

Direction : Direction cardio
Pôle : Endoc
Personne en charge : Isabelle Yoldjian

Comité Scientifique Temporaire « Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome »

Séance du 16 décembre 2020

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour information et discussion)
1.	Mesures de suivi par IRM	Pour discussion et vote
2.	Révision des indications de Lutéran Lutényl et leurs génériques	Pour discussion et vote
3	Cas particuliers de prise en charge (grossesse et traitements hormonaux)	Pour discussion et vote
4.	Mesures de réduction du risque	Pour discussion et vote

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Sébastien FROELICH, président (neurochirurgien)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geneviève PLU-BUREAU (gynécologue)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etienne RICHER (gynécologue)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques YOUNG (endocrinologue)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Henry DUFOUR (neurochirurgien)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine ALT-TEBACHER (pharmacologue CRPV)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry BRILLAC (médecin généraliste)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain WEILL (épidémiologiste EPIPHARE)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabine TREBAOL (Chargée des relations institutionnelles de l'association EndoFrance)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marianne NIOSI (Directrice exécutive de la confédération nationale du Planning familial)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angèle MBARGA (Présidente de l'association Fibrome Info France)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axelle AYAD (Représentante de l'association EndoMind)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle HUET-MIGNATON (Présidente de l'association AMAVEA)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle YOLDJIAN	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline DAYANI	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie TARDIEU	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axelle DE FRANSSU	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malika BOUSSAID	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

Méningiomes et progestatifs : suite des travaux

Numéro de dossier NL	LUTENYL et génériques d'acétate de nomegestrol LUTERAN et génériques d'acétate de chlormadinone
Direction produit concernée	Cardio
Traitement des DPI	Pas de conflits identifiés

Abréviations :

ACM : acétate de chlormadinone
ACP : acétate de cyprotérone
AMM : autorisation de mise sur le marché
CNAM : caisse nationale d'assurance maladie
CST : comité scientifique temporaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
NMG : acétate de nomegestrol

1. Rappel du contexte.....	4
a. Historique.....	4
b. Contexte	5
c. Rappel des principaux résultats de l'étude épidémiologique	6
2. Suivi par IRM cérébrale des femmes traitées par Lutényl, Lutéran et leurs génériques	6
a. Critères de suivi par IRM	6
b. Réalisation des IRM	8
3. Révision des indications	8
a. Indications actuelles de l'AMM de Lutéran, Lutényl et leurs génériques	8
b. Restriction des indications.....	9
4. Diagnostic de méningiome et attitude vis-à-vis des autres traitements hormonaux et grossesse 11	
a. Traitements hormonaux ultérieurs.....	11
b. Projet de grossesse.....	12
5. Mesures additionnelles de réduction du risque : information aux professionnels de santé et aux patientes	12
Références bibliographiques.....	15
Annexes.....	18
Annexe 1 : Références bibliographiques des recommandations des sociétés savantes de gynécologie	18
Annexe 2 : Avis minoritaire du Pr Geneviève Plu-Bureau, Hôpital Port-Royal et Université de Paris, Paris.....	18
Annexe 3 : Réponse à l'avis minoritaire du Pr Geneviève Plu-Bureau : Dr Alain Weill, pharmacopépidémiologiste - GIS EPI-PHARE	19

1. Rappel du contexte

a. Historique

L'acétate de chlormadinone [ACM] (LUTERAN & gé) ou l'acétate de nomégestrol [NMG] (LUTENYL & gé) sont des progestatifs de synthèse, commercialisés depuis plus de 20 ans en France. Ils sont notamment indiqués dans des pathologies gynécologiques diverses, comme l'endométriose, les hémorragies liées aux fibromes ou les troubles du cycle.

Ces médicaments sont régulièrement suivis par l'ANSM notamment au regard du risque de méningiome.

En 2014, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg présentait les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous types de progestatifs. Cette enquête faisait suite aux conclusions de l'arbitrage européen de 2009 sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de cyprotérone (ACP). Du fait du faible nombre de cas rapportés, ou de l'utilisation concomitante d'ACP, une association entre l'exposition aux progestatifs autres que l'ACP (NMG et ACM) et la survenue de méningiome n'avait pas pu être mise en évidence à ce stade¹.

