



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°3 JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 2019

#### NUMERO SPECIAL – POINT SUR ACETATE DE CYPROTÉRONNE ET MÈNINGIOME

Le 02.07.2019, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé une lettre les informant des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone (AC) dosées à 50 ou 100 mg (Androcur® et ses génériques).

Ces modifications, visant à sécuriser l'utilisation de ces spécialités, font suite aux données qui confirment que l'AC favorise le développement de méningiomes, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée.

#### QUELQUES RAPPELS SUR L'ACETATE DE CYPROTÉRONNE

L'AC est un progestatif qui possède une forte activité **antigonadotrope et antiandrogénique**. Ses **indications** pour le **dosage à 50 mg** sont :

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

Pour l'indication hirsutisme chez la femme, le schéma posologique selon l'AMM est :

- Dose d'instauration : 50 mg/j pendant 20 jours associés à un œstrogène.
- Dose d'entretien : 50 mg/j ou dose diminuée à 25 mg/j (en fonction des signes cliniques), toujours en association à un œstrogène pendant les 20 jours de prise.

Les comprimés à 100 mg ont des indications dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate et la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. Les comprimés à 100 mg disposent toujours d'une AMM mais ne sont plus commercialisés en France depuis le 17.04.2018.

A noter qu'il existe en France 2 autres spécialités contenant de l'AC, mais à faible dose : Diane® (AC 2mg ; Éthinylestradiol 35 µg) et Climène® (AC 1 mg ; Estradiol valérate 2 mg).

#### QUELQUES RAPPELS SUR LE MÈNINGIOME

Le méningiome est la **tumeur la plus fréquente du système nerveux central** chez l'adulte. Elle est **bénigne dans 90 % des cas**. Son **incidence** est d'environ 8 pour 100 000 personnes-années ; elle est plus importante chez les femmes et **augmente avec l'âge** (de 1,4/100 000 en dessous de 20 ans, à 49/100 000 au-delà de 85 ans) [1]. Le

méningiome est de **croissance lente** et une simple surveillance (IRM) peut être une solution temporaire et parfois définitive.

En cas de **symptomatologie neurologique** ou d'hypertension intracrânienne ou de **progression tumorale**, le **traitement de référence** est **chirurgical**. A noter que les méningiomes sont des tumeurs très vascularisées donc avec un risque hémorragique opératoire et post opératoire important [1].

Le **lien entre hormones sexuelles et méningiome** est évoqué depuis longtemps, en raison notamment de sa **prédominance féminine**, de sa **croissance** et de l'apparition de **signes neurologiques pendant la grossesse** avec une régression après l'accouchement ou encore de son **association à des pathologies hormonodépendantes** comme le cancer du sein [2, 3].

Ces constatations ont conduit à la **recherche de récepteurs hormonaux** au niveau de ces tumeurs.

Ainsi, la présence de **récepteurs à la progestérone (RP)** dans les noyaux des cellules tumorales d'environ **80% des méningiomes** a été mise en évidence. Il a été montré que la prescription de progestérone dans les formes riches en récepteurs à la progestérone les fait croître rapidement. Seuls 5% des méningiomes auraient des traces de récepteurs aux œstrogènes (RE) [4].

La littérature rapporte plusieurs **cas de croissance de méningiomes** lors de divers traitements hormonaux, **majoritairement lors de l'administration de progestatifs** (implant contraceptif de levonorgestrel [5], dydrogestérone en traitement d'une infertilité, acétate de mégésterol en traitement palliatif dans le cancer du sein ou de l'utérus [6], ...). L'AC est également impliqué dans des cas de méningiomes avec régression à l'arrêt du traitement dans la plupart des cas [7].

Outre les facteurs hormonaux, l'âge et le sexe, **d'autres facteurs** constituent les principaux facteurs de risque identifiés du méningiome à savoir **i) l'exposition aux radiations ionisantes** : risque 6 à 10 fois plus élevé de méningiome observé pour des doses fortes (diagnostic de

méningiome chez les survivants de la bombe atomique) et des doses faibles (radiologies en chirurgie dentaire) [8] ; risque de survenue de méningiomes secondaires à une radiothérapie crânienne (traitement des adénomes hypophysaires) [9] et *ii*) des **prédispositions génétiques**, notamment attribuées à des mutations héréditaires de la neurofibromatose de type 2 [10].

