



# Progestatifs et Méningiome

---

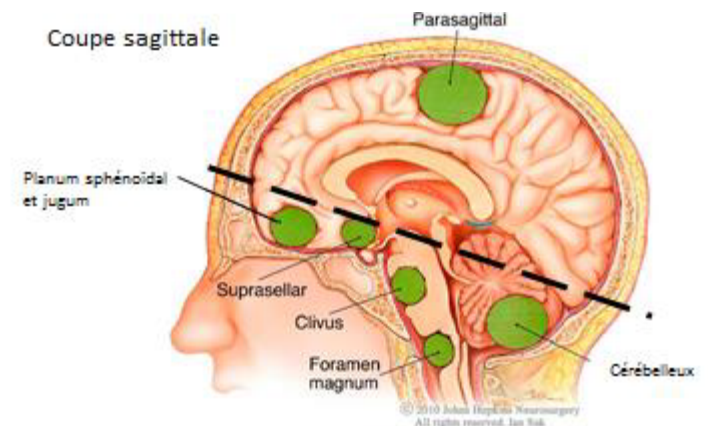
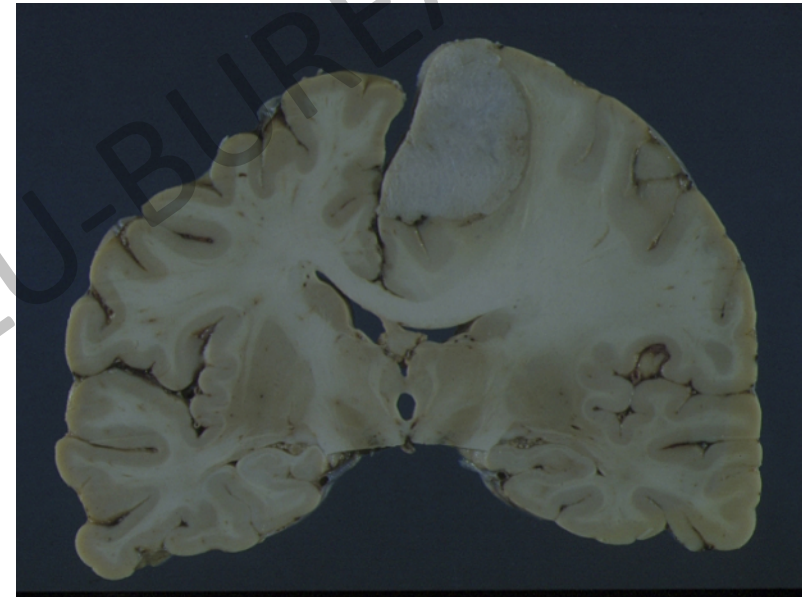
Pr Geneviève PLU-BUREAU

Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, Paris  
Université Paris Descartes, Université de Paris  
Inserm Equipe EPOPE

# Méningiome



- La plus fréquente des tumeurs non gliales du SNC (30%)
- Tumeur bénigne
- Incidence annuelle : 8/100 000
- Pic incidence : 50-60 ans
- *< 20 ans : 1,4/ 1 Million de PA ...*
- > 85 ans : 49/100 000
- Classification OMS
  - grade I bénin > 90 %
  - grade II intermédiaire 5-7%
  - grade III anaplasique 1-3%
- Cas sporadiques / neurofibromatose
- FR = Irradiation cérébrale et ... hormones

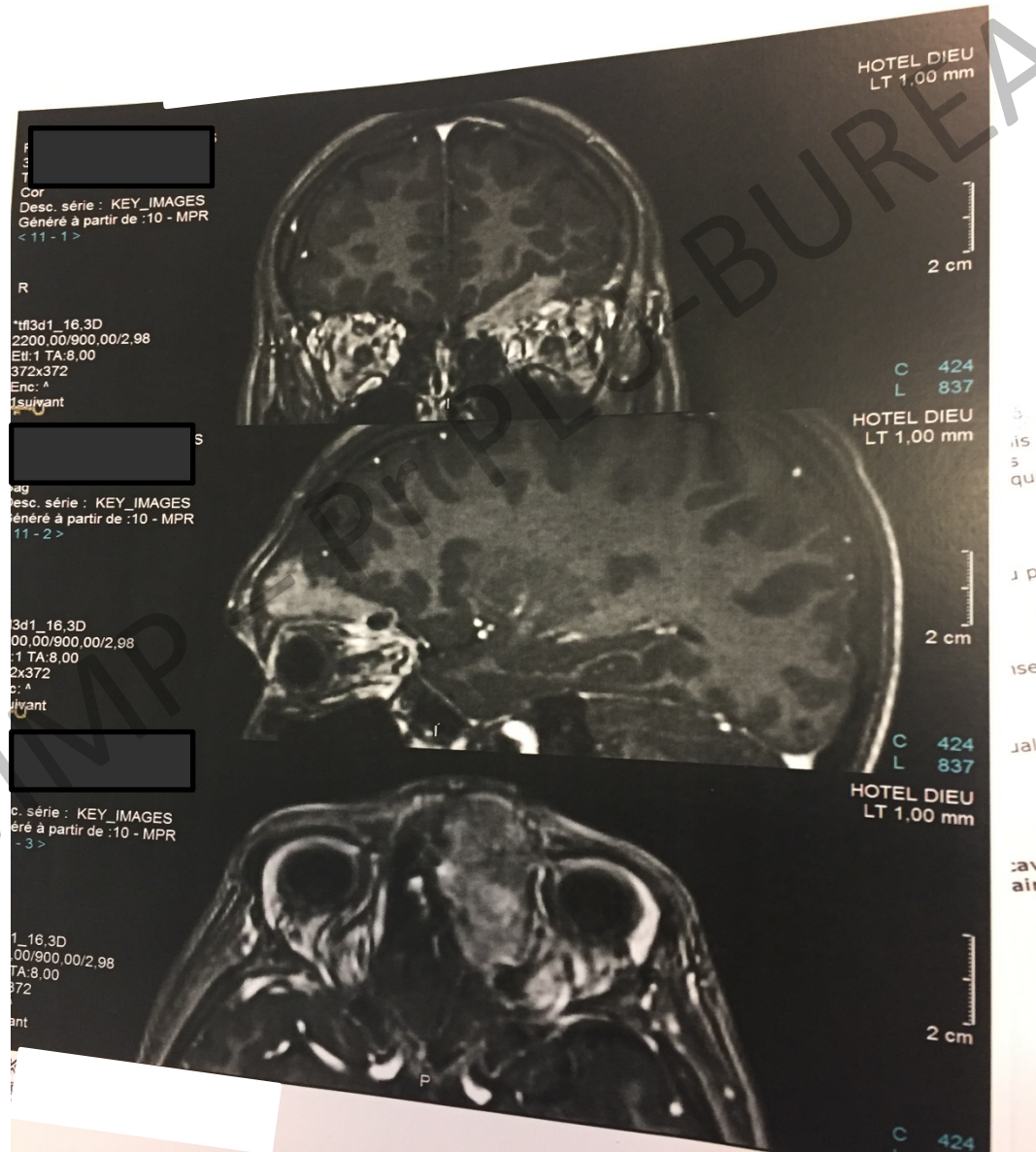


# Méningiome : physiopathologie



- Sex ratio femmes/hommes =2
- Prépondérance des méningiomes grade I → femmes (mais existence de méningiome II)
- Accélération de croissance pendant grossesse
- Récepteurs progestérone +++
  - Taux élevé dans la majorité des méningiomes de grade I
  - Taux inversement corrélé au grade
- Profil moléculaire particulier (Peyre et al 2017)
- Taux faible inconstant de RE et RA
- Travaux in vitro-animal
  - Progestérone stimule la croissance
  - Mifépristone inhibe la croissance

