampleur des risques Un rapport publié début septembre démontre l'ampleur des risques que présente ce traitement hormonal. Une dizaine de patientes vont porter plainte.

Santé Magazine 20/09/2018. Androcur : une dizaine de patientes vont porter plainte ; Des patientes atteintes de méningiome après avoir pris de l'Androcur envisagent de demander réparation. L'Agence nationale de sécurité du médicament met en place un numéro vert pour mieux informer les personnes concernées.

France Antilles le 21/09/2018 : Traitement hormonal : attention à l'Androcur. Selon une récente étude, la prise du médicament Androcur multiplie par sept le risque de tumeur cérébrale chez les femmes traitées à fortes doses.

Le Parisien le 24/9/ 2018 : Risquée tumeurs. Un numéro vert dédié à l'Androcur

Le Républicain Lorrain le 25/9/ 2018 LORRAINE SANTÉ. Androcur : cri d'alarme d'une patiente

Le Huffington Post le 25/9/ 2018 Personne ne m'avait dit que l'Androcur pouvait être nocif.

Annexe XI : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose

Ensemble des médicaments de la classe ATC G03HA01- CYPROTERONE

CIP13	CIP7	Nom de la spécialité commerciale	Début de remboursement
3400938844597	3884459	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 100 MG CPR SEC 60	17/12/2008
3400938844368	3884436	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 50 MG CPR 20	17/12/2008
3400936269705	3626970	ACETATE DE CYPROTERONE EG 50 MG CPR SEC 20	17/12/2003
3400937506120	3750612	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 100 MG CPR SEC 60	10/11/2006
3400937665995	3766599	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 50 MG CPR SEC 20	28/09/2006
3400938206203	3820620	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 100 MG CPR SEC 60	17/06/2009
3400938205251	3820525	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 50 MG CPR 20	10/01/2008
3400934041754	3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60	07/02/2002
3400932351008	3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20	02/09/1980
3400934201684	3420168	CYPROTERONE BIOGARAN 100MG CPR 60	17/10/2008
3400934232732	3423273	CYPROTERONE BIOGARAN 50MG CPR 20	14/01/2004
3400936945814	3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	02/12/2005
3400936218895	3621889	CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	17/12/2003
3400936935297	3693529	CYPROTERONE MYLAN 100MG CPR 60	18/12/2008
3400934090141	3409014	CYPROTERONE MYLAN 50MG CPR 20	30/01/2004
3400937466516	3746651	CYPROTERONE STRAGEN 50MG CPR 20	22/05/2010
3400941607523	4160752	CYPROTERONE ZENTIVA 100 MG CPR SEC 60	08/06/2011
3400936681583	3668158	KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	11/05/2005

Annexe XII : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome

Code CCAM	libellé de l'acte
ABFA005	Exérèse de lésion d'un ventricule latéral cérébral, par craniotomie
ABFA008	Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie sous-tentorielle
ABFA009	Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle
ABFA010	Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie
ACFA001	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale
ACFA002	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA003	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord translabyrinthique
ACFA004	Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie
ACFA005	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien
ACFA006	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA007	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique
ACFA008	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA009	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux
ACFA010	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétro-sigmoïdien
ACFA011	Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie
ACFA012	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux
ACFA013	Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie
ACFA014	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords
ACFA015	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale
ACFA016	Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA018	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA019	Exérèse de tumeur du foramen magnum avec déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie
ACFA020	Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal
ACFA022	Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie
ACFA023	Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie
ACFA024	Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie
ACFA025	Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA026	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal
ACFA027	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord transotique
ACFA028	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA029	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux

Annexe XIII : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome

Code CCAM	Libellé de l'acte
ADPA001	Décompression du nerf optique, par craniotomie
ADPA020	Décompression du nerf optique, par abord orbitaire
ADPA023	Décompression du nerf optique, par abord transsinusien [transthmoïdal]
ADPA016	Décompression du nerf infraorbitaire, par abord direct
ADPA008	Décompression du nerf facial, par abord transmastoïdien
ADPA011	Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux
ADPA021	Décompression du nerf facial, par abord transmastoïdien et par abord suprapétreux
BKFA001	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord latéral
BKFA002	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord conjonctivopalpebral
BKFA003	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord coronal
KAFA001	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal
KAFA002	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie
KAFE900	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par vidéochirurgie transsphénoïdale

