

# Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme

Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir  
des données du SNDS

Juin 2019

Rapport final





# Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme

Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS

Juin 2019

Rapport final

Dr Alain Weill <sup>1,2</sup>, Benjamin Cadier <sup>1</sup>, Dr Pierre Nguyen <sup>2</sup>, Pr Joël Coste <sup>1,3</sup>

1. *Département des études en santé publique - Caisse nationale de l'assurance maladie*

2. *Groupement d'intérêt scientifique – Epidémiologie des produits de santé (GIS EPIPHARE ANSM-CNAM)*

3. *Unité de Biostatistique et d'épidémiologie – Hôpital Cochin APHP, Paris*

avec l'expertise durant le projet du Pr Sébastien Froelich (*Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière APHP, Paris*), Dr Moujahed Labidi (*Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière APHP, Paris*), Dr Sylvie Fontanel (*ARS Grand-Est, Nancy*) et Dr Emilie Sbidian (*dermatologie, Hôpital Henri Mondor, APHP, Créteil et Département études en santé publique – CNAM / GIS EPIPHARE ANSM-CNAM*)





### **Déclarations d'intérêt**

Les déclarations d'intérêt des auteurs, tous salariés de l'assurance maladie et/ou l'APHP, 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 l'étude aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament commercialisant de l'acétate de cyprotérone.

### **Relecteurs du rapport**

Le présent rapport a bénéficié de la relecture des personnes suivantes :

- Dr Anne-Laure Bernat (Neurochirurgien, Hôpital Lariboisière, APHP, Paris) ;
- Dr Catherine Brémont-Weill (Endocrinologue, Service d'endocrinologie, hôpital Cochin-Port-Royal, APHP, Paris) ;
- Dr Rosemary Dray-Spira (Médecin épidémiologiste, Groupement d'intérêt scientifique - Epidémiologie des produits de santé GIS EPIPHARE ANSM-CNAM, Saint-Denis) ;
- Pr Henry Dufour (Neurochirurgien, Hôpital de la Timone APHM, Marseille) ;
- Dr Lise Duranteau (Endocrinologue-gynécologue, Praticien hospitalier, Unité de Gynécologie et Centre de référence des maladies rares du développement génital, Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre) ;
- Dr Sylvie Fontanel (Agence régionale de santé, Grand-Est, Nancy) ;
- Pr Sébastien Froelich (Neurochirurgien, Hôpital Lariboisière APHP, Paris) ;
- Dr Moussa Laanani (Médecin épidémiologiste, Groupement d'intérêt scientifique – Epidémiologie des produits de santé GIS EPIPHARE ANSM-CNAM, Saint-Denis) ;
- Dr Moujahed Labidi (Neurochirurgien, Hôpital Lariboisière APHP, Paris et Neurochirurgien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada) ;
- Pr Olivier Lyon-Caen (Neurologue, Médecin Conseil national CNAM et ancien chef de service Neurologie Pitié-Salpêtrière) ;
- Dr Alexandre Merlo, médecin généraliste, Paris ;
- Dr Geneviève Motyka (cabinet du médecin conseil national, CNAM, Paris) ;
- Dr Etienne Richer (Gynécologue médical et obstétricien, praticien hospitalier, Centre Hospitalier des Quatre Villes, Saint-Cloud) ;
- Dr Emilie Sbidian dermatologue, Hôpital Henri Mondor, APHP, Créteil et Département études en santé publique – CNAM, Groupement d'intérêt scientifique - Epidémiologie des produits de santé (GIS EPIPHARE ANSM-CNAM, Saint-Denis) ;
- Dr Isabelle Yoldjian (Direction produits endocrinologie-gynécologie, ANSM, Saint-Denis) ;
- Pr Jacques Young (Endocrinologue, Hôpital Kremlin Bicêtre APHP, Le Kremlin-Bicêtre) ;
- Pr Mahmoud Zureik (santé publique - épidémiologie, Groupement d'intérêt scientifique - Epidémiologie des produits de santé (GIS EPIPHARE ANSM-CNAM) , Saint-Denis et Université Versailles Saint-Quentin).

## **Présentations**

Les résultats principaux de cette étude ont fait l'objet de présentations dans les commissions officielles et congrès scientifiques suivants:

- Séance du 9 avril 2018 du groupe de travail « Etudes épidémiologiques des produits de santé » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM);
- Séance du 13 juin 2018 du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Méningiome et acétate de cyprotérone » à l'ANSM ;
- Conférence invitée. 35<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française d'Endocrinologie – « Acétate de cyprotérone et méningiome » - Nancy, le 13 septembre 2018 ;
- Journées Dermatologiques de Paris 2018 du 11 au 15 décembre au Palais des Congrès de Paris, Paris le 13 décembre ;
- 29<sup>ème</sup> salon de Gynécologie-Obstétrique Pratique, 20 au 21 mars 2019, Session : Quelle place reste-il pour l'Acétate de cyprotérone dans la prise en charge de l'hyperandrogénie ? au Palais des Congrès de Paris, Paris le 20 mars 2019 ;
- Session « Méningiome et Androcur » du Congrès annuel de la Société Française de Neurochirurgie, Strasbourg du 27 au 29 mars 2019 ;
- Rencontre du 3 avril 2019 avec les industriels titulaires d'une AMM Acétate de cyprotérone en France, Saint-Denis, à l'ANSM ;
- Rencontre nationale d'endocrinologie Cochin «Nouvelles Endocrinopathies», Paris, le 11 Avril 2019 ;
- Séance du comité technique de pharmacovigilance à l'ANSM, Saint-Denis, le 18 juin 2019.

Table des matières

<b>Synthèse</b> .....	<b>9</b>
<b>Qu'est-ce que l'on savait déjà sur le sujet ?</b> .....	<b>16</b>
<b>Qu'est-ce que l'étude apporte de nouveau ?</b> .....	<b>17</b>
<b>Abréviations utilisées dans le rapport</b> .....	<b>18</b>
<b>1. Contexte</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Objectifs</b> .....	<b>20</b>
<b>3. Population et méthodes</b> .....	<b>21</b>
3.1. Schéma d'étude.....	21
3.2. Source des données .....	21
3.3. Populations d'étude .....	22
3.4. Critères d'exclusion .....	22
3.5. Définition de l'exposition et suivi.....	23
3.6. Critères de jugement.....	24
3.7. Covariables et facteurs de confusion .....	25
3.8. Analyses statistiques .....	26
3.9. Aspects éthiques et réglementaires.....	27
<b>4. Résultats</b> .....	<b>28</b>
4.1. Description de la population de l'étude.....	28
4.2. Description du suivi des patientes de la cohorte, modalités de sortie de la cohorte.....	32
4.3. Mesure du risque de méningiome associé aux différentes caractéristiques des patientes à l'instauration du traitement.....	33
4.4. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone (cohorte incidente).....	34
4.5. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes (cohorte incidente).....	35
4.6. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone.....	38
4.7. Analyse complémentaire des femmes exposées en 2006 (population prévalente).....	39
4.7.1. Description de la cohorte prévalente 2006 .....	39
4.7.2. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone dans la « cohorte prévalente 2006 » - (analyse en 2 groupes : exposé et très faiblement exposé).....	40
4.7.3. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone dans la « cohorte prévalente » - (analyse de sensibilité en 3 groupes : exposé, très faiblement exposé et arrêt de l'exposition) .....	41
4.7.4. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes dans la « cohorte prévalente » - (analyse principale en 2 groupes : exposé et très faiblement exposé).....	42
4.8. Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente (N = 516 pour les femmes exposées) .....	45

4.9. Risque de méningiome par localisation anatomique selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone (N = 516 pour les femmes exposées) .....	48
4.10. Analyse de la fréquence des IRM cérébrales pendant l'exposition à l'acétate de cyprotérone avant le traitement du méningiome et après le traitement du méningiome.....	49
4.11. Usage d'acétate de cyprotérone après traitement du méningiome .....	49
4.12. Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de cyprotérone en France entre 2007 et 2015 .....	50
<b>5. Discussion .....</b>	<b>52</b>
5.1. Principaux résultats .....	52
5.2. Comparaison avec les données de la littérature .....	53
5.3. Forces et limites de l'étude .....	60
5.3.1. Forces.....	60
5.3.2. Limites .....	61
5.4. Perspectives futures .....	62
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>63</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>64</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>72</b>
Annexe I : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes .....	72
Annexe II : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose .....	74
Annexe III : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome.....	75
Annexe IV : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome....	76
Annexe V : Actes de radiothérapie.....	77
Annexe VI : Liste des classes ATC des œstrogènes.....	79
Annexe VII : Traitements anti-acnéiques spécifiques .....	80
Annexe VIII : Algorithme utilisé pour affecter une pathologie spécifique aux patientes .....	82
Annexe IX : Traitement médicamenteux associé ou précédent d'hirsutisme .....	84
Annexe X : Algorithme de classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse	90
Annexe XI : Schémas des principales localisations des méningiomes .....	93
Annexe XII : Description de la cohorte « prévalente » en 2006.....	96
Annexe XIII : Liste par pays des indications autorisées et de la commercialisation de l'acétate de cyprotérone à dose élevée (10 mg, 50 mg et 100 mg) en Europe .....	97
Annexe XIV : Relevé de décision du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Méningiome et acétate de cyprotérone » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé .....	106

## Synthèse

---

### Contexte

L'acétate de cyprotérone, commercialisé en France depuis 1980, est un progestatif de synthèse qui possède une puissante action anti-androgène et anti-gonadotrope. Depuis 2007, ont été rapportées dans la littérature scientifique plusieurs séries de cas de méningiomes survenant lors d'expositions prolongées (pendant plusieurs années) à de fortes doses d'acétate de cyprotérone (25 à 100 mg par jour). Cependant il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques robustes ni surtout d'estimations du risque de méningiome encouru. Un tel risque est biologiquement plausible en raison de la présence connue de récepteurs hormonaux sur les méningiomes.

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices patient de l'acétate de cyprotérone 50 et 100 mg ont été modifiés à partir de janvier 2011<sup>1</sup>, pour préciser notamment que le méningiome est une contre-indication à la prise d'acétate de cyprotérone et que sa survenue doit entraîner l'interruption du traitement. Alors que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du dosage à 50 mg est limitée, pour les femmes, aux cas d'hirsutismes majeurs lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale, une large utilisation de l'acétate de cyprotérone hors AMM a été rapportée par la Haute Autorité de santé dans des indications très élargies comme la contraception, le traitement de l'acné, des dysfonctionnements ovariens, l'hyperpilosité, les hyperandrogénies cliniques modérées et l'alopecie androgénique.

Le méningiome représente en population générale 37 % des tumeurs intracrâniennes primaires et constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans. L'exposition aux radiations ionisantes, le genre féminin, l'âge et la neurofibromatose de type 2 sont les principaux facteurs de risque identifiés du méningiome. Le lien entre le méningiome et les hormones sexuelles endogènes, par exemple avec la croissance des méningiomes lors de la grossesse, est un fait établi ; pour les hormones exogènes de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées et il semble exister une association d'amplitude modeste entre les méningiomes et les traitements hormonaux substitutifs, association non retrouvée avec la contraception orale.

---

<sup>1</sup> Modification en janvier 2011 pour le princeps Androcur® et en juillet 2013 pour ses génériques

## Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle l'impact de l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose chez la femme sur le risque de méningiome. Cette étude comportait plusieurs objectifs secondaires 1) Evaluer la relation dose-effet du risque de méningiome chez les patientes exposées à l'acétate de cyprotérone ; 2) Préciser l'évolution du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone ; 3) Décrire les caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone (patientes concernées, localisation, prise en charge...) ; 4) Mesurer le taux d'arrêt effectif de l'acétate de cyprotérone après le diagnostic et traitement d'un méningiome ; 5) Estimer le nombre de cas de méningiomes attribuables à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone en France entre 2007 et 2015.

## Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS – anciennement dénommé SNIIRAM). Elle compare la fréquence de survenue de méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie (événement d'intérêt) chez les femmes âgées de 7 à 70 ans exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (définie comme au moins 3 boîtes de 20 comprimés à 50 mg, soit 3 grammes, lors des 6 premiers mois de traitement) et chez celles ayant été très faiblement exposées (une ou deux boîtes lors des six premiers mois). L'étude principale sur une cohorte dite « incidente » en termes d'exposition a concerné les femmes ayant débuté l'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg ou 100 mg) entre 2007 et 2014 avec un suivi jusqu'à la fin de l'année 2015. Une analyse complémentaire (sur une cohorte dite « prévalente »)<sup>2</sup> a concerné les femmes déjà exposées à l'acétate de cyprotérone en 2006 (année la plus ancienne accessible dans le SNDS) avec un suivi jusqu'à la fin 2015.

L'évènement d'intérêt a été défini par le traitement chirurgical (exérèse ou décompression) ou par radiothérapie en hospitalisation d'un méningiome intracrânien. Les comparaisons ont été faites à partir de modèles de Cox à risques proportionnels comparant l'incidence d'évènements entre les

---

<sup>2</sup> La cohorte « incidente » composée des femmes ayant eu une instauration d'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014 (sans délivrance en 2006) permet de tester dans des conditions épidémiologiques optimales l'hypothèse d'une association entre exposition à l'acétate de cyprotérone et risque de méningiome et d'évaluer une éventuelle relation dose-effet.

La cohorte « prévalente » constituée des femmes déjà exposées en 2006 permet - sous réserve d'une association causale - de préciser, en complément de la cohorte « incidente », les caractéristiques des méningiomes sous AC et de dénombrer les cas de méningiome attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone.

différents groupes (exposé, très faiblement exposé pour l'analyse principale, et, exposé, très faiblement exposé et arrêt pour l'analyse de sensibilité). Un ajustement sur les caractéristiques des femmes à l'inclusion (âge, CMUc, spécialité du prescripteur initial, contexte de prescription, œstrogènes associés), a été réalisé en ne conservant que celles ayant un effet indépendant. La dose cumulée d'acétate de cyprotérone et l'âge ont été traités comme des variables dépendantes du temps.

## Résultats

### Population d'étude

L'instauration d'acétate de cyprotérone entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 a concerné 279 678 femmes. Après exclusion des patientes de moins de 7 ans (n=487) ou de plus de 70 ans (n=1 259), des patientes en affection de longue durée (ALD) (tous motifs confondus) (n= 24 057), des patientes avec antécédent de méningiome ou de tumeur bénigne du cerveau (n=76) et des patientes décédées (n=22) avant le début du suivi (6 mois après la première délivrance d'acétate de cyprotérone), 253 777 femmes ont été incluses dans l'étude principale dont 139 222 (54,9%) dans le groupe « exposé » et 114 555 (45,1%) dans le groupe contrôle « très faiblement exposé ». A l'inclusion les femmes avaient un âge médian de 27 ans (Q1-Q3 : 21-37). Le prescripteur initial était un médecin libéral dans 97% des cas : gynécologue dans plus de la moitié des cas (56,7%), plus rarement dermatologue (11,5%), endocrinologue (10,1%) ou généraliste (18,3%). La part des femmes traitées pour hirsutisme probable (13%) était faible même si cette caractérisation de ces femmes était incertaine. Dans l'ensemble, la population « exposée » était très similaire à celle « très faiblement exposée ». Les femmes du groupe « exposé » étaient socialement un peu moins défavorisées (CMUc 6,5% *versus* 8,2%), un peu plus jeunes - moins de 25 ans pour 42,0% *versus* 37,7%, plus souvent suivies par un endocrinologue (13,1% *versus* 6,4%) et moins souvent par un dermatologue (9,3% *versus* 14,3%). En revanche, dans les deux groupes l'instauration des traitements relevait principalement de gynécologues (55,9% *versus* 57,8%).

### Risque de méningiome associé à la prise d'acétate de cyprotérone, mesure de la relation dose-effet et impact de l'arrêt de l'AC

Comme attendu, l'âge à l'instauration du traitement était fortement lié au risque de méningiome. Avec la tranche d'âge 25-34 ans comme référence, le *hazard ratio* (HR) était de 0,2 (IC 95% 0,0-1,2) pour les moins de 25 ans ; 10,4 (4,8-22,5) pour les 45 à 54 ans et 42,3 (15,9-112,7) pour les 65 ans et

plus. Compte tenu de l'effet majeur de l'âge sur le risque de méningiome, les autres variables ont été testées après un ajustement sur l'âge. La CMUc, le contexte de prescription médicale et la spécialité du prescripteur, n'étaient pas associés au risque de méningiome. En revanche une prescription simultanée d'œstrogène était associée de façon significative au risque de méningiome avec un HR ajusté sur l'âge = 1,6 (1,1-2,4).

Dans le groupe « exposé » et dans le groupe « très faiblement exposé » les nombres de femmes hospitalisées pour un méningiome traité (chirurgie dans 97% des cas) ont été respectivement de 69 et 20. Les taux d'incidence (risque absolu) dans les deux groupes étaient respectivement de 23,8 et 4,5 pour 100 000 personnes-années, soit un risque relatif brut de 5,2 [3,2-8,6] et un HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes de 6,6 [4,0-11,1] pour l'exposition à l'acétate de cyprotérone.

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de cyprotérone montrait une forte relation dose-effet ; plus la dose cumulée était importante, plus le risque de méningiome était élevé. Le taux d'incidence atteignait ainsi près de 130 cas pour 100 000 personnes-années dans le groupe avec une exposition cumulée de plus de 60 g, soit un risque relatif brut de 28,4 [14,5-55,5]. Les HR, ajustés sur l'âge et les œstrogènes, n'étaient pas significativement différents de 1 en dessous d'une exposition cumulée de 12 grammes d'acétate de cyprotérone (qui correspondait au maximum à un an de traitement à 50 mg/jour 20 jours par mois). Au-delà, le risque croissait fortement avec la dose cumulée : HR = 6,4 [3,6-11,5] pour 12 à 36 grammes, 11,3 [5,8-22,2] pour 36 à 60 grammes et 21,7 [10,8-43,5] pour plus de 60 grammes de dose cumulée d'acétate de cyprotérone (qui correspondent à 5 ans de traitement à 50 mg/jour 20 jours par mois).

Après une année d'arrêt de prise d'acétate de cyprotérone, le risque de méningiome était 1,8 fois [1,0-3,2] supérieur au risque de survenue de méningiome en cas de très faible exposition. Le risque était 4,2 fois [2,2-8,0] supérieur quand la dose cumulée d'acétate de cyprotérone avant l'arrêt avait atteint 12 grammes et plus.

Chez les femmes déjà exposées en 2006 à l'acétate de cyprotérone (cohorte « prévalente » comprenant 131 485 femmes), nous avons observé, chez les exposées à au moins 3 grammes après 2006, 485 cas de méningiomes traités en hospitalisation par chirurgie ou radiothérapie. Dans cette cohorte le taux d'incidence (risque absolu) atteignait 133 pour 100 000 femmes-années. A partir d'une dose cumulée après 2006 de 60 grammes d'acétate de cyprotérone le taux d'incidence atteignait 387 pour 100 000, soit environ 4 cas pour 1000 femmes-années. C'est dans ce dernier groupe que se trouvaient les femmes exposées durant une très longue durée à de fortes doses, 15 à 30 ans par exemple, sans qu'il soit possible de déterminer de façon individuelle le début de

l'exposition et la dose cumulée totale car les informations antérieures à 2006 ne sont pas disponibles dans le SNDS.

Description des éléments liés au méningiome (caractéristiques des patients, prise en charge localisation, éléments de gravité...)

Parmi les 516 femmes (69 issues de la cohorte « incidente » et 447 de la cohorte « prévalente ») exposées à l'acétate de cyprotérone et hospitalisées pour un méningiome, 96,0% ont été traitées chirurgicalement et 4,0 % ont été traitées par radiothérapie. L'âge moyen lors du traitement était de 48,1 ans *versus* 50,5 ans pour les femmes « très faiblement exposées ».

Il existait surtout une différence significative dans la localisation des méningiomes opérés entre les femmes exposées et celles très faiblement exposées.

Les cinq localisations anatomiques les plus fréquentes des méningiomes opérés chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone étaient 1) l'étage antérieur de la base du crâne (n=120), 2) la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=107), 3) le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire (n=81), 4) la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=70) et 5) l'étage moyen de la base du crâne (n=47). Les méningiomes de l'étage antérieur de la base du crâne étaient quasiment spécifiques d'une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone avec un risque multiplié par 32, tout comme les méningiomes de la convexité du cerveau sans atteinte du sinus veineux dural. A l'inverse pour d'autres régions anatomiques comme la faux du cerveau et l'incisure de la tente du cervelet, les risques étaient multipliés par 3 à 5. Dans toutes les zones anatomiques analysées on retrouvait un sur risque de méningiome sous exposition à l'acétate de cyprotérone.

Pour ces 516 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone qui ont eu une intervention neurochirurgicale d'exérèse ou de décompression ou une radiothérapie, le séjour hospitalier initial a duré en moyenne 10 jours. Dans l'année qui suivait le traitement initial, qu'il soit neurochirurgical ou par radiothérapie, une réhospitalisation pour une intervention neurochirurgicale a été constatée dans 2% des cas et une hospitalisation pour crise d'épilepsie ou état de mal épileptique dans 2 % des cas également. Un traitement antiépileptique a été poursuivi entre 1 an et 2 ans après la sortie hospitalière pour 29,5% des patientes. Les taux de décès, toutes causes confondues, à 30 jours du séjour initial et à 1 an étaient respectivement de 1,2% (6 cas) et 1,8% (8 cas).

### Reprise et/ou poursuite de l'acétate de cyprotérone après exérèse d'un méningiome

Après le diagnostic et le traitement hospitalier du méningiome 29,5 % des femmes ont poursuivi l'usage de l'acétate de cyprotérone dont 19,3% ont eu plus de 4 délivrances dans l'année, soit au moins 4 grammes d'acétate de cyprotérone en une année. Il existait une décroissance significative de la reprise d'acétate de cyprotérone après la neurochirurgie ou la radiothérapie au cours du temps : 47,7% de reprise après les interventions de 2007 *versus* 15,0 et 19,0% après celles de 2014 et de 2015. Le taux moyen de reprise d'acétate de cyprotérone était de 37% pour la période 2007 à 2011 avant la modification du RCP, *versus* 22% pour la période après (2012-2015), période où le méningiome était devenu une contre-indication absolue à la prescription d'acétate de cyprotérone.

### Estimation du nombre de cas de méningiomes attribuables à l'acétate de cyprotérone

A partir des données de cette étude qui incluait uniquement les femmes affiliées au Régime général y compris les sections locales mutualistes (87% de la population résidente en France), on pouvait estimer à 500 au minimum sur la période 2007-2015 le nombre de cas de méningiomes opérés ou traités par radiothérapie attribuables à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose. Cette estimation excluait les méningiomes suivis et surveillés médicalement sans geste invasif.

### **Conclusions**

Cette étude a confirmé et précisé l'ampleur du risque de méningiome associé à la prise de fortes doses d'acétate de cyprotérone : augmenté de l'ordre de 7 fois pour des expositions ne dépassant pas 8 années. Il existait d'une part une relation dose-effet marquée et d'autre part une nette réduction du risque après arrêt du traitement pendant une année. Ce sont deux arguments majeurs en faveur d'une relation causale, biologiquement plausible par ailleurs. Les femmes déjà exposées en 2006 et qui avaient poursuivi le traitement avec plus de 60 grammes d'acétate de cyprotérone à partir de 2006 ont eu un risque absolu de méningiome de l'ordre de 4 pour 1000 personnes-années ce qui correspond à un risque multiplié par 30. C'est dans cette cohorte « prévalente » de femmes exposées en 2006 que se trouvaient la plupart des femmes exposées depuis 10 à 30 années. Nous avons estimé à plus de 500 en près d'une décennie le nombre de femmes avec un méningiome traité

par chirurgie ou plus rarement par radiothérapie et attribuables à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone.

Cette étude fournit également des informations précises sur la localisation des méningiomes survenant après exposition à l'acétate de cyprotérone (principalement étage antérieur de la base du crâne et étage moyen de la base du crâne en général et du tiers interne de l'étage moyen intéressant l'angle sphéno-orbitaire) et sur leur gravité potentielle en terme de durée d'hospitalisation, réintervention neurochirurgicale, traitement antiépileptique secondaire, voire décès.

Près de 30% des femmes ont poursuivi l'usage de l'acétate de cyprotérone après la chirurgie ou la radiothérapie d'un méningiome et ce malgré la contre-indication absolue inscrite depuis 2011 dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices patient. Depuis la modification du RCP, on a constaté une réduction significative du niveau de prescriptions d'acétate de cyprotérone après le traitement du méningiome (37 % jusqu'à fin 2011 *versus* 22 % à partir de 2012).