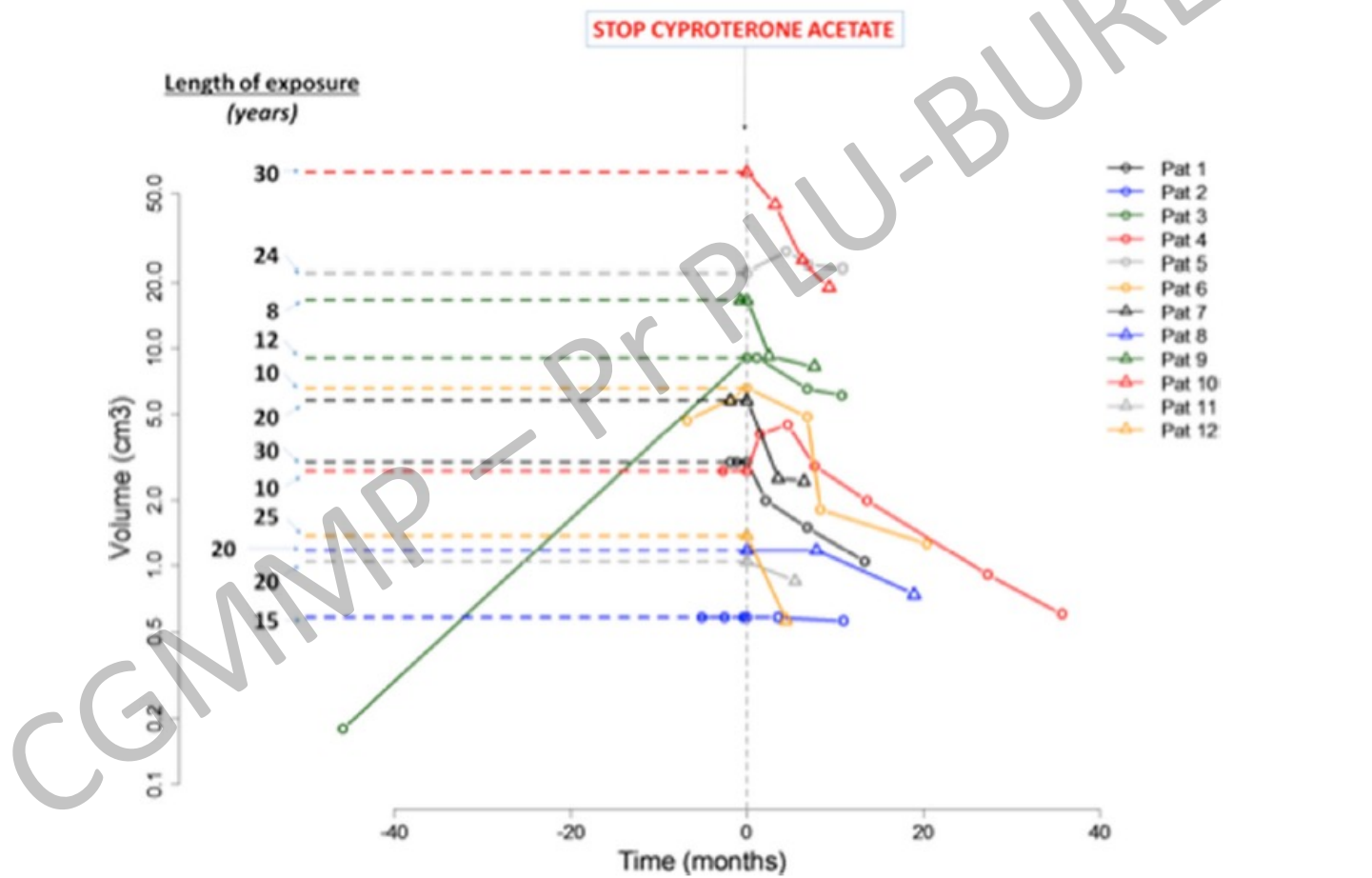
# IRM Cérébrale



# Cas rapportés – régression



12 femmes utilisatrices de CPA (série françaises)



# Etudes moléculaires



**Table 1. Comparison of progestin-associated meningiomas with tumors from the control population [13]**

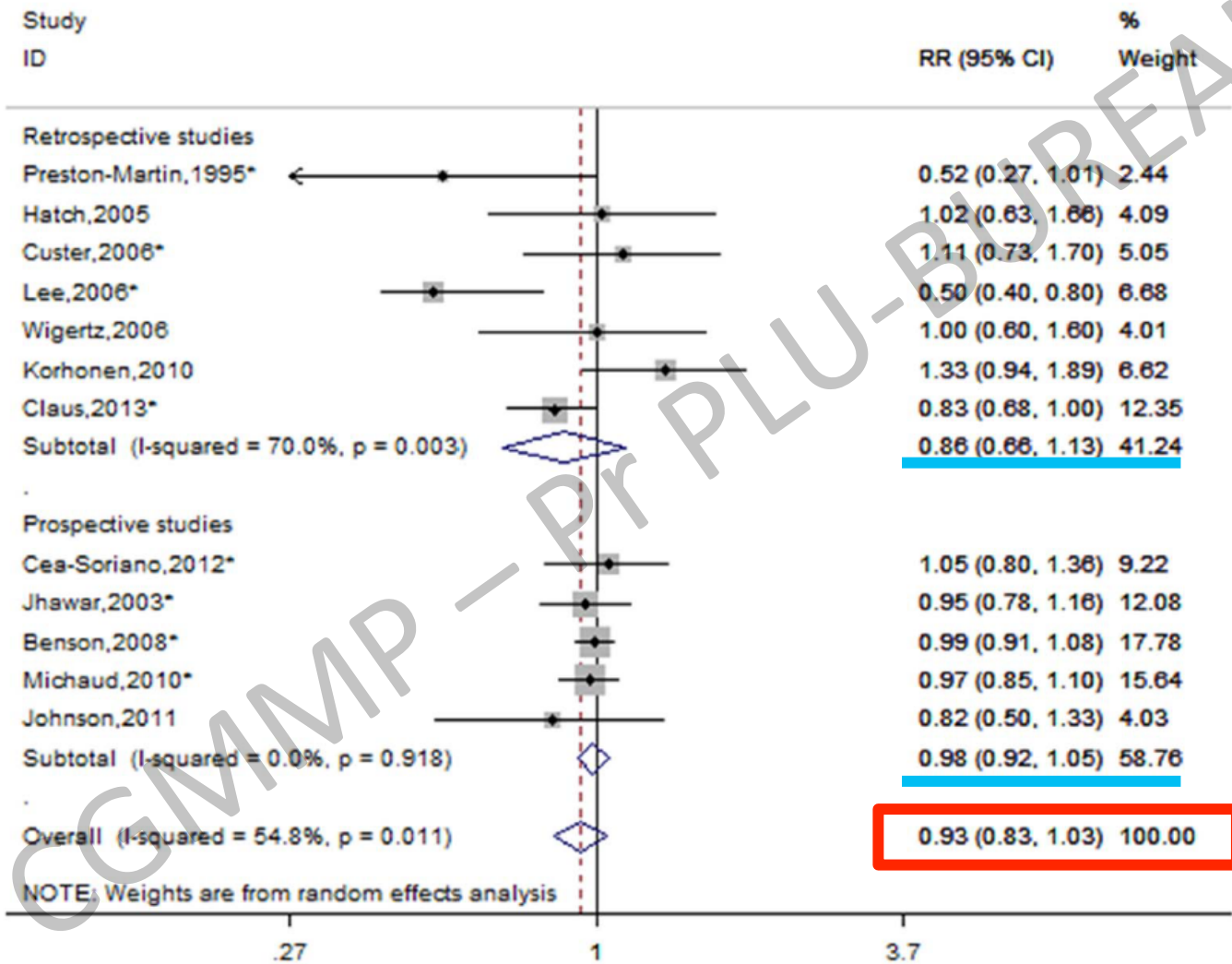
	Progestin driven meningiomas	General population of meningiomas
Sex (W/M)	40/0	530/0
Mean age at diagnosis, years (range)	48 (22–72)	58 (20–88)
Multiple meningiomas	19 (47.5%)	25 (5%)
Location		
Skull base	46 (64%)	240 (45%)
Anterior skull base	38 (53%)	113 (21%)
Middle skull base	8 (11%)	127 (24%)
Convexity/Parasagittal/Falx	24 (33%)	187 (35%)
Posterior fossa	2 (3%)	40 (7.5%)
Other	0	63
Histological grade		
I	31 (77.5%)	406 (76.6%)
II	9 (22.5%)	124 (23.4%)