Annexe XIV : Liste des actes de radiothérapie

Code CCAM	Libellé de l'acte
ZZMP010	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMP900	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour utilisation dynamique
ZZMP011	Préparation à une irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques à dose fractionnée
ZZMP012	Préparation à une irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques en dose unique, avec pose de cadre effractif
ZZMP016	Préparation à une irradiation externe en conditions stéréotaxiques sans synchronisation avec la respiration avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par fusion numérique multimodale et simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle
AANL001	Irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques avec cadre effractif, en dose unique
AANL002	Séance d'irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques avec cadre non effractif, à dose fractionnée
ZANL001	Irradiation externe intracrânienne en conditions stéréotaxiques avec cadre effractif, en dose unique
ZZNL049	Irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration, en dose unique
ZZNL055	Irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration, en dose unique
ZZNL058	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL059	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL045	Séance d'irradiation externe par protonthérapie
ZZNL020	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL021	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL023	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL024	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL025	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL026	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL027	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL028	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL030	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL031	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau

ZZNL033	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL034	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL036	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL037	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL039	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL040	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL042	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL043	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL059	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL900	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL902	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL903	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL904	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL905	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL906	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]

Annexe XV : Prévalence annuelle de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone en France entre 2010 et 2021

	Année	Nb personnes avec au moins une délivrance de l'acétate de cyprotérone						
		Total	0-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50 ans et plus	50-59 ans	60 ans et plus
Femmes	2010	131 342	54 610	34 071	27 536	15 125		
	2011	129 021	52 971	33 461	27 672	14 917		
	2012	123 142	50 017	31 645	26 935	14 545		
	2013	123 072	52 848	31 044	25 744	13 436		
	2014	113 835	48 654	28 367	23 908	12 906		
	2015	104 148	43 523	25 823	22 359	12 443		
	2016	97 849	41 056	23 840	20 905	12 048		
	2017	89 866	37 875	21 543	19 253	11 195		
	2018	75 139	30 899	17 599	16 706	9 935		
	2019	32 946	11 593	7 669	8 306	5 378		
	2020	12 315	3 888	2 937	3 165	2 325		
	2021	9 581	2 947	2 228	2 463	1 943		
Hommes	2010	22 523	976	736	925		1 179	18 707
	2011	21 309	928	747	906		1 148	17 580
	2012	20 602	913	766	919		1 147	16 857
	2013	18 565	1 035	782	928		1 064	14 756
	2014	17 364	1 056	799	876		1 074	13 559
	2015	16 392	1 076	815	935		1 057	12 509
	2016	15 581	1 223	831	956		1 052	11 519
	2017	14 889	1 279	882	967		1 028	10 733
	2018	14 243	1 438	917	960		1 071	9 857
	2019	9 890	1 087	766	743		824	6 470
	2020	5 169	848	542	546		521	2 712
	2021	4 576	822	495	494		469	2 296
Femmes transgenres identifiées	2010	3 229	893	735	907		694	
	2011	3 171	847	747	881		696	
	2012	3 246	855	766	900		725	
	2013	3 391	966	781	911		733	
	2014	3 417	992	798	859		768	
	2015	3 539	1 020	815	922		782	
	2016	3 741	1 158	830	946		807	
	2017	3 875	1 231	880	954		810	
	2018	4 119	1 397	915	951		856	
	2019	3 277	1 073	765	735		704	
	2020	2 403	838	542	540		483	
	2021	2 238	814	495	491		438	

Annexe XVI : Switchs après versus avant août 2018. Parmi les arrêts d'acétate de cyprotérone dans les 2 ans précédant août 2018 d'une part et les 2 ans suivant d'autre part, la part des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt.

