



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

16 Avril 2020,

Restrictions d'utilisation de l'acétate de cyprotérone liées au risque de méningiome

Information destinée aux dermatologues, endocrinologues, gynécologues, médecins généralistes, médecins pénitentiaires, oncologues, pédiatres, psychiatres, urologues, pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone (ACP) souhaitent vous informer des éléments suivants :

Résumé

- Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'ACP, principalement à des doses de 25 mg/jour et plus.
- Le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées.
- L'utilisation d'ACP est contre-indiquée chez les patients présentant un méningiome ou un antécédent de méningiome.
- Les patients traités par ACP doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique¹.
- Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité avec de l'ACP, le traitement doit être arrêté définitivement.
- Pour les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale, l'ACP à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'ACP à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.
- Pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique, l'ACP à 100 mg peut être utilisé lorsque les autres traitements sont jugés inappropriés.
- L'utilisation de l'ACP pour l'indication suivante reste inchangée : traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Les conditions de prescription et les recommandations sur le suivi des utilisateurs d'acétate de cyprotérone (50 et 100 mg) émises par l'ANSM en 2018 et 2019 restent inchangées. Pour rappel, une attestation d'information doit obligatoirement être signée chaque année par le patient et son médecin prescripteur et être remise au pharmacien pour toute délivrance de ces médicaments². Ces documents sont disponibles sur ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Informations complémentaires

Chez les femmes, les indications thérapeutiques de l'ACP en monothérapie à la dose de 50 mg incluent les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Chez les hommes, les indications thérapeutiques

¹ Recommandations du 8 octobre 2018 relatives au suivi par imagerie des patients traités par ACP (50 et 100 mg) : <https://www.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>

² Attestation d'information annuelle obligatoire : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimes-doses-a-50-ou-100-mg-Androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-l-information-sur-le-risque-de-meningiome-Point-d-Information>

incluent, à la dose de 50 mg et 100 mg, le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate, et à la dose de 100 mg, la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

Le méningiome est une tumeur rare qui se forme à partir des méninges. Les signes et symptômes cliniques du méningiome peuvent être non spécifiques et inclure des troubles de la vision, une perte d'audition ou des acouphènes, une perte d'odorat, des céphalées qui s'aggravent au fil du temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives et une faiblesse dans les extrémités.

Le lien entre l'ACP à forte dose (50 mg/jour) et le risque de méningiome a été décrit initialement en 2008 et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités contenant de l'ACP dosé à 10 mg ou plus a été mis à jour afin d'inclure une contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédents de méningiome, ainsi qu'une mise en garde concernant ce risque.

Récemment, les résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte ont montré une association entre l'ACP et le risque de méningiome, dépendante de la dose cumulée³. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes traitées par des comprimés d'ACP à la dose de 50 mg ou 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'ACP à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'ACP (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le risque de méningiome a été mise en évidence :

| Dose cumulée d'ACP | Taux d'incidence (en patient-années) | HR ^a _{ajusté} (IC à 95%) ^b |
|---------------------------|--------------------------------------|---|
| Faiblement exposée (<3 g) | 4,5/100 000 | Réf. |
| Exposée à ≥ 3 g | 23,8/100 000 | 6,6 [4,0-11,1] |
| 12 à 36 g | 26/100 000 | 6,4 [3,6-11,5] |
| 36 à 60 g | 54,4/100 000 | 11,3 [5,8-22,2] |
| Plus de 60 g | 129,1/100 000 | 21,7 [10,8-43,5] |

^a Hazard Ratio

^b Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion.

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à 1 an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

Compte tenu de ces données, le traitement par l'ACP à 50 mg ou 100 mg doit être limité aux situations dans lesquelles d'autres traitements ou interventions ne sont pas disponibles ou considérés comme inappropriés quelles que soient les indications, à l'exception du traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. De plus, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée.

Informations sur les médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone en association à l'éthinylestradiol ou le valérate d'estradiol

L'ACP (2 mg) en association avec l'éthinylestradiol (EE) est indiqué dans les cas suivants : traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou traitement de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, l'ACP/EE doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

L'ACP (1 mg) en association avec le valérate d'estradiol (VE) est indiqué dans les cas suivants : traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié concernant le risque de méningiome associé aux produits contenant de l'ACP/EE ou de l'ACP/VE à faible dose.

³ Weill A et coll. (Juin 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris : ANSM.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

Cependant, puisque le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées d'ACP, les médicaments contenant de l'ACP à faible dose en association sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant un méningiome ou ayant un antécédent de méningiome.

Déclaration des effets indésirables

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

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



Information médicale

La liste des spécialités contenant de l'ACP est disponible sur la base de données publique des médicaments : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.