Enfin le nombre important de femmes traitées par acétate de cyprotérone entre 2006 et 2014 - plus de 400 000 - suggère une très large utilisation hors AMM, 87% de ces femmes n'ayant pas eu les explorations habituellement nécessaires à la confirmation d'un hirsutisme.

Les mesures annoncées par l'ANSM à l'issue de la présentation des résultats de la présente étude et des deux réunions du Comité scientifique spécialisé temporaire « Méningiome et acétate de cyprotérone » en juin et octobre 2018 ont visé à permettre, d'une part de limiter fortement les usages hors AMM de l'acétate de cyprotérone à forte dose chez la femme, et d'autre part de dépister précocement par IRM des méningiomes, l'arrêt du traitement progestatif pouvant en effet permettre la régression spontanée du volume des tumeurs évitant ainsi l'apparition de troubles neurologiques.

D'autres études menées à partir du SNDS seront nécessaires pour mesurer l'impact des actions réalisées, mais également évaluer le risque de méningiome associé à d'autres progestatifs, susceptibles de surcroît d'être utilisés en relais de l'acétate de cyprotérone.

### **Qu'est-ce que l'on savait déjà sur le sujet ? <sup>3</sup>**

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse qui possède une puissante action anti-androgène et anti-gonadotrope.

Depuis 2007 des séries de cas de méningiome ont fait état de patients(tes) ayant utilisé de l'acétate de cyprotérone à des doses de 25 à 100 mg par jour et ayant eu un ou plusieurs méningiomes après 5 à 30 années d'utilisation. Les premières publications concernaient des personnes transgenres en voie de féminisation avec un traitement hormonal, puis surtout des femmes traitées pour hirsutisme ou pour diverses pathologies gynécologiques ou dermatologiques bénignes et enfin quelques cas d'hommes traités pour un cancer de la prostate très évolutif ou une paraphilie. La présence connue de récepteurs hormonaux sur les méningiomes renforce la plausibilité biologique d'une association. Dans les séries de cas rapportés les méningiomes avaient été découverts à l'occasion de symptômes neurologiques comme des troubles visuels, des troubles du comportement, une hypoacousie, des maux de tête ou des crises comitiales.

Deux études épidémiologiques de très faible puissance ont donné des résultats contradictoires sur l'augmentation du risque méningiome chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone.

L'acétate de cyprotérone dont l'indication de l'AMM est l'hirsutisme majeur est largement prescrit en France hors AMM pour une contraception et/ou un traitement d'acné, des dysfonctionnements ovariens, une hyperpilosité, une hyperandrogénie clinique modérée ou une alopecie androgénique. L'arrêt de l'acétate de cyprotérone a entraîné des régressions de volume des méningiomes ou des stabilisations permettant ainsi d'éviter des interventions neurochirurgicales d'exérèse ou de décompression.

---

<sup>3</sup> Avant le début de l'étude, soit à la fin de l'année 2016

### **Qu'est-ce que l'étude apporte de nouveau ?**

L'étude a permis d'estimer en France sur la période 2006-2014 à 410 000 le nombre d'utilisatrices d'acétate de cyprotérone à forte dose (comprimés à 50 mg ou 100 mg).

L'étude a montré que l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose était fortement associée au risque de méningiome pris en charge en neurochirurgie ou en radiothérapie (risque multiplié par 7 dans la cohorte « incidente »). Il existait une forte relation dose-effet avec un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 grammes, soit par exemple 5 ans de traitement à 50 mg par jour 20 jours par mois.

Chez les femmes déjà exposées en 2006 il y avait aussi une forte relation dose-effet avec un risque de 4 pour 1000 personnes années pour le groupe le plus exposé en termes de dose cumulée avec un risque multiplié par 30.

Le risque qui régressait après un an d'arrêt de l'acétate de cyprotérone, fournit un argument supplémentaire en faveur d'une relation de nature causale.

Près de 30% des femmes avaient continué ou repris l'acétate de cyprotérone après chirurgie ou radiothérapie du méningiome, ce qui était devenu formellement contre-indiqué depuis 2011.

En près d'une décennie (2007-2015) plus de 500 cas de méningiomes étaient attribuables en France chez la femme à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone.

Les méningiomes de l'étage antérieur de la base du crâne, de l'étage moyen de la base du crâne en général et de son tiers interne intéressant en particulier l'angle sphéno-orbitaire sont apparus très spécifiques d'une exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose.

## Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
DAS	Diagnostic associé
DHA	Déhydroépiandrostérone
DOM	Départements d'outre mer
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ET	Ecart type
FSH	Hormone folliculo stimulante
GIS EPIPHARE	Groupement d'intérêt scientifique - Epidémiologie des produits de santé
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IQR	Intervalle inter quartile
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH	Hormone luteïnisante
M to F	<i>Male to female</i>
mg	Milligramme
NCA	Nombre de cas attribuables
NF2	Neurofibromatose de type 2
OR	<i>Odds Ratio</i> (rapport de chances)
PCA	Proportion de cas attribuables
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SAS	Statistical Analysis system
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
THS	Traitement hormonal substitutif

## 1. Contexte

---

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 indiqué<sup>4</sup> chez les hommes pour le traitement palliatif du carcinome prostatique (instauration à 100 mg/j) et dans les paraphilies (instauration à 100mg/j). Chez la femme, l'acétate de cyprotérone à 50 mg/jour est indiqué, en France, selon le libellé de l'AMM en première intention pour *les hirsutismes majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale*. La Haute Autorité de santé rapporte, à partir de données de consommation, que l'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg) est largement utilisé (hors AMM) comme contraceptif ou pour traiter l'acné, des dysfonctionnements ovariens, l'hyperpilosité, et l'alopécie androgénique [1,2]. L'acétate de cyprotérone existe en France aussi sous un faible dosage (2 mg associé à 35 µg d'éthinylestradiol)<sup>5</sup> avec une action contraceptive et 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 [3].

Le méningiome représente 37% des tumeurs intracrâniennes primaires et constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans [4]. L'incidence est de 8/100 000 personnes-années avec une prédominance chez la femme (ratio 2,3 :1) et une augmentation importante avec l'âge [4]. Histologiquement, la plupart des méningiomes sont de grade I et considérés comme des tumeurs bénignes. Les méningiomes 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 [5] (annexe I). Le genre féminin, l'âge, l'exposition aux radiations ionisantes et la neurofibromatose de type 2 sont les principaux facteurs de risque identifiés du méningiome [6]. Le lien entre le méningiome et les hormones sexuelles endogènes (en raison de la présence de récepteurs à la progestérone dans les cellules tumorales notamment) est un fait établi, notamment avec la croissance des méningiomes pendant la grossesse [7]. Les hormones sexuelles exogènes sont un facteur de risque plus controversé qui a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et il

---

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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 /Ethinylestradiol 2 mg/0,035 mg.

semble exister une association d'amplitude modeste entre les méningiomes et les traitements hormonaux substitutifs, association non retrouvée avec la contraception orale [6].

Depuis 2007 plusieurs publications ont rapporté chez l'homme et chez la femme des cas de méningiomes intracrâniens associés à une exposition souvent prolongée à des doses élevées d'acétate de cyprotérone [8–18]. Des régressions de tumeurs ont été observées après l'arrêt de l'exposition à l'acétate de cyprotérone, évitant ainsi dans certains cas le recours à la chirurgie [10,11,14,15,18].

Depuis 2011 pour le princeps et 2013 pour les génériques<sup>6</sup> le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices patient de l'acétate de cyprotérone (50 et 100 mg) ont été modifiés et mentionnent que des cas de méningiome ont été rapportés lors d'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone [19]. Par ailleurs un antécédent ou l'existence de méningiome sont devenus une contre-indication à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone [19].

Seules deux études épidémiologiques de très faible puissance sur le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome ont été publiées. Une cohorte sur une population espagnole a rapporté 4 cas, 2 hommes et 2 femmes, exposés à l'acétate de cyprotérone à forte dose et a conclu à un risque relatif de 11,4 (95%CI 4,3-30,8) [20]. Une seconde étude sur une population britannique retrouvait un surrisque chez l'homme (4 cas) avec un odd-ratio de 3,3 (1,0-10,6) mais a conclu que l'acétate de cyprotérone n'était pas associé au risque de méningiome chez la femme [21].

## 2. Objectifs

---

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle l'impact de l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose chez la femme sur le risque de méningiome.

Cette étude comportait plusieurs objectifs secondaires 1) Evaluer la relation dose-effet du risque de méningiome chez les patientes exposées à l'acétate de cyprotérone ; 2) Préciser l'évolution du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone ; 3) Décrire les caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone (patientes concernées, localisation, prise en charge...) ; 4) Mesurer le taux d'arrêt effectif de l'acétate de cyprotérone après le diagnostic et le traitement d'un méningiome ; 5) Estimer le nombre de cas de méningiomes attribuables à une exposition prolongée à de l'acétate de cyprotérone en France entre 2007 à 2015.

---

<sup>6</sup> Modification en janvier 2011 pour le princeps Androcur<sup>®</sup> et en juillet 2013 pour ses génériques

### **3. Population et méthodes**

---

#### **3.1. Schéma d'étude**

Le schéma d'étude est une cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS) en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'étude compare la fréquence de survenue de méningiome traité (événement d'intérêt) chez les femmes âgées de 7 à 70 ans exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose et chez celles ayant arrêté prématurément la prise d'acétate de cyprotérone et ayant ainsi été très faiblement exposées.

L'étude principale, sur une cohorte « incidente » en termes d'exposition, a concerné les femmes débutant l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014 avec un suivi jusqu'à fin 2015. La cohorte « incidente » permet de tester dans des conditions épidémiologiques optimales l'hypothèse d'une association entre exposition et risque de méningiome et d'évaluer une éventuelle relation dose-effet.

Une analyse complémentaire a porté, sur une cohorte « prévalente » de femmes déjà exposées à l'acétate de cyprotérone en 2006 avec un suivi jusqu'à fin 2015. La cohorte « prévalente » permet, sous réserve d'une association causale, de préciser les caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone et de dénombrer les cas attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone.

#### **3.2. Source des 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 - anciennement SNIIRAM) 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 peut être chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) [22] qui

fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, notamment les diagnostics codés selon la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies) et les procédures médicales (codes CCAM, Classification commune des actes médicaux).

Le SNDS est largement utilisé en France dans les études en vie réelle notamment sur l'usage, la sécurité et l'efficacité des médicaments [23–25]. De nombreuses études de sécurité sur le médicament ont été menées et publiées à partir de cette base de données [26–42].

### **3.3. Populations d'étude**

Les femmes répondant aux critères suivants ont été incluses dans l'étude principale, conduite sur la cohorte « incidente »

- 1) affiliée au Régime Général de l'assurance maladie y compris les sections locales mutualistes (soit 87% de la population résidente en France) ;
- 2) âgée à l'instauration du traitement d'acétate de cyprotérone de 7 à 70 ans ;
- 3) se voyant délivrer de l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014 et en l'absence de délivrance d'acétate de cyprotérone antérieure en 2006 (liste des médicaments concernés en annexe II).

Les femmes présentant les critères 1) et 2) mais ayant des délivrances d'acétate de cyprotérone en 2006 ont été incluses dans la cohorte « prévalente » aux fins de l'analyse complémentaire.

Les personnes assignées administrativement homme et effectuant une transformation transgenre « *male to female* » n'étaient pas incluses dans l'étude.

### **3.4. Critères d'exclusion**

Les femmes suivantes ont été exclues des cohortes étudiées :

- Les femmes ayant une affection de longue durée [ALD] (dont lupus, cancer et toutes autres maladies chroniques prises en charge à 100%) avec une ALD qui a débuté au plus tard un mois avant l'instauration du traitement. Cette exclusion est justifiée par le fait que l'acétate de cyprotérone à 50 mg/jour en continu est souvent proposé comme moyen de contraception chez les patientes avec un lupus érythémateux systémique ou une autre pathologie chronique (polyarthrite rhumatoïde, etc.). D'une façon générale nous avons exclu les femmes présentant une pathologie sévère (cancer, maladie neurologique...) susceptible d'interférer sur le risque de méningiome et surtout sur leur prise en charge thérapeutique.
- Les femmes avec un antécédent connu de « tumeur bénigne des méninges », de « tumeur bénigne de l'encéphale et d'autres parties du système nerveux central » ou « tumeur des méninges à évolution imprévisible ou inconnue » (codes CIM-10 à 3 digits D32, D33, D42 en diagnostic principal [DP], diagnostic relié [DR] ou diagnostic associé [DAS] lors d'un séjour hospitalier et/ou en ALD) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et la date de début de suivi.

### **3.5. Définition de l'exposition et suivi**

Les femmes ont été considérées comme « exposées » si elles ont eu une première délivrance d'acétate de cyprotérone (liste des médicaments concernés en annexe II) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et ont reçu une dose cumulée supérieure ou égale à 3 grammes, soit au moins trois boîtes pour le conditionnement standard de 20 comprimés à 50 mg, au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance.

Ce groupe de femmes « exposées » a été comparé à un groupe de femmes « très faiblement exposées » qui ont eu une première délivrance d'acétate de cyprotérone entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et ont interrompu rapidement le traitement, ayant reçu une dose cumulée strictement inférieure à 3 grammes, soit une ou deux boîtes délivrées pour le conditionnement standard au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance.

La période d'inclusion s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2014, soit huit années. La date de fin de l'étude a été fixée au 31 décembre 2015.

La date d'origine de l'étude correspondait à la date de la 1<sup>ère</sup> délivrance d'acétate de cyprotérone (date index). Le suivi commençait six mois après la 1<sup>ère</sup> délivrance d'acétate de cyprotérone.

Les femmes ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2015 (date de fin d'étude) ou jusqu'à la première des conditions suivantes si elle survenait avant la fin de l'étude :

- survenue de l'évènement d'intérêt (paragraphe suivant) ;
- « perte de vue » définie par une période de plus de 24 mois sans aucun remboursement par l'assurance maladie ;
- Pour le groupe des « très faiblement exposées », date de reprise du traitement d'acétate de cyprotérone ;
- Pour le groupe des « exposées », « censure » après un an sans délivrance d'acétate de cyprotérone ;
- décès.

Une analyse de sensibilité a été réalisée, dans laquelle les patientes pouvaient changer de groupe de traitement avec donc une exposition dépendante du temps. Dans le groupe des « très faiblement exposées », une nouvelle prescription d'acétate de cyprotérone après le début du suivi entraînait un passage dans le groupe des « exposées ». Dans le groupe des « exposées », un arrêt du traitement pendant un an entraînait un passage dans le groupe « arrêt ».

### 3.6. Critères de jugement

L'évènement d'intérêt était une neurochirurgie d'exérèse, de décompression ou une radiothérapie d'un ou plusieurs méningiomes.

L'évènement a été identifié par l'association d'une première hospitalisation pour un méningiome codé en diagnostic principal (DP) ou relié (DR) selon la Classification internationale statistique des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) en D32 « Tumeur bénigne des méninges » avec au moins un acte pour chirurgie d'exérèse d'une tumeur (liste des codes et libellés en annexe III) ou d'une liste de codes susceptibles d'être utilisés en chirurgie pour méningiomes [chirurgie de décompression du nerf optique par exemple] (liste des codes et libellés en annexe IV) ou un acte de radiochirurgie stéréotaxique ou un acte de radiothérapie fractionnée (liste des codes et libellés en annexe V).

### 3.7. Covariables et facteurs de confusion

Les caractéristiques suivantes des femmes et de leur parcours de soins ont également été considérées :

- Caractéristiques sociodémographiques : âge, couverture maladie universelle complémentaire (CMUc<sup>7</sup>), région d'habitation ;
- Spécialité du prescripteur initial (premier prescripteur identifié dans la base): gynécologue, dermatologue, endocrinologue, généraliste ou autres ;
- Prescription associée d'œstrogènes (liste des médicaments en annexe VI);
- Contexte de prescription présumé:
  - Acte de laser épilatoire remboursé, traitement pour hirsutisme, hospitalisation avec diagnostic d'hirsutisme, dosage biologiques correspondant au diagnostic d'hirsutisme (LH, FSH, testostérone, DHA), échographie pelvienne ;
  - Traitement anti-acnéique spécifique antérieur (liste des médicaments en annexe VII) ;
  - Consultations de gynécologue, dermatologue, endocrinologue ;
  - Le contexte de prescription de l'acétate de cyprotérone a été évalué en fonction des consommations et actes de soins. Les algorithmes utilisés sont présentés en annexe VIII. Schématiquement une possible prescription pour hirsutisme a été retenue à partir d'une hospitalisation et/ou ALD pour hirsutisme, ou d'une prise en charge d'une épilation laser remboursée par l'assurance maladie (indication hirsutisme), ou d'un traitement médicamenteux associé ou précédent d'hirsutisme (finastéride, spironolactone...) (liste en annexe IX), ou d'un bilan médical biologique (FSH/LH, testostérone, DHA) et échographique abdomino-pelvienne et d'un suivi compatible avec un hirsutisme.

---

<sup>7</sup> La CMUc est un marqueur social d'une situation défavorisée. C'est une protection complémentaire santé gratuite. Elle est attribuée sous conditions de résidence et de ressources lorsque le plafond annuel de ressources est inférieur à 8 951€ pour une personne seule et 13 427€ pour 2 personnes. Ces plafonds sont inférieurs au seuil de pauvreté.

- Une possible prescription pour acné a été retenue, en l'absence d'hirsutisme, avec un traitement médicamenteux d'acné (isotrétinoïne, traitement locaux avec érythromycine...) [annexe VII].

### 3.8. Analyses statistiques

Les comparaisons ont été faites à partir de modèles de Cox à risques proportionnels comparant la survenue d'événements entre les différents groupes : « exposé », « très faiblement exposé » pour l'analyse principale et : « exposé », « très faiblement exposé » et « arrêt » pour l'analyse de sensibilité.

Nous avons réalisé un ajustement sur les caractéristiques de la femme à l'inclusion (âge mesuré de manière continue, CMUc, spécialité du prescripteur, contexte d'indication, œstrogène) en ne conservant que celles associées significativement à la survenue de méningiome et liées à la prise d'acétate de cyprotérone.

La dose cumulée et l'âge ont été traités comme des variables dépendantes du temps dans l'analyse.

Des résultats selon la localisation anatomique des méningiomes ont été présentés à partir de la classification initiale de la CCAM<sup>8</sup> avec un regroupement en 6 classes (étage antérieur de la base du crâne, étage moyen de la base du crâne, étage postérieur de la base du crâne, convexité sans atteinte de sinus dural, convexité avec atteinte de sinus dural, faux du cerveau et tente du cervelet) et un second regroupement plus détaillé en 16 classes présenté en annexe X. Des schémas de principales localisations anatomiques des méningiomes figurent en annexe XI (figures 4 à 7).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 4.3.

---

<sup>8</sup> La classification commune des actes médicaux (CCAM) est une nomenclature française destinée à coder les gestes pratiqués par les médecins, gestes techniques dans un premier temps puis, par la suite, les actes intellectuels cliniques. Elle comprend environ 12 000 actes dont 23 actes de neurochirurgie d'exérèse de tumeur cérébrale (annexe III et X).

### 3.9. Aspects éthiques et réglementaires

Le SNDS (anciennement SNIIRAM) est une base de données strictement anonyme, dans lequel figurent toutes les informations issues du remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les informations résultant du traitement des feuilles de soins électroniques ou papier, et celles provenant, via le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information), des établissements de santé.

Le SNIIRAM a été créé le 23 décembre 1998 par la loi de financement de la sécurité sociale, et a reçu l'avis favorable de la CNIL pour sa mise en œuvre le 18 octobre 2001. Sa création a été officialisée le 11 avril 2002, par arrêté ministériel.

Un historique de plus de trois années de données (données les plus anciennes 2006) était nécessaire pour évaluer l'effet d'expositions prolongées. Cette étude a bénéficié de l'accord cadre CNIL spécifique : *Décision CNIL DE-2011-078 du 5 septembre 2011 autorisant la CNAM à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutique et la survenue d'une pathologie ou d'un décès.*

L'extraction et l'analyse des données du SNIIRAM et du PMSI ont été réalisées au Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie et au Groupement d'intérêt scientifique - Epidémiologie des produits de santé (GIS EPIPHARE ANSM-CNAM) par des agents salariés de la CNAM ou de l'ANSM et habilités nominativement à requêter sur le SNIIRAM/SNDS.

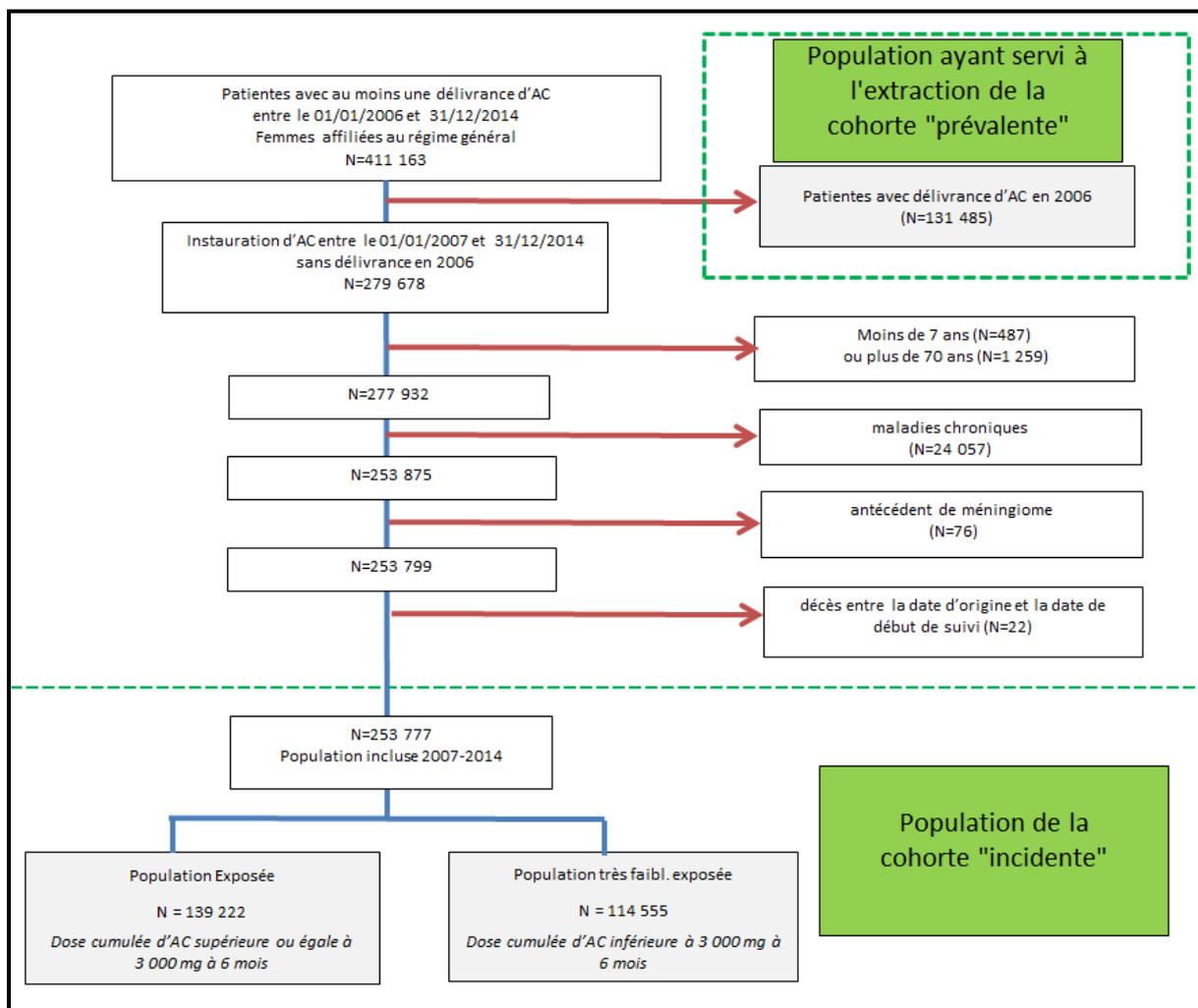
## 4. Résultats

---

### 4.1. Description de la population de l'étude

Après extraction du SNDS, 411 163 patientes du régime général avec au moins une délivrance d'acétate de cyprotérone entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2014 ont été identifiées. Parmi elles 32,0% (N= 131 485) consommaient de l'acétate de cyprotérone en 2006 et ont été exclues de l'analyse principale. Une partie de ces femmes déjà exposées en 2006 seront étudiées dans l'analyse complémentaire de la cohorte « prévalente ».