			Arrêts avant 08/2018		Arrêts après 08/2018		Evol du %
			Nb avec le switch indiqué	% avec le switch indiqué	Nb avec le switch indiqué	% avec le switch indiqué	
Femmes <i>Nb arrêts Avant :</i> 146 503 <i>Nb arrêts Après :</i> 71 443	Switchs vers un médicament avec code ATC G02Bxxx, G03xxxx ou G04xxxx	G03AA07 Lévonorgestrel et éthinyloestradiol	9 112	6,2%	5 855	8,2%	31,8%
		G03AC09 Désogestrel	5 034	3,4%	5 051	7,1%	105,8%
		G03DA04 Progestérone	4 483	3,1%	3 202	4,5%	46,5%
		G03CA03 Estradiol	11 445	7,8%	2 864	4,0%	-48,7%
		G03DB06 Chlormadinone	3 993	2,7%	2 792	3,9%	43,4%
		G03DB01 Dydrogestérone	4 278	2,9%	2 309	3,2%	10,7%
		G03DB04 Nomégestrol	1 672	1,1%	1 492	2,1%	83,0%
		G03FA04 Progestérone et estrogène	2 991	2,0%	1 291	1,8%	-11,5%
		G03CA04 Estriol	2 050	1,4%	995	1,4%	-0,5%
		G02BA03 DIU en plastique avec des progestatifs	1 691	1,2%	984	1,4%	19,3%
	Autres (somme des effectifs individuels)	9 434	6,4%	5 454	7,6%	18,6%	
	Switchs vers un médicament avec code ATC C03xxxx	C03DA01 Spironolactone	3 116	2,1%	3 815	5,3%	151,1%
		C03CA01 Furosémide	503	0,3%	242	0,3%	-1,3%
		C03AA03 Hydrochlorothiazide	172	0,1%	136	0,2%	62,1%
		C03EA04 Altizide et épargneurs potassiques	143	0,1%	60	0,1%	-14,0%
		C03BA11 Indapamide	57	0,0%	24	0,0%	-13,7%
		C03EA01 Hydrochlorothiazide et épargneurs potassiques	31	0,0%	16	0,0%	5,8%
		C03CA02 Bumétanide	24	0,0%	7	0,0%	-40,2%
		C03DB01 Amiloride	10	0,0%	5	0,0%	2,5%
		C03EB01 Furosémide et épargneurs potassiques	7	0,0%	5	0,0%	46,5%
C03CA03 Pirétanide		1	0,0%	2	0,0%	310,1%	
Autres (somme des effectifs individuels)	17	0,0%	1	0,0%	-94,4%		
Hommes (selon référentiel patients) <i>Nb arrêts Avant :</i> 22 628 <i>Nb arrêts Après :</i> 15 700	Switchs vers un médicament avec code ATC G02Bxxx, G03xxxx ou G04xxxx	G04BD08 Solifénacine	867	3,8%	450	2,9%	-25,2%
		G04CA02 Tamsulosine	770	3,4%	415	2,6%	-22,3%
		G04CA04 Silodosine	645	2,9%	404	2,6%	-9,7%
		G04CA01 Alfuzosine	550	2,4%	350	2,2%	-8,3%
		G03DA04 Progestérone	199	0,9%	327	2,1%	136,8%
		G04BD11 Fésotérodine	514	2,3%	279	1,8%	-21,8%
		G03CA03 Estradiol	447	2,0%	262	1,7%	-15,5%
		G04BE01 Alprostadil	407	1,8%	240	1,5%	-15,0%
		G04CX02 Fruit de palmier de Floride	405	1,8%	227	1,4%	-19,2%
		G04CB02 Dutastéride	287	1,3%	175	1,1%	-12,1%
	Autres (somme des effectifs individuels)	851	3,8%	533	3,4%	-9,7%	
	Switchs vers un médicament avec code ATC C03xxxx	C03CA01 Furosémide	1 208	5,3%	744	4,7%	-11,2%
		C03DA01 Spironolactone	268	1,2%	432	2,8%	132,3%
		C03AA03 Hydrochlorothiazide	164	0,7%	179	1,1%	57,3%
		C03BA11 Indapamide	48	0,2%	38	0,2%	14,1%
		C03EA04 Altizide et épargneurs	47	0,2%	29	0,2%	-11,1%