## ACETATE DE CYPROTERONE ET MENINGIOME – HISTORIQUE

Les **premières discussions européennes** sur le risque de méningiomes sous AC ont débuté en **2009**, date à laquelle la **France a lancé un signal** sur la base des travaux présentés en 2008 par une équipe française, ayant mis en évidence une association entre l'AC et la survenue de méningiomes [11]. Il s'agissait d'une série de cas de **9 femmes** (33–62 ans, moyenne: 46 ans) atteintes de méningiomes multiples (2 à 11) sans signe clinique de neurofibromatose ; toutes les patientes avaient été traitées par de l'**AC (50 mg / jour)** pour diverses indications pendant **une période allant de 10 à 20 ans**. Chez 6 patientes, la période de suivi après l'arrêt du traitement était supérieure à 5 mois (5 à 32 mois, moyenne: 17 mois) et aucune progression clinique ni radiologique n'avait été observée.

Ce signal a été évalué puis discuté avec l'Allemagne comme pays rapporteur au sein du comité de pharmacovigilance européen en 2009 et des **modifications du RCP** (et rubriques correspondantes de la notice) ont été actées pour les spécialités contenant plus de 2mg d'AC.

Ainsi, les RCP/notice ont été modifiés en 2011 pour ajouter, au niveau des rubriques :

- Contre-indication : « existence ou antécédents de méningiomes ».
- Mises en garde/précautions d'emploi : « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur® à des doses de 25 mg et plus par jour. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur® 50mg, le traitement devra être arrêté ».
- Effets indésirables : « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur® à des doses de 25 mg et plus par jour ».

A noter que le **risque** a été **identifié avec l'AC à 50 mg** mais **pas pour l'association AC (2mg) + éthinylestradiol** (pilule Diane®) et alors que les ventes d'Androcur® 50 mg sont inférieures à celles de Diane® (environ deux fois inférieures en 2017).

**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'AC (25 à 100 mg par jour) [8, 10] ; les 1<sup>ères</sup> publications concernaient des personnes transgenres en voie de féminisation prenant 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. Dans

la **Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)**, une **augmentation progressive du nombre de cas** de méningiomes déclarés sous AC a été observée **depuis 2009** [1].

Dans ce **contexte**, 2 **enquêtes de pharmacovigilance** ont été ouvertes par l'ANSM (la 1<sup>ère</sup> en **2012**, la 2<sup>ème</sup> en **2018**) et une **étude épidémiologique** a été entreprise par l'Assurance maladie (**CNAM**) sur le Système National des Données de Santé (SNDS– anciennement dénommé SNIIRAM) en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière afin de quantifier le risque de méningiome sous AC.

## ACETATE DE CYPROTERONE ET MENINGIOME – EVALUATION DU SIGNAL

### **1<sup>ERE</sup> ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE**

Cette 1<sup>ère</sup> enquête de PV nationale effectuée par le CRPV de Strasbourg a été étendue à l'**ensemble des progestatifs de synthèse**. Les résultats de cette enquête ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 18 mars 2014 [12].

### Méthodes

Le point de pharmacovigilance a porté sur l'ensemble des cas de méningiome déclarés sous progestatifs à partir de l'ensemble des observations de la BNPV et des données de la littérature.

### Résultats – Discussion - Conclusion

Cette enquête a confirmé les facteurs de risque connus comme **les doses élevées et la durée de traitement prolongée** et mis en évidence les éléments suivants :

- ✓ Une grande majorité de cas dans les suites d'une exposition à Androcur® (39/44 cas soit 89%).
- ✓ La **présence associée d'oestrogènes dans la majorité des cas** (29/44 cas soit 66%), l'exposition antérieure à une contraception oestroprogestative n'étant pas toujours mentionnée dans les dossiers.
- ✓ L'**âge moyen au diagnostic** (46 ans) **inférieur à l'âge moyen de découverte d'un méningiome dans la population générale** (61 ans).
- ✓ Un **délai moyen de survenue de 13 ans après le début du traitement**.
- ✓ Des tumeurs **essentiellement de grade I**.
- ✓ L'absence de sous-type histologique particulier.
- ✓ Des **données immuno-histochimiques pauvres**. La seule présence des RP ne permet pas d'orienter vers une éventuelle responsabilité des progestatifs.
- ✓ La **diminution de la taille tumorale à l'arrêt du traitement** dans 6 cas.
- ✓ Une **récidive lorsque le traitement était poursuivi** dans 5 cas.