**Table 2. Clinical characteristics of progestin-associated meningiomas**

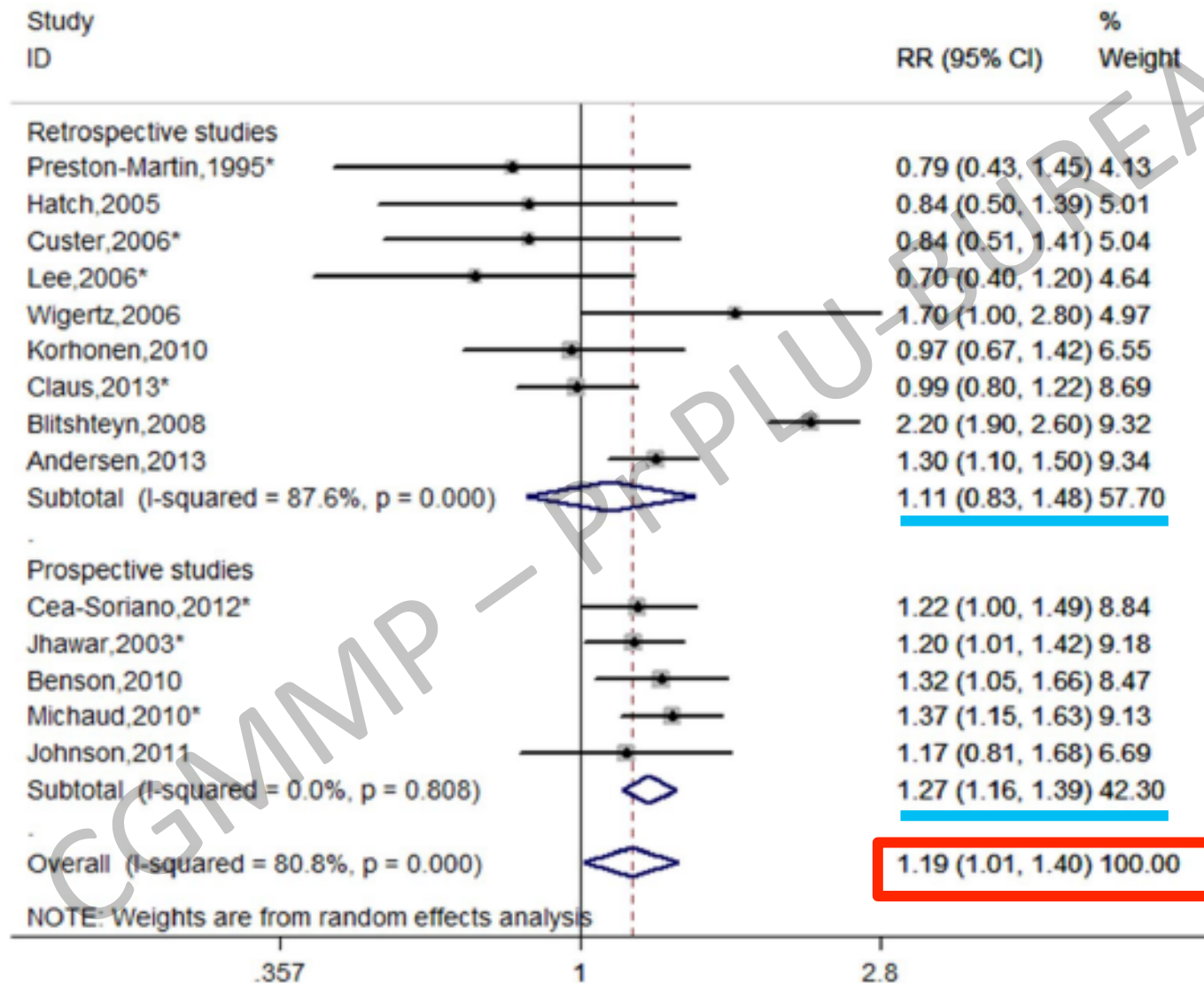
	PIK3CA mutant meningiomas	PIK3CA wild-type meningiomas
Total number of operated tumors	14	26
Mean age at diagnosis, years (range)	47 (22–59)	48 (30–72)
Hormone therapy		
Cyproterone acetate	13	25
Megestrol acetate	1	0
Chlormadinone acetate	0	1

# Contraception hormonale et méningiome

## Méta-analyse



# THM et méningiome : Méta-analyse





# Acétate de cyprotérone et méningiome



## Généralistes anglais

Utilisation de CO	Cas	Témoins	OR (IC à 95%)
Non utilisatrices	545	7295	1
Utilisatrices	4	52	1.03 (0.36-2.95)
En cours	2	17	<b>1.51</b> (0.33- 6.86)

