

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

Etude de cohorte à partir des données du SNDS

Synthèse longue

Mars 2019

Alain Weill et Joël Coste (*Département des études en santé publique - Caisse nationale de l'assurance maladie*)

avec l'expertise durant le projet de Sébastien Froelich (*Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière APHP*), Moujahed Labidi (*Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière APHP*), Sylvie Fontanel (*ARS Grand-Est*) et Emilie Sbidian (dermatologue, Hôpital Henri Mondor et *Département études en santé publique – CNAM*)



Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, 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 personnel d'intérêt avec une entreprise du médicament commercialisant de l'acétate de cyprotérone.

Synthèse

Contexte

L'acétate de cyprotérone¹ est un progestatif de synthèse qui possède une puissante action anti-gonadotrope et anti-androgène. Depuis 2007, plusieurs séries de cas de méningiomes ont été rapportées dans la littérature scientifique lors d'exposition 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 et surtout d'estimations du risque encouru. Il existe toutefois une plausibilité biologique avec la présence connue de récepteurs hormonaux sur les méningiomes.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice du produit ont été modifiés en France en 2011, pour notamment préciser 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 est rapportée par la Haute Autorité de santé dans des indications comme la contraception, le traitement de l'acné, des dysfonctionnements ovariens, l'hyperpilosité, l'hyperandrogénie et l'alopecie androgénique.

Le méningiome représente en population générale 37 % des tumeurs cérébrales primaires et constitue le type de tumeur cérébrale le plus courant à partir de 35 ans. Le genre féminin, l'âge, l'exposition aux radiations ionisantes et les hormones sexuelles endogènes sont les facteurs de risque classiquement identifiés du méningiome.

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)

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

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 attribuable à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone.

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** (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, soit 3 grammes, lors des 6 premiers mois) **et chez celles ayant été très faiblement exposées** (une ou deux boîtes lors des six premiers mois). L'étude principale (cohorte « 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 (cohorte « prévalente ») 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 la prise en charge en hospitalisation d'un méningiome cérébral par une neurochirurgie d'exérèse, de décompression ou une radiothérapie. Les comparaisons ont été faites à partir de modèles de Cox à risques proportionnels comparant l'incidence 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). Un ajustement sur les covariables à l'inclusion (âge, spécialité du prescripteur initial, contexte d'indication, œstrogène associé), a été réalisé en ne conservant que celles significatives. 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^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014 a concerné 279 678 femmes. Après exclusion de 1 760 patientes de moins de 7 ans ou de plus de 70 ans, de 24 057 patientes en affection de longue durée (ALD), de 76 patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau au moment de la première prise et de 22 patientes

décédées avant le début du suivi à 6 mois, **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 – moins de 14% – était faible même si cette caractérisation 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% vs. 8,2%), un peu plus jeunes - moins de 25 ans 42,0% vs. 37,7%, plus souvent suivies par un endocrinologue (13,1% vs. 6,4%) et moins souvent par un dermatologue (9,3% vs. 14,3%). En revanche, dans les deux groupes l'instauration des traitements relevait principalement de gynécologues (55,9% vs. 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 était de 0,2 (IC 95% 0,0-1,2) pour les moins de 25 ans ; 10,4 (4,8-2,5) pour les 45 à 54 ans et 42,3 (15,9-112,3) 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 l'indication médicale et la spécialité du prescripteur, n'étaient pas associés au risque de méningiome. En revanche une prescription simultanée d'estrogène 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 de façon invasive (neurochirurgie à plus 98%) 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 de 12 grammes d'exposition cumulée d'acétate de cyprotérone (soit par exemple au maximum 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 (soit par exemple 5 ans de traitement à 50 mg/jour 20 jours par mois).

Après arrêt de l'exposition à l'acétate de cyprotérone d'au moins une année, le risque de méningiome baissait fortement mais restait légèrement supérieur au risque de base sans exposition avec un HR ajusté sur âge et œstrogènes de 1,8 [1,0-3,2].