Le rôle éventuel des progestatifs comme facteur de croissance et/ou comme inducteur/promoteur dans la survenue de méningiomes était discuté et notamment l'**hypothèse** selon laquelle l'**AC, notamment à fortes doses sur une durée longue**, pourrait entraîner une **croissance de ces tumeurs bénignes préexistantes**.

Le **rôle des autres progestatifs restait à préciser** (aucun effet de classe n'avait pu être clairement démontré, **compte tenu du peu d'évènements rapportés**).

## **ETUDE DE PHARMACO-EPIDEMOLOGIE**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle l'impact de l'exposition prolongée à l'AC à forte dose chez la femme sur le risque de méningiome [10].

### **Méthodes**

Il s'agissait d'une étude de **cohorte de type « exposé/non exposé »** réalisée à partir des **données du SNDS**. Elle comparait la fréquence de survenue de méningiome traité en hospitalisation par chirurgie ou radiothérapie (événement d'intérêt) dans le **groupe « exposé »** (femmes âgées de 7 à 70 ans exposées à l'AC à forte dose (**exposition définie comme au moins 3 boîtes de 20 comprimés à 50 mg, soit 3 grammes, lors des 6 premiers mois de traitement**)) versus groupe contrôle « très faiblement exposé » (**femmes ayant eu une ou deux boîtes lors des six premiers mois**), grâce à un modèle de Cox à risque proportionnel, avec ajustement sur les caractéristiques des femmes à l'inclusion (= initiation du traitement)

L'étude principale, sur une cohorte dite « incidente » en termes d'exposition, a concerné les femmes ayant débuté l'AC (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 ») a concerné les femmes déjà exposées à l'AC en 2006 (année la plus ancienne accessible dans le SNDS) avec un suivi jusqu'à la fin 2015.

### **Résultats – Discussion - Conclusion**

Cette étude a permis de **confirmer certains points mis en évidence au travers des enquêtes de pharmacovigilance et d'évaluer plus précisément l'impact de la prise d'AC**. Des résultats préliminaires ont été publiés par l'ANSM en août 2018 [13] et le rapport complet le 9 juillet 2019 [10].

#### **Population d'étude**

L'étude a permis d'estimer en France sur la période 2006-2014 à 410 000 le nombre d'utilisatrices d'AC à forte dose (comprimés à 50 mg ou 100 mg). Après application des critères d'inclusion, **253 777 femmes ont été incluses dans la cohorte « incidente » (étude principale)**, dont 139 222 dans le groupe « exposé » et 114 555 dans le groupe contrôle « très faiblement exposé ». La cohorte « prévalente » comprenait 131 485 femmes. Le **nombre important de femmes traitées par AC à forte dose 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.

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

Comme attendu, l'âge était fortement lié au risque de méningiome.

La **prescription simultanée d'œstrogène était associée de façon significative au risque de méningiome** avec un Hazard Ratio (HR) ajusté sur l'âge = 1,6 [1,1-2,4].

L'utilisation de l'AC chez des femmes ayant au **moins trois boîtes prescrites (soit 3000 mg) au cours des 6 premiers mois** exposerait à un **risque de survenue de méningiome multiplié par 7** comparé à des femmes faiblement exposées (HRa (HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes) de 6,6 [4,0-11,1]).

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 (HRa 21,7 [10,8-43,5]). Les HRa n'étaient pas significativement différents de 1 en dessous d'une exposition cumulée de 12 grammes d'AC. Chez les femmes déjà exposées en 2006 (cohorte « prévalente ») il y avait aussi une forte relation dose-effet : le HRa était de plus de 30 au-delà de 60 grammes de dose cumulée d'AC.