Cea-Soriano 2012

# Acétate de cyprotérone et méningiome

Gil et al Br J Clin Pharm 2011



→ 456 cas validés de méningiomes chez 2 137 191 personnes

Incidence: 6.6 (6.0-7.3) / 100 000 personne-année

incidence ajustée: **4,1(3,7-4,5) / 100 000 personne-année**

Incidence chez femmes deux fois plus élevée que chez les hommes

Case number	Age (years)	Gender	First CPA prescription registered (Date)	Last CPA prescription registered before diagnosis (Date)	Meningioma diagnosis date	Time from first prescription to diagnosis (years)	Indication	Localization of tumour
1	83	M	23/09/2003	17/03/2005	09/01/2006	2.3 years	Prostate cancer	Cavernous sinus
2	71	M	24/07/2002	18/01/2005	08/03/2005	2.6 years	Prostate cancer	Olfactory groove
3	66	F	03/03/2003	13/05/2005	26/09/2005	2.6 years	Not specified	Olfactory groove
4*	43	F	09/09/2004	11/07/2006	18/01/2007	2.3 years	Androgenic alopecia	Left cerebral hemisphere

→ Hautes doses de CPA : ratio **11.4** (4.3 – 30.8)

→ Mais calculé sur 4 cas / 6663 personnes années

# Acétate de cyprotérone et méningiome



## ETUDE CNAM SNIRAM

- Etude 250 000 femmes type exposée non exposé
- Traitement entre 2007-2014
- Méningiome opéré
- Premiers résultats (Présentation congrès SFE 2018)

Classe d'âge	HR (IC 95%)
7-25 ans	0,1 (0,0-1,1)
25-35 ans	1,0 (référence)
35-45 ans	5,2 (2,5-10,8)
45-55 ans	9,2 (4,4-19,4)
55-65 ans	7,7 (2,9-20,6)
65-80 ans	37,5 (14,5-97,3)

# Acétate de cyprotérone et méningiome



## ETUDE CNAM SNIRAM

	Fortes exposition	Faible exposition
Nombre de femmes	139 222	114 555
Dose cumulée	> 3000mg à 6 mois	< 3000 mg à 6 mois
Nombre de cas	<b>73</b>	<b>20</b>
Nombre de PA	289 544	439 949

Risque ajusté sur l'âge :  
6,1 (3,7-10,0)

# Acétate de cyprotérone et méningiome



## ETUDE CNAM SNIRAM

Dose cumulée	Personnes-années	Cas	Incidence/ 100 000PA	RR (IC 95%)
< 3000 mg	439 949	20	4,5	1 (référence)
3000-6000	53 744	2	3,7	1,1 (0,3-4,9)
6000-12000	79 202	6	7,6	2,2 (0,9-5,6)
12000-36000	115 594	30	26,0	6,5 (3,7-11,6)
36000-60000	29 390	16	54,4	11,5 (5,9-22,3)
>60000	11 615	15	129,1	22,0 (11,0-43,9)

12 000 mg = 1 an  
60 000 mg = 5 ans

Weil 2018 (données non publiées ) rapport ANSM  
Présentation SFE Septembre 2018

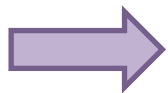
# Acétate de cyprotérone et méningiome

## Recommandations surveillance



- **Surveillance radiologique dans le cadre du traitement :**

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



Accord préalable de soins



- Point d'information
- Lettre aux professionnels de Santé → pour chaque prescription.
- Lettre d'information patiente → personnalisé
- Attestation d'information pour prescription et délivrance du traitement

CGMMP - PR/PLU-BUREAU

# Attestation d'information avant Prescription Indispensable pour délivrance pharmacien

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

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

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

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

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

### Attestation d'information

*Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases*

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

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

Nom du médecin : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Signature et tampon du médecin : \_\_\_\_\_

Nom du patient : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

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



# ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES

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

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

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

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

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

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

### CONDUITE À TENIR

#### VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

- ◆ Si l'IRM révèle la présence d'un méningiome : votre traitement sera définitivement arrêté.

Plusieurs études montrent que les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser dans de nombreux cas à l'arrêt du traitement.

- ◆ Si l'IRM ne révèle rien de particulier :

- vous pourrez choisir de poursuivre votre traitement, après concertation avec votre médecin.
- si vous poursuivez votre traitement, votre médecin vous prescrira une nouvelle IRM au plus tard 5 ans après la première, puis tous les 2 ans.

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

#### VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

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

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

Dans le cadre de votre traitement, votre médecin vous remettra chaque année une attestation d'information qui



## Quels sont les symptômes qui doivent vous alerter ?

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



➔ Pour déclarer tout effet indésirable :  
[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

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

# Etude de Pharmacovigilance

## Juin 2019 ANSM



Etude de pharmacovigilance : 01/01/2014 – 31/10/2018  
298 cas rapportés (hommes et femmes)

### Caractéristique des patients

~ Age moyen $\pm$ écart type (ans)		46.1 $\pm$ 10.8
~ Age moyen $\pm$ écart type (ans) selon le sexe		Femmes : 44.9 $\pm$ 8.8 (22 - 69 ans) Hommes : 77.4 $\pm$ 10.7 (63 - 93 ans)
~ Sexe	Masculin	11
	Féminin	287

# Etude de Pharmacovigilance

## Juin 2019 ANSM

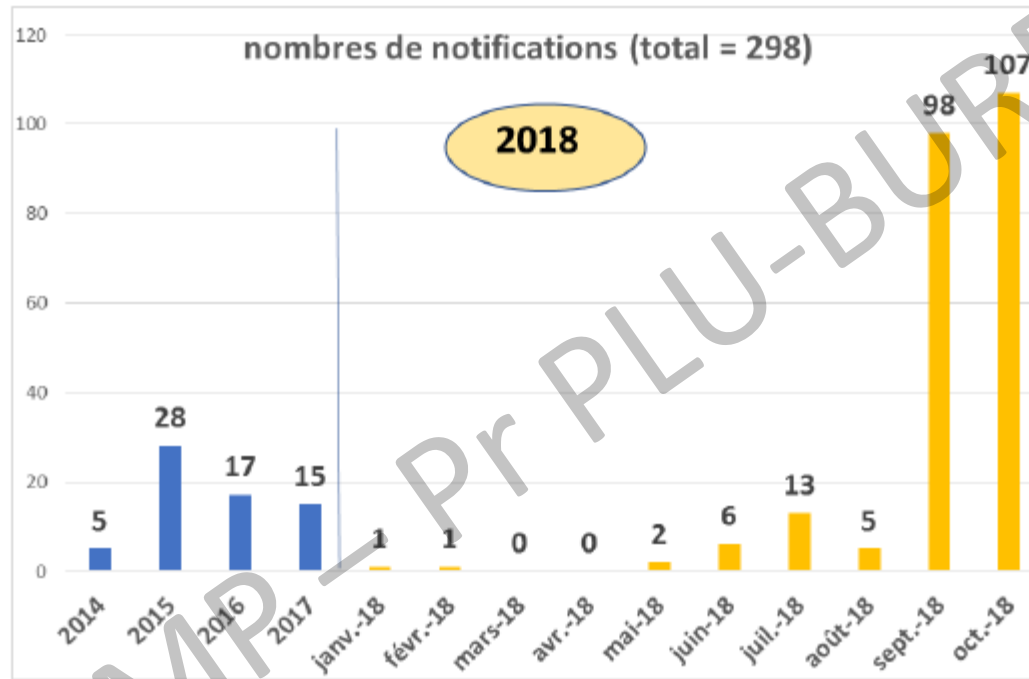


Figure 5 : Nombre de cas saisis entre 2014 et 2018 dans la BNPV par année de notification (zoom mensuel sur 2018)