Entre 2014 et 2016, l'ANSM a procédé à une surveillance régulière du nombre de notifications de méningiomes, rapportés aux CRPV, avec l'utilisation d'ACM ou de NMG. En 2016, moins de 10 cas pour les deux spécialités étaient rapportés.

Dès 2015, l'ANSM avait demandé au comité de pharmacovigilance européen (PRAC) une modification des AMM des spécialités à base de NMG, afin d'y ajouter le risque de méningiome. Cette demande avait été refusée par le PRAC considérant que le niveau de preuve était insuffisant pour statuer sur un lien causal entre l'exposition au NMG et les méningiomes observés du fait d'un trop faible nombre de cas et de facteurs confondants².

En 2017, l'ANSM a demandé au laboratoire TEVA, titulaire de l'AMM à cette époque de la spécialité princeps LUTENYL (nomégestrol) en France, de modifier son AMM et sa notice afin d'y ajouter le risque de méningiome (contre-indication en cas d'existence ou antécédent de méningiome, arrêt du traitement en cas de diagnostic de méningiome pendant le traitement dans les précautions d'emploi et ajout de ce risque en effet indésirable).

Ainsi, le RCP/notice a été modifié en décembre 2017, en France uniquement, en raison du refus initial des autorités européennes de prendre en compte ce risque. Il a été mentionné dans les RCP européens, en octobre 2018, lors de l'évaluation européenne du rapport de sécurité périodique du nomégestrol (PRAC)³. A noter que la spécialité princeps LUTENYL a été transférée du Laboratoire Teva au laboratoire Theramex en octobre 2018.

En 2018, l'ANSM a demandé au laboratoire Sanofi, titulaire de l'AMM de la spécialité princeps LUTERAN, de modifier son AMM et d'y ajouter le risque de méningiome. Cette modification a été effectuée en octobre 2018. Les AMM des génériques ont ensuite été alignées sur celles des princeps.

En Février 2019, une lettre a été adressée par l'ANSM aux professionnels de santé afin de les informer du risque potentiel de méningiome sous ACM ou NMG et de la modification des AMMs⁴. En effet, ces signalements ne permettaient pas de conclure formellement, à ce stade, que les femmes utilisant ces médicaments présentaient un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale, en raison du biais lié à l'âge notamment. C'est pourquoi une étude épidémiologique a été initiée par le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) ANSM/CNAM Epi-Phare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs était associée à un sur-risque de développer un méningiome et de le quantifier le cas échéant.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance a été initiée en 2018 avec pour objectifs de caractériser les méningiomes rapportés sous ACM et NMG et de comparer ces caractéristiques à celles des méningiomes sous ACP. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés lors d'un comité de pharmacovigilance en présence des associations de patientes en novembre 2019⁵.

A la suite de l'augmentation du nombre de cas rapportés de méningiomes sous ACM et NMG dans les bases de pharmacovigilance, l'ANSM a nommé un comité scientifique temporaire (CST) « méningiome » constitué de gynécologues, endocrinologues et neurochirurgiens, en octobre 2019, afin de discuter de l'instauration de nouvelles mesures de réduction du risque dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique. Des mesures intermédiaires de suivi par IRM des patientes avaient été décidées^{6,7}.

En juin 2020, le GIS EPI-Phare a présenté les résultats de son étude épidémiologique au CST. Cette étude confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à l'ACM et le NMG, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente.

A l'issue de cette présentation, les experts du CST s'étaient prononcés en faveur du maintien de la commercialisation de ces médicaments en France au regard de leur intérêt thérapeutique dans certaines indications et avaient émis des recommandations préliminaires d'utilisation et de surveillance des patientes⁸.

b. Contexte

Du fait du nombre important de femmes traitées par Lutényl ou Lutéran ou leurs génériques (> 400 000 en 2019), l'ANSM a souhaité recueillir l'opinion des représentants des patientes et des professionnels de santé sur l'utilisation de ces médicaments au travers d'un appel à contributions en vue d'une consultation publique⁹. De très nombreux témoignages écrits (environ 600) ont été reçus et des personnes se sont également portées candidates pour s'exprimer publiquement.