**Après arrêt de l'exposition** à l'AC d'au moins une année, le **risque de méningiome baissait fortement** mais restait légèrement supérieur au risque de base sans exposition avec un HRa = 1,8 [1,0-3,2] (valeur identique dans la cohorte « prévalente »). Le risque était 4,2 fois [2,2-8,0] supérieur quand la dose cumulée d'AC avant l'arrêt avait atteint 12 grammes et plus. Le risque, qui régresse après un an d'arrêt de l'AC, fournit un argument supplémentaire en faveur d'une relation de nature causale.

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

Parmi les femmes exposées à l'AC et hospitalisées pour un méningiome (516 femmes en tout), 96% ont fait l'objet d'une intervention neurochirurgicale d'exérèse de tumeur et 4% 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 une **différence significative dans la localisation des méningiomes opérés entre les femmes exposées et le groupe contrôle**, « très faiblement exposé ». Une localisation semblait particulièrement associée - quasi spécifique- aux **expositions prolongées** à l'AC : il s'agissait de l'**étage antérieur de la base du crâne**.

Pour les 516 femmes exposées à l'AC 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 ré-hospitalisation 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'AC** dont 19,3% qui ont eu plus de 4 délivrances dans l'année, soit au moins 4 grammes d'AC 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), il a pu être **estimé à 500 au minimum sur la décennie 2006-2015 le nombre de cas de méningiomes opérés ou traités par radiothérapie attribuables à l'exposition prolongée à l'AC à forte dose**. Cette estimation **exclut toutefois les méningiomes suivis et surveillés médicalement** sans geste invasif.

## **2<sup>EME</sup> ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE**

Cette enquête de pharmacovigilance complétait l'enquête précédente, étudiant les **cas sur la période du 01.01.2014 au 31.10.2018**, en recherchant particulièrement la prise en charge chirurgicale ou non, la localisation et l'histologie des tumeurs, l'évolution des cas. Elle a été présentée au CTPV le 18 juin 2019 [14].

### Méthodes

Cette étude portait sur l'**ensemble des cas de méningiomes sous AC** (y compris Diane 35® [2 mg d'AC]) (BNPV + cas laboratoires). Les cas sous Climène® sont décrits dans le rapport mais n'ont pas été pris en compte dans l'analyse globale.

### Résultats – Discussion - Conclusion

Par rapport aux données de l'enquête précédente, ce point a mis en évidence :

- ✓ Un nombre de cas notifiés en nette augmentation (**298 cas de méningiomes sous AC** (287 femmes et 11 hommes)) **majoritairement sous Androcur® et ses génériques (293)** et 5 sous Diane 35® seule.
- ✓ Un **pic de notification en 2018** (78% des cas recensés sur la période d'enquête) probablement secondaire aux diverses recommandations émises par l'ANSM cette même année, suite à la parution des résultats intermédiaires de l'étude épidémiologique ; ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte pour certains jusqu'à 1995.
- ✓ Que les **déclarations proviennent de patient(e)s dans plus de la moitié des cas** (vs 14% dans l'enquête précédente) ; cette tendance s'est surtout accentuée en 2018.
- ✓ Que **dans plus de la moitié des cas (56%), un non-respect des recommandations d'utilisation du RCP** est observé ; il s'agit surtout d'indications hors AMM avec principalement acné et/ou contraception et plus rarement, absence d'association à un œstrogène (alors que l'AMM stipule que, pour les indications chez la femme, la prise d'AC doit toujours être associée à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise par mois), non-respect de la contre-indication, poursuite du traitement malgré le diagnostic d'un méningiome.
- ✓ Une **durée d'exposition de 14,7 ans en moyenne**.
- ✓ Que des **facteurs de risque** sont retrouvés chez 13 patient(e)s : grossesse, antécédents de méningiomes et irradiation cérébrale. Parmi les 35 cas grossesse, en dehors de 28 cas d'antécédents de grossesse (non identifié comme facteur de risque), ont été rapportés **4 poussées méningiomateuses survenues chez des femmes enceintes alors même que le traitement avait été arrêté plusieurs années auparavant**. Certains de ces cas ont nécessité une intervention chirurgicale en cours de grossesse.
- ✓ Que la **localisation préférentielle des méningiomes** sous AC se situe sur la **base du crâne**.
- ✓ Que l'évolution des méningiomes n'est pas connue dans 52% des cas.
- ✓ Que la **régression tumorale a été mise en évidence dans la moitié des cas non opérés** où les données sur l'évolution étaient disponibles. Cependant le taux de régression semble **inférieur à celui retrouvé dans la littérature** [15]. Il faut préciser qu'il n'y a **pas** eu de