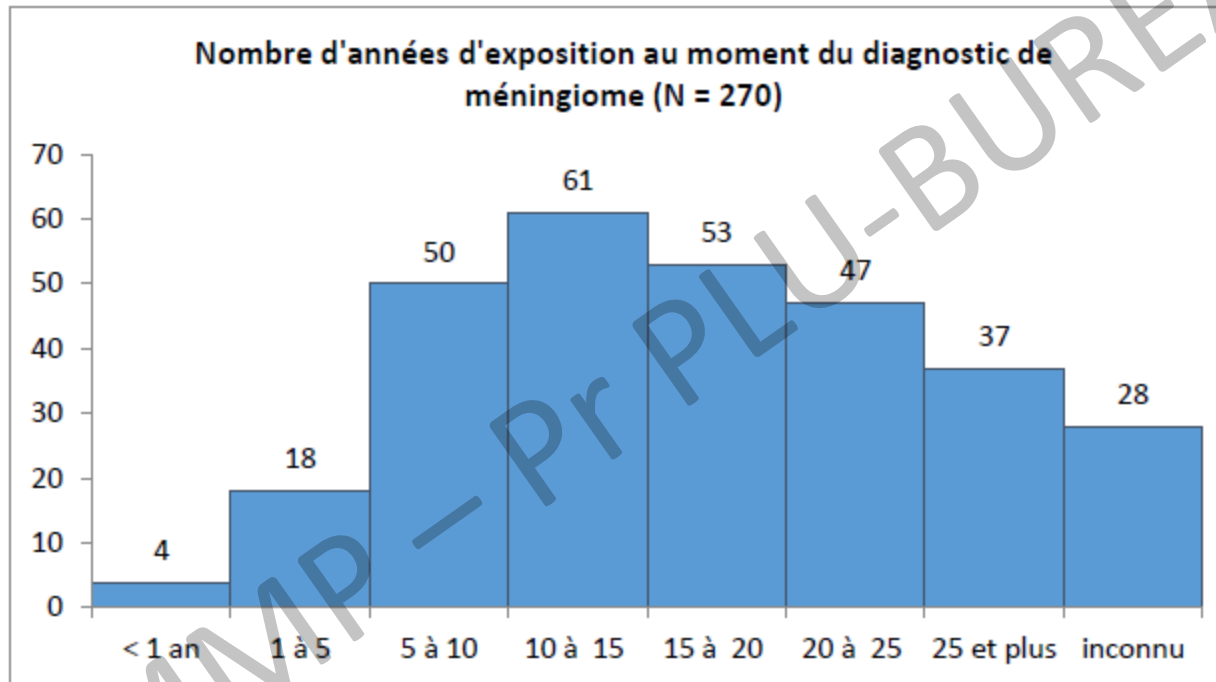


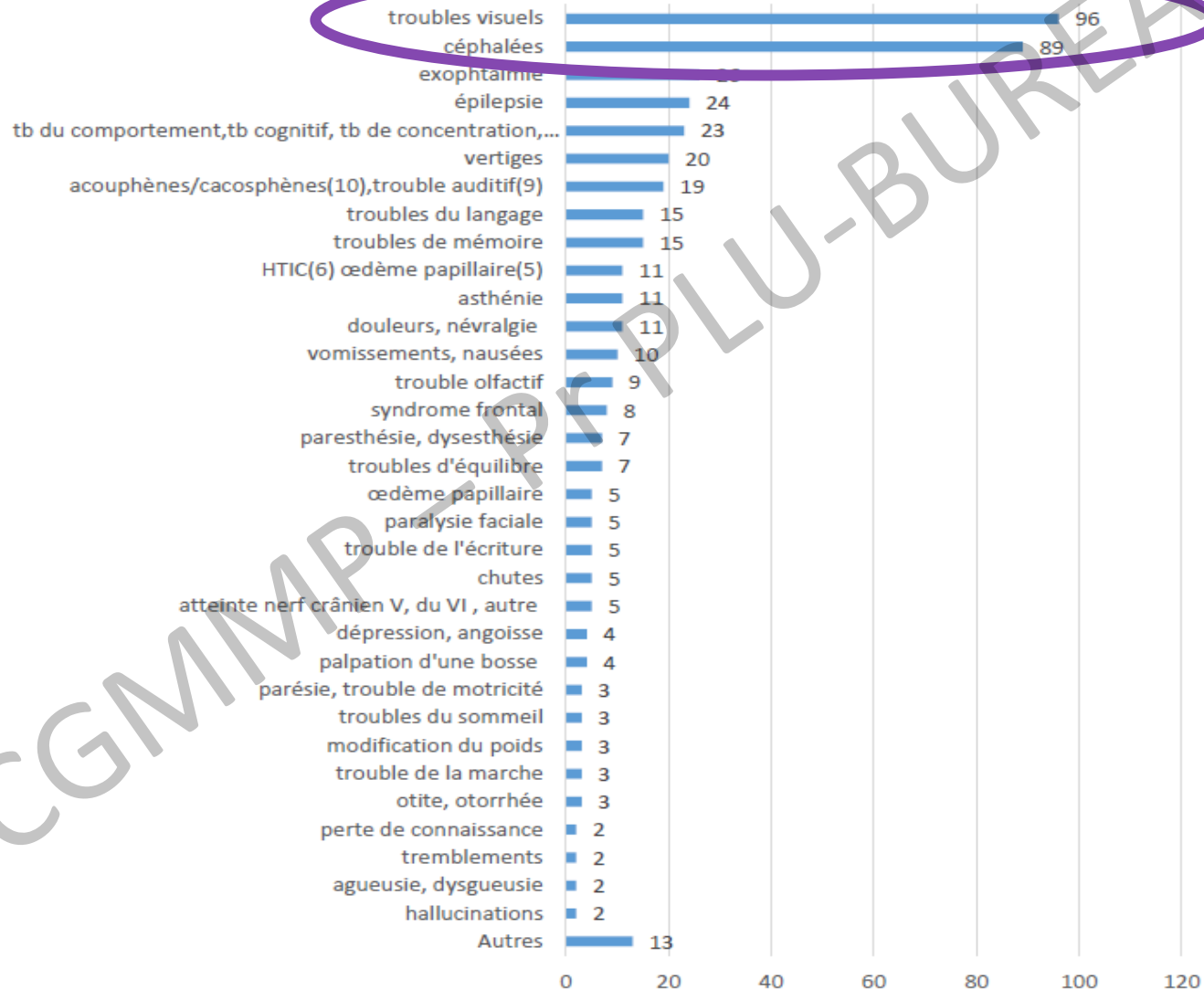
Figure 13 : Nombre de cas selon l'intervalle de durée d'années d'exposition

# Etude de Pharmacovigilance

## Juin 2019 ANSM



Répartition des symptômes observés sur les 235 patients  
(N=470 symptômes)



# Indications acétate de cyprotérone



- **Hirsutismes** féminins majeurs d'origine non tumorale retentissant gravement sur la vie psycho-affective et sociale

OUI ....