Le CST initial a été élargi aux acteurs associatifs : associations pour la prise en charge de l'endométriose (ENDOmind, EndoFrance), du fibrome (Fibrome Info France), Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules (AMAVEA) et Mouvement français pour le Planning familial¹⁰.

Le CST s'est réuni une première fois le 2 novembre 2020 afin d'auditionner des femmes et des professionnels de santé utilisant ou ayant utilisé ces traitements progestatifs. Ces auditions ont été précédées de présentations sur : l'étude épidémiologique du GIS EPI-Phare, l'approche chirurgicale de la prise en charge des méningiomes et l'utilisation des progestatifs en France par les gynécologues.

La vidéo des présentations et des auditions est disponible sur la [chaîne YouTube de l'ANSM](#)¹¹.

Sur la base de ces auditions publiques, le CST se réunit une deuxième fois le 16 décembre 2020 afin de statuer sur :

- **des mesures de surveillance par IRM cérébrale ;**
- **une restriction des indications de ces médicaments dans lesquelles le rapport bénéfice risque reste positif**
- **des mesures additionnelles de réduction du risque (document patients, informations des prescripteurs, attestation d'information...)**

c. Rappel des principaux résultats de l'étude épidémiologique

L'étude du (GIS) EPI-PHARE, concerne les deux macroprogestatifs suivants : l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone. L'incidence des méningiomes opérés a été suivie dans deux groupes de femmes : exposées / faiblement exposées. La méthodologie employée est assez similaire à celle utilisée pour l'étude sur l'acétate de cyprotérone¹². Les patientes étaient suivies de la date de première délivrance (à partir de 2007) jusqu'à fin 2018 (soit environ 12 ans de recul). Au total, 500 000 femmes ont été incluses dans chacune des cohortes (nomégestrol chlormadinone).

Résultats ¹³:

- Pour Lutényl (acétate de nomégestrol) :
 - le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes exposées plus de 6 mois, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement à une posologie de 5 mg par jour, 20 jours par mois.
- Pour Lutéran (acétate de chlormadinone) :
 - le risque est multiplié par 3,4 pour les femmes exposées plus de 6 mois, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement à une posologie de 10 mg par jour, 20 jours par mois.
- Le risque augmente fortement avec l'âge : il est par exemple 3 fois plus élevé pour les femmes âgées de 35 à 44 ans que pour celles qui ont entre 25 et 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes opérés, attribuables à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chlormadinone, est d'environ 100 cas par an.

2. Suivi par IRM cérébrale des femmes traitées par Lutényl, Lutéran et leurs génériques

a. Critères de suivi par IRM

La recommandation préliminaire d'une IRM cérébrale à l'initiation du traitement chez les femmes de plus de 35 ans, initialement adoptée lors de la séance du 8 juin 2020, a été longuement rediscutée en séance du 16 décembre 2020.

En effet :

- 1) Les résultats de l'étude épidémiologique montrent que le nombre de femmes de moins de 35 ans opérées pour un méningiome représente moins de 1% des cas de méningiomes opérés. Ainsi, le risque de développer un méningiome opéré avant 35 ans chez une femme exposée à l'ACM ou au NMG est très faible. Néanmoins les neurochirurgiens ont précisé que l'objectif de l'IRM à l'initiation était de repérer un méningiome préexistant qui pourrait grossir sous traitement progestatif. D'après les praticiens ces méningiomes préexistants, qui grossissent sous progestatifs, sont plus agressifs que les méningiomes *ex nihilo*. Ils auraient tendance à régresser moins vite à l'arrêt du traitement, voire même à continuer leur prolifération.
- 2) Les associations de patientes ont souligné que même avant 35 ans, des patientes pouvaient avoir un méningiome avant le traitement et qu'il était difficile d'envisager de ne pas réaliser d'IRM chez ces femmes et de proposer des recommandations de suivi par IRM différentes de celles adoptées pour l'Androcur alors que la problématique de la détection d'un méningiome préexistant avant la mise sous traitement est identique.