L'instauration d'acétate de cyprotérone entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et 31 décembre 2014 a concerné 279 678 patientes. Après exclusion des patientes de moins de 7 ans (n=487) ou de plus de 70 ans (n=1 259), des patientes en ALD (tous motifs confondus) (n= 24 057), des patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau (n=76) et des patientes décédées (n=22) avant le début du suivi (débutant 6 mois après la première délivrance d'acétate de cyprotérone), 253 777 patientes ont été incluses dans l'étude principale dont 139 222 (54,9%) dans le groupe « exposé » et 114 555 (45,1%) dans le groupe contrôle « très faiblement exposé» (figure 1).



**Figure 1. Diagramme de flux de la population de l'étude acétate de cyprotérone et risque de méningiome**

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Les patientes avaient un âge moyen de 29,4 ans et un âge médian de 27 ans [Q1, Q3 : 21, 37]. Plus de 40% avaient moins de 25 ans. Le nombre annuel d'instaurations d'acétate de cyprotérone diminuait de 2007 à 2014, passant de 39 000 à 23 000. Toutefois l'année 2013 a été marquée par un effectif d'instaurations très supérieur à celui de l'année 2012. La plus grande part des prescriptions concernait les régions les plus peuplées (Île-de-France 30,7%, Occitanie 9,6%, Auvergne-Rhône-Alpes 8,7%, Provence-Alpes-Côte d'azur 8,5% et Grand-Est 8,4%). Environ 7% des patientes, les plus défavorisées sur le plan socio-économique, étaient affiliées à la CMUc.

Le prescripteur initial était un gynécologue dans plus de la moitié des cas (56,7%), plus rarement un dermatologue (11,5%), un endocrinologue (10,1%) ou un généraliste (18,3%). Dans 97% des cas le prescripteur initial était un médecin libéral. Les 3% restant étaient représentés par les médecins salariés hospitaliers ou en centre de santé.

La part des prescriptions pour hirsutisme était faible, même si la caractérisation de celui-ci était incertaine. Ainsi environ 30% des femmes avaient eu une exploration biologique compatible avec l'exploration d'un hirsutisme et moins de 40% avaient eu une échographie pelvienne indispensable dans l'exploration d'un hirsutisme. Les hospitalisations avec un diagnostic d'hirsutisme concernaient 1,5% des femmes traitées. Le remboursement de séances d'épilation cutanée électrique (prises en charge par l'assurance maladie en cas d'hirsutisme confirmé et documenté ou d'hypertrichose pathologique) était retrouvé pour 0,9% des femmes traitées par acétate de cyprotérone.

Ainsi le contexte présumé de la prescription d'acétate de cyprotérone restait difficile à préciser : 31,6% pouvaient correspondre à un traitement d'acné sans hirsutisme et 13,1% étaient compatibles avec un suivi d'hirsutisme, selon les algorithmes que nous avons utilisés. Dans plus de 55% des prescriptions il n'y avait ni traitement d'acné, ni traitement ou exploration d'hirsutisme et il pourrait s'agir de contraception « complexe ou difficile », de prise en charge d'hyperandrogénie « non majeure » ou d'alopécie androgénique.

Dans l'ensemble, la population dite « exposée » était très similaire à celle « très faiblement exposée » à l'inclusion. Les femmes du groupe « exposé » étaient socialement un peu moins défavorisées (CMUc 6,5% *versus* 8,2%), un peu plus jeunes (moins de 25 ans : 42,0% *versus* 37,7%), ayant plus souvent débuté le traitement avec un endocrinologue (13,1% *versus* 6,4%) et moins souvent avec un dermatologue (9,3% *versus* 14,3%). Dans les deux groupes l'instauration des traitements relevait principalement de gynécologues (55,9% *versus* 57,8%). Les prescriptions pour possible hirsutisme étaient un peu plus fréquentes dans le groupe « exposé ». Ainsi les explorations biologiques d'un éventuel hirsutisme étaient respectivement de 36,0 et 23,2% et le suivi compatible avec un hirsutisme de 15,8 *versus* 9,8%.

**Tableau 1 : Caractéristiques des femmes exposées et très faiblement exposées de la cohorte d'instauration d'acétate de cyprotérone 2007-2014 : analyse principale**

	Total	Exposées	Très faiblement exposées	p
<b>N (%)</b>	253 777	139 222 (55%)	114 555 (45%)	
<b>Age (années) à l'instauration</b>				
âge moyen (ET)	29,4 (10,9)	29,1 (10,9%)	29,9 (10,9%)	<,0001
âge médian [IQR]	27 [21-37]	27 [20-36]	28 [21-37]	
7-24	101 655 (40,1%)	58 430 (42,0%)	43 225 (37,7%)	
25-34	76 056 (30,0%)	40 367 (29,0%)	35 689 (31,2%)	
35-44	49 732 (19,6)	26 681 (19,2%)	23 051 (20,1%)	
45-54	20 349 (8,0%)	10 587 (7,6%)	9 762 (8,5%)	
55 et +	5 985 (2,4%)	3 157 (2,3%)	2 828 (2,5%)	<,0001
<b>Année d'instauration de l'AC</b>				
2007	39 481 (15,9%)	21 361 (15,3%)	18 120 (15,8%)	
2008	36 403 (14,3%)	19 543 (14,0%)	16 860 (14,7%)	
2009	33 427 (13,2%)	18 273 (13,1%)	15 154 (13,2%)	
2010	33 752 (13,3%)	18 383 (13,2%)	15 369 (13,4%)	
2011	30 120 (11,9%)	16 390 (11,8%)	13 730 (12,0%)	
2012	26 539 (10,5%)	14 313 (10,3%)	12 226 (10,7%)	
2013	31 327 (12,3%)	17 905 (12,9%)	13 422 (11,7%)	
2014	22 728 (9,0%)	13 054 (9,4%)	9 674 (8,4%)	<,0001
<b>Région de résidence</b>				
Auvergne-Rhône-Alpes	22 060 (8,7%)	12 307 (8,8%)	9 753 (8,5%)	
Bourgogne-Franche-Comté	7 788 (3,1%)	3 685 (2,6%)	4 103 (3,6%)	
Bretagne	5 936 (2,3%)	3 738 (2,7%)	2 198 (1,9%)	
Centre-Val de Loire	7 829 (3,1%)	4 530 (3,3%)	3 299 (2,9%)	
Corse	902 (0,4%)	470 (0,3%)	432 (0,4%)	
DOM	4 507 (1,8%)	2 134 (1,5%)	2 373 (2,1%)	
Grand-Est	21 435 (8,4%)	11 966 (8,6%)	9 469 (8,3%)	
Hauts-de-France	16 348 (6,4%)	9 047 (6,5%)	7 301 (6,4%)	
Île-de-France	77 987 (30,7%)	43 363 (31,1%)	34 624 (30,2%)	
Normandie	8 451 (3,3%)	4 965 (3,6%)	3 486 (3,0%)	
Nouvelle-Aquitaine	19 010 (7,5%)	9 720 (7,0%)	9 290 (8,1%)	
Occitanie	24 451 (9,6%)	12 629 (9,1%)	11 822 (10,3%)	
Pays-de-la-Loire	8 607 (3,4%)	5 466 (3,9%)	3 141 (2,7%)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	21 635 (8,5%)	11 402 (8,2%)	10 233 (8,9%)	
Valeurs manquantes	6 831 (2,7%)	3 800 (2,7%)	3 031 (2,6%)	<,0001
<b>Affiliée CMUc (a)</b>				
Oui	18 499 (7,3%)	9 093 (6,5%)	9 406 (8,2%)	
Non	235 278 (92,7%)	130 129 (93,5%)	105 149 (91,8%)	<,0001

<b>Spécialité Prescripteur initial</b>				
Gynécologue	144 018 (56,7%)	77 816 (55,9%)	66 202 (57,8%)	
Dermatologue	29 289 (11,5%)	12 944 (9,3%)	16 345 (14,3%)	
Endocrinologue	25 557 (10,1%)	18 171 (13,1%)	7 386 (6,4%)	
Généraliste	46 412 (18,3%)	25 440 (18,3%)	20 972 (18,3%)	
Autres	8 499 (3,3%)	4 850 (3,5%)	3 649 (3,2%)	
Valeurs manquantes	2 (0,0%)	1 (0,0%)	1 (0,0%)	<,0001
<b>Actes/soins associés (b)</b>				
Hosp. avec dg hirsutisme	3 911 (1,5%)	3017 (2,2%)	894 (0,8%)	<,0001
Laser épilatoire remb.	2194 (0,9%)	1641 (1,2%)	553 (0,5%)	<,0001
Bio (FSH/LH, testostérone, DHA)	76 729 (30,3%)	50 104 (36,0%)	26 625 (23,2%)	<,0001
Echographie pelvienne	98206 (38,8%)	56 278 (40,4%)	41 928 (36,6%)	<,0001
<b>Contexte d'Indication</b>				
Suivi et trait. acné	80 283 (31,6%)	42686 (30,7%)	37 597 (32,8%)	<,0001
Suivi compatible avec hirsutisme	33 160 (13,1%)	21 976 (15,8%)	11 184 (9,8%)	<,0001
Non classé	140 334 (55,2%)	74 560 (53,6%)	65 774 (57,4%)	<,0001

a Couverture médicale universelle complémentaire. b consommation de soins entre 1 an avant et 1 an après la date index

#### 4.2. Description du suivi des patientes de la cohorte, modalités de sortie de la cohorte

Les durées moyennes du suivi dans les deux groupes étaient respectivement de 2,1 années pour les femmes « exposées » et 3,8 pour les femmes « très faiblement exposées » (tableau 2).

Plus de 10 000 femmes du groupe « exposé » étaient suivies plus de 5 années. Au total, le suivi en personnes-années atteignait près de 730 000 personnes-années dont 290 000 dans le groupe « exposé » et 440 000 dans le groupe « très faiblement exposé ».

Plus des trois-quarts (76,8%) des femmes du groupe « exposé » à l'acétate de cyprotérone sortaient de la cohorte pour arrêt de traitement de plus d'une année tandis que moins d'un quart (22,1%) du groupe « très faiblement exposé » sortait de la cohorte pour une reprise du traitement d'acétate de cyprotérone.

**Tableau 2 : Description du suivi des patientes de la cohorte incidente 2007-2014, modalités de sortie de la cohorte**

	Exposées	Très faiblement exposées
<b>N</b>	139 222	114 555
<b>Durée de suivi (années)</b>		
durée moyenne (ET)	2,1 (1,6)	3,8 (2,6)
durée médiane [IQR]	1,4 [1,0-2,5]	3,7 [1,5-6,1]
< 2ans	92 024 (66,1%)	36 404 (31,8%)
[2 ans ; 5 ans[	36 820 (26,4%)	36 244 (31,6%)
>= 5 ans	10 378 (7,5%)	41 907 (36,6%)
patientes-années (PA)	289 544	439 949
<b>Modalité de sortie cohorte</b>		
au 31/12/2015	32 143 (23,1%)	85 645 (74,8%)
Décès	77 (0,1%)	165 (0,1%)
évènement d'intérêt	69 (0,0%)	20 (0,0%)
arrêt de l'exposition pour le groupe exposé	106 933 (76,8%)	-
perdus de vue	-	3 429 (3,0%)
Nouvelle délivrance pour le groupe très faib. exposé	-	25 296 (22,1%)

ET : écart-type ; IQR : 1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartile

#### 4.3. Mesure du risque de méningiome associé aux différentes caractéristiques des patientes à l'instauration du traitement

L'âge à l'instauration du traitement était fortement lié au risque de méningiome avec pour la tranche d'âge 25-34 ans en référence, un hazard ratio [HR] de 0,2 (IC 95% 0,0-1,2) pour les moins de 25 ans ; 10,4 (4,8-22,5) pour les 45 à 54 ans et 42,3 (15,9-112,7) pour les 65 ans et plus (tableau 3). Compte tenu de l'effet majeur de l'âge sur le risque de méningiome, les autres caractéristiques de la femme ont toutes été testées après un ajustement sur l'âge. La CMUc, le contexte de prescription médicale et la spécialité du prescripteur n'étaient pas associés au risque de méningiome. En revanche une prescription simultanée d'œstrogène était associée de façon significative au risque de méningiome avec un HR = 1,6 (1,1-2,4).

**Tableau 3 : Taux d'incidence et *hazard ratio* d'un méningiome selon l'âge, la CMUc, l'indication, la spécialité du prescripteur initial et une prescription associée d'œstrogène**

	personnes-années	nombre d'évènements	incidence pour 100 000 personnes-années	HR	IC 95 %	
<b>Âge</b>						
7-24	193 627	1	1	0,2	0,0	1,2
25-34	242 606	9	4	réf.		
35-44	172 300	33	19	5,8	2,7	12,6
45-54	90 552	31	34	10,4	4,8	22,5
55-64	24 643	7	28	8,7	3,1	23,9
65 et +	5 765	8	139	42,3	15,9	112,7
<b>CMU-C</b>						
Oui	53 922	6	11	1,0*	0,5	2,1
Non	675 193	83	12	réf.		
<b>Contexte de l'indication</b>						
Acné	228 382	19	8	0,9*	0,5	1,5
Hirsutisme	85 595	12	14	1,1*	0,6	2,1
Non déterminée	415 327	58	14	réf.		
<b>Spécialité du primo-prescripteur</b>						
Gynécologue	419 312	59	14	1,5*	0,9	2,5
Dermatologue	87 813	3	3	0,7*	0,3	1,7
Endocrinologue	66 382	8	12	1,5*	0,7	3,2
Médecin généraliste	130 852	17	13	réf.		
Autre (Hospitalier/autres spéc)	24 936	2	8	1,0*	0,3	3,5
<b>Œstrogène associé</b>						
Oui	297 205	48	16	1,6*	1,1	2,4
Non	432 099	41	9	réf.		

\* HR ajusté sur l'âge

#### 4.4. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone (cohorte incidente)

Les méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient respectivement au nombre de 69 et 20 dans le groupe « exposé » et dans le groupe « très faiblement exposé ». L'incidence dans les deux

groupes était respectivement de 23,8 et 4,5 pour 100 000 personnes-années, soit un risque relatif brut de 5,2 [3,2-8,6].

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de cyprotérone montrait une puissante relation dose-effet ; plus la dose cumulée était importante, plus le risque était élevé. L'incidence atteignait ainsi près de 130 cas pour 100 000 personnes-années dans le groupe exposé à plus de 60 grammes d'acétate de cyprotérone. Le *hazard ratio* [HR], qui n'était pas significativement différents de 1 en dessous de 12 grammes d'exposition cumulée d'acétate de cyprotérone, croissait ensuite rapidement : HR 6,4 [IC95% 3,6-11,5] pour 12 à 36 grammes, 11,3 [5,8-22,2] pour 36 à 60 grammes et 21,6 [10,8-43,5] pour plus de 60 grammes de dose cumulée d'acétate de cyprotérone.

**Tableau 4 : taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajustés de méningiome selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone**

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
<b>Faiblement exp. (&lt; 3 g)</b>	439 949	20	4,5	réf.	réf.
<b>Exposée (&gt;= 3 g)</b>	289 544	69	23,8	5,2 [3,2 - 8,6]	6,6 [4,0 - 11,1]
<b>selon la dose cumulée</b>					
[3 g ; 6 g [	53 744	2	3,7	0,8 [0,2 - 3,5]	1,1 [0,3 - 4,9]
[6 g ; 12 g [	79 202	6	7,6	1,7 [0,7 - 4,1]	2,2 [0,9 - 5,6]
[12 g ; 36 g [	115 594	30	26,0	5,7 [3,2 - 10,1]	6,4 [3,6 - 11,5]
[36 g ; 60 g [	29 390	16	54,4	12,0 [6,2 - 23,1]	11,3 [5,8 - 22,2]
60 g et plus	11 615	15	129,1	28,4 [14,5 - 55,5]	21,7 [10,8 - 43,5]

<sup>a</sup> Ajustement sur âge en variable dépendante du temps et œstrogènes à l'inclusion

#### **4.5. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes (cohorte incidente)**

La description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes est présentée dans le tableau 5. La quasi-totalité des femmes exposées avec une hospitalisation pour traitement d'un méningiome a fait l'objet d'une intervention neurochirurgicale d'exérèse ou de décompression (97%), la part liée à la radiothérapie étant de 3%. L'âge médian au traitement du méningiome était de cinq années plus bas chez les exposées (45 ans *versus* 50 ans dans le groupe très faiblement exposé), ce qui contrastait avec un âge très proche à l'instauration (médiane 27

versus 28). Il existait une différence significative dans la localisation des méningiomes opérés entre celle des femmes « exposées » et celle des femmes « très faiblement exposées ». Les tumeurs de l'étage antérieur de la base du crâne étaient plus fréquentes chez les exposées (32% versus 17%) tout comme celles de la convexité du cerveau sans atteinte du sinus dural (25% versus 0%). A l'inverse les tumeurs de la faux du cerveau et de la tente du cervelet étaient proportionnellement plus fréquentes dans le groupe « très faiblement exposée » (27,8% versus 7,4%). Dans le groupe des exposées (maximum 8 années d'exposition) les six localisations d'exérèse de méningiome les plus fréquentes étaient la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=17), l'étage antérieur de la base du crâne (n=15), le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire (n=10), les autres tumeurs de l'étage moyen de la base du crâne (8) et la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=7).

La durée médiane d'hospitalisation initiale (8 jours) du traitement du méningiome n'était pas significativement différente selon le groupe d'exposition à l'acétate de cyprotérone. De même il n'existait pas de différence significative pour l'utilisation d'antiépileptique dans les deux années suivant l'hospitalisation initiale, ni sur la survenue de crise d'épilepsie entraînant une hospitalisation, ni pour une réintervention neurochirurgicale ou pour un décès toutes causes confondues à 30 jours et à un an (un cas avant le 30<sup>ème</sup> jour dans le groupe exposé).

**Tableau 5 : Description des événements d'intérêt du méningiome**

	Total	exposées	très faiblement exposées	p
N (%)	89 (100%)	69 (100%)	20 (100%)	
<b>traitement initial</b>				
Neurochirurgie	86 (97%)	68 (99%)	18 (90%)	
Radiothérapie	3 (3%)	1 (1%)	2 (10%)	≥,05
<b>âge au diagnostic</b>				
âge moyen (ET)	46,4 (10,9)	45,0 (9,5)	51,1 (14,1)	≥,05
âge médian [IQR]	45 [40-50]	45 [40-49]	50 [39-66]	≥,05
7-24	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
25-34	9 (10,1%)	7 (10,1%)	2 (10,0%)	
35-44	33 (37,1%)	26 (37,7%)	7 (35,0%)	
45-54	31 (34,8%)	27 (39,1%)	4 (20,0%)	
55 -64	7 (7,9%)	5 (7,2%)	2 (10,0%)	
65 et +	8 (9,0%)	3 (4,3%)	5 (25,0%)	≥,05
<b>œstrogènes associés à l'instauration</b>				
Oui	48 (53,9)	43 (48,3%)	26 (29,2%)	<,001

<b>durée d'exposition</b>				
moins de 2 ans	29 (32,6)	22 (24,7)	7 (7,9)	
[ 2 à 5 ans[	43 (48,3)	32 (36,0)	11 (12,4)	
5 ans et plus	17 (19,1)	15 (16,9)	2 (2,25)	≥,05
<b>Dose cumulée</b>				
< 3g	20 (22,5%)	0 (0,0%)	20 (100%)	
[3 g ; 6 g [	2 (2,2%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	
[6 g ; 12 g [	6 (6,7%)	6 (8,7%)	0 (0,0%)	
[12 g ; 36 g [	30 (33,7%)	30 (43,5%)	0 (0,0%)	
[36 g ; 60 g [	16 (18,0%)	16 (23,2%)	0 (0,0%)	
60 g et plus	15 (16,9%)	15 (21,7%)	0 (0,0%)	<,0001
<b>Localisation anatomique méningiome</b>				
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	25 (29,1%)	22 (32,4%)	3 (16,7%)	
groupe 2 : Etage moyen	24 (27,9%)	18 (26,5%)	6 (33,3%)	
groupe 3 : Etage postérieur	8 (9,3%)	5 (7,4%)	3 (16,7%)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	17 (19,8%)	17 (25%)	0 (0%)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	2 (2,3%)	1 (1,5%)	1 (5,6%)	
groupe 6 : faux et tente	10 (11,6%)	5 (7,4%)	5 (27,8%)	<,01
manquants (pas de chirurgie)	3	1	2	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne (a)	17 (19,8%)	15 (22,1%)	2 (11,1%)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	8 (9,3%)	7 (10,3%)	1 (5,6%)	
Etage moyen de la base du crâne	10 (11,6%)	8 (11,8%)	2 (11,1%)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	12 (14%)	10 (14,7%)	2 (11,1%)	
Loge hypophysaire	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	3 (3,5%)	1 (1,5%)	2 (11,1%)	
Convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Clivus	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Foramen jugulaire	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Foramen magnum	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Région pétroclivale	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	17 (19,8%)	17 (25%)	0 (0,0%)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	2 (2,3%)	1 (1,5%)	1 (5,6%)	
Faux du cerveau	7 (8,1%)	4 (5,9%)	3 (16,7%)	
Tente du cervelet	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Incisure de la tente	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	<,01
manquants (pas de chirurgie)	3	1	2	

<b>Durée d'hospitalisation pour le traitement initial</b>				
durée moyenne (ET) en jours	11,5 (11,2)	12,0 (12,1)	9,6 (7,1)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	8 (7-12)	8 (7-12)	7,5 (6-12,5)	
moins de 7 jours	16 (18,0%)	10 (14,5%)	6 (30%)	
7 à 9 jours	39 (43,8%)	32 (46,4%)	7 (35%)	
10 jours et plus	34 (38,2%)	27 (39,1%)	7 (35%)	≥,05
<b>Décès</b>				
décès 0 à 30 jours	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	≥,05
décès J0 à 1 an	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	≥,05
<b>Traitement par méd. à propriété antiépileptique</b>				
date de sortie à 1 an	54 (60,7%)	42 (60,9%)	12 (60,0%)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	22 (24,7%)	17 (24,6%)	5 (25,0%)	≥,05
<b>Hospitalisation pour crise d'épilepsie</b>				
date de sortie à 1 an	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	1 (1,1%)	1 (1,5%)	0 (0%)	≥,05
<b>Réintervention pour neurochirurgie</b>				
date de sortie à 1 an	3 (3,4%)	2 (2,9%)	1 (5,0%)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC(b)

(a) Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal.

(b) NC non calculable

#### 4.6. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone

Le risque de méningiome après un an d'arrêt de l'exposition à l'acétate de cyprotérone était 1,8 fois [1,0-3,2] supérieur au risque lié à une très faible exposition. Le risque était 4,2 fois [2,2-8,0] plus élevé quand la dose cumulée d'acétate de cyprotérone avant l'arrêt avait atteint 12 grammes et plus (tableau 6).

La différence du nombre de cas, 73 cas (tableau 6) observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 69 cas (tableau 4) chez les personnes exposées (analyse principale en deux groupes) s'explique par une gestion de l'exposition en tant que variable dépendante du temps dans l'analyse en trois groupes. Ainsi 4 femmes initialement classées dans le groupe « très faiblement exposé » avaient repris dans un second temps de l'acétate de cyprotérone et avaient développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, donnant un total de 73 cas (le suivi de ces 4 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale).

**Tableau 6 : taux d'incidence, et risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome après arrêt du traitement acétate de cyprotérone (cohorte incidente 2007-2014)**

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRA âge et oestrogène [IC 95 %]
Très faiblement exp. (< 3 g)	439 949	20	4,5	réf.	réf.
Exposée (>= 3 g)	335 882	73	21,7	4,8 [2,9-7,8]	5,6 [3,4-9,3]
Exposition arrêtée	365 586	34	9,3	2,0 [1,2-3,6]	1,8 [1,0-3,2]
<b>Exposée arrêtée ; selon la dose cumulée jusqu'à l'arrêt</b>					
[3 g ; 12 g[	275 836	16	6	1,3 [0,7-2,5]	1,3 [0,6-2,4]
12 g et plus	89 749	18	20	4,4 [2,3-8,3]	4,2 [2,2-8,0]

#### 4.7. Analyse complémentaire des femmes exposées en 2006 (population prévalente)

##### 4.7.1. Description de la cohorte prévalente 2006

Cette cohorte dite prévalente avait deux objectifs principaux : estimer en complément de la cohorte incidente le nombre de cas de méningiomes attribuable à l'acétate de cyprotérone et décrire plus précisément les caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone (patientes concernées, localisation, prise en charge...)