Courte durée ?

- **Idiopathique**

- **Syndrome des ovaires polykystiques (échec autre traitement?)**

- Acné sévères , alopecies androgéno-génétiques
- Indication traitement antigonadotrope
  - Des femmes à risque (vasculaire ..... Lupus)
  - Endométriose

CGMMP - Pr PLU-BUREAU



## → Alopécie androgénogénétique

- 80 femmes 12 -79 ans,
- 40 femmes traitées par **200 mg** de **spironolactone**
  - 5 femmes → 100 mg pour intolérance
  - 29 non ménopausées, 13+COP
  - 11 ménopausées
- 40 femmes par 100mg de **CPA**, 10 jours/mois avant la ménopause et **50mg** en continu après la ménopause
  - 18 non ménopausées
  - 22 ménopausées dont 12 +ECE
- Minimum 12 mois , moyenne d'utilisation  $16 \pm 4,6$  mois



# Les alternatives – 2

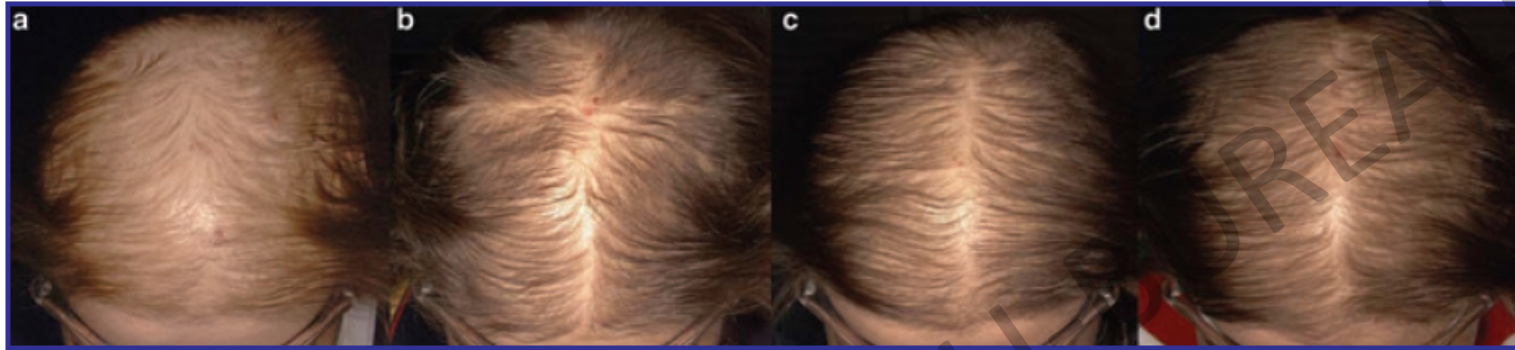


Fig 2. Response to cyproterone acetate over 24 months. (a) Baseline. (b) 6 months. (c) 12 months. (d) 24 months.

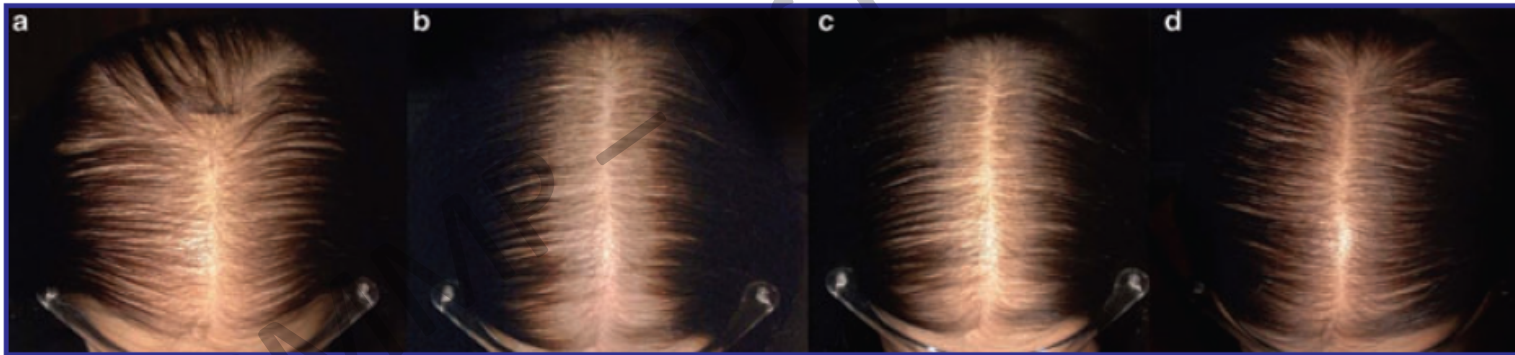


Fig 3. Response to spironolactone over 24 months. (a) Baseline. (b) 6 months. (c) 12 months. (d) 24 months.

➔ Pas de différence entre les deux traitements

➔ 44%: repousse, 44% pas d'aggravation, 12% aggravation

# Autres progestatifs et méningiome



- Lettre ANSM 2019
- Cas rapportés :
  - Augmentation de la fréquence des cas rapportés depuis l'alerte ANSM....
- Acétate de nomégestrol (Lutenyl<sup>®</sup> et ses génériques)
- Acétate de chlormadinone (Luteran<sup>®</sup> et ses génériques)
- Puis .... (tous les autres progestatifs y compris faible dose...)

# Autres progestatifs et méningiome



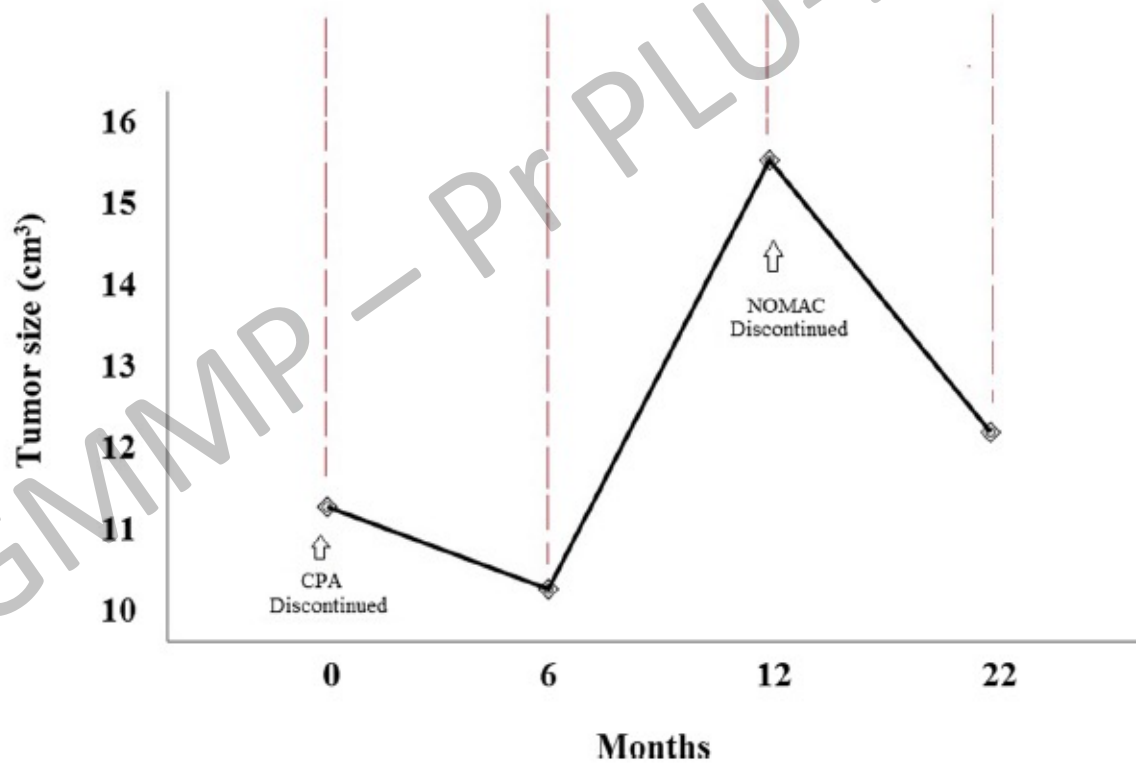
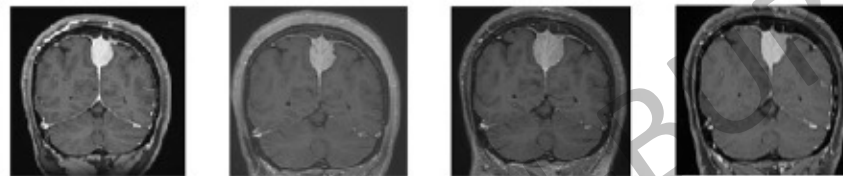
**Table 2** Case reports of meningiomas associated with the use of progesterone agonists