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 pris en charge en hospitalisation pour une thérapeutique invasive (neurochirurgie, radiothérapie). Dans cette cohorte le taux d'incidence (risque absolu) atteignait 133 pour 100 000 femmes-années. Il existait comme pour la « cohorte incidente » une forte relation dose-effet. Ainsi pour une dose de 12 à 36 grammes d'acétate de cyprotérone depuis 2006 le taux d'incidence était de 97 pour 100 000, de 36 à 60 grammes 206 pour 100 000 et au-delà de 60 grammes d'acétate de cyprotérone le taux d'incidence atteignait 387 pour 100 000 (soit environ 4 pour 1000 femmes-années). Cela correspondait pour cette exposition à un HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes de plus de 30. C'est dans ce dernier groupe que figuraient 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 car nous ne disposons pas dans le SNDS des informations antérieures à 2006.

Tout comme dans la cohorte « incidente », en cas d'exposition arrêtée depuis au moins une année, le risque baissait fortement correspondant à un HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes de 1,8 [1,0-3,0].

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 » - analyse principale) exposées à l'AC et hospitalisées pour un méningiome, 96,0% ont fait l'objet d'une intervention neurochirurgicale d'exérèse de tumeur et 4,0 % ont été traitées par

radiothérapie. L'âge moyen lors du traitement était de 48,1 ans (vs. 52 ans pour les femmes « très faiblement exposées »).

Il existait aussi 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 chez les femmes exposées à l'AC concernaient 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 ou la tente du cerveau étaient moins souvent associées à une exposition prolongée à l'AC.

Pour ces 516 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone qui avaient eu une intervention neurochirurgicale d'exérèse 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 1 an et 2 ans après la sortie hospitalière pour près de 28% des patientes. Les taux de décès toutes causes confondues à 30 jours du séjour initial et à 1 an étaient respectivement de 1,2% et 1,6%.

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% qui ont eu plus de 4 délivrances dans l'année, soit au moins 4 grammes d'acétate de cyprotérone en une année.

Estimation du nombre de cas de méningiomes attribuable 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

peut estimer à 500 au minimum sur la décennie 2006-2015 le nombre de cas de méningiomes opérés ou traité par radiothérapie attribuables à l'exposition prolongée à l'AC à forte dose. Cette estimation exclut les méningiomes suivis et surveillés médicalement sans geste invasif.

Conclusions

Cette étude confirme et précise l'ampleur du risque de méningiome : augmenté de l'ordre de 7 fois pour des expositions à de fortes doses d'acétate de cyprotérone ne dépassant pas 8 années. Il existait d'une part un effet-dose marqué et d'autre part une nette réduction du risque après arrêt du traitement pendant une année, deux arguments en faveur d'une relation causale, par ailleurs biologiquement plausible. Les femmes déjà exposées en 2006 et qui ont poursuivi le traitement avec plus de 60 grammes d'acétate de cyprotérone à partir de 2006 avaient un risque absolu de méningiome de l'ordre de 4 pour 1000 personnes-années ce qui correspondait à un risque multiplié par 30. C'est dans cette population que se trouvaient la plupart des femmes exposées depuis 10 à 30 années. Nous avons estimé à plus de 500 en une décennie le nombre de femmes avec un méningiome traité par neurochirurgie ou plus rarement par radiothérapie et attribuables à l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone.

Cette étude fournit également des informations précises sur la localisation des méningiomes (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 poursuivaient l'usage de l'acétate de cyprotérone après exérèse chirurgicale d'un méningiome et ce malgré la contre-indication absolue depuis 2011.

Enfin le nombre de femmes traitées par acétate de cyprotérone entre 2006 et 2014 -plus de 400 000- confirme, avec l'absence dans 85% des cas d'explorations biologiques compatibles avec un hirsutisme, une très large utilisation hors AMM.

Les mesures annoncées par l'ANSM à l'issue 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 devraient permettre, d'une part de limiter fortement les usages hors AMM d'acétate

de cyprotérone à forte dose chez la femme, et d'autre part de dépister par IRM l'existence éventuelle de méningiome avant traitement ou sa survenue à un stade où l'arrêt du traitement progestatif permet d'éviter l'apparition de troubles neurologiques.

La poursuite d'études à partir du SNDS est nécessaire pour mesurer l'impact des actions réalisées, mais également le risque avec d'autres progestatifs susceptibles d'être utilisés en relais de l'acétate de cyprotérone.