L'âge moyen des femmes consommant de l'acétate de cyprotérone en 2006 était de 32,1 ans (écart type 11,5).

Les femmes exposées au long cours à l'acétate de cyprotérone étaient plus souvent également sous œstrogène (55,5% *versus* 31,9%).

Les éléments descriptifs de la « cohorte prévalente » figurent en annexe XII.

#### 4.7.2. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone dans la « cohorte prévalente 2006 » - (analyse en 2 groupes : exposé et très faiblement exposé)

Chez les femmes exposées en 2006 à l'acétate de cyprotérone nous avons observé dans l'analyse en deux groupes 447 cas de méningiomes pris en charge par une thérapeutique invasive (neurochirurgie, radiothérapie) en milieu spécialisé (tableau 7). Pour cette population l'incidence de méningiome était de 141 pour 100 000 personnes-années, soit un risque multiplié par plus de 20 (le HR ajusté était de 21,2 [12,8-35,1]).

Ce HR ajusté de 21,1 a été utilisé pour le calcul du nombre total de cas attribuables dans cette population (cf. chapitre 4.12 Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2015).

**Tableau 7 : taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajustés de méningiome selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone : cohorte prévalente des femmes déjà exposées en 2006**

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
<b>Très faiblement exp. (&lt; 3 g)</b>	221 299	16	7,2	réf.	réf.
<b>Exposée (&gt;= 3 g)</b>	317 084	447	140,9	19,5 [11,8-32,1]	21,2 [12,8-35,1]
<b>selon la dose cumulée après 2006</b>					
[3 g ; 6 g [	26 026	0	0	-	-
[6 g ; 12 g [	55 398	8	14,4	2,0 [0,9-4,7]	5,0 [2,0-12,5]
[12 g ; 36 g [	125 083	119	95,1	13,2 [7,8-22,2]	12,7 [7,4-22,0]
[36 g ; 60 g [	59 638	125	209,6	29,0 [17,2-48,8]	19,5 [11,5-33,1]
60 g et plus	50 940	195	382,8	53,0 [31,8-88,2]	31,1 [18,4-52,0]

a ajustement sur œstrogène à l'instauration et âge comme variable dépendante du temps

#### **4.7.3. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone dans la « cohorte prévalente » - (analyse de sensibilité en 3 groupes : exposé, très faiblement exposé et arrêt de l'exposition)**

Dans l'analyse en trois groupes, chez les femmes exposées en 2006 à l'acétate de cyprotérone nous avons observé 485 cas<sup>9</sup> de méningiomes pris en charge par une thérapeutique invasive (chirurgie, radiothérapie) en milieu spécialisé (tableau 8). La différence du nombre de cas, 485 cas observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 447 cas (tableau 7) chez les personnes exposées (analyse principale en deux groupes) s'explique par une gestion de l'exposition et tant que variable dépendante du temps dans l'analyse en trois groupes. Ainsi 38 femmes initialement classées dans le groupe très faiblement exposées ont repris dans un second temps de l'acétate de cyprotérone et ont développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, soit un total de 485 cas (le suivi de ces 38 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale). L'incidence atteignait 133 pour 100 000 femmes-années. Il existait aussi une forte relation dose-effet. A partir d'une dose cumulée de 60 grammes d'acétate de cyprotérone après 2006 l'incidence atteignait 387 pour 100 000. C'est dans ce dernier groupe que figuraient les femmes exposées de très longue durée, 10 à 30 ans par exemple sans qu'il soit possible de déterminer de façon individuelle le date de début de l'exposition et donc sa durée.

En cas d'exposition arrêtée depuis au moins une année le risque était de 18 pour 100 000 correspondant à un HR de 1,8 [1,0 - 3,0] avec 73 cas dans cette population qui avait arrêté. On retrouve aussi un excès de risque en cas d'arrêt à partir de 12 grammes cumulés d'acétate de cyprotérone.

---

<sup>9</sup> Cohorte « prévalente » Analyse en 2 groupes = 447 cas de méningiome chez les exposées ; Analyse en 3 groupes = 485 cas de méningiome chez les exposées.

**Tableau 8 : Taux d'incidence et risque relatif de méningiome selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone pour les femmes exposées en 2006 (population prévalente)**

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	HRa âge et oestrogène [IC 95 %]
<b>Faiblement exp. (&lt; 3 g depuis 2006)</b>	221 299	16	7,2	réf.
<b>Exposée (&gt;= 3 g depuis 2006)</b>	365 324	485	132,8	19,2 [11,6- 31,6]
<b>Exposition arrêtée plus d'un an à partir 2006</b>	406 334	73	18,0	1,8 [1,0 - 3,0]
<b>Exposée ; selon la dose cumulée à partir 2006</b>				
[3 g ; 6 g [	40 293	4	9,9	3,9 [1,3 - 12,0]
[6 g ; 12 g [	68 370	12	17,6	4,4 [2,0 - 9,7]
[12 g ; 36 g [	141 244	137	97,0	11,6 [6,8 - 19,7]
[36 g ; 60 g [	63 203	130	205,7	18,4 [10,9 - 31,1]
60 g et plus	52 214	202	386,9	31,3 [18,7 - 52,4]
<b>exposée arrêtée ; selon la dose cumulée de 2006 jusqu'à l'arrêt</b>				
[3 g ; 6 g [	125 905	5	4,0	0,5 [0,2 - 1,3]
[6 g ; 12 g [	115 188	9	7,8	0,9 [0,4 - 2,0]
[12 g ; 36 g [	126 564	25	19,8	2,0 [1,1 - 3,8]
[36 g ; 60 g [	27 569	23	83,4	7,4 [3,9 - 14,1]
60 g et plus	11 108	11	99,0	7,7 [3,5 - 16,8]

#### **4.7.4. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes dans la « cohorte prévalente » - (analyse principale en 2 groupes : exposé et très faiblement exposé)**

La description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes de la « cohorte prévalente » (analyse principale) est présentée dans le tableau 9. Près de 95% des femmes exposées qui ont présenté un événement d'intérêt, avaient une intervention neurochirurgicale d'exérèse ou de décompression.

Les localisations d'exérèse et les éléments de suivi (durée d'hospitalisation, traitement antiépileptique secondaire, réintervention et décès toute cause) figurent dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Description des événements d'intérêt du méningiome de la population prévalente 2006**

	Total	exposées	très faiblement exposées	p
N (%)	463 (100%)	447 (100%)	16 (100%)	
<b>traitement initial</b>				
neurochirurgie	441 (95%)	427 (96%)	14 (88%)	
radiothérapie	22 (5%)	20 (4%)	2 (12%)	≥,05
<b>âge au diagnostic</b>				
âge moyen (ET)	48,7 (9,5)	48,6 (9,4)	49,7 (12,1)	≥,05
âge médian (IQR)	47,6 (42,7-54,0)	47,5(42,7-53,7)	52,1 (43,2-56,8)	
7-24	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
25-34	28 (6,0%)	26 (5,8%)	2 (12,5%)	
35-44	146 (31,5%)	144 (32,2%)	2 (12,5%)	
45-54	184 (39,7%)	177 (39,6%)	7 (43,8%)	
55 -64	77 (16,6%)	73 (16,3%)	4 (25%)	
65 et +	28 (6,0%)	27 (6,0%)	1 (6,3%)	≥,05
<b>Dose cumulée à partir de 2006</b>				
< 3g	16	0	16	
[3 g ; 6 g [	0	0	0	
[6 g ; 12 g [	8	8	0	
[12 g ; 36 g [	119	119	0	
[36 g ; 60 g [	125	125	0	
60 g et plus	195	195	0	<,0001
<b>Localisation anatomique méningiome</b>				
localisation anatomique en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	172 (39%)	168 (39,3%)	4 (28,6%)	
groupe 2 : Etage moyen	115 (26,1%)	112 (26,2%)	3 (21,4%)	
groupe 3 : Etage postérieur	15 (3,4%)	15 (3,5%)	0 (0%)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	94 (21,3%)	90 (21,1%)	4 (28,6%)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	19 (4,3%)	18 (4,2%)	1 (7,1%)	
groupe 6 : faux et tente	26 (5,9%)	24 (5,6%)	2 (14,3%)	≥,05
manquants (pas de chirurgie)	22	20	2	

localisation anatomique en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne(a)	106 (24%)	105 (24,6%)	1 (7,1%)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	66 (15%)	63 (14,8%)	3 (21,4%)	
Etage moyen de la base du crâne	40 (9,1%)	39 (9,1%)	1 (7,1%)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angl. sphénoorb.	73 (16,6%)	71 (16,6%)	2 (14,3%)	
Loge hypophysaire	2 (0,5%)	2 (0,5%)	0 (0%)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique int.	5 (1,1%)	5 (1,2%)	0 (0%)	
Convexité du cervelet envahis. un sinus vein. dural	5 (1,1%)	5 (1,2%)	0 (0%)	
Clivus	3 (0,7%)	3 (0,7%)	0 (0%)	
Foramen jugulaire	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Foramen magnum	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Région péetroclivale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus vein. dural	94 (21,3%)	90 (21,1%)	4 (28,6%)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus vein. dural	19 (4,3%)	18 (4,2%)	1 (7,1%)	
Faux du cerveau	17 (3,9%)	15 (3,5%)	2 (14,3%)	
Tente du cervelet	3 (0,7%)	3 (0,7%)	0 (0%)	
Incisure de la tente	6 (1,4%)	6 (1,4%)	0 (0%)	≥,05
manquants (pas de chirurgie)	22	20	2	
<b>Durée d'hospitalisation pour le traitement initial</b>				
durée moyenne (ET) en jours	10,0 (7,2)	10,1 (7,3)	8,4 (6,1)	≥,05
durée médiane [IQR] en jours	8 [6-12]	8 [6-12]	7 [5,5-8,8]	
moins de 7 jours	123 (26,6%)	118 (26,4%)	5 (31,3%)	
7 à 9 jours	169 (36,5%)	161 (36,1%)	8 (50,0%)	
10 jours et plus	171 (36,9%)	168 (37,6%)	3 (18,7%)	≥,05
<b>Décès</b>				
décès 0 à 30 jours	5 (1,1%)	5 (1,1%)	0 (0%)	≥,05
décès J0 à 1 an	7 (1,5%)	7 (1,6%)	0 (0%)	≥,05
<b>Traitement par méd. à propriété antiépileptique</b>				
date de sortie à 1 an	269 (58,1%)	255 (57,1%)	14 (87,5%)	<,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	143 (30,9%)	135 (30,2%)	8 (50,0%)	≥,05
<b>Hospitalisation pour crise d'épilepsie</b>				
date de sortie à 1 an	9 (1,9%)	9 (2,0%)	0 (0%)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	8 (1,7%)	8 (1,8%)	0 (0%)	≥,05
<b>Réintervention pour neurochirurgie</b>				
date de sortie à 1 an	10 (2,2%)	9 (2,0%)	1 (6,3%)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	10 (2,2%)	10 (2,2%)	0 (0,0%)	≥,05

(a) Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal

#### **4.8. Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente (N = 516 pour les femmes exposées)**

Parmi les 516 femmes (69 issues de la cohorte « incidente » et 447 issues de la cohorte « prévalente » - analyse principale) exposées à l'acétate de cyprotérone et hospitalisées et traitées de manière invasive pour un méningiome, 96,0% avaient fait l'objet d'une intervention neurochirurgicale et 4,0 % avaient été traitées par radiothérapie (tableau 10). L'âge moyen lors du traitement était de 48,1 ans *versus* 50,5 ans pour le groupe des femmes « très faiblement exposées ».

Il existait une différence significative dans la localisation des méningiomes opérés entre les femmes exposées et celles très faiblement exposées dans la localisation anatomique en 6 groupes.

Chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone, les cinq localisations anatomiques les plus fréquentes dans la classification en 16 groupes des méningiomes étaient 1) l'étage antérieur de la base du crâne (n=120), 2) la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=107), 3) le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire (n=81), 4) la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=70) et 5) l'étage moyen de la base du crâne (n=47). Une localisation semblait particulièrement associée – quasi spécifique- aux expositions prolongées à l'acétate de cyprotérone : il s'agissait de l'étage antérieur de la base du crâne. A l'inverse les tumeurs de l'étage postérieur de la base du crâne et de la faux du cerveau ou la tente du cervelet étaient (relativement) moins souvent associées à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone.

Pour ces 516 femmes exposées qui avaient eu une intervention neurochirurgicale ou une radiothérapie, le séjour hospitalier initial avait duré en moyenne 10 jours. Dans l'année qui suivait le traitement initial une réhospitalisation pour une intervention neurochirurgicale était constatée dans 2% des cas, une hospitalisation pour crise d'épilepsie ou état de mal épileptique également dans 2 % des cas. Un traitement antiépileptique était poursuivi entre un an et deux ans après la sortie hospitalière pour 29,5% des patientes. Les taux de décès toutes causes confondues à 30 jours du séjour initial et à un an étaient respectivement de 1,2% (6 cas) et 1,6% (8 cas).

**Tableau 10 : Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente**

	<b>exposées</b>	<b>très faiblement exposées</b>	<b>P</b>
<b>N (%)</b>	516 (100%)	36 (100%)	
<b>traitement initial</b>			
neurochirurgie	495 (95,9%)	32 (88,9%)	
radiothérapie	21 (4,1%)	4 (11,1%)	≥,05
<b>âge au diagnostic</b>			
âge moyen (ET)	48,1 (9,5)	50,5 (13,1)	≥,05
âge médian (IQR)	47,1(42,1-53.6)	50,4(40.2-58.6)	
7-24	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
25-34	33 (6,4%)	4 (11,1%)	
35-44	170 (32,9%)	9 (25,0%)	
45-54	204 (39,5%)	11 (30,6%)	
55 -64	78 (15,1%)	6 (16,7%)	
65 et +	30 (5,8%)	6 (16,7%)	≥,05
<b>Dose cumulée</b>			
< 3g	0 (0,0%)	36 (100,0%)	
[3 g ; 6 g [	2 (0,4%)	0 (0,0%)	
[6 g ; 12 g [	14 (2,7%)	0 (0,0%)	
[12 g ; 36 g [	149 (28,9%)	0 (0,0%)	
[36 g ; 60 g [	141 (27,3%)	0 (0,0%)	
60 g et plus	210 (40,7%)	0 (0,0%)	<,0001
<b>Localisation anatomique méningiome</b>			
localisation anatomique en 6 groupes selon CCAM			
groupe 1 : Etage antérieur	190 (36,8%)	7 (19,4%)	
groupe 2 : Etage moyen	130 (25,2%)	9 (25,0%)	
groupe 3 : Etage postérieur	20 (3,9%)	3 (8,3%)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	107 (20,7%)	4 (11,1%)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	19 (3,7%)	2 (5,6%)	
groupe 6 : faux et tente	29 (5,6%)	7 (19,4%)	
manquants (pas de chirurgie)	21 (4,1%)	4 (11,1%)	<,01

localisation anatomique en 16 groupes selon CCAM			
Etage antérieur de la base du crâne(a)	120 (23,3%)	3 (8,3%)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	70 (13,6%)	4 (11,1%)	
Etage moyen de la base du crâne	47 (9,1%)	3 (8,3%)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angle sphénoorb.	81 (15,7%)	4 (11,1%)	
Loge hypophysaire	2 (0,4%)	2 (5,6%)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique int.	6 (1,2%)	2 (5,6%)	
Convexité du cervelet envahissant un sinus vein. dural	6 (1,2%)	0 (0,0%)	
Clivus	4 (0,8%)	0 (0,0%)	
Foramen jugulaire	2 (0,4%)	0 (0,0%)	
Foramen magnum	2 (0,4%)	0 (0,0%)	
Région pétroclivale	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus vein. dural	107 (20,7%)	4 (11,1%)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus vein. dural	19 (3,7%)	2 (5,6%)	
Faux du cerveau	19 (3,7%)	5 (13,9%)	
Tente du cervelet	4 (0,8%)	0 (0,0%)	
Incisure de la tente	6 (1,2%)	2 (5,6%)	NC
manquants (pas de chirurgie)	21 (4,1%)	4 (11,1%)	
<b>Durée d'hospitalisation pour le traitement initial</b>			
durée moyenne (ET) en jours	10,3	9,1	≥,05
durée médiane [IQR] en jours	8,0(7,0-12,0)	7,0(6,0-10,0)	
moins de 7 jours	128 (24,8%)	11 (30,6%)	
7 à 9 jours	193 (37,4%)	15 (41,7%)	
10 jours et plus	195 (37,8%)	10 (27,8%)	≥,05
<b>Décès</b>			
décès 0 à 30 jours	6 (1,2%)	0 (0,0%)	≥,05
décès J0 à 1 an	8 (1,8%)	0 (0,0%)	≥,05
<b>Traitement par méd. à propriété antiépileptique</b>			
date de sortie à 1 an	297 (57,6%)	26 (72,2%)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	152 (29,5%)	13 (36,1%)	≥,05
<b>Hospitalisation pour crise d'épilepsie</b>			
date de sortie à 1 an	9 (1,7%)	0 (0,0%)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	9 (1,7%)	0 (0,0%)	≥,05
<b>Réintervention pour neurochirurgie</b>			
date de sortie à 1 an	11 (2,1%)	2	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	10 (1,9%)	0 (0,0%)	≥,05

(b) Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal

#### 4.9. Risque de méningiome par localisation anatomique selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone (N = 516 pour les femmes exposées)

Il existait selon les régions anatomiques du cerveau un risque absolu et relatif de méningiome très différent selon l'exposition. Ainsi les méningiomes de l'étage antérieur de la base du crâne étaient presque spécifiques d'une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone avec un risque multiplié par 32, tout comme les méningiomes de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural. A l'inverse pour d'autres régions anatomiques comme la faux du cerveau et l'incisure de la tente du cervelet les risques étaient multipliés par 3 à 5. Dans toutes les zones anatomiques analysées on retrouvait un surrisque de méningiome sous acétate de cyprotérone.

**Tableau 11 : Description des localisations anatomiques des méningiomes (>= 6 cas) ayant subi une exérèse selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone (cohorte incidente et cohorte prévalente)**

Localisation anatomique des méningiomes ayant subi une exérèse	groupe exposé		groupe faiblement exposé		risque relatif exp. vs. faibl exp	HRa IC 95%
	nombre de cas	TI par million de PA	nombre de cas	TI par million de PA		
Etage antérieur de la base du crâne	120	198	3	5	43,6 [13,9-137,1]	32,5 [11,9- 89,1]
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	107	176	4	6	29,6 [10,7-79,1]	32,5 [11,9-89,1]
Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire,	81	134	4	6	22,1 [8,1-60,2]	25,1 [9,1-69,3]
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	70	115	4	6	19,1 [7,0-52,2]	17,6 [6,3-48,8]
Etage moyen de la base du crâne	47	77	3	5	17,1 [5,3-54,9]	22,8 [7,0-74,5]
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	19	31	2	3	10,4 [2,4-44,5]	9,5 [2,1-42,4]
Faux du cerveau	19	31	5	8	4,1 [1,5-11,1]	3,8 [1,4-10,7]
Incisure de la tente	6	10	2	3	3,3 [0,7-16,2]	5,2 [1,0-26,9]
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	6	10	2	3	3,3 [0,7-16,2]	4,7 [0,9-25,0]
Convexité du cervelet envahissant ou non le sinus veineux dural	6	10	0	0	infini	

#### **4.10. Analyse de la fréquence des IRM cérébrales pendant l'exposition à l'acétate de cyprotérone avant le traitement du méningiome et après le traitement du méningiome**

Sur les 516 cas de méningiome traités chez les femmes exposées de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente 52 (10,1%) ont eu des IRM cérébrales entre 6 et 18 mois avant l'événement. Cet indicateur était destiné à mesurer un éventuel suivi d'un ou plusieurs méningiomes déjà connus.

La presque totalité (96,3%) ont eu au moins une IRM cérébrale de suivi après la neurochirurgie ou la radiothérapie.

#### **4.11. Usage d'acétate de cyprotérone après traitement du méningiome**

Sur les 516 cas de méningiomes traités chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone 152 femmes soit 29,5% avaient repris de l'acétate de cyprotérone dans l'année suivant la neurochirurgie ou la radiothérapie, dont 100 (19,4%) avaient eu 4 délivrances ou plus dans l'année.

Il existait une décroissance significative de la reprise d'acétate de cyprotérone après la neurochirurgie ou radiothérapie au cours du temps (47,7% de reprise en 2007 *versus* 15,0 et 19,0% en 2014 et 2015) (figure 2). Ainsi le taux de reprise d'acétate de cyprotérone était de 37% pour la période avant la modification du RCP (2007-2011) *versus* 22% après (2012-2015).

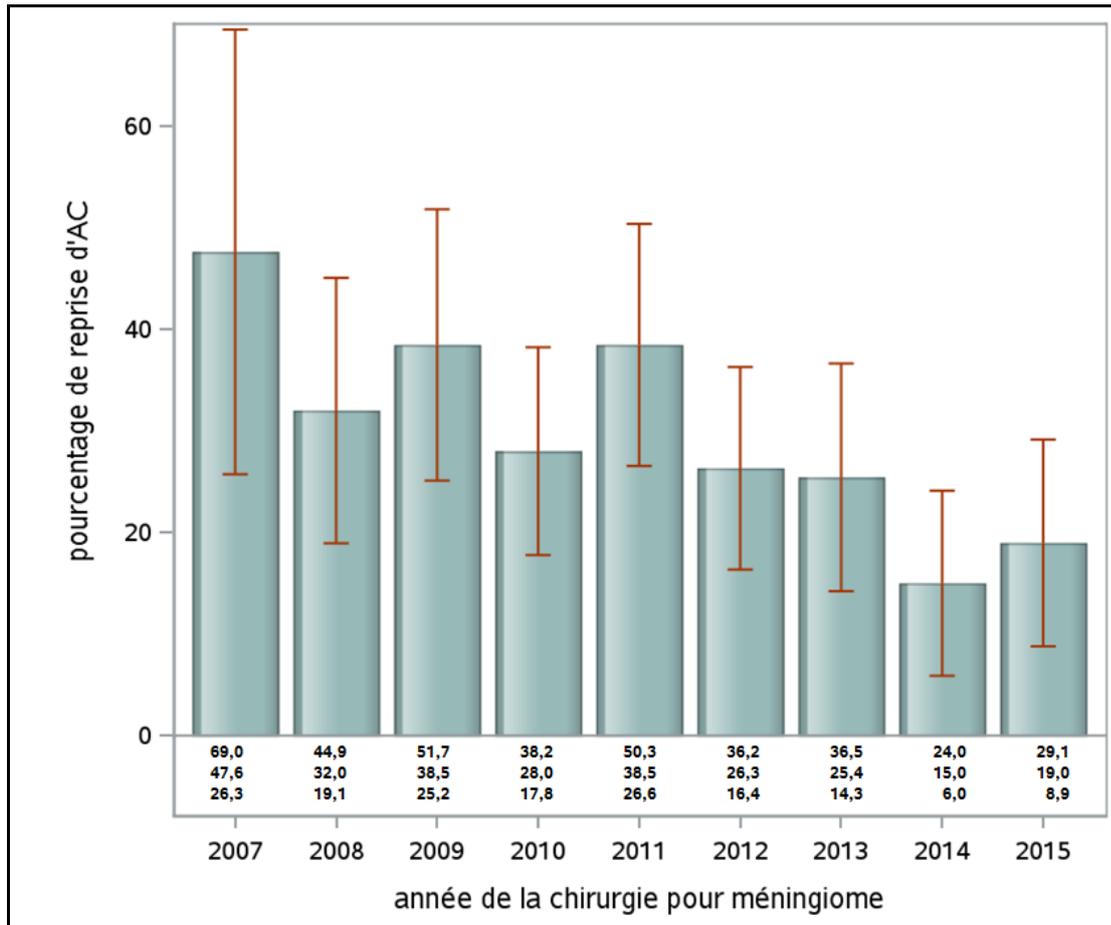


Figure 2 : Histogramme des pourcentages de reprise de l'acétate de cyprotérone

#### 4.12. Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de cyprotérone en France entre 2007 et 2015

En faisant l'hypothèse que la relation entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone et le méningiome soit causale, la proportion puis le nombre de cas attribuables (PCA et NCA) à cette exposition parmi les femmes exposées atteintes de méningiome peut être estimée à partir de la formule classique :  $PCA = (RR-1)/RR$ .