		potassiques						
	<i>Nb switches Avant :</i> 1 666 (7,4%)	C03DA04 Eplérénone	19	0,1%	22	0,1%	66,9%	
		C03CA02 Bumétanide	39	0,2%	12	0,1%	-55,7%	
	<i>Nb switches Après :</i> 1 335 (8,5%)	C03EA01 Hydrochlorothiazide et épargneurs potassiques	8	0,0%	6	0,0%	8,1%	
		C03DB01 Amiloride	7	0,0%	3	0,0%	-38,2%	
		C03CA03 Pirétanide	1	0,0%	2	0,0%	188,3%	
		Autres (somme des effectifs individuels)	2	0,0%	1	0,0%	-37,6%	
Femmes transgenres identifiées (parmi les hommes selon référentiel patients) <i>Nb arrêts Avant :</i> 4 915 <i>Nb arrêts Après :</i> 4 596	Switchs vers un médicament avec code ATC G02Bxxx, G03xxxx ou G04xxxx <i>Nb switches Avant :</i> 773 (15,7%) <i>Nb switches Après :</i> 708 (15,4%)	G03DA04 Progestérone	188	3,8%	314	6,8%	78,6%	
		G03CA03 Estradiol	359	7,3%	222	4,8%	-33,9%	
		G04CB01 Finastéride	76	1,5%	85	1,8%	19,6%	
		G04CA01 Alfuzosine	30	0,6%	26	0,6%	-7,3%	
		G04CA02 Tamsulosine	18	0,4%	20	0,4%	18,8%	
		G03DB06 Chlormadinone	14	0,3%	17	0,4%	29,9%	
		G04BD08 Solifénacine	31	0,6%	17	0,4%	-41,4%	
		G04CA04 Silodosine	20	0,4%	13	0,3%	-30,5%	
		G03DB07 Promégestone	11	0,2%	12	0,3%	16,7%	
		G04BD04 Oxybutynine	25	0,5%	10	0,2%	-57,2%	
		Autres (somme des effectifs individuels)	155	3,2%	91	2,0%	-37,2%	
		Switchs vers un médicament avec code ATC C03xxxx <i>Nb switches Avant :</i> 114 (2,3%) <i>Nb switches Après :</i> 278 (6,0%)	C03DA01 Spironolactone	82	1,7%	255	5,5%	232,6%
			C03CA01 Furosémide	19	0,4%	13	0,3%	-26,8%
			C03AA03 Hydrochlorothiazide	7	0,1%	8	0,2%	22,2%
			C03EA04 Altizide et épargneurs potassiques	2	0,0%	6	0,1%	220,8%
C03BA11 Indapamide	4		0,1%	2	0,0%	-46,5%		
C03DA04 Eplérénone	1		0,0%	2	0,0%	113,9%		
C03DB01 Amiloride	2		0,0%	2	0,0%	6,9%		
C03CA02 Bumétanide	5		0,1%	1	0,0%	-78,6%		
C03CA03 Pirétanide	1		0,0%	1	0,0%	6,9%		
Autres (somme des effectifs individuels)	0		0,0%	0	0,0%			

Annexe XVII : Communication affichée au 38ème congrès annuel de la Société internationale de Pharmacépidémiologie (ICPE 2022: Advancing Pharmacoepidemiology and Real-World Evidence for the Global Community) du 24 au 28 août 2022 à Copenhague, Danemark

Impact of risk minimisation measures on the use of high-dose cyproterone acetate in France

Anke Neumann¹, Pauline Dayani², Isabelle Yoldjian², Mahmoud Zureik^{1,3}, Sébastien Froelich⁴, Alain Weill¹

¹EPI-PHARE, Epidemiology of Health Products (French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, and French National Health Insurance), Saint-Denis, France

²French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, Saint-Denis, France

³Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University, Versailles, France ⁴Department of Neurosurgery, Lariboisière Hospital, AP-HP, University of Paris, Paris, France

No relationships to disclose

Background

In 2018-19, the French health authorities conducted risk minimisation measures to address the risk of meningioma with prolonged use of cyproterone acetate (CPA) (>=25mg/day), a potent progestogen with antiandrogen activity.

- At the end of August 2018, new results demonstrating a strong dose-effect relation were communicated to the general public in France and received considerable media coverage. Healthcare professionals were asked to review ongoing CPA treatments and to prescribe MRI brain imaging (at CPA initiation, 5 years later and then every 2 years).
- In June 2019, letters were sent individually to healthcare professionals providing a list of their CPA patients and also to the CPA patients themselves. Both were asked to get in touch and were informed of the new "proof of information form" to be signed yearly and required for filling CPA prescriptions (from January 2020).