**relecture centralisée des données d'imagerie** et l'interprétation des images d'IRM peut varier d'un centre à l'autre.

- ✓ Que le **pourcentage de patient(e)s opéré(e)s varie selon l'année de diagnostic** du méningiome : le taux de prise en charge chirurgicale est de 74% et de 59% pour les cas diagnostiqués avant 2013 et après 2014 respectivement. Pour rappel en 2014, l'enquête avait retrouvé un taux de chirurgie d'environ 75% (33/44), ce qui tend à montrer une modification des pratiques entre 2014 et 2018 en faveur d'un arrêt de l'AC avec une surveillance rapprochée par imagerie cérébrale plutôt qu'une chirurgie d'emblée.

Le **CRPV rapporteur a proposé** de :

- Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous AC, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.
- **Discuter au sein d'un groupe multidisciplinaire de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement** par Androcur® ou un de ses génériques, devant le contexte particulier de survenue et la sévérité des cas analysés dans l'enquête.
- Considérer la **mise en place d'une étude clinique** afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et **centraliser la relecture des données d'imagerie** pour harmoniser leur interprétation. Cela permettrait de répondre avec précision à la question du taux de régression des méningiomes en cas d'arrêt de l'AC. Pour les **spécialités Diane® et Climène®** dosées respectivement à 2 et 1 mg d'AC, **35 cas** ont été rapportés. Parmi eux, seuls 6 cas ne mentionnent pas de prise d'Androcur® ou de ses génériques. Ces cas sont **peu documentés** et ne **permettent pas** à ce stade d'avoir un **recul** suffisant sur le **rôle de l'AC à faible dose** (1 à 2 mg par jour) dans la survenue de méningiomes.
- Parallèlement** à cette enquête, une **enquête de pharmacovigilance** similaire portant sur le risque de survenue de méningiomes avec les **progestatifs (hors AC)** est en cours et devrait être **présentée à l'automne 2019**. L'ANSM a déjà communiqué en février 2019 sur des cas de méningiomes attribués à l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) et à l'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques). Pour autant, ces signalements ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique est conduite afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome [16].

### **ACETATE DE CYPROTERONE ET MENINGIOME – DECISIONS ET COMMUNICATION DE L'ANSM**

A la lumière de ces différents résultats, et notamment après parution des résultats intermédiaires de l'étude pharmacoépidémiologique mise en place par la CNAM qui donnaient une estimation de la force du lien entre AC et méningiome, l'ANSM a pris les mesures suivantes :

- **Mise en place d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)** « méningiome et acétate de cyproterone », composé d'endocrinologues,



endocrinologue-pédiatres, gynécologues, neurochirurgiens et dermatologues. Ce CSST s'est réuni le 13.06.2018 puis le 01.10.2018. Une prochaine réunion pourrait concerner la **conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement** par Androcur® ou un de ses génériques [14].

- **Publication le 08.10.2018 de recommandations**, basées sur l'avis du 01.10.2018 du CSST, à destination des professionnels de santé relatives à l'utilisation de l'AC (Androcur® et génériques) pour encadrer le risque de méningiome [17] (cf encadré ci-dessous). A l'issue de ces recommandations, les ventes d'Androcur® et ses génériques ont diminué de près de 50 % en 1 an.

- Réunion le 16.11.2018 des représentants des utilisateurs d'AC (Androcur® et génériques) et des professionnels de santé, en présence de l'Assurance maladie, afin d'échanger sur les **modalités d'information à l'attention des utilisateurs et des prescripteurs sur les risques de méningiome liés à l'utilisation de ces médicaments et les mesures à prendre**. A l'issue de cette réunion, un groupe de travail rassemblant les différents acteurs concernés a été créé.