Cette PCA pour la cohorte « incidente » est de  $(6,6-1)/6,6$  soit 0,848

Pour la cohorte « prévalente »  $PCA = ((21,2-1)/21,2)$  soit 0,953

La population étudiée concernait le seul régime général et les sections locales mutualistes, soit 87% de la population résidente en France.

Le nombre de cas attribuables peut être estimé ainsi :  $NCA = ((69 \times 0,848) + (447 \times 0,953)) / 0,87 = 556,9$  soit plus de 500 cas attribuables pour la période 2007 à 2015 (62/an) avec un calcul conservateur qui ne tient pas compte des cas diagnostiqués plus d'une année après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone, des cas diagnostiqués après un classement initial en « très faiblement exposé » et reprise secondaire d'un traitement et des méningiomes suivis et surveillés médicalement sans traitement chirurgical ou radiothérapie.

## 5. Discussion

---

### 5.1. Principaux résultats

Cette étude a montré qu'il existait une association d'une forte amplitude, dose dépendante, entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg) et le risque de méningiome ayant nécessité un traitement invasif, neurochirurgical ou une radiothérapie.

Au-delà d'une dose cumulée de 12 grammes, l'augmentation du risque dépassait toujours 100%. Pour les femmes les plus exposées, déjà traitées en 2006, ayant consommé plus de 60 grammes d'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2015, l'augmentation du risque dépassait 3000%, avec 4 cas de méningiome pour 1000 femmes exposées pendant une année. Le risque de méningiome diminuait nettement après l'arrêt du traitement pendant une année, mais restait tout de même de l'ordre de deux fois le risque de base.

Les méningiomes des femmes exposées de façon prolongée à l'acétate de cyprotérone avaient des localisations particulières avec un gradient rostro-caudal<sup>10</sup>. A l'étage antérieur de la base du crâne le risque était multiplié par près de 32 et à l'étage moyen de la base du crâne par 25. Les méningiomes apparaissaient chez les femmes exposées, à un âge inférieur de 2 à 5 ans par rapport à celui des femmes très faiblement exposées.

Le nombre de cas de méningiomes attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone en France a été estimé à plus de 550 en 9 ans (62 cas par an). Dans leur très grande majorité, les femmes atteintes avaient pris de l'acétate de cyprotérone pour des indications « hors AMM », et près de 30% d'entre-elles avaient même poursuivi ou repris l'acétate de cyprotérone après le traitement du méningiome, ce qui était devenu formellement contre-indiqué depuis 2011.

---

<sup>10</sup> L'axe rostro-caudal est perpendiculaire aux plans transverses. Il est parallèle à la colonne vertébrale chez les vertébrés, cet axe relie schématiquement l'orifice oral (ou rostre, *rostrum* signifiant en latin proue) à l'orifice anal (du côté de la queue, *cauda* en latin). Il correspond au second axe mis en place durant l'embryogenèse.

## 5.2. Comparaison avec les données de la littérature

Les premiers cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone rapportés dans la littérature ont concerné le plus souvent des personnes transgenres (*male to female*) « en voie de féminisation » avec des doses élevées (en général 100 mg/jour) [8,11,12,17,43–45]. Une étude menée en 2016 a révélé trois cas sur 2 810 personnes transgenres traitées à la clinique du genre d'Amsterdam (Pays-Bas), et tous ces méningiomes étaient survenus en utilisant de l'acétate de cyprotérone [46]. Ces auteurs ont estimé que la prévalence des méningiomes était de 126 sur 100 000 chez les personnes transgenres prenant un traitement de transformation sexuelle (*M to F*) et n'ayant pas eu de chirurgie de réassignation (orchidectomie).

Des séries de cas ont ensuite été rapportées chez des hommes [13,16] sous acétate de cyprotérone pour un cancer de la prostate évolutif ou pour une prise en charge de paraphilie et chez des femmes [9,10,14,15,18,47] dans diverses indications.

Ces séries de cas cliniques rapportées, notamment par l'équipe du Pr Froelich, comportaient de nombreux cas de régression ou de stabilisation du (des) méningiome(s) après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone, évitant ainsi, au moins dans un premier temps et en urgence, le recours à la neurochirurgie [9–11,13–15,18,47].

Notre étude, qui constate une forte diminution du risque de traitement agressif de méningiome après une année d'arrêt de l'acétate de cyprotérone, est tout à fait en ligne avec ces observations cliniques avec suivi par imagerie par résonance magnétique (IRM). L'arrêt de l'acétate de cyprotérone en cas de méningiome et l'abstention chirurgicale avec un suivi rapproché peuvent être considérés comme une option thérapeutique sous réserve d'une surveillance clinique et d'un suivi IRM avec la mesure comparative du volume des tumeurs.

L'étude de Bernat *et al.*, 2015 [14] rapporte une série de 12 femmes présentant un ou plusieurs méningiomes et traitées avec de l'acétate de cyprotérone à forte dose. L'âge moyen à la prise en charge du méningiome observé, 48,3 ans, était similaire à celui que nous observons (48,6 ans). Une seule des 12 femmes était traitée pour un « hirsutisme ». Les autres indications rapportées par les auteurs étaient l'acné (2), une hyperandrogénie non spécifiée (3), la contraception (2), une dysménorrhée (1), un syndrome des ovaires polykystiques (1), une alopecie (1) et une ménopause (1). Ce contexte d'indications variées et principalement « hors AMM » était analogue à celui que nous avons observé dans notre étude (suivi compatible avec hirsutisme 13%, acné sans hirsutisme

31%, autres 56%). La durée d'exposition (médiane de 20 années) et les doses journalières au moment de la découverte du méningiome (50 mg/jour pour 8 femmes, 25 mg/jour pour 3 femmes et 15 mg/jour pour une femme) sont là encore tout à fait similaires aux valeurs que nous avons obtenues dans la cohorte « prévalente » (des femmes déjà traitées en 2006) qui ont poursuivi le traitement avec des doses cumulées de plus de 60 grammes après 2006 et sur laquelle les risques les plus forts ont été observés. Le risque dans ce groupe atteignait dans notre étude 4 pour 1000 femmes-années.

L'augmentation observée en France en 2013 des instaurations d'acétate de cyprotérone (tableau 1) pourrait avoir deux explications : soit un rebond après la diminution de 2012 qui serait consécutive à la modification du RCP [1], soit plus probablement lors du retrait début 2013 de la pilule « Diane » [3] un report partiel sur de l'acétate de cyprotérone plus fortement dosé.

La plupart des cas cliniques décrits dans la littérature scientifique mondiale se sont concentrés dans 4 pays : France, Espagne, Italie et Belgique témoignant d'indications et d'usages très différents avec celui des mondes anglo-saxon et asiatique, qui n'ont pas autorisé ou utilisé l'acétate de cyprotérone à forte dose dans des indications dermatologiques ou gynécologiques comme la contraception. Il faut noter qu'aux Etats-Unis l'acétate de cyprotérone à forte dose n'est actuellement pas commercialisé, preuve qu'il existe des alternatives thérapeutiques. La France qui consomme plus de 60% de l'acétate de cyprotérone à 50 mg [48] en Europe semble bien la plus concernée par une large utilisation chez les femmes. D'autres pays en Amérique latine, Argentine<sup>11</sup> et Brésil<sup>12</sup> notamment ont une consommation importante d'acétate de cyprotérone sous de nombreux noms commerciaux. Plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Grèce, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal) commercialisent l'acétate de cyprotérone au dosage de 10 mg (annexe XIII) ce qui a probablement limité dans ces zones géographiques le risque de méningiome associé.

Parce que le risque de méningiome était souvent méconnu par les prescripteurs (car suspecté en France depuis 2008 [9] mais non démontré) et qu'il s'est avéré beaucoup plus ample que celui envisagé, la France a ainsi concentré plusieurs centaines de cas de femmes avec un méningiome symptomatique sous acétate de cyprotérone.

Il existait seulement deux études épidémiologiques, publiées en 2011 et 2012 sur le lien entre acétate de cyprotérone et méningiome [20,21]. La première de Gil M *et al.*, 2011 a porté sur une cohorte rétrospective dans une population espagnole [20] qui rapportait 4 cas (2 hommes et 2

---

<sup>11</sup> Commercialisation sous les noms de Ciproterona, Androcur, Androstat, Asoteron, Kebirterona, Hitoron, Ciproplex, Ciprofarma, Varifarma, Ciclamil 50

<sup>12</sup> Commercialisation sous les noms de Cetoteron, Androcur, acetato de ciproterona

femmes) de méningiome dans le groupe exposé à l'acétate de cyprotérone à forte dose. Cette étude a conclu à un risque absolu de 60 pour 100 000 personnes-années et à un risque relatif (tous genres confondus) de 11,4 (IC95% 4,3-30,8), risque intermédiaire entre ceux de notre cohorte « incidente » et de notre cohorte « prévalente ». Un autre résultat intéressant était l'absence de cas observés pour les faibles doses d'acétate de cyprotérone. En raison de sa faible puissance (2 474 utilisateurs(trices) d'acétate de cyprotérone à haute dose et 6 663 personnes -années exposées à plus de 50 mg/j *versus* 385 000 femmes et 1 300 000 femmes-années dans notre étude, l'étude [20] de Gil M *et al.* n'avait pas permis d'analyse par sous-groupe, de description et de prise en compte d'autres facteurs de risque, ou d'étude de la relation dose-effet. Elle a confirmé néanmoins dès 2011 un signal existant et apporté un élément très important quant à la discussion d'une probable relation causale.

La seconde étude, Cea-Soriano L *et al.*, 2012, [21] étude cas témoin nichée dans une cohorte sur une population du Royaume-Uni menée à partir de la base « *The Health Improvement Network (THIN) UK primary care database* » a été conçue plus généralement pour étudier le lien entre traitement hormonal et méningiome. Pour l'acétate de cyprotérone l'étude a retrouvé un surrisque chez l'homme (4 cas) avec un OR de 3,3 (1,0-10,6) mais trouvait une absence d'association entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome chez la femme. Les conclusions de l'étude mises en avant dans le résumé ont probablement semé le doute chez de nombreux cliniciens : « *Our results do not support a role for exogenous hormone use by females in meningioma development. The risk in males was only observed with high-dose, short-term (<1 year) therapy. Impact: While hormonal cancers and therapies are not associated with meningioma in females, the risk in males requires further investigation.* »

Plusieurs points retiennent notre attention à propos de cette étude qui a souvent été utilisée pour dire qu'il existait des résultats contradictoires dans la littérature sur cette association :

- d'une part les femmes étaient classées dans le groupe « faible dose d'acétate de cyprotérone » qui correspondait selon la méthode décrite à moins de 50 mg/jour. Dans les résultats il était toutefois indiqué que toutes les femmes exposées avaient une dose de 2 mg par jour associée à un œstrogène (c'est à dire l'équivalent de notre pilule Diane dosée en acétate de cyprotérone à 2 mg/jour). Dans ces conditions le risque retrouvé OR = 1,51 (0,33-6,86) ne peut être comparé à celui de notre étude qui porte sur de fortes doses (comprimés à 50 mg éventuellement sécable). L'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg) n'est d'ailleurs pas utilisé chez les femmes au Royaume-Uni (annexe XIII) [49].

- Un deuxième point mérite d'être souligné : comme il était clairement indiqué à la rubrique « Déclaration de conflit d'intérêts », l'étude a été financée par le laboratoire Bayer (*Bayer HealthCare Pharmaceuticals*), laboratoire titulaire depuis avril 1980 en France de l'AMM de l'Androcur® commercialisé en janvier 1981. Par ailleurs deux des quatre auteurs étaient des personnes salariées de Bayer, respectivement en Allemagne et en Suède. Des précédents ont montré que le fait d'avoir des liens d'intérêt avec une firme pouvait avoir une influence sur le choix des méthodes, des populations étudiées et à l'arrivée sur les résultats en particulier pour l'étude des liens entre hormones et effets indésirables sévères dans le cas des pilules contraceptives première et deuxième génération *versus* 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (Stegeman *et al*, 2013) [50].

La question plus générale du lien entre les traitements hormonaux, en particulier les progestatifs, et les méningiomes fait l'objet d'une recherche et d'articles scientifiques même si les facteurs de risque des méningiomes ont été beaucoup moins étudiés que ceux des tumeurs malignes gliales du cerveau [6].

En raison de sa nature histologique le plus souvent «bénigne», les recherches sur l'épidémiologie et l'étiologie des méningiomes sont moins développées que celles portant sur les tumeurs malignes intracrâniennes comme les gliomes. La recherche sur les facteurs de risque du méningiome reste difficile et il existe actuellement peu d'études à grande échelle sur ce sujet. Les deux principaux facteurs de risque connus en dehors de l'âge et du genre féminin sont les prédispositions génétiques, notamment attribuées à des mutations héréditaires de la neurofibromatose de type 2 [6,51–53] et l'exposition environnementale ou médicale à de fortes doses de radiations ionisantes [54–64].

Bien que les hormones sexuelles jouent un rôle probable compte tenu de la disparité par genre de la fréquence des méningiomes, il existe peu de données spécifiques sur les facteurs de risque hormonaux endogènes et exogènes. Un certain nombre d'indices suggèrent une association entre les hormones et le risque de méningiome, notamment l'augmentation de l'incidence de la maladie après la puberté chez les femmes par rapport aux hommes (2: 1), le ratio le plus élevé étant de (3,15: 1) chez les femmes en âge de procréer, la présence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et aux androgènes dans certains méningiomes, des observations selon lesquelles les méningiomes augmentent de taille au cours de la phase lutéale du cycle menstruel et pendant la grossesse [7,65–71] ou régressent après l'accouchement. Malgré ces

indices directs, un faible nombre d'étude épidémiologiques ont évalué le rôle des hormones sexuelles endogènes et exogènes sur le risque de méningiome.

Des chercheurs ont évalué si l'utilisation d'hormones sexuelles exogènes telles que les contraceptifs oraux et/ou le traitement hormonal substitutif (THS), est associée à un risque accru de méningiome. Les études n'ont globalement pas montré d'association forte et consistante [21,65–68,72,73].

Il n'existe actuellement pas de preuves d'un risque accru de méningiome chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Aucune association n'a été établie pour l'utilisation passée ou actuelle de contraceptifs oraux à partir des données publiées dans l'étude de cohorte portant sur 1,3 million de femmes (*The Million Women Study*). En effet cette étude ne retrouvait pas de lien entre l'utilisation d'un contraceptif oral pour les cinq dernières années et le risque de méningiome (n = 390) (Odd ratio [OR] 1,06, IC 95% 0,81–1,38 [72]. Dans l'étude de Wigertz *et al.* [68] les femmes qui avaient utilisé des contraceptifs hormonaux de manière prolongée avaient un risque accru mais non significatif de méningiome; le rapport de cotes (*odds ratio*) associé à au moins 10 ans d'utilisation était de 2,7 (0,9-7,5). Une autre étude mentionne paradoxalement une réduction du risque de méningiome chez les utilisatrices de contraception orale avec un OR à 0,2 (0,0-0,8) [66].

Des associations plus consistantes ont été mises en évidence avec les traitements hormonaux de substitution (THS) même si l'augmentation du risque apparaît modeste. La méta-analyse de Benson *et al.*, [74] concluait à un risque de méningiome significativement augmenté sous THS avec un risque relatif de 1,35 [1,21-1,49]. La même publication sur les données anglaises de la *General Practice Research Database* (GPRD) retrouvait un risque de 1,33 [1,06-1,66]. Les différentes études incluses dans la méta-analyse de Benson *et al.* montraient des risques compris entre 1,17 (0,81-1,68) et 1,68 (1,07-3,24) [75–78]. L'étude d'Anderson, une des plus puissantes, avec 413 cas de méningiomes sur les bases danoises exhaustives donnait un risque calculé de 1,30 [1,10-1,50] [79].

Une étude de cohorte rétrospective de 2008 sur la base de données de patients de la *Mayo Clinic Jackson* de 1993 à 2003 était également en faveur d'un lien positif entre l'utilisation de THS et le risque de méningiome de 2,2 (1,9-2,6), obtenu en comparant la fréquence d'utilisation de THS sur une population de 1 390 patients avec méningiome avec celle de 350 000 autres femmes dans le système de santé [65].

Une récente étude cas-témoin publiée en 2019 sur ce sujet par Shu X *et al.*, [80] montrait que l'utilisation d'un THS entraînait un risque accru de méningiome de 20% [OR 1,2 (1,0–1,4)] ; l'association était un peu plus marquée chez les femmes ayant reçu des doses plus importantes et une exposition à long terme [OR= 1,3 (1,1–1,6)], et chez les patients recevant une association d'œstrogènes et de progestatifs OR= 1,3 (1,1–1,7). Ces différentes études semblent montrer que l'utilisation d'hormones à des fins de THS est un facteur de risque indépendant de développement et de croissance d'un méningiome. Wielmels dans son article de 2010 [6] plaidait pour des études plus vastes de l'utilisation des hormones exogènes chez les femmes atteintes de méningiome, en portant une attention particulière à la stratification en fonction de la composition hormonale (c'est à dire œstrogène et/ou progestérone), de la durée et de l'âge d'utilisation, ainsi que des sous-groupes de méningiomes définis par l'expression des récepteurs tumoraux.

Quoiqu'il en soit l'ampleur des risques observés pour les THS est très inférieure avec celle observée dans notre étude sur l'acétate de cyprotérone. Notre étude, qui porte sur un seul progestatif, l'acétate de cyprotérone, apporte des éléments nouveaux de connaissances relatives aux effets des hormones sexuelles sur le risque de méningiome. Par l'importance du risque, la forte relation dose-effet, le caractère presque spécifique de certaines localisations ou encore la décroissance du risque après l'arrêt de l'exposition, elle suggère fortement une relation causale et un impact réel sur la santé des femmes.

Dans la discussion sur la causalité, un autre élément de preuve important est la plausibilité biologique. La présence de récepteurs à la progestérone dans le tissu arachnoïdien, où les méningiomes apparaissent, est ainsi connue depuis déjà quatre décennies [81–85].

Plusieurs auteurs ont montré qu'il existait une hétérogénéité des récepteurs à la progestérone selon la localisation des méningiomes. Un gradient rostro-caudal de ces récepteurs avec une présence plus marquée pour les localisations à la base du crâne a souvent été rapporté, confirmé par une publication récente [86,87]. Notre observation d'une prédominance de méningiomes sur l'étage antérieur de la base du crâne sous acétate de cyprotérone, puissant progestatif, est tout à fait cohérente avec ces éléments biologiques.

Récemment une équipe de la Pitié-Salpêtrière [88] a étudié 40 patientes opérées pour un méningiome après un traitement prolongé par progestatif (dont 38 femmes sous acétate de cyprotérone), puis ciblé le séquençage pour déchiffrer le profil moléculaire ou « paysage mutationnel » des méningiomes. Une cohorte de 530 femmes présentant des méningiomes

survenus en dehors de tout contexte hormonal a été utilisée comme population de référence. Comparés à ces méningiomes « témoins », les méningiomes survenus sous progestatif étaient plus fréquemment des méningiomes multiples et situés sur la base du crâne 46 / 72 (64%) – dont dans l'étage antérieur 38 (53%) - contre 241/481 (50%),  $p = 0,03$ ] (une localisation préférentielle retrouvée aussi dans notre étude). Les autres différences concernaient une fréquence plus élevée de mutations PIK3CA et TRAF7, et une fréquence plus faible de mutation à NF2. Les auteurs concluaient que ce changement de profil moléculaire indiquait la vulnérabilité de certaines cellules méningées et de certaines mutations lors de la tumorigenèse induite par les hormones. Bien que la relation entre la mutation PIK3CA et le cancer lié aux hormones, tel que le cancer du sein et le cancer de l'endomètre, soit bien connue, ce changement de mutation induit par les hormones était considéré par les auteurs comme une caractéristique unique en oncologie moléculaire.

Au total, il existe donc une forte plausibilité biologique de l'association entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose et la survenue de méningiome. Cet argument en faveur de la causalité s'ajoute aux quatre autres déjà mentionnés : force de l'association, relation dose effet, diminution du risque après l'arrêt du traitement et spécificité de certaines localisations tumorales, notamment à l'étage antérieur de la base du crâne. L'acétate de cyprotérone détermine ainsi une forme nouvelle de méningiomatose<sup>13</sup> avec des méningiomes sensibles aux hormones pour lesquels ils expriment des récepteurs, souvent multiples à l'instar des valvulopathies médicamenteuses bien différentes de celles liées au rhumatisme articulaire aigu avec lesquelles elles ont pourtant été longtemps confondues [26,89–91].

Les complications chirurgicales du méningiome, malgré sa nature histologique « bénigne », ne sont pas rares. Ce point n'était pas un objectif de notre étude mais plusieurs résultats montrent que les suites ne sont pas toujours simples : un traitement antiépileptique poursuivi au-delà d'une année pour plus de 30% des patients, des interventions neurochirurgicales de reprise ou sur d'autres méningiomes chez 2% des patientes dans l'année, une hospitalisation pour crise d'épilepsie dans 2% des cas, un décès à 30 jours (1,1%). Van der Vossen S *et al.* [92] ont montré que 40% des personnes opérées d'un méningiome cérébral avaient des problèmes cognitifs ou émotionnels (dépression, anxiété...) 2 ans ½ en moyenne après la chirurgie. Par ailleurs, la chirurgie des méningiomes localisés au niveau de la base du crâne qui est une des localisations

---

<sup>13</sup> La méningiomatose est la présence simultanée de nombreux méningiomes.

préférentielles des méningiomes liés à l'acétate de cyprotérone, est souvent beaucoup à risque que la chirurgie des méningiomes de la convexité. Le caractère multiple des méningiomes, des localisations très particulières voire spécifiques, notamment à l'étage antérieur de la base du crâne, leur stabilisation ou régression à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone et l'âge relativement jeune des patientes rendent toutefois difficile les comparaisons avec d'autres séries publiées [93] et justifient encore plus la nécessité d'un suivi systématique de ce nouveau type de méningiome.

### **5.3. Forces et limites de l'étude**

#### **5.3.1. Forces**

Notre étude repose sur la plus grande cohorte assemblée jusqu'à présent de femmes exposées à un traitement progestatif. Avec 385 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone et 1 300 000 femmes-années suivies, elle apporte une contribution majeure à l'étude du risque de méningiome associé à l'exposition l'acétate de cyprotérone et aux progestatifs en général. Jusqu'à présent, les études publiées portant sur le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone étaient généralement limitées à des séries de cas, voire à un seul cas. La seule étude de cohorte qui portait sur une exposition à dose élevée comprenait 2 500 utilisateurs d'acétate de cyprotérone (hommes et femmes) et rapportait 4 cas de méningiomes. La taille importante de la cohorte étudiée, a notamment permis de fournir des informations nouvelles sur la relation dose-effet, la localisation des méningiomes opérés, l'effet de l'arrêt du traitement, le nombre de cas attribuables, non documentés auparavant.

Grâce aux bases de données nationales du SNDS, l'étude a porté sur une large population non sélectionnée pour laquelle l'exposition à l'acétate de cyprotérone a été mesurée au fil du temps de façon prospective par les pharmaciens délivrant les médicaments enregistrés par code-barre, avec un objectif de flux financier, et indépendamment de l'évènement d'intérêt et sans biais de mémorisation, à la différence d'autres études plus anciennes qui portent généralement sur des données d'exposition rétrospectives issues de registres de méningiome. Le faible nombre de pays où l'acétate de cyprotérone est utilisé à forte dose chez la femme (annexe XIII) rend cette étude plus importante encore.

Une autre force est d'avoir utilisé un évènement d'intérêt qui associe un diagnostic – le méningiome – et une prise en charge interventionnelle – neurochirurgie (dans 96% des cas) ou radiothérapie. Cette définition de l'évènement lui assure une spécificité élevée et minimise ainsi les biais de classement dans l'estimation du risque. Ce point est particulièrement important car un petit méningiome asymptomatique (sans atteinte neurologique déficitaire) peut être découvert fortuitement à l'occasion d'une imagerie, ce qui pourrait induire des erreurs différentielles si l'imagerie était plus fréquemment réalisée chez les femmes exposées mieux surveillées. La nécessité d'un geste thérapeutique associé [5] permet de limiter l'étude aux tumeurs aux conséquences neurologiques présentes ou imminentes, moins affectées par un biais de découverte, et par ailleurs confirmées par le geste d'exérèse ou de décompression, et de rendre l'évènement ainsi défini très spécifique.

Une telle définition, utilisée dans le cadre d'une approche pharmaco-épidémiologique a permis également de s'affranchir des limites de la pharmacovigilance, qui s'appuie sur les déclarations spontanées des professionnels de santé. L'approche pharmaco-épidémiologique, quand elle est mise en œuvre, permet des conclusions scientifiques en terme de risque absolu, risque relatif et nombre de cas attribuables d'un évènement indésirable [94].