Objective

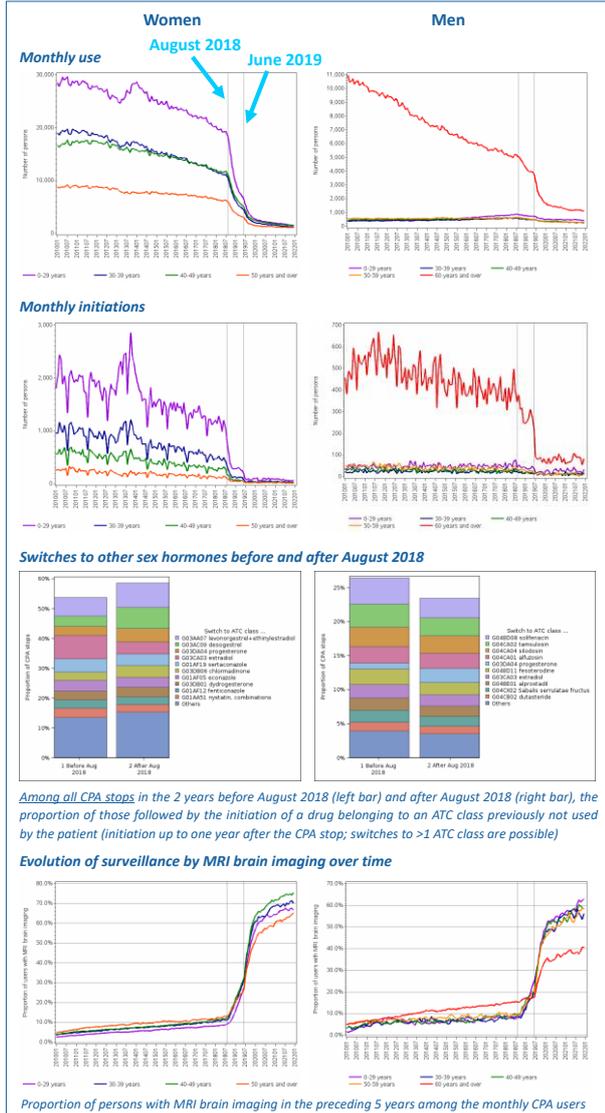
To assess the impact of the risk minimisation measures on prescribing practices using the French national healthcare database (SNDS).

Methods

The monthly numbers of CPA users (prescription filled in month m or m-1) and initiators (365-day washout) per sex were calculated between January 2010 and December 2021, as well as the monthly proportion of patients with MRI brain imaging in the preceding 5 years. Switches (within 1 year) were analysed.

Results

- After a continuous decrease in CPA use from 2010 onwards, there was a sharp drop after August 2018, accelerating further after June 2019 (individual letters), but then easing after December 2019:
 - For women, totals were 72,818 (January 2010), 46,723 (August 2018), 9,108 (December 2019) and 5475 (December 2021)
 - For men, totals were 12,789, 7,837, 3,337 and 2,458, respectively.
- The number of female and male CPA initiators decreased from 2,154 in June 2018 to 185 in June 2021 (-91%) and from 676 to 189 (-72%), respectively.
- For women, the proportion of CPA users with MRI brain imaging rose from 11% in June 2018 to 69% in June 2021 (9.8% and 43.8%, respectively, in CPA initiators). For men, the proportions were 13% et 48% (11.4% et 32.3%), respectively.
- Concerning the switches: For women,
 - Among all CPA stops in the 2 years after August 2018, 40.8% were relayed by another sex hormone - ATC code G - (e.g. 8.2% by the combined contraceptive levonorgestrel+ethinylestradiol, 7.1% by desogestrel, 4.5% by progesterone); for the 2 years before August 2018, proportions were 36.7% (6.2%, 3.4%, 3.1%), respectively.
 - The proportion of CPA stops relayed by spironolactone, another drug with antiandrogen activity, was 5.3% (2.1% before August 2018).



Conclusions

- In France, the use of high-dose CPA decreased sharply after the 2018-2019 risk minimisation measures → -88% in women and -69% in men, until December 2021.
- No large-scale switches to alternative medications were observed.
- MRI brain imaging is now widely performed among CPA users.