Authors and year	No. of cases	Type of progesterone agonist	Dose (mean)	Length of medication (mean)	Multiple tumors	Treatment	Tumor shrinkage after drug withdrawal
Gazzeri et al., 2007	1	Cyproterone acetate	100 mg/day	7 years	No	Operation	N/A
Froelich et al., 2008	9	Cyproterone acetate	???	???	Yes	Drug withdrawal	Yes
Cebula et al., 2010	1	Cyproterone acetate	100 mg/day	10 years	Yes	Drug withdrawal	Yes
Gonçalves et al. 2010	1	Cyproterone acetate	50 mg/day	10 years	No	Drug withdrawal	Yes
Gil et al. 2011	4	Cyproterone acetate	>50 mg/day	2.45 years	No	N/A	N/A
Bergoglio et al. 2013	1	Cyproterone acetate	???	4 years	No	Operation	N/A
Vadivelu et al. 2010	1	Megesterol acetate	160 mg/day	7 years	Yes	Operation Drug withdrawal	Yes
Gruber et al. 2011	4	Megesterol acetate	???	???	Yes (3/4)	???	???
Piper et al. 1994	1	Levonorgestrel	36 mg (implantation)	4 weeks	No	Drug withdrawal Operation	No
Pozzati et al. 2007	1	Medoxyprogesterone acetate	???	4 years	Yes	Operation Drug withdrawal	Yes
Shimizu et al. 2008	1	Chlormadinone acetate	N/A	Several years	No	Drug withdrawal	Yes
Present series. 2014	12	Cyproterone acetate	40 mg	18,6 years	Yes (10/12)	Operation Drug withdrawal	Yes

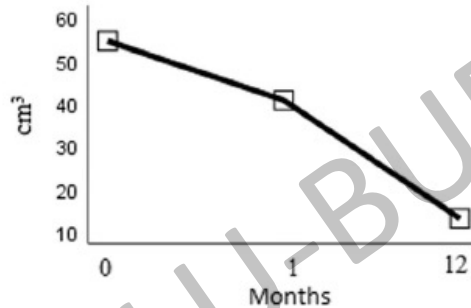
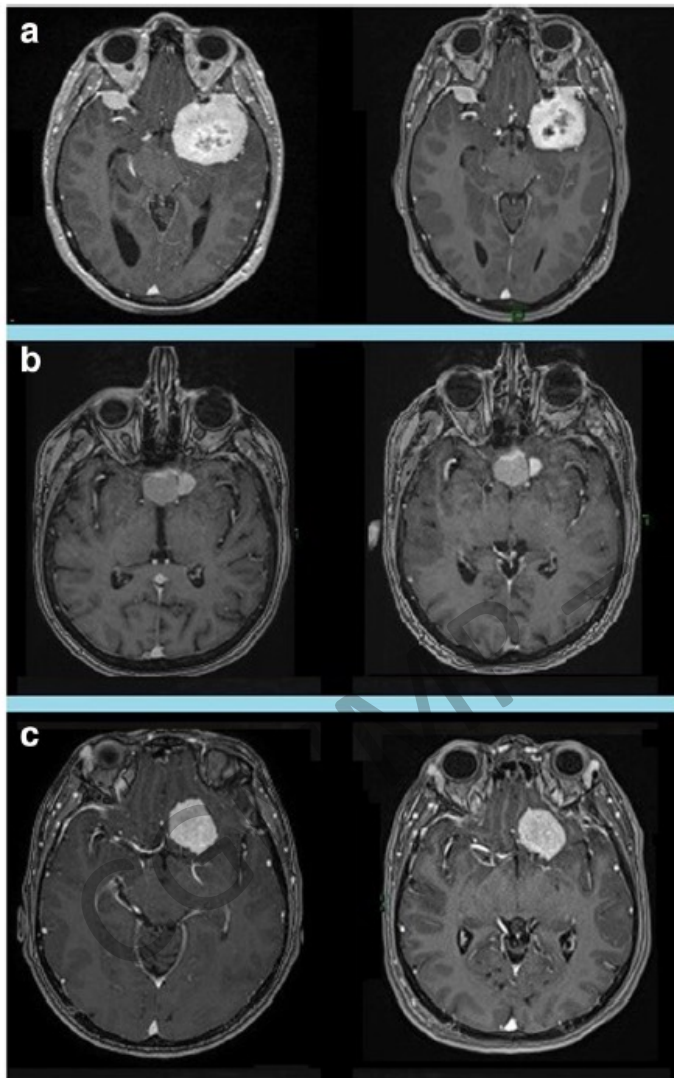
# Cas rapportés - méningiome



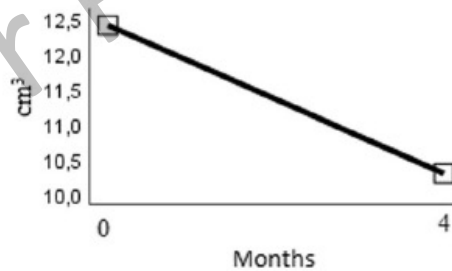
Femme de 46 ans 15 ans d'utilisation de CPA puis switch pour NOMA