- **Publication le 12.06.2019**, à l'issue des conclusions de ce groupe de travail, de **mesures pour renforcer l'information** sur le risque de méningiome [18] et le 02.07, d'**une lettre aux professionnels de santé sur ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance** d'Androcur® et génériques (cf encadré ci-contre) [19]. Il était également rappelé la conduite à tenir et notamment la surveillance radiologique dans le cadre du traitement et les recommandations générales déjà émises en octobre 2018 (Cf. ci-dessous) complétées par la mention suivante : L'AC ayant des propriétés contraceptives, des

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

- **Relai le 24.06.19** les résultats de la 2<sup>ème</sup> enquête de pharmacovigilance et le 09.07.2019 le rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie sur son site internet et également à l'EMA (Agence Européenne des Médicaments).

Sur la base de ces documents, l'ANSM a demandé à l'EMA de mener une réévaluation du rapport bénéfice/risque de

l'ensemble des médicaments contenant de l'AC. Par ailleurs, à titre de précaution, l'ANSM a demandé que les médicaments contenant de l'AC faiblement dosés soient également inclus dans cette réévaluation. La **réévaluation du rapport bénéfice/risque a été débutée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)** lors de la réunion du mois de juillet 2019. Le PRAC va désormais revoir l'ensemble des données disponibles en vue d'une recommandation européenne.

#### Conditions de prescription de l'AC depuis juillet 2019 :

Documents à remettre par le prescripteur aux patients traités par AC 50 ou 100 mg :

- Document d'information
- **Attestation annuelle d'information** signée par le patient et par le prescripteur avant toute prescription d'Androcur® et ses génériques.
  - Durée de validité de cette attestation : 1 an. Si poursuite du traitement au-delà d'un an : co-signature d'une nouvelle attestation.
  - Copie de l'attestation signée à présenter au pharmacien avant toute délivrance du médicament :
    - ⇒ à compter du 1er juillet 2019 pour toutes les initiations de traitement,
    - ⇒ dès que possible et au plus tard le 1er janvier 2020 pour les patients en cours de traitement.

**Remerciements au Pr Gilles BRASSIER et au Pr Xavier MORANDI (Neurochirurgie – CHU Rennes) pour leur relecture**

### RECOMMANDATIONS DE L'ANSM POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS AC (08/10/18)

#### Recommandations générales :

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

#### Surveillance radiologique dans le cadre du traitement :

- Une imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) 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® ou 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 AC 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.

#### Références :

1. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/082ec92464fee180600fe9a8695f00.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/082ec92464fee180600fe9a8695f00.pdf).
2. Cea-Soriano L et al. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? Cancer Epidemiology 2012; 36:198-205.
3. Hirota Y et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its receptor in human meningiomas. Clinical neurology and Neurosurgery 2009; 111:127-133.
4. Redondo A. Femme, méningiome et traitement hormonal. La Lettre du Neurologue. n° 2 - vol. VII - février 2003.
5. Piper JG et al. Sphenoid Wing Meningioma Progression After Placement of a Subcutaneous Progesterone Agonist Contraceptive Implant. Neurosurgery 1994; 34:723-725.
6. Gruber T et al. Multiple meningiomas arising during long-term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. Case report. Journal of Neurosurgery 2004; 100:328-31.
7. Bernat AL et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. Acta Neurochirurgica 2015; 157:1741-6.
8. Wiemels J et al. Epidemiology and etiology of meningioma. J Neurooncol 2010; 99(3): 307-14.
9. Yamanaka R et al. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. Cancers (Basel) 2017; 9(8).
10. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information>.
11. Froelich S et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine abstracts 2008; 16, P158.
12. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf).
13. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-d-une-utilisation-prolongee-Point-d-information>.
14. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-Resultats-de-l-enquete-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>.
15. Bernat AL et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. Acta Neurochir (Wien) 2015; 157(10): 1741-6.
16. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information>
17. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information>.
18. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimés-doses-a-50-ou-100-mg-Androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-l-information-sur-le-risque-de-meningiome-Point-d-Information>
19. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fb017b16773a4e990d6b00cfd418fe2d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb017b16773a4e990d6b00cfd418fe2d.pdf).

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction :** Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Dorine FOURNIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal Septembre 2019.

Suivez-nous sur Twitter !

[@PharmacoRennes](https://twitter.com/PharmacoRennes)



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

[@reseau\\_crpv](https://www.reseau_crpv.fr)