### 5.3.2. Limites

Comme toute étude observationnelle en vie réelle, notre étude présente des limites.

Tout d'abord, les indications thérapeutiques de l'acétate de cyprotérone sont mal cernées. Mais cela n'influe pas sur le niveau de risque car il n'existe pas d'association retrouvée dans notre étude entre le contexte de prescription et le risque de méningiome. Mais cette limite est importante pour discuter du rapport bénéfice-risque du médicament, nécessaire en raison du très large usage hors AMM de l'acétate de cyprotérone en France. Le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Méningiome et acétate de cyprotérone » réuni par l'ANSM a tranché dans ses conclusions de la réunion du 1<sup>er</sup> octobre 2018, estimant notamment que l'usage pour les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré était désormais à proscrire. (Annexe XIV).

Une autre limite est l'absence de prise en compte de la pilule contraceptive (non remboursée donc non présente dans le SNDS) Diane, dosée à 2 mg d'acétate de cyprotérone. Une

exposition à ce dosage faible, 25 fois plus faible que la forme à 50 mg/j étudiée, parfois associée à cette dernière n'a pu influencer que de façon marginale sur le calcul de la dose cumulée d'acétate de cyprotérone.

La majorité des méningiomes surviendrait, si l'on en croit les séries de cas publiées, après 10 à 30 ans d'exposition à l'acétate de cyprotérone. Or le SNDS ne disposait à la date de cette étude que de 10 ans de recul. Cela nous a obligé à constituer une cohorte « incidente » (analyse principale) des femmes ayant débuté le traitement entre 2007 et 2014 et une deuxième cohorte « prévalente » (analyse complémentaire) des femmes prenant déjà de l'acétate de cyprotérone en 2006, l'ayant débuté antérieurement à une date inconnue. Cela rend les résultats et l'étude un peu plus difficiles à comprendre et à interpréter sans que les conclusions puissent être remises en cause. Cela plaide également en faveur d'une exploitation possible du SNDS sans limitation de durée tant le problème des expositions prolongées et des effets retardés est important en pharmaco-épidémiologie, des effets forcément non pris en compte dans les essais randomisés initiaux qui permettent d'obtenir une AMM. Actuellement la Cnil a limité respectivement pour la Cnam et l'ANSM à 10 et 20 années la possibilité d'utiliser de telles données.

Plusieurs limites concernent également les caractéristiques cliniques et histologiques du méningiome : d'une part nous ne disposons pas directement des IRM, des résultats de l'anatomo-pathologie (biais non différentiel lié à la qualité du codage) et finalement du caractère multiple ou non des méningiomes sauf en cas d'interventions dans des zones anatomiques différentes.

Enfin, les circonstances de découverte des méningiomes ne sont pas connues mais l'attitude interventionnelle neurochirurgicale signe selon les recommandations européennes en vigueur [5] (annexe I) le caractère symptomatique lié au volume et/ou à la localisation de la tumeur. Moins de 10% des patients traités avaient une IRM entre 6 et 18 mois avant l'intervention. Les résultats des IRM (nombre de méningiomes, taille) ne sont d'ailleurs pas disponibles, mais seulement la connaissance de l'acte par son remboursement.

#### **5.4. Perspectives futures**

Les premiers résultats de cette étude, avant même la publication de ce rapport ont eu en France un impact médiatique fort dans la presse écrite généraliste [95–97] et médicale, média

radiophonique, media web et audiovisuel entre le 28 août et octobre 2018. Il sera nécessaire d'évaluer de façon réactive et régulière l'impact sur la prescription elle-même d'acétate de cyprotérone des actions mises en œuvre.

Les autres effets indésirables sévères de l'acétate de cyprotérone associé aux œstrogènes, notamment les troubles thromboemboliques veineux et artériels [98–100] pouvant conduire au décès devront aussi être analysés lors de la réévaluation nécessaire du bénéfice risque de cette molécule.

Il faudrait également évaluer, en suivant une méthodologie similaire le risque de méningiome associé à d'autres progestatifs, notamment ceux donnés dans le cadre du traitement hormonal substitutif en périménopause comme l'acétate de normégestrol<sup>14</sup> [101,102] et l'acétate de chlormadinone<sup>15</sup> [103]. En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de raison de penser que le risque soit de la même ampleur que celui de l'acétate de cyprotérone.

## 6. Conclusion

---

Plus de 400 000 femmes ont consommé en France de l'acétate de cyprotérone à forte dose entre 2006 et 2015, dont une grande partie « hors AMM ». Il existait, chez ces femmes, une forte association entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone et le traitement invasif (chirurgie ou radiothérapie) d'un méningiome avec un risque multiplié par 7.

Il existait également une puissante relation dose-effet avec un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 grammes commencée entre 2007 et 2014 (soit par exemple 5 ans de traitement à 50 mg / jour 20 jours par mois) et un risque multiplié par 30 pour cette même exposition si le traitement était déjà en cours en 2006 ; le risque absolu atteignait 4 pour 1000 femmes-années pour ces femmes les plus exposées.

Le risque de méningiome diminuait nettement après l'arrêt du traitement pendant une année sur le suivi disponible. En France, le nombre de cas de méningiomes traités attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone à forte dose a été supérieur à 500 entre 2007 et 2015.

---

<sup>14</sup> Acétate de nomégestrol commercialisé sous le nom de Lutényl®

<sup>15</sup> Acétate de chlormadinone sous le nom commercial de Lutéran®

## Références bibliographiques

---

- 1 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. 2012. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10007\\_ANDROCUR\\_Avis2\\_CT10007\\_RI\\_PIS.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10007_ANDROCUR_Avis2_CT10007_RI_PIS.pdf)
- 2 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). 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14651\\_ANDROCUR\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14651.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14651_ANDROCUR_PIS_RI_Avis2_CT14651.pdf)
- 3 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](https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/benefits-diane-35-its-generics-outweigh-risks-certain-patient-groups-prac-recommendation-endorsed_en.pdf)
- 4 Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol* 2017;**19**:v1–88. doi:10.1093/neuonc/nox158
- 5 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
- 6 Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;**99**:307–14. doi:10.1007/s11060-010-0386-3
- 7 Gurcay AG, Bozkurt I, Senturk S, *et al.* Diagnosis, Treatment, and Management Strategy of Meningioma during Pregnancy. *Asian J Neurosurg* 2018;**13**:86–9. doi:10.4103/1793-5482.181115
- 8 Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a Meningioma in a Transsexual Patient after Estrogen–Progesterin Therapy. *N Engl J Med* 2007;**357**:2411–2. doi:10.1056/NEJMc071938
- 9 Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, *et al.* Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocr Abstr Proc 10th Eur Congr Endocrinol Berl Ger* 2008;**16**:158.
- 10 Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, *et al.* Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment: Fig 1. *Am J Neuroradiol* 2010;**31**:1504–5. doi:10.3174/ajnr.A1978
- 11 Cebula H, Pham TQ, Boyer P, *et al.* Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;**152**:1955–6. doi:10.1007/s00701-010-0787-2
- 12 Bergoglio MT, Gómez-Balaguer M, Almonacid Folch E, *et al.* Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr* 2013;**60**:264–7. doi:10.1016/j.endonu.2012.07.004

- 13 Sys C, Kestelyn P. Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate. *GMS Ophthalmol Cases* 2015;**5**. doi:10.3205/oc000027
- 14 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 Neurochir (Wien)* 2015;**157**:1741–6. doi:10.1007/s00701-015-2532-3
- 15 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]. *Neurochirurgie* 2015;**61**:339–42. doi:10.1016/j.neuchi.2015.05.002
- 16 Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* 2016;**31**:500–4. doi:10.4140/TCP.n.2016.500
- 17 Borghei-Razavi H, Fragoza-Padilla V, Hargus G, *et al.* Meningioma: The Unusual Growth in a Transsexual Patient after Estrogen-Progesterone Therapy. *SOJ Neurol* 2014;**1**:1–3.
- 18 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. *J Neurosurg Sci* 2017;**61**:98–101. doi:10.23736/S0390-5616.16.03243-4
- 19 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>
- 20 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: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**72**:965–8. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04031.x
- 21 Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander M-A, *et al.* Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? *Cancer Epidemiol* 2012;**36**:198–205. doi:10.1016/j.canep.2011.08.003
- 22 Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie applicable au 1er mars 2015 est publié au bulletin officiel : fascicule spécial n° 2015/6 bis. <https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2015>
- 23 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
- 24 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
- 25 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

- 26 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
- 27 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
- 28 Fagot J-P, Blotière P-O, Ricordeau P, *et al.* Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care* 2013;**36**:294–301. doi:10.2337/dc12-0506
- 29 Racine A, Cuerq A, Bijon A, *et al.* Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:563–9. doi:10.1038/ajg.2014.8
- 30 Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, *et al.* Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015;**132**:1252–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710
- 31 Bouillon K, Bertrand M, Maura G, *et al.* Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e150-159. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7
- 32 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* 2016;**353**:i2002. doi:10.1136/bmj.i2002
- 33 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
- 34 Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, *et al.* Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol* 2016;**134**:415–21. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.6205
- 35 Poidvin A, Weill A, Ecosse E, *et al.* Risk of Diabetes Treated in Early Adulthood After Growth Hormone Treatment of Short Stature in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;**102**:1291–8. doi:10.1210/jc.2016-3145
- 36 Miranda S, Chaignot C, Collin C, *et al.* Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;**35**:4761–8. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.030
- 37 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

- 38 Coste J, Billionnet C, Rudnichi A, *et al.* Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. *Eur J Prev Cardiol* 2018;;2047487318776831. doi:10.1177/2047487318776831
- 39 Chaignot C, Zureik M, Rey G, *et al.* Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;**27**:1239–48. doi:10.1002/pds.4635
- 40 Kirchgerner J, Lemaitre M, Carrat F, *et al.* Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;**155**:337-346.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.012
- 41 Meyer A, Rudant J, Drouin J, *et al.* Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med* 2019;**170**:99–107. doi:10.7326/M18-1512
- 42 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: 12 June 2019. doi:10.1212/WNL.0000000000007696
- 43 Knight EJ, McDonald MJ. Recurrence and Progression of Meningioma in Male-to-Female Transgender Individuals During Exogenous Hormone Use. *Int J Transgenderism* 2013;**14**:1:18–23.
- 44 Mancini I, Rotilio A, Coati I, *et al.* Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol* 2018;**34**:456–9. doi:10.1080/09513590.2017.1395839
- 45 Boer Mirra, Moernaut Loes, Van Calenbergh Frank, *et al.* Variation of meningioma in response to cyproterone acetate in a trans woman. *Int J Transgenderism* 2018;**19**:1:92–4.
- 46 Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L, *et al.* Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia* 2016;**48**:1130–7.
- 47 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
- 48 'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM. Source OCTAVE. 2019.
- 49 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. High-dose cyproterone acetate: potential risk of (multiple) meningiomas. Patients with existing meningioma or a history of meningioma must not be prescribed high-dose ( $\geq 25$  mg per day) cyproterone acetate. 2009. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/high-dose-cyproterone-acetate-potential-risk-of-multiple-meningiomas>
- 50 Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;**347**:f5298. doi:10.1136/bmj.f5298

- 51 Malmer B, Henriksson R, Grönberg H. Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int J Cancer* 2003;**106**:260–3. doi:10.1002/ijc.11213
- 52 Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, *et al.* Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. *Lancet Oncol* 2009;**10**:481–8. doi:10.1016/S1470-2045(09)70076-2
- 53 Hansson CM, Buckley PG, Grigelioniene G, *et al.* Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics* 2007;**8**:16. doi:10.1186/1471-2164-8-16
- 54 Hijjiya N, Hudson MM, Lensing S, *et al.* Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;**297**:1207–15. doi:10.1001/jama.297.11.1207
- 55 Preston DL, Ron E, Yonehara S, *et al.* Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002;**94**:1555–63.
- 56 Ron E, Modan B, Boice JD, *et al.* Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;**319**:1033–9. doi:10.1056/NEJM198810203191601
- 57 Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, *et al.* Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 2002;**97**:1078–82. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1078
- 58 Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, *et al.* Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;**14**:969–76. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0366
- 59 Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the spinal cord and spinal meninges in Los Angeles County, 1972-1985. *Neuroepidemiology* 1990;**9**:106–11. doi:10.1159/000110757
- 60 Ryan P, Lee MW, North B, *et al.* Amalgam fillings, diagnostic dental x-rays and tumours of the brain and meninges. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;**28B**:91–5.
- 61 Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, *et al.* Risk of meningioma in European patients treated with growth hormone in childhood: results from the SAGhE cohort. *J Clin Endocrinol Metab* Published Online First: 17 August 2018. doi:10.1210/jc.2018-01133
- 62 Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, *et al.* Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-Oncol* 2012;**14**:1316–24. doi:10.1093/neuonc/nos208
- 63 Taylor AJ, Little MP, Winter DL, *et al.* Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;**28**:5287–93. doi:10.1200/JCO.2009.27.0090
- 64 Neglia JP, Robison LL, Stovall M, *et al.* New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:1528–37. doi:10.1093/jnci/djj411

- 65 Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;**26**:279–82. doi:10.1200/JCO.2007.14.2133
- 66 Lee E, Grutsch J, Persky V, *et al.* Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 2006;**119**:1152–7. doi:10.1002/ijc.21950
- 67 Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, *et al.* Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;**164**:629–36. doi:10.1093/aje/kwj254
- 68 Wigertz A, Lönn S, Hall P, *et al.* Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2008;**17**:2663–70. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0406
- 69 Chakravarthy V, Kaplan B, Gospodarev V, *et al.* Houdini Tumor: Case Report and Literature Review of Pregnancy-Associated Meningioma. *World Neurosurg* 2018;**114**:e1261–5. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.187
- 70 Hortobágyi T, Bencze J, Murnyák B, *et al.* Pathophysiology of Meningioma Growth in Pregnancy. *Open Med Wars Pol* 2017;**12**:195–200. doi:10.1515/med-2017-0029
- 71 Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, *et al.* Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg* 2016;**124**:137–40. doi:10.3171/2014.12.JNS142112
- 72 Benson VS, Pirie K, Green J, *et al.* Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008;**99**:185–90. doi:10.1038/sj.bjc.6604445
- 73 Claus EB, Black PM, Bondy ML, *et al.* Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer* 2007;**110**:471–6. doi:10.1002/cncr.22783
- 74 Benson VS, Kirichek O, Beral V, *et al.* Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;**136**:2369–77. doi:10.1002/ijc.29274
- 75 Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, *et al.* Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2010;**19**:2562–9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0447
- 76 Benson VS, Pirie K, Green J, *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer* 2010;**127**:1692–8. doi:10.1002/ijc.25184
- 77 Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, *et al.* Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003;**99**:848–53. doi:10.3171/jns.2003.99.5.0848
- 78 Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, *et al.* Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women’s Health Study. *Neuro-Oncol* 2011;**13**:1011–9. doi:10.1093/neuonc/nor081

- 79 Andersen L, Friis S, Hallas J, *et al.* Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2013;**49**:3303–10. doi:10.1016/j.ejca.2013.05.026
- 80 Shu X, Jiang Y, Wen T, *et al.* Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women: A hospital-based multicenter study with propensity score matching. *Asia Pac J Clin Oncol* Published Online First: 13 February 2019. doi:10.1111/ajco.13138
- 81 Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 1979;**50**:499–502. doi:10.3171/jns.1979.50.4.0499
- 82 Poisson M, Magdelenat H, Foncin JF, *et al.* [Estrogen and progestin receptors in meningiomas: a study in 22 cases (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)* 1980;**136**:193–203.
- 83 Maiuri F, Montagnani S, Gallicchio B. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *Surg Neurol* 1986;**26**:435–40.
- 84 Goffin J. Estrogen- and progesterone-receptors in meningiomas. Review article. *Clin Neurol Neurosurg* 1986;**88**:169–75.
- 85 Omulecka A, Papierz W, Nawrocka-Kunecka A, *et al.* Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas. *Folia Neuropathol* 2006;**44**:111–5.
- 86 Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, *et al.* Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. Correlation with clinical and morphological data. *J Neurosurg* 1994;**81**:765–73. doi:10.3171/jns.1994.81.5.0765
- 87 Ülgen E, Bektaşoğlu PK, Sav MA, *et al.* Meningiomas Display a Specific Immunoexpression Pattern in a Rostrocaudal Gradient: An Analysis of 366 Patients. *World Neurosurg* 2019;**123**:e520–35. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.201
- 88 Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, *et al.* Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;**29**:681–6. doi:10.1093/annonc/mdx763
- 89 Le Ven F, Alavi Z, Jobic Y, *et al.* Drug-Induced- or Rheumatic- Valvular Heart Disease in Patients Exposed to Benfluorex? *PLoS One* 2016;**11**:e0160011. doi:10.1371/journal.pone.0160011
- 90 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
- 91 Ennezat P-V, Tribouilloy C, Jobic Y, *et al.* Les valvulopathies médicamenteuses : une cause d'essoufflement d'origine cardiovasculaire passée inaperçue durant trente-trois ans. *Cardiol Cardinale* 2014;**67**:219–32.
- 92 van der Vossen S, Schepers VPM, Berkelbach van der Sprenkel JW, *et al.* Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med* 2014;**46**:430–7. doi:10.2340/16501977-1795
- 93 Wirsching H-G, Morel C, Gmür C, *et al.* Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro-Oncol* 2016;**18**:1002–10. doi:10.1093/neuonc/nov303

- 94 Coste J. Diverging approaches of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assessing drug safety: epistemological and ethical implications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:600–2. doi:10.1002/pds.4190
- 95 Santi P. Un traitement hormonal augmente le risque de méningiome. *Le Monde*. 2018;:2.
- 96 Id/ab/APMnews. Risque confirmé de méningiome avec l'usage prolongé de l'acétate de cyprotérone, un antiandrogène (ANSM). 2018. <https://www.apmnews.com/depeche/56952/324374/risqueconfirme-de-meningiome-avec-l-usage-prolonge-de-l-acetate-de-cyproterone--un-anti-androgene-- ansm->
- 97 pcm/fmi/bw. Androcur: se rapprocher de son généraliste mais pas d'"urgence" (Buzyn). 2018.
- 98 Lidegaard Ø. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2003;**25**:575–7.
- 99 Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;**339**:b2890. doi:10.1136/bmj.b2890
- 100 Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014;**13**:1353–60. doi:10.1517/14740338.2014.950654
- 101 Champagne P-O, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and norgestrel acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;**161**:589–92. doi:10.1007/s00701-018-03782-4
- 102 Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, *et al.* Spontaneous regression of meningiomas after interruption of norgestrel acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;**161**:761–5. doi:10.1007/s00701-019-03848-x
- 103 Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, *et al.* Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;**48**:227–30.

Annexes

Annexe I : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes

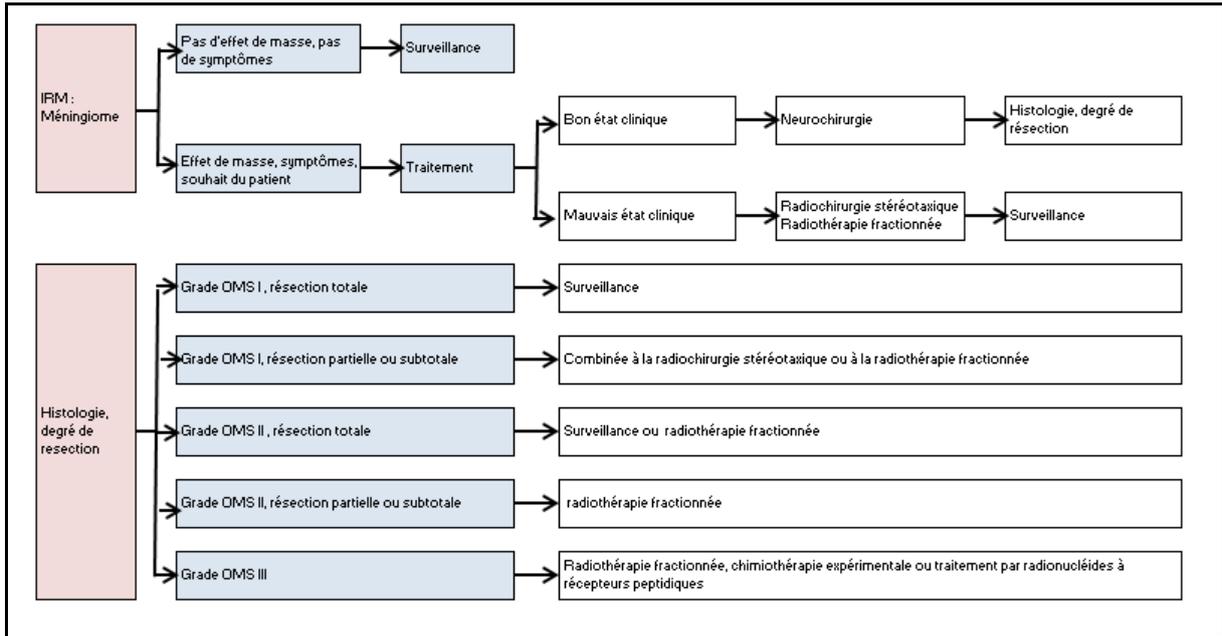


Figure 3 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des méningiomes de grade OMS I à III

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.
- Le 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 : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose**

<b>CIP13</b>	<b>CIP7</b>	<b>nom de la spécialité commerciale</b>	<b>debut rembt</b>	<b>code_atc</b>
3400938844597	3884459	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 100 MG CPR SEC 60	17/12/2008	G03HA01
3400938844368	3884436	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 50 MG CPR 20	17/12/2008	G03HA01
3400936269705	3626970	ACETATE DE CYPROTERONE EG 50 MG CPR SEC 20	17/12/2003	G03HA01
3400937506120	3750612	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 100 MG CPR SEC 60	10/11/2006	G03HA01
3400937665995	3766599	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 50 MG CPR SEC 20	28/09/2006	G03HA01
3400938206203	3820620	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 100 MG CPR SEC 60	17/06/2009	G03HA01
3400938205251	3820525	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 50 MG CPR 20	10/01/2008	G03HA01
3400934041754	3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60	07/02/2002	G03HA01
3400932351008	3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20	02/09/1980	G03HA01
3400934201684	3420168	CYPROTERONE BIOGARAN 100MG CPR 60	17/10/2008	G03HA01
3400934232732	3423273	CYPROTERONE BIOGARAN 50MG CPR 20	14/01/2004	G03HA01
3400936945814	3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	02/12/2005	G03HA01
3400936218895	3621889	CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	17/12/2003	G03HA01
3400936935297	3693529	CYPROTERONE MYLAN 100MG CPR 60	18/12/2008	G03HA01
3400934090141	3409014	CYPROTERONE MYLAN 50MG CPR 20	30/01/2004	G03HA01
3400937466516	3746651	CYPROTERONE STRAGEN 50MG CPR 20	22/05/2010	G03HA01
3400941607523	4160752	CYPROTERONE ZENTIVA 100 MG CPR SEC 60	08/06/2011	G03HA01
3400936681583	3668158	KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	11/05/2005	G03HA01

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

<b>Code CCAM</b>	<b>libellé de l'acte</b>
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 translabirithique
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 translabirithique
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 IV : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome**

<b>Code CCAM</b>	<b>libellé de l'acte</b>
ADPA001	Décompression du nerf optique, par craniotomie
ADPA020	Décompression du nerf optique, par abord orbitaire
ADPA023	Décompression du nerf optique, par abord transsinusien [transethmoïdal]
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 conjonctivopalpébral
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 vidéo-chirurgie transsphénoïdale

## Annexe V : 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 VI : Liste des classes ATC des œstrogènes

<b>Code ATC</b>	<b>libellé de la classe ATC</b>
G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
G03AA06	NORGESTREL ET ESTROGENE
G03AA07	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
G03AB03	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
G03AB04	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
G03CA03	ESTRADIOL
G03CA04	ESTRIOL
G03CA09	PROMESTRIENE