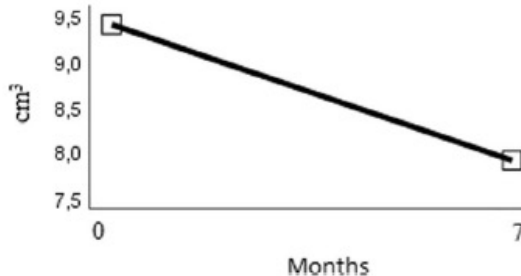
# Cas rapportés – NOMA –et méningiome



Femme 37 ans  
20 ans de traitement

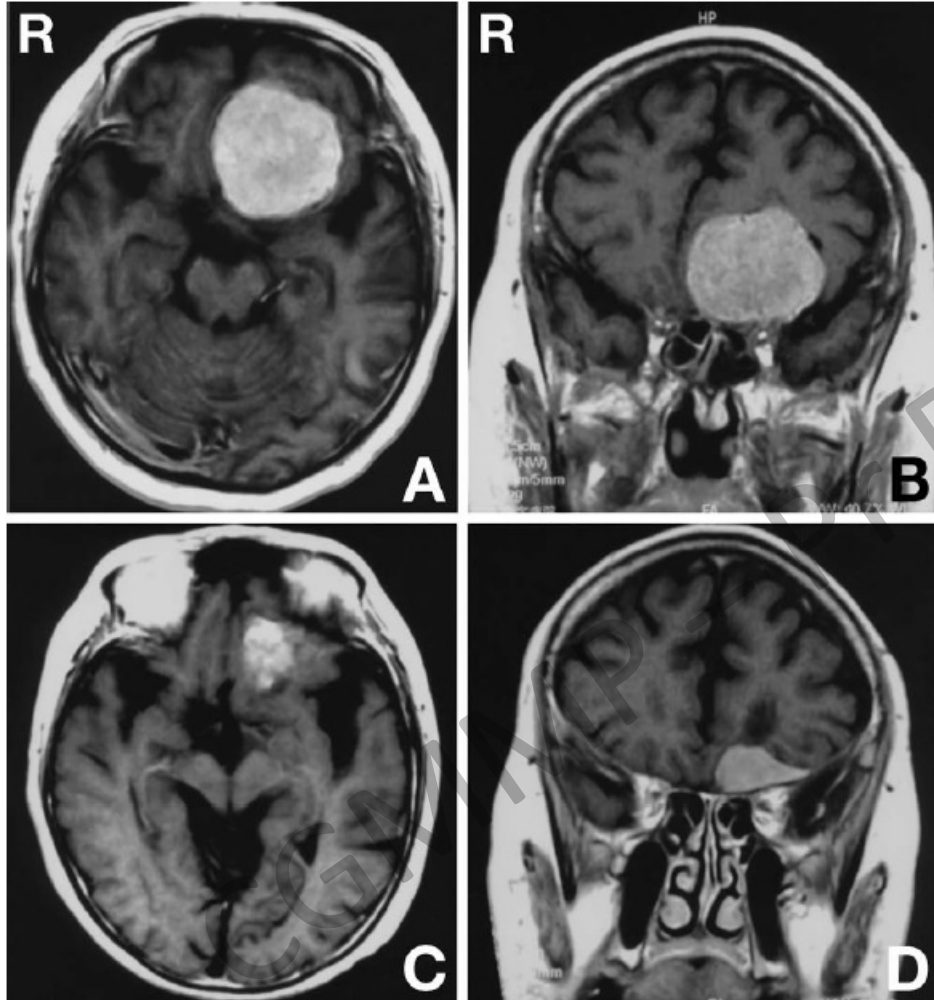


Femme 68 ans  
20 ans de traitement  
En post ménopause



Femme 54 ans  
35 ans de traitement  
Arrêt 1 an avt diagnostic

# Cas rapportés – Chlormadinone

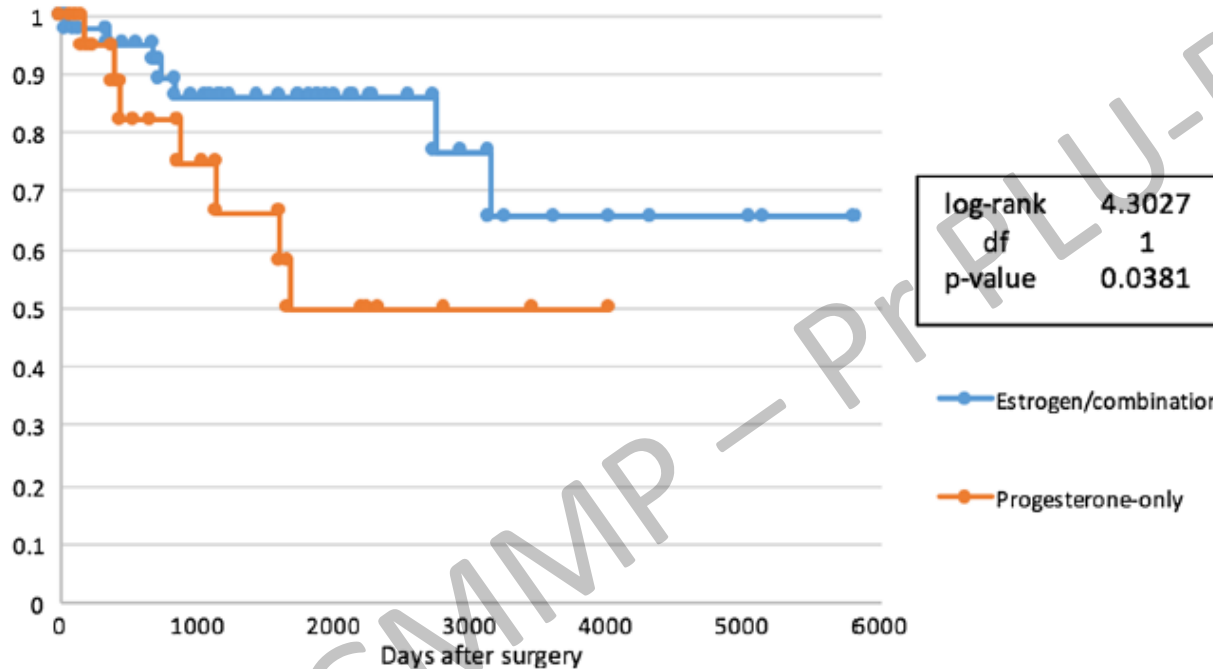


- **H 80 ans** traité par CMA plusieurs années
  - Découverte fortuite AVP
  - Méningiome 5 cm
  - Arrêt du TRT
  - Régression 2 ans et 9 mois
- p

# Risque de récurrence de méningiome et Traitement hormonal



Meningioma Recurrence Rate



➤ 67 femmes

➤ Traitement avant la chirurgie

➤ POP n= 21

➤ COP n=46

➤ TRT après la chirurgie ?

# Autres progestatifs et méningiome

## Conclusion



- Aucune information sur le niveau de risque associé à ces différents progestatifs
- Pas de recommandation d'une IRM cérébrale avant la prescription
- Diminution de la taille du méningiome après arrêt du traitement
- Si plausibilité biologique : intérêt d'une IRM pour :
  - Les longues durées d'utilisation
  - Fonction de l'âge ?
- Mise en perspective de l'incidence très faible avant la ménopause et notamment chez les femmes jeunes *< 20 ans : 1,4/ 1 Million de PA ...*
- Attention après la ménopause
  - Préférer toujours la progestérone naturelle en 1<sup>re</sup> intention



Balance bénéfice – risque