- 3) L'étude épidémiologique montre que le risque de méningiome est dépendant de l'âge mais aussi de la dose cumulée de progestatif reçue. Le risque de méningiome, au cours de la première année de traitement, est quasi nul et augmente avec les années. L'étude montre que 50% des femmes sous ACM ou NMG arrêtent leur traitement au cours de la 1ère année en raison d'effets indésirables notamment.
- 4) Au cours de leur parcours de soin les patientes peuvent avoir utilisé Androcur avant de passer à un traitement par Lutényl ou Lutéran, et ce avant 35 ans. Ces prescriptions cumulées majorent le risque de méningiome qui peut ainsi survenir avant l'âge de 35 ans.

Au total, le critère d'âge initialement retenu pour établir la stratégie de suivi par imagerie cérébrale des patientes a été abandonné au profit du critère de durée de traitement. En effet, la réalisation d'une IRM cérébrale conditionnée par le critère d'âge peut conduire à ce que des femmes, qui auraient un méningiome préexistant, soient traitées plusieurs années avant la réalisation d'une IRM, alors que ces méningiomes sont plus agressifs. Cependant, recommander une IRM cérébrale dès l'initiation du traitement à toutes les femmes n'a pas été considéré comme pertinent dans la mesure où la moitié des femmes abandonnent le traitement au bout de la 1ère année et que le risque de méningiome à moins d'un an d'utilisation est très faible.

Ainsi, le CST a recommandé qu'une **IRM cérébrale soit réalisée au bout d'un an de traitement si celui-ci est maintenu**. Deux situations cliniques exceptionnelles **relevant d'une IRM dès l'initiation du traitement** sont identifiées : les antécédents de radiothérapie encéphalique et la neurofibromatose de type 2.

Concernant le suivi par IRM cérébrale des patientes déjà traitées, le comité a souhaité, par souci de cohérence, harmoniser les recommandations sur celles déjà établies pour Androcur en 2019¹⁴ :

- Si la patiente présente des symptômes évocateurs d'un méningiome en cours de traitement, une IRM cérébrale devra être réalisée ;
- Si la patiente est traitée depuis plus d'un an et que le traitement nécessite d'être maintenu, une IRM cérébrale devra être réalisée et renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi.

Pour les femmes ayant arrêté leur traitement par ACM ou NMG, en l'absence de signes cliniques évocateurs d'un méningiome, une IRM cérébrale n'est pas nécessaire.

Surveillance par IRM : conditions de mise en place

Recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge)

Patientes initiant ou poursuivant un traitement



*Antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2

Patientes ayant arrêté le traitement

- En cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome, une IRM cérébrale devra être réalisée, même à distance du traitement
- En l'absence de signe clinique, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM

b. Réalisation des IRM

La technique de référence pour dépister les méningiomes est l'imagerie par résonance magnétique (IRM), séquences T1 3D, avec injection de produit de contraste (gadolinium). En cas de contre-indication à l'IRM (sujet porteur d'éléments métalliques tels que pacemaker, prothèses etc.), un scanner avec injection pourra être proposé.

L'injection d'un produit au gadolinium est un acte fréquent, généralement bien supporté. Cependant, comme avec d'autres médicaments, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire¹⁵. D'autre part, il a été observé que tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium¹⁶. Les conséquences cliniques de cette accumulation de gadolinium ne sont pas connues. Il est conseillé d'utiliser la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic.

A noter que des études cliniques sont en cours pour évaluer les doses minimales de produit de contraste à utiliser afin d'obtenir une bonne sensibilité au cours du dépistage du méningiome.

Les patientes devront être informées de ces effets en amont de l'examen¹⁷.

3. Révision des indications

a. Indications actuelles de l'AMM de Lutéran, Lutényl et leurs génériques

Actuellement, l'ACM et le NMG sont indiqués dans les situations suivantes dans le cadre de leurs AMMs :

Luteran 5 et 10 mg et leurs génériques (acétate de chlormadinone)	Lutenyl 5 mg et génériques (acétate de nomégestrol)
AMM délivrée en 1996	AMM délivrée en 1983
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). • Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. • Endométriose. • Cycle artificiel en association avec un estrogène. • Dysménorrhée. 	<p>Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique), • les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes, • les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques <p>Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène</p>