**Annexe VII : Traitements anti-acnéiques spécifiques**

<b>Code CIP 13</b>	<b>Code CIP 7</b>	<b>Libellé nom du médicament</b>
3400930001479	3000147	A 313 A LA TYROTHRICINE POMMADE TUBE 50G 1/50 G
3400930004722	3000472	ACNESTROL EMULSION FL 80G 1/80 G
3400936114777	3611477	ACNETRAIT 10 MG CAPSULE MOLLE 30
3400936114838	3611483	ACNETRAIT 20 MG CAPSULE MOLLE 30
3400939763163	3976316	ACNETRAIT 40 MG CAPSULE MOLLE 30
3400939052274	3905227	ACNETRAIT 5 MG CAPSULE MOLLE 30
3400949243273	4924327	ADAPALENE TEVA 0,1 P. 100 CREME TUBE 1/30 G
3400949243914	4924391	ADAPALENE TEVA 0,1 P. 100 GEL TUBE 1/30 G
3400949242962	4924296	ADAPALENE ZENTIVA 0,1 P. 100 CREME TUBE 1/30 G
3400949243624	4924362	ADAPALENE ZENTIVA 0,1 P. 100 GEL TUBE 1/30 G
3400930051566	3005156	ANTEBOR 10% SOL 150ML 1/150 ML
3400930051337	3005133	ANTEBOR B6 LOTION 1/125 ML
3400930052686	3005268	ANTHRAXIVORE SOL BUV FL 125ML 1/125 ML
3400935812049	3581204	CONTRACNE 10 MG Gé CAPSULE MOLLE 30
3400935811677	3581167	CONTRACNE 20 MG Gé CAPSULE MOLLE 30
3400936788435	3678843	CONTRACNE 40MG CAPSULE 30
3400938260199	3826019	CONTRACNE 5MG CAPSULE Gé 30
3400935813169	3581316	CURACNE 10MG CAPSULE Gé 30
3400935813688	3581368	CURACNE 20MG CAPSULE Gé 30
3400936760349	3676034	CURACNE 40MG CAPSULE 30
3400935812568	3581256	CURACNE 5MG CAPSULE Gé 30
3400932812585	3281258	CUTACNYL 10% GEL 1/40 G
3400932278275	3227827	CUTACNYL 10% LOTION 1/40 ML
3400932731121	3273112	CUTACNYL 2,5% GEL 1/40 G
3400932825653	3282565	CUTACNYL 5% GEL 1/40 G
3400932398881	3239888	CUTACNYL 5% LOTION 1/40 ML
3400930296363	3029636	DERMO SULFURYL POMMADE 1/28 G
3400934376313	3437631	DIFFERINE 0,1% CREME 1/30 G
3400933788742	3378874	DIFFERINE 0,1% GEL 1/30 G
3400932625222	3262522	ECLARAN 10% GEL 1/45 G
3400932678679	3267867	ECLARAN 5% GEL 1/45 G
3400933382834	3338283	EFFACNE 2,5% GEL 1/30 G
3400932678969	3267896	EFFACNE 5% GEL 1/30 G
3400931762775	3176277	EFFEDERM 0,05% CREME TUBE 1/30 G
3400932270699	3227069	EFFEDERM SOL POUR APPL CUTANEE FL 1/50 ML
3400936789555	3678955	EFFIZINC 15MG GELULE 30
3400936789784	3678978	EFFIZINC 15MG GELULE 60
3400933608163	3360816	ERYACNE 4% SOL FL 100ML 1/100 ML
3400933607913	3360791	ERYACNE 4% SOL FL 30ML 1/30 ML
3400932671007	3267100	ERYFLUID 4% SOL 100ML 1/100 ML

3400932840212	3284021	ERYFLUID 4% SOL 30ML 1/30 ML
3400934243448	3424344	ERYLIK GEL 1/30 G
3400933483760	3348376	ERYTHROGEL 4 P. 100 GEL TUBE 1/85 G
3400932670925	3267092	ERYTHROGEL 4% GEL 1/30 G
3400933180270	3318027	ERYTHROMYCINE BAILLEUL 3,8 MILLIONS U.I. % 1 FLACO
3400936198234	3619823	ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4 P. 100 1 FLACON DE 30 ML,
3400933114107	3311410	ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4% SOL 1/100 ML
3400933524784	3352478	GRANIONS ZINC 15MG/2ML SOL BUV 10/2 ML
3400935761378	3576137	ISOTRETINOINE BIOGARAN 10 MG CAPSULE MOLLE 30
3400935761897	3576189	ISOTRETINOINE BIOGARAN 20 MG CAPSULE MOLLE 30
3400934088360	3408836	KETREL 0,05% CREME 1/30 G
3400935952417	3595241	LITHIODERM 8% GEL 1/30 G
3400932372928	3237292	LOCACID 0,05% CREME 1/30 G
3400932373000	3237300	LOCACID 0,1% SOL 1/15 ML
3400934335679	3433567	PANNOGEL 10 GEL POUR APPL LOCALE TUBE 1/40 G
3400934335501	3433550	PANNOGEL 5 GEL POUR APPL LOCALE TUBE 1/40 G
3400932502691	3250269	PANOXYL 10% GEL 1/40 G
3400932502523	3250252	PANOXYL 5% GEL 1/40 G
3400935783899	3578389	PROCUA 10MG CAPSULE Gé 30
3400935783660	3578366	PROCUA 20MG CAPSULE Gé 30
3400936788084	3678808	PROCUA 40MG CAPSULE 30
3400935784032	3578403	PROCUA 5MG CAPSULE Gé 30
3400930882313	3088231	PYGMAL CREME 1/30 G
3400932712311	3271231	ROAC CUTANE 10MG CAPSULE 30
3400932712540	3271254	ROAC CUTANE 20MG CAPSULE 30
3400932712199	3271219	ROAC CUTANE 5MG CAPSULE 30
3400937054454	3705445	RUBOZINC 15 MG GELULE 60
3400933068578	3306857	RUBOZINC 15MG GELULE 30
3400933349608	3334960	STIMYCINE 2,09% SOL 1/100 ML

## **Annexe VIII : Algorithme utilisé pour affecter une pathologie spécifique aux patientes**

### ***Algorithme contexte de prescription hirsutisme***

Laser épilatoire remboursé par l'assurance maladie

Actes de laser épilatoires remboursés et code CCAM correspondant au traitement de l'hirsutisme

Code acte CCAM Libellé de l'acte

QZNP027 Séance d'épilation cutanée électrique

QZNP030 Séance d'épilation cutanée sur plus de 150 cm<sup>2</sup>, avec laser ou avec lampe flash

QZNP029 Séance d'épilation cutanée sur moins de 50 cm<sup>2</sup>, avec laser ou avec lampe flash

QZNP028 Séance d'épilation cutanée sur 50 cm<sup>2</sup> à 150 cm<sup>2</sup>, avec laser ou avec lampe flash

ou

Traitement médicamenteux pour hirsutisme (annexe IX)

ou

Hospitalisation pour hirsutisme DP/DR ou DAS code CIM-10 : L68 ou E28

ou

[au moins une échographie pelvienne

et au moins un dosage biologique spécifique

et une consultation de suivi uniquement de gynécologie ou d'endocrinologie

et primo-prescripteur gynécologue ou endocrinologue]

### ***Algorithme contexte de prescription : acné***

[Traitement d'acné

et

consultation de suivi dermatologie

et indication hirsutisme vide]

ou

[Traitement d'acné

et

une consultation de suivi de gynécologie ou d'endocrinologie ET de dermatologie

et ratio (gynécologie + endocrinologie) / dermatologie inférieur à 0,5

et

indication hirsutisme vide ]

ou

[Traitement d'acné

et

une consultation de suivi de gynécologie ou d'endocrinologie ET de dermatologie

et

primo-prescripteur dermatologue

et

indication hirsutisme vide]

ou

[Traitement d'acné

et une consultation de suivi égale à aucun de ces spécialistes

et primo-prescripteur différent de dermatologue, gynécologue et endocrinologue

et indication hirsutisme vide]

**Annexe IX : Traitement médicamenteux associé ou précédent d'hirsutisme**

<b>Code CIP 13</b>	<b>Code CIP 7</b>	<b>Libellé nom du médicament</b>
3400934466304	3446630	ALDACTONE 25MG CPR 30
3400937295987	3729598	ALDACTONE 25MG CPR 90
3400932725038	3272503	ALDACTONE 50MG CPR 20
3400935125392	3512539	ALDACTONE 50MG CPR 30
3400937233545	3723354	ALDACTONE 50MG CPR 90
3400932607990	3260799	ALDACTONE 75MG CPR 20
3400935125453	3512545	ALDACTONE 75MG CPR 30
3400937296069	3729606	ALDACTONE 75MG CPR 90
3400933264529	3326452	ANANDRON 150MG CPR 30
3400932882724	3288272	ANANDRON 50MG CPR 90
3400937728263	3772826	BICALUTAMIDE ACTAVIS 50 MG CPR 30
3400938588293	3858829	BICALUTAMIDE ALMUS 50 MG CPR 30
3400938431247	3843124	BICALUTAMIDE ALTER 50 MG CPR 30
3400938430356	3843035	BICALUTAMIDE ARROW 50 MG CPR 30
3400938430646	3843064	BICALUTAMIDE ARROW 50 MG CPR 30
3400937851770	3785177	BICALUTAMIDE BIOGARAN 50 MG CPR 30
3400938439113	3843911	BICALUTAMIDE CRISTERS 50 MG CPR 30
3400938480733	3848073	BICALUTAMIDE DCI PHARMA 50 MG CPR 30
3400937611657	3761165	BICALUTAMIDE EG 50MG CPR 30
3400939318516	3931851	BICALUTAMIDE EVOLUGEN 50 MG CPR 30
3400938430875	3843087	BICALUTAMIDE HEXAL 50 MG CPR 30
3400938520347	3852034	BICALUTAMIDE HEXAL 50 MG CPR 30
3400949467020	4946702	BICALUTAMIDE INTAS 50 MG CPR 30
3400949892907	4989290	BICALUTAMIDE ISOMED 50 MG CPR 30
3400937577038	3757703	BICALUTAMIDE KABI 50 MG CPR 30
3400938432886	3843288	BICALUTAMIDE MYLAN 50MG CPR 30
3400938748925	3874892	BICALUTAMIDE MYLAN PHARMA 50 MG CPR 30
3400949133581	4913358	BICALUTAMIDE PHR LAB 50 MG CPR 30
3400938747683	3874768	BICALUTAMIDE QUALIMED 50 MG CPR 30
3400937853842	3785384	BICALUTAMIDE RANBAXY 50 MG CPR 30
3400938439861	3843986	BICALUTAMIDE RATIOPHARM 50 MG CPR 30
3400938407815	3840781	BICALUTAMIDE TEVA 50 MG CPR 30
3400937938402	3793840	BICALUTAMIDE ZENTIVA 50 MG CPR 30
3400921957754	2195775	BICALUTAMIDE ZYDUS 50 MG CPR 30
3400938600162	3860016	BICALUTAMIDE ZYDUS 50MG CPR 30
3400933638788	3363878	BIGONIST 6,3MG IMPLANT INJ 1
3400949014507	4901450	CASODEX 50 MG CPR 30
3400933916336	3391633	CASODEX 50MG CPR 30

3400933524845	3352484	CHIBRO PROSCAR 5MG CPR 28
3400949025381	4902538	CHIBRO-PROSCAR 5 MG CPR 28
3400932850266	3285026	DECAPEPTYL 0,1MG PDR ET SOL INJ 7
3400932850037	3285003	DECAPEPTYL 3,75MG/2ML PDR SOL 1
3400934125652	3412565	DECAPEPTYL LP 11,25MG PDR+SOL INJ 1
3400939890173	3989017	DECAPEPTYL LP 22,5 MG SOL INJ 1/2 ML
3400933943769	3394376	DECAPEPTYL LP 3MG PDR+SOL INJ 1
3400936690929	3669092	ELIGARD 22,5 MG PDRE SOLV SOL INJ 1
3400938263381	3826338	ELIGARD 45MG PDR ET SOL INJ 1
3400936690868	3669086	ELIGARD 7,5 MG PDRE SOLV SOL INJ 1
3400937575317	3757531	ENANTONE LP 11,25 MG MICROSPHERES SOL INJ 1/130 MG
3400934125423	3412542	ENANTONE LP 11,25MG/2ML PDR+SOL INJ 1
3400937575256	3757525	ENANTONE LP 3,75 MG PDRE SOLV SUSP INJ 1/44,15 MG
3400933129125	3312912	ENANTONE LP 3,75MG/2ML PDR+SOL INJ 1
3400938458381	3845838	ENANTONE LP 30 MG SOL INJ 1/270 MG
3400932851508	3285150	EULEXINE 250MG CPR 30
3400939201030	3920103	FINASTERIDE ACCORD 5 MG CPR 28
3400937558976	3755897	FINASTERIDE ACTAVIS 5 MG CPR 28
3400939029214	3902921	FINASTERIDE ALMUS 5 MG CPR 28
3400939065922	3906592	FINASTERIDE ALTER 5 MG CPR 28
3400937562010	3756201	FINASTERIDE ARROW 5 MG CPR 28
3400939198446	3919844	FINASTERIDE ARROW 5 MG CPR 30
3400939198217	3919821	FINASTERIDE ARROW 5 MG PLAQ THERM (ALU/ALU) CPR 30
3400939198095	3919809	FINASTERIDE ARROW 5 MG PLAQ THERM (PVC/ALU) CPR 30
3400938734737	3873473	FINASTERIDE AUROBINDO 5 MG CPR 28
3400937561877	3756187	FINASTERIDE BIOGARAN 5 MG CPR 28
3400937561648	3756164	FINASTERIDE BIOGARAN 5 MG PLAQ THERM (ALU/ALU) CPR 28
3400937561419	3756141	FINASTERIDE BIOGARAN 5 MG PLAQ THERM (PVC/ALU) CPR 28
3400939839547	3983954	FINASTERIDE CRISTERS 5 MG CPR 28
3400937969628	3796962	FINASTERIDE DCI PHARMA 5 MG CPR 28
3400938094527	3809452	FINASTERIDE EG 5 MG CPR 28
3400938114430	3811443	FINASTERIDE HEXAL 5 MG CPR 28
3400949735389	4973538	FINASTERIDE ISOMED 5 MG CPR 28
3400937714136	3771413	FINASTERIDE MYLAN 5 MG CPR 28
3400937713825	3771382	FINASTERIDE MYLAN PHARMA 5 MG CPR 28
3400949299454	4929945	FINASTERIDE PFIZER 5 MG CPR 28
3400949736041	4973604	FINASTERIDE PHR LAB 5 MG CPR 28
3400938326000	3832600	FINASTERIDE RANBAXY 5 MG CPR 28
3400937971287	3797128	FINASTERIDE RATIOPHARM 5 MG CPR 30
3400937524568	3752456	FINASTERIDE SANDOZ 5 MG CPR 28
3400937732635	3773263	FINASTERIDE TEVA 5 MG CPR 28
3400937562768	3756276	FINASTERIDE ZENTIVA 5 MG CPR 28
3400939399768	3939976	FINASTERIDE ZYDUS 5 MG CPR 28

3400933596354	3359635	FLUMACH 50MG CPR 30
3400933602888	3360288	FLUMACH 75MG CPR 30
3400935880055	3588005	FLUTAMIDE ARROW 250MG CPR 30
3400935134967	3513496	FLUTAMIDE BAYER 250MG CPR 30
3400935342805	3534280	FLUTAMIDE BIOGARAN 250MG CPR 30
3400935611475	3561147	FLUTAMIDE CRISTERS 250MG CPR 30
3400935387639	3538763	FLUTAMIDE EG 250MG CPR 30
3400936415447	3641544	FLUTAMIDE G GAM 250MG CPR 30
3400936039117	3603911	FLUTAMIDE IVAX 250MG CPR 30
3400934949654	3494965	FLUTAMIDE MSD 250MG CPR 30
3400935254016	3525401	FLUTAMIDE MYLAN 250MG CPR 30
3400936115729	3611572	FLUTAMIDE TEVA 250MG CPR 30
3400939262123	3926212	GONAPEPTYL 0,1 MG/1 ML SOL INJ 7
3400935844675	3584467	GONAPEPTYL 3,75 MG PDRE SOLV SUSP INJ 1
3400932829217	3282921	LUCRIN 5MG/ML SOL INJ 1/2,8 ML
3400937853323	3785332	ORMANDYL 50 MG Gé CPR 30
3400932376711	3237671	PRACTON 50MG CPR GE 20
3400934031878	3403187	PRACTON 75 MG Gé CPR 20
3400934777547	3477754	PROSTADIREX 250MG CPR Gé 30
3400938081459	3808145	SALVACYL LP 11,25 MG SOL INJ 1/6 ML
3400935223838	3522383	SPIROCTAN 50MG GELULE 30
3400935224088	3522408	SPIROCTAN 75MG GELULE 30
3400932456185	3245618	SPIROCTAN MICRONISE 50MG GELULE 20
3400932651245	3265124	SPIROCTAN MICRONISE 75MG GELULE 20
3400939743981	3974398	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 25 MG CPR SEC 30
3400939744063	3974406	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 25 MG CPR SEC 90
3400936964853	3696485	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 50 MG CPR SEC 30
3400936964914	3696491	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 50 MG CPR SEC 90
3400936014381	3601438	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 MG CPR SEC 30
3400936014442	3601444	SPIRONOLACTONE ACTAVIS 75 MG CPR SEC 90
3400939681917	3968191	SPIRONOLACTONE ARROW 25 MG CPR SEC 30
3400939682167	3968216	SPIRONOLACTONE ARROW 25 MG CPR SEC 90
3400938307658	3830765	SPIRONOLACTONE ARROW 50 MG CPR SEC 30
3400937364577	3736457	SPIRONOLACTONE ARROW 50 MG CPR SEC 90
3400937397056	3739705	SPIRONOLACTONE ARROW 75 MG CPR SEC 90
3400936057845	3605784	SPIRONOLACTONE ARROW 75MG CPR 30
3400934673078	3467307	SPIRONOLACTONE BAYER 50MG CPR 30
3400934673368	3467336	SPIRONOLACTONE BAYER 75MG CPR 30
3400934850738	3485073	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 25 MG CPR SEC 30
3400939627748	3962774	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 25 MG CPR SEC 90
3400937847469	3784746	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 50 MG CPR SEC 90
3400934792564	3479256	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 50MG CPR 20
3400934965913	3496591	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 50MG CPR 30

3400937847230	3784723	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 75 MG CPR SEC 90
3400934792625	3479262	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 75MG CPR 20
3400934847486	3484748	SPIRONOLACTONE BIOGARAN 75MG CPR 30
3400939614731	3961473	SPIRONOLACTONE CRISTERS 25 MG CPR 30
3400936033832	3603383	SPIRONOLACTONE CRISTERS 50 MG CPR SEC 30
3400936034082	3603408	SPIRONOLACTONE CRISTERS 50 MG CPR SEC 90
3400937091824	3709182	SPIRONOLACTONE CRISTERS 75 MG CPR SEC 30
3400937232715	3723271	SPIRONOLACTONE CRISTERS 75 MG CPR SEC 90
3400939615103	3961510	SPIRONOLACTONE EG 25MG CPR 30
3400939615271	3961527	SPIRONOLACTONE EG 25MG CPR 90
3400934031700	3403170	SPIRONOLACTONE EG 50MG CPR 20
3400935060594	3506059	SPIRONOLACTONE EG 50MG CPR 30
3400937391252	3739125	SPIRONOLACTONE EG 50MG CPR 90
3400935268433	3526843	SPIRONOLACTONE EG 75MG CPR 30
3400937391313	3739131	SPIRONOLACTONE EG 75MG CPR 90
3400934818851	3481885	SPIRONOLACTONE G GAM 75MG CPR 30
3400937318105	3731810	SPIRONOLACTONE G GAM 75MG CPR 90
3400932489824	3248982	SPIRONOLACTONE GNR 50MG CAPSULE 20
3400932489992	3248999	SPIRONOLACTONE GNR 50MG CAPSULE 30
3400935675170	3567517	SPIRONOLACTONE GNR 50MG CPR 30
3400934320422	3432042	SPIRONOLACTONE GNR 75MG CPR 20
3400934967863	3496786	SPIRONOLACTONE GNR 75MG CPR 30
3400935707499	3570749	SPIRONOLACTONE IREX 50MG CPR 30
3400935707260	3570726	SPIRONOLACTONE IREX 75MG CPR 30
3400936040526	3604052	SPIRONOLACTONE IVAX 50MG CPR 30
3400936040465	3604046	SPIRONOLACTONE IVAX 75MG CPR 30
3400937222600	3722260	SPIRONOLACTONE MICROFINE RATIOPHARM 50 MG CPR SEC 90
3400933920128	3392012	SPIRONOLACTONE MSD 50MG CPR 20
3400934097874	3409787	SPIRONOLACTONE MSD 50MG CPR 30
3400933920296	3392029	SPIRONOLACTONE MSD 75MG CPR 20
3400934097706	3409770	SPIRONOLACTONE MSD 75MG CPR 30
3400939742403	3974240	SPIRONOLACTONE MYLAN 25 MG CPR SEC 30
3400939742571	3974257	SPIRONOLACTONE MYLAN 25 MG CPR SEC 90
3400936902299	3690229	SPIRONOLACTONE MYLAN 50 MG CPR SEC 30
3400936902589	3690258	SPIRONOLACTONE MYLAN 50 MG CPR SEC 90
3400937383387	3738338	SPIRONOLACTONE MYLAN 75 MG CPR 90
3400934309595	3430959	SPIRONOLACTONE MYLAN 75MG CPR 20
3400934968174	3496817	SPIRONOLACTONE MYLAN 75MG CPR 30
3400934850509	3485050	SPIRONOLACTONE PFIZER 25 MG CPR SEC 30
3400939627977	3962797	SPIRONOLACTONE PFIZER 25 MG CPR SEC 90
3400934670527	3467052	SPIRONOLACTONE PFIZER 50MG CPR 30
3400937296700	3729670	SPIRONOLACTONE PFIZER 50MG CPR 90
3400934318061	3431806	SPIRONOLACTONE PFIZER 75MG CPR 30

3400937296878	3729687	SPIRONOLACTONE PFIZER 75MG CPR 90
3400939677835	3967783	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 25 MG CPR SEC 30
3400939678085	3967808	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 25 MG CPR SEC 90
3400932625741	3262574	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 50MG CPR 20
3400935060655	3506065	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 50MG CPR 30
3400937234665	3723466	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 75 MG CPR SEC 90
3400934849619	3484961	SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 75MG CPR 30
3400937377126	3737712	SPIRONOLACTONE RPG 50 MG CPR 90
3400934014499	3401449	SPIRONOLACTONE RPG 50MG CPR 20
3400935060136	3506013	SPIRONOLACTONE RPG 50MG CPR 30
3400937377294	3737729	SPIRONOLACTONE RPG 75 MG CPR 90
3400934014550	3401455	SPIRONOLACTONE RPG 75MG CPR 20
3400934969584	3496958	SPIRONOLACTONE RPG 75MG CPR 30
3400939616742	3961674	SPIRONOLACTONE SANDOZ 25MG CPR 30
3400939616803	3961680	SPIRONOLACTONE SANDOZ 25MG CPR 90
3400936910744	3691074	SPIRONOLACTONE SANDOZ 50 MG CPR SEC 30
3400936911345	3691134	SPIRONOLACTONE SANDOZ 50 MG CPR SEC 90
3400936808348	3680834	SPIRONOLACTONE SANDOZ 75MG CPR 30
3400937292047	3729204	SPIRONOLACTONE SANDOZ 75MG CPR 90
3400939598840	3959884	SPIRONOLACTONE TEVA 25MG CPR 30
3400939598901	3959890	SPIRONOLACTONE TEVA 25MG CPR 90
3400936116269	3611626	SPIRONOLACTONE TEVA 50MG CPR 30
3400937290616	3729061	SPIRONOLACTONE TEVA 50MG CPR 90
3400936116320	3611632	SPIRONOLACTONE TEVA 75MG CPR 30
3400937290784	3729078	SPIRONOLACTONE TEVA 75MG CPR 90
3400939679495	3967949	SPIRONOLACTONE ZENTIVA 25 MG CPR SEC 30
3400936738058	3673805	SPIRONOLACTONE ZENTIVA 50 MG CPR SEC 30
3400936738287	3673828	SPIRONOLACTONE ZENTIVA 75 MG CPR SEC 30
3400939678207	3967820	SPIRONOLACTONE ZYDUS 25 MG CPR SEC 30
3400939678375	3967837	SPIRONOLACTONE ZYDUS 25 MG CPR SEC 90
3400937085960	3708596	SPIRONOLACTONE ZYDUS 50 MG CPR SEC 30
3400937086042	3708604	SPIRONOLACTONE ZYDUS 50 MG CPR SEC 90
3400937091244	3709124	SPIRONOLACTONE ZYDUS 75 MG CPR SEC 30
3400937091473	3709147	SPIRONOLACTONE ZYDUS 75 MG CPR SEC 90
3400932608362	3260836	SPIRONONE 75MG CPR Gé 20
3400935060426	3506042	SPIRONONE 75MG CPR Gé 30
3400934031939	3403193	SPIROPHAR 50MG CPR Gé 20
3400934969355	3496935	SPIROPHAR 50MG CPR Gé 30
3400934032011	3403201	SPIROPHAR 75MG CPR Gé 20
3400934969416	3496941	SPIROPHAR 75MG CPR Gé 30
3400932879243	3287924	SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 1/10 ML
3400932850617	3285061	SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 4/10 ML
3400932850556	3285055	SUPREFACT 6MG/6ML SOL INJ 2/6 ML

3400927432484	2743248	XTANDI 40 MG CAPSULE MOLLE 112
3400933963811	3396381	ZOLADEX 10,8MG IMPLANT INJ 1
3400932932672	3293267	ZOLADEX 3,6MG IMPLANT INJ 1

**Annexe X : Algorithme de classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse**

classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse		six groupes	16 groupes
acte CCAM	Code CCAM	code 6	code 16
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale	ACFA015	1	11
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal	ACFA026	1	11
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA001	1	11
Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie	ACFA022	1	12
Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie	ACFA011	2	21
Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie	ACFA013	2	22
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal	KAFA001	2	23
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie	KAFA002	2	23
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétrosgmoïdien	ACFA010	3	31
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux	ACFA012	3	31
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique	ACFA007	3	31
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA018	3	32
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA008	3	32

Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA020	3	33
Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie	ACFA004	3	33
Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie	ACFA023	3	34
Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie	ACFA019	3	35
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA016	3	36
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA002	4	41
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA028	5	51
Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ABFA010	6	61
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie sous-tentorielle	ABFA008	6	62
Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle	ABFA009	6	63

### Classification à 6 groupes

groupe 1 : Etage antérieur

groupe 2 : Etage moyen

groupe 3 : Etage postérieur

groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural

groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural

groupe 6 : faux et tente

### Classification en 16 groupes

Etage antérieur de la base du crâne (code 11)

Région optochiasmatique et/ou hypothalamique (12)

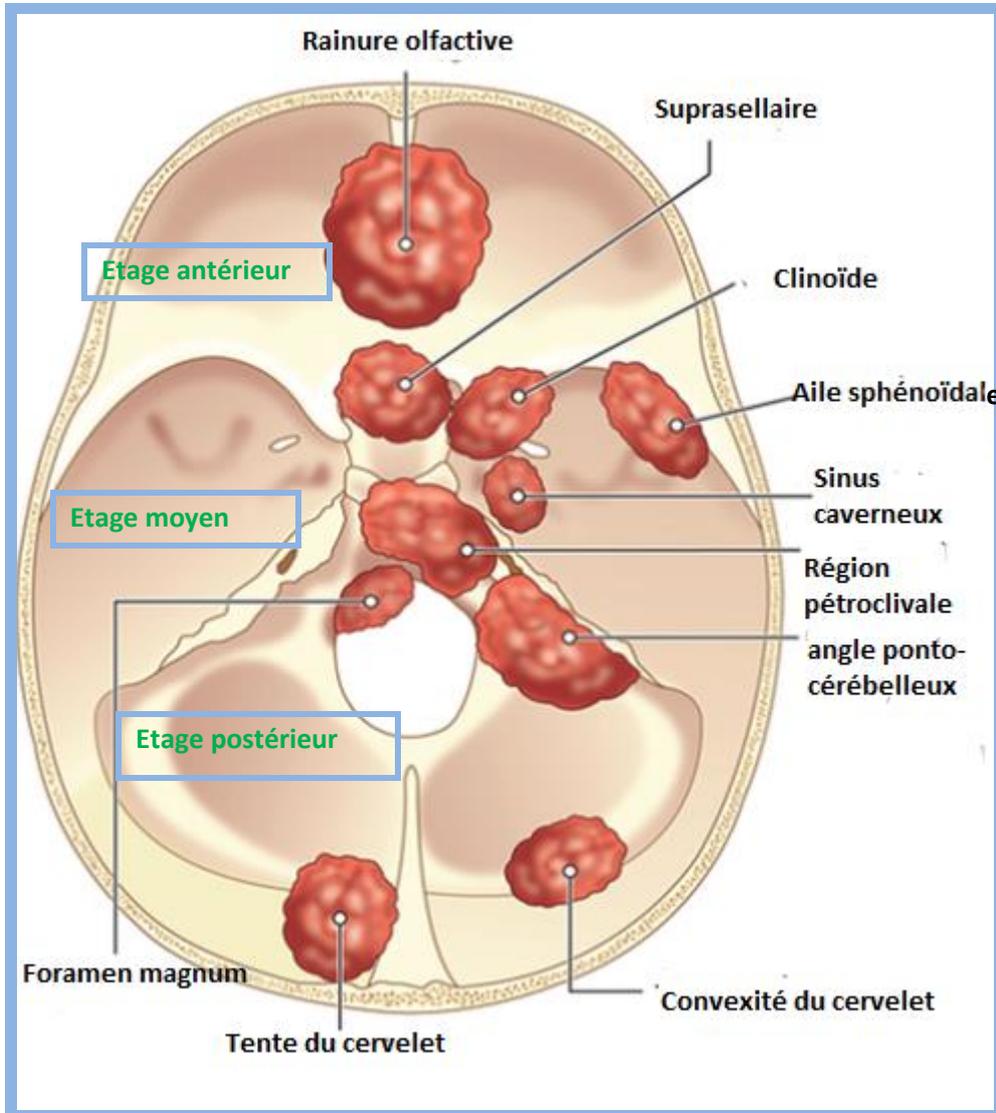
Etage moyen de la base du crâne (21)

Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire (22)

Loge hypophysaire (23)

Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne (31)  
Convexité du cervelet envahissant ou non un sinus veineux dural (32)  
Clivus (33)  
Foramen jugulaire (34)  
Foramen magnum (35)  
Région pétroclivale (36)  
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (41)  
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural (51)  
Faux du cerveau (61)  
Tente du cervelet (62)  
Incisure de la tente (63)

**Annexe XI : Schémas des principales localisations des méningiomes**



**Figure 4 : Principales localisations des méningiomes de la base du crâne**

Copyright LSU Health Sciences Center

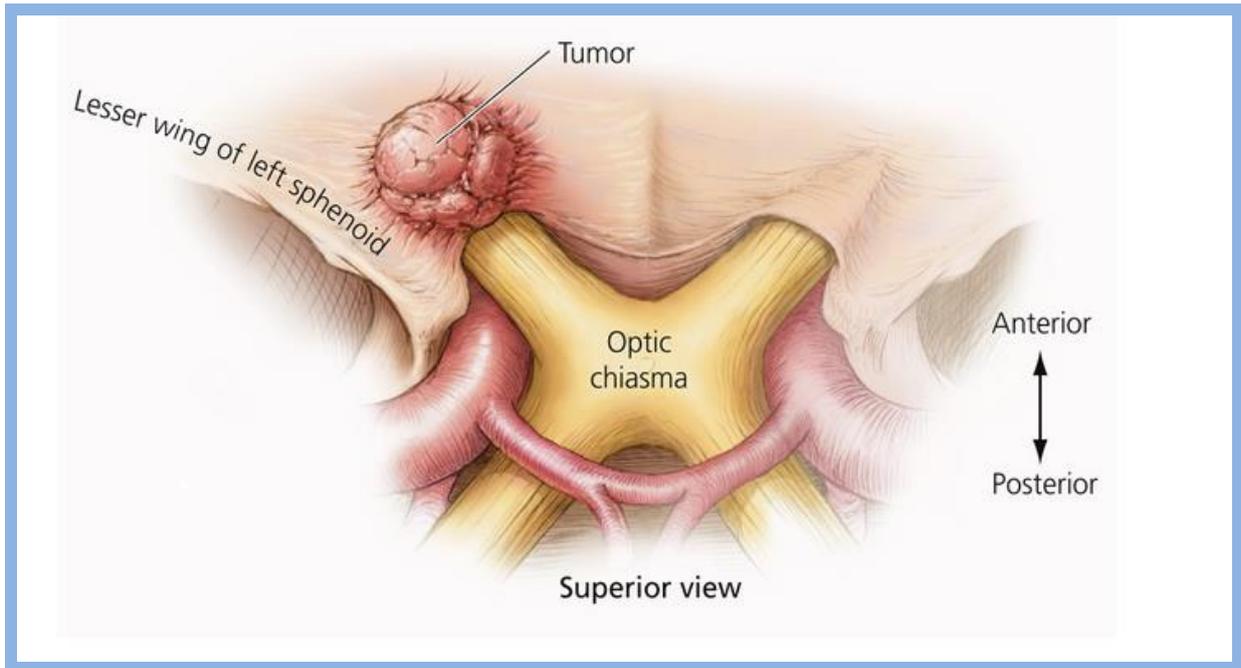


Figure 5 : Méningiome sphénoïdal avec atteinte du nerf optique

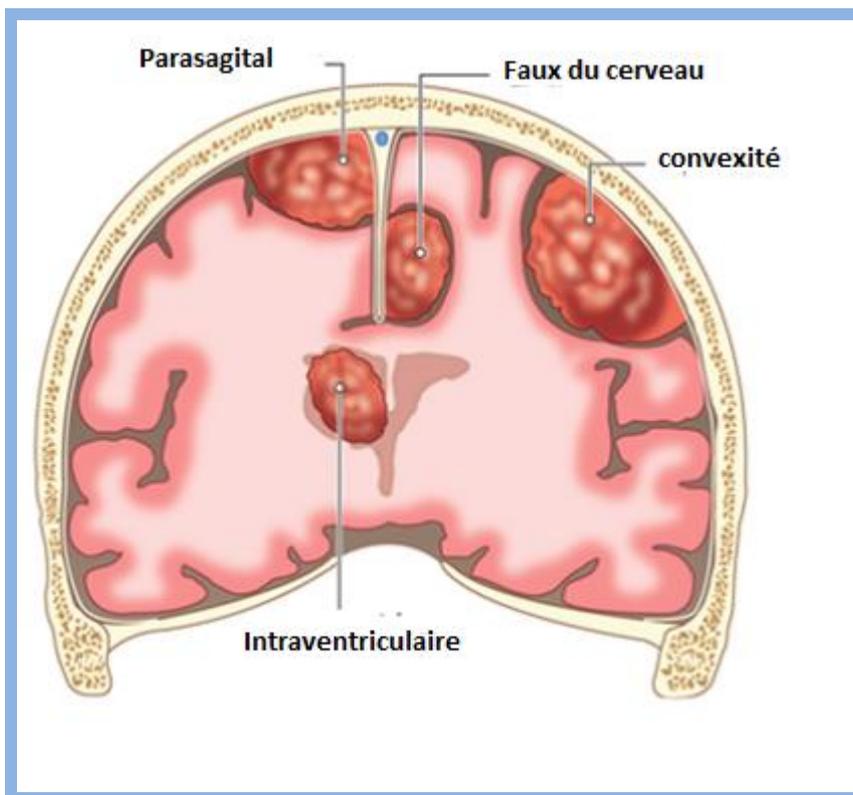


Figure 6 : Coupe coronale : principales localisations des méningiomes

Copyright LSU Health Sciences Center

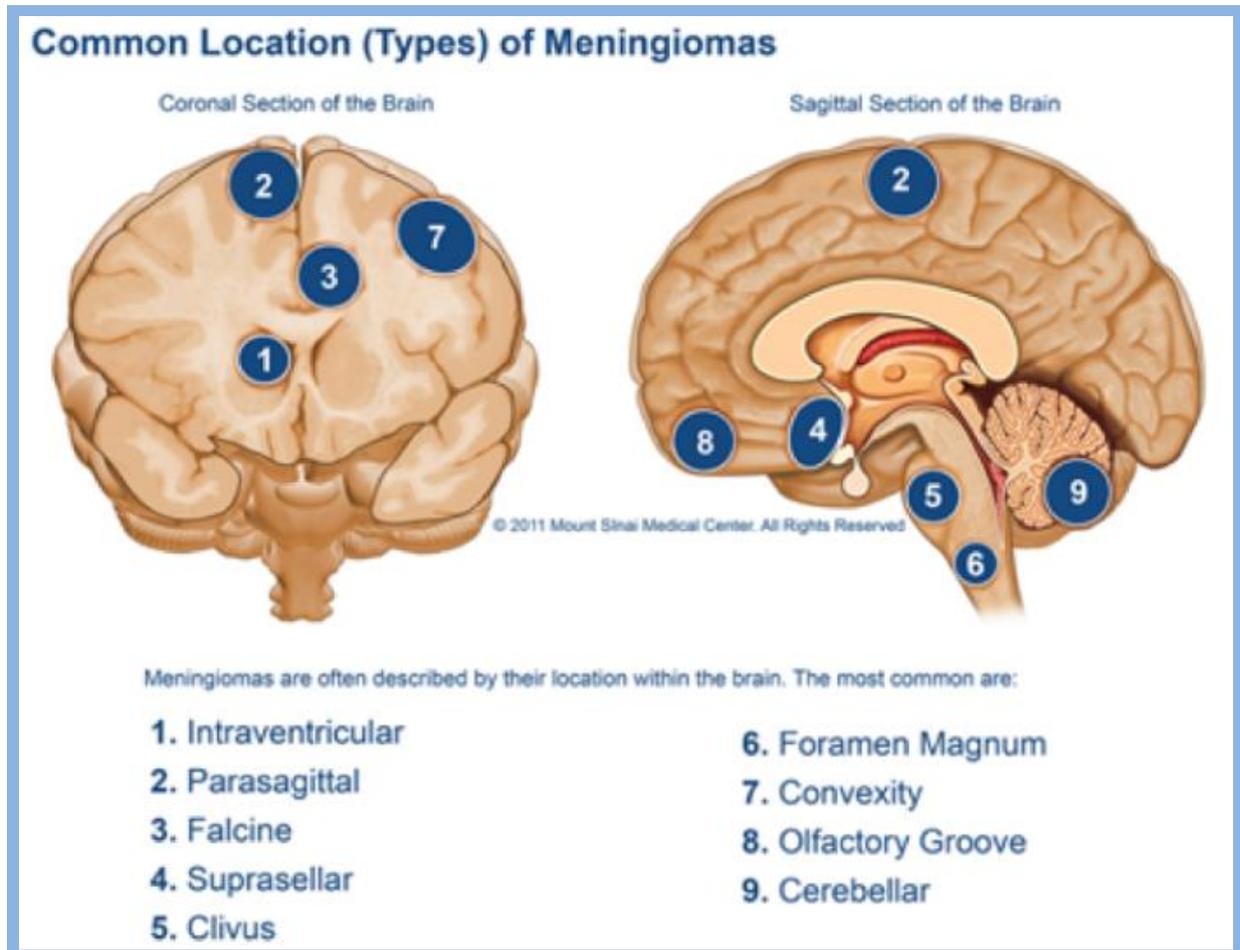


Figure 7 : Coupe coronale et sagittale : principales localisations des méningiomes

## Annexe XII : Description de la cohorte « prévalente » en 2006

	Total	Exposées	Très faiblement exposées	p
<b>N (%)</b>	123 997	84 113 (67,8%)	39 884 (32,2%)	
<b>Age (années) à l'instauration</b>				
âge moyen (ET)	32,1 (11,5)	32,7 (11,6)	31,0 (11,2)	<,0001
âge médian [IQR]	30 [23-40]	31 [23-41]	29 [22-38]	
7-24	38 015 (30,7%)	24 390 (29%)	13 625 (34,2%)	
25-34	39 287 (31,7%)	26 305 (31,3%)	12 982 (32,5%)	
35-44	27 075 (21,8%)	19 039 (22,6%)	8 036 (20,1%)	
45-54	13 899 (11,2%)	10 268 (12,2%)	3 631 (9,1%)	
55 et +	5721 (4,6%)	4 111 (4,9%)	1 610 (4,0%)	<,0001
<b>Région de résidence</b>				
Auvergne-Rhône-Alpes	9 155 (7,4%)	6 231 (7,4%)	2 924 (7,3%)	
Bourgogne-Franche-Comté	3 739 (3%)	2 370 (2,8%)	1 369 (3,4%)	
Bretagne	3 650 (2,9%)	2 683 (3,2%)	967 (2,4%)	
Centre-Val de Loire	4 267 (3,4%)	2 993 (3,6%)	1 274 (3,2%)	
Corse	381 (0,3%)	244 (0,3%)	137 (0,3%)	
DOM	1 651 (1,3%)	938 (1,1%)	713 (1,8%)	
Grand-Est	8 711 (7,0%)	6 110 (7,3%)	2 601 (6,5%)	
Hauts-de-France	7 082 (5,7%)	4 898 (5,8%)	2 184 (5,5%)	
Île-de-France	37 589 (30,3%)	26 091 (31%)	11 498 (28,8%)	
Normandie	4 471 (3,6%)	3 202 (3,8%)	1 269 (3,2%)	
Nouvelle-Aquitaine	10 015 (8,1%)	6 483 (7,7%)	3 532 (8,9%)	
Occitanie	12 013 (9,7%)	7 874 (9,4%)	4 139 (10,4%)	
Pays-de-la-Loire	10 228 (8,2%)	6 797 (8,1%)	3 431 (8,6%)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	4 633 (3,7%)	3 446 (4,1%)	1 187 (3%)	
Valeurs manquantes	6 412 (5,2%)	3 753 (4,5%)	2 659 (6,7%)	<,0001
<b>Affiliée CMUc a</b>				
Oui	7 337 (5,9%)	4 520 (5,4%)	2 817 (7,1%)	
Non	116 654 (94,1%)	79 591 (94,6%)	37 063 (92,9%)	
Valeurs manquantes	6 (0,0%)	2 (0,0%)	4 (0,0%)	<,0001
<b>Spécialité du 1er Prescripteur en 2006</b>				
Gynécologue	68 305 (55,1%)	45 642 (54,3%)	22 663 (56,8%)	
Dermatologue	9 611 (7,8%)	5 210 (6,2%)	4 401 (11%)	
Endocrinologue	11 421 (9,2%)	8 817 (10,5%)	2 604 (6,5%)	
Généraliste	29 447 (23,7%)	20 738 (24,7%)	8 709 (21,8%)	
Autres	5 213 (4,2%)	3 706 (4,4%)	1 507 (3,8%)	<,0001
<b>Estrogène associé</b>				
oui	59 410 (47,9%)	46 701 (55,5%)	12 709 (31,9%)	
non	64 587 (52,1%)	37 412 (44,5%)	27 175 (68,1%)	<,0001

**Annexe XIII : Liste par pays des indications autorisées et de la commercialisation de l'acétate de cyprotérone à dose élevée (10 mg, 50 mg et 100 mg) en Europe**

Product	Country	Registered Trade Name	Currently Marketed	Registered Indications
<b>Androcur 10 mg</b>				
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Austria	Andro-Diane	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea.</li> </ul> <p>In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</p>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Belgium	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea.</li> </ul> <p>In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</p>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Cyprus	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea.</li> </ul> <p>In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</p>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Germany	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distinct androgenic manifestations in women requiring hormone treatment: severe forms of acne, if associated with inflammation and nodules (acne papulopustulosa, acne nodulocystica) or there is a risk of scarring, moderate to severe forms of hirsutism, moderate to severe forms of androgenetic alopecia. If CPA at lower doses than part of a low-dose cyproterone acetate-estrogen combination 2 mg / 0.030 mg or 2 mg / 0.035 mg (combined oral contraceptive, pill) has not been shown to be medically effective or if another antiandrogenic therapy is used was not effective. When treating acne, hormone treatment should be balanced against systemic antibiotic treatment.</li> </ul>

Etude Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Greece	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea. In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Luxembourg	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea. In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Netherlands	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic hirsutism in women when other therapies have failed. Treatment of severe forms of acne in women if a treatment with low doses of cyproterone acetate has not lead to improvement.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR GYN) 10 mg Tablet	Portugal	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderately severe signs of androgenization in the woman, e.g. moderately severe hirsutism; moderately severe androgenetic alopecia; severe and moderately severe forms of acne and seborrhea. In moderately severe forms of acne and seborrhea supplementary administration of Androcur tablets is indicated in cases where the clinical picture is refractory to other treatments and no satisfactory results have been achieved with Diane-35 alone.</li> </ul>

Androcur 50 mg				
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Austria	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea, as second line therapy if low dosed cyproterone acetate (e.g. Diane 35) has no benefit.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate, including the reduction of hot flushes under therapy with Gn-RH agonists or after orchiectomy</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Belgium	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Bulgaria	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Croatia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Cyprus	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Czech Republic	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Estonia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe symptoms of androgenization for women in fertile age.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>

Etude Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Finland	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	France	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major hirsutism in women, of non-tumoral origin (idiopathic, Polycystic ovary syndrome), when it has a serious impact on psycho-emotional and social life</li> <li>• Palliative anti-androgenic treatment of prostate cancer</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	France	Cyproterone Biogaran	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major hirsutism in women, of non-tumoral origin (idiopathic, Polycystic ovary syndrome), when it has a serious impact on psycho-emotional and social life</li> <li>• Palliative anti-androgenic treatment of prostate cancer</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Germany	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Greece	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in adult men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Italy	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Latvia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Lithuania	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>

Etude Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Luxembourg	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Malta	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control of libido in severe hypersexuality and/or sexual deviation in the adult male.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Netherlands	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Palliative treatment of metastasized or locally progressed inoperable carcinoma of the prostate, when treatment with GnRH-analogues or surgical intervention has proven to be ineffective, is contra-indicated or when oral therapy is preferable. Initially to reduce "flare", caused by initial increased levels of serum testosterone at the onset of GnRH-agonist treatment. For the treatment of "hot flushes" occurring during treatment with GnRH-agonists or after orchidectomy.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Norway	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Poland	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Romania	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Romania	Androcur	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>

Etude Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Slovakia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Slovenia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism with severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men.</li> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Spain	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe signs of androgenization, e.g. very severe hirsutism, severe androgenetic alopecia, often attended by severe forms of acne and/or seborrhoea.</li> <li>• Reduction of increased sex drive (hypersexuality).</li> <li>• Treatment of advanced hormone dependent carcinoma of the prostate. Reduction of androgen levels at the beginning of treatment with GnRH agonists. Treatment of hot flushes caused by decreased levels of androgens.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	Sweden	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pronounced hirsutism in women of childbearing age</li> <li>• Reduction of drive in sexual deviations in men and/or hypersexuality in men</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	United Kingdom	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control of libido in severe hypersexuality and/or sexual deviation in the adult male.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 50 mg Tablet	United Kingdom	Cyprostat	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliative treatment of metastesized or locally progressed inoperable carcinoma of the prostate, when treatment with GnRH-analogues or surgical intervention has proven to be ineffective, is contra-indicated or when oral therapy is peferable. Intially to reduce "flare", caused by intitial increased levels of serum testosterone at the onset of GnRH-agonist treatment. For the treatment of "hot flushes" occuring during treatment with GnRH-agonists or after orchidectomy.</li> </ul>

Androcur 100 mg				
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Austria	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palliative antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate, including the reduction of hot flushes during the therapy with Gn-RH agonists or after an orchiectomy.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Czech Republic	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	France	Cyproterone Biogaran	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction of sexual drives in paraphilias in association with a psychotherapeutic management</li> <li>Palliative anti-androgenic treatment of prostate cancer</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	France	Androcur	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction of sexual drives in paraphilias in association with a psychotherapeutic management</li> <li>Palliative anti-androgenic treatment of prostate cancer</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Hungary	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Ireland	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> <li>Reduction of drive in sexual deviations</li> </ul>

Etude Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Italy	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate. N.B: use of ANDROCUR is not indicated in women</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Portugal	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	Slovenia	Androcur	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiandrogen treatment in inoperable carcinoma of the prostate.</li> </ul>
Cyproterone acetate (ANDROCUR THERA) 100 mg Tablet	United Kingdom	Cyprostat	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Management of patients with prostatic cancer (1) to suppress "flare" with initial LHRH analogue therapy, (2) in long-term palliative treatment where LHRH analogues or surgery are contraindicated, not tolerated, or where oral therapy is preferred, and (3) in the treatment of hot flushes in patients under treatment with LHRH analogues or who have had orchidectomy.</li> </ul>

**Annexe XIV : Relevé de décision du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Méningiome et acétate de cyprotérone » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**

**Relevé d'avis du 01/10/2018**

- Le groupe s'est prononcé 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.
- La prescription (indication et posologie) devra être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes devra 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 risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à posologie de 50 mg/j sur un cycle).
- 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
- Une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée en début de traitement pour tous les patients. En cas de poursuite de traitement, celle-ci sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- Il est recommandé 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 devra 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 (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien. Cette information sera relayée et précisée via des recommandations à établir avec la Société Française de Neurochirurgie.