Lors du CST du 8 juin 2020, les sociétés savantes de gynécologie avaient été officiellement saisies afin de réévaluer la pertinence de ces traitements dans ces indications au vu du risque de méningiome. En effet, ces indications sont historiquement larges et anciennes et nécessitent une revue sur la base de données d'efficacité et de sécurité plus récentes. D'autre part, une utilisation de ces médicaments en hors AMM (par ex dans la contraception) avait été relevée lors de la séance du 8 juin, observée à la fois pour certains signalements de pharmacovigilance et dans les résultats de l'étude épidémiologique.

b. Restriction des indications

Le travail de réévaluation du bénéfice risque par indication /ou utilisation hors AMM a été effectué par les représentants des sociétés savantes de gynécologie (CNEGM : Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale ; CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ; FNCGM: Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale ; PGR: Centre de référence des pathologies Gynécologiques Rares) et présenté au groupe lors du CST du 16 décembre 2020.

Globalement, les sociétés savantes de gynécologie ont estimé que le bénéfice risque de ces deux progestatifs restait positif dans les situations suivantes en cas d'échec ou contre-indications aux autres traitements hormonaux (notamment les COPsⁱ ou COCsⁱⁱ) :

- Endométriose [AMM]
- Ménorragies [AMM]
- Mastopathies bénignes sévères [AMM]
- Hyperplasie de l'endomètre avec atypie [hors-AMM]
- Pathologie ovarienne bénigne (Kystes ovariens) [hors-AMM]

Ils ont également estimé que l'ACM avait un rapport bénéfice/risque positif dans la contraception en cas de facteurs de risque cardiovasculaire [hors-AMM].

Les références bibliographiques utilisées pour élaborer ces recommandations sont annexées (Annexe 1).

ⁱ Contraceptif oral progestatif (progestatif seul microdosé)

ⁱⁱⁱ Contraceptif oral combiné (estrogène + progestatif)

Certaines de ces utilisations relèvent d'un usage des deux progestatifs dans le cadre de leurs AMMs alors que d'autres relèvent d'un usage hors AMM.

- Pour les utilisations relevant **d'un usage hors AMM (kystes ovariens, contraception avec facteurs de risque cardiovasculaire, hyperplasie endométriale avec atypie)**, le CST a estimé que le niveau de preuve de leur efficacité dans ces indications était limité et ne permettait pas de conclure à un bénéfice risque positif au regard du risque de méningiome.

Les sociétés savantes restent cependant libres de publier leurs recommandations issues de consensus d'experts notamment, dans ces situations.

L'ANSM a rappelé que la prescription hors AMM est une situation qui doit rester exceptionnelle, elle engage la responsabilité du prescripteur et est basée sur une présomption de rapport bénéfice/risque positif. Le patient doit être informé de la prescription non conforme par son médecin après avoir discuté de toutes les alternatives thérapeutiques. Les bénéfices et les risques devront être clairement expliqués aux patients. Il est également rappelé que dans le cadre d'une prescription hors-AMM, le médecin a l'obligation de le mentionner sur l'ordonnance.

- Pour les indications suivantes **relevant actuellement de l'AMM : endométriose, ménorragies liées ou non aux fibromes et les mastopathies sévères** ; le CST a estimé que le rapport bénéfice / risque de l'ACM et du NMG était toujours positif mais en dernière ligne de traitement (quand les autres options thérapeutiques sont contre indiquées ou ont échoué).

Le CST a estimé que dans les fibromes, une limitation de la durée de prescription de ces progestatifs en prévision d'une intervention était nécessaire car une augmentation de la croissance des fibromes, voire une augmentation des saignements ont été observés sous progestatifs. Le CST a donc recommandé de restreindre l'utilisation dans les ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire.

Pour toutes les autres indications (endométriose, hémorragies fonctionnelles, mastopathies sévères) le CST a recommandé que la durée des traitements soit la plus courte possible avec une réévaluation annuelle de leur nécessité.

L'utilisation de doses plus faibles de NMG (3,75 mg au lieu de 5 mg), et d'ACM (5 mg au lieu de 10 mg) a été évoquée. Cependant, à doses plus faibles, l'effet antigonadotrope de ces progestatifs n'est pas garanti chez toutes les femmes ce qui limite leur utilisation dans certaines indications nécessitant un blocage complet de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ex : endométriose).

Concernant les autres **indications de l'AMM (ménopause, irrégularités du cycle, syndrome pré-menstruel et mastodynies non sévères)** le CST s'est prononcé **sur un rapport bénéfice / risque défavorable** du fait de données sur le bénéfice limitées, de la présence d'alternatives thérapeutiques et d'un risque de méningiome plus élevé dans certaines catégories d'âge (ex : ménopause). Le CST a indiqué que ces traitements devaient être réservés aux femmes en âge de procréer car à la ménopause les pathologies gynécologiques précitées ont tendance à diminuer du fait de l'aménorrhée. De plus, le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge. La période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque.

Recommandations :		
	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
Indications avec rapport bénéfice/risque favorable <i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Endométriose • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère
Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an		
Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène • Irrégularités du cycle • Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) • Mastodynies non sévères • Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques		

4. Diagnostic de méningiome et attitude vis-à-vis des autres traitements hormonaux et grossesse

a. Traitements hormonaux ultérieurs

Actuellement, la plupart des traitements hormonaux à base de progestatifs ou d'estrogènes, qu'ils soient indiqués dans la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause, ne sont pas contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédents de méningiomes. Les seules substances à avoir une telle contre-indication sont : l'acétate de cyprotérone (Diane, Androcur, Climene et leurs génériques) ; l'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques, Zoely) ; l'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) ; la dydrogestérone (Duphaston).

En effet les études épidémiologiques ne montrent pas de sur-risque de méningiome associé à la prise d'une contraception orale oestroprogestative¹⁸⁻²². Dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, les études épidémiologiques sont plus discordantes, certaines études anciennes retrouvant un léger sur-risque de méningiome^{18,21-30}.

Recommandations :

- Un méningiome diagnostiqué ou un antécédent de méningiome contre-indique la prise d'ACM, de NMG ou d'ACP.
- En cas d'antécédent de méningiome (opéré ou non), en lien avec la prise d'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone [ACP], le relai par un autre traitement hormonal (ex : DIU au levonorgestrel, contraception oestro-progestative ou microprogestatif) **ne pourra être envisagé qu'après concertation pluridisciplinaire** entre le gynécologue et/ou endocrinologue et le neurochirurgien.

b. Projet de grossesse

La grossesse est un facteur de risque de croissance de méningiome. Des cas de récurrences ou de survenue de méningiome pendant une grossesse sont publiés dans la littérature³¹⁻³³. Ainsi, une patiente ayant un désir de grossesse alors qu'elle a un méningiome ou un antécédent de méningiome devra être suivie par un gynécologue et un neurochirurgien pendant sa grossesse.

Recommandations :

- Lorsqu'une patiente a un antécédent de méningiome (opéré ou non), en lien avec la prise d'acétate de noméggestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, et qu'elle exprime un désir de grossesse, elle **doit bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle puis d'un suivi pluridisciplinaire au cours de sa grossesse** par un gynécologue (en milieu hospitalier de préférence) et par un neurochirurgien.
- **La réalisation d'une IRM** cérébrale avant le début et pendant la grossesse **est à discuter** en fonction des antécédents, de la localisation et de la taille du méningiome préexistant, et de l'état clinique de la patiente.

5. Mesures additionnelles de réduction du risque : information aux professionnels de santé et aux patientes

Compte tenu de l'importance de l'information à délivrer aux professionnels et aux patientes concernant le risque de méningiome, il a été décidé qu'une réunion uniquement dédiée à cette thématique serait programmée en janvier 2021 afin de discuter notamment de la mise en place de documents pour les patientes (ex, attestation d'information).

Conclusion :

Les recommandations suivantes du CST ont été adoptées à la majorité, l'avis minoritaire du Pr Plu-Bureau est annexé au compte rendu.

I. Révision des indications de l'AMM de l'acétate de noméggestrol (NMG) et de l'acétate de chlormadinone (ACM)

Compte tenu du sur-risque démontréⁱⁱⁱ de méningiome associé à la prise de NMG et ACM, le CST s'est prononcé en faveur de la restriction des indications actuelles de l'AMM. Ainsi le bénéfice risque des utilisations mentionnées ci-dessous est considéré comme favorable :

a. Pour l'acétate de chlormadinone 5 et 10 mg :

« Chez la femme en âge de procréer, dans les situations suivantes, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées :

- Endométriose
- Hémorragies fonctionnelles
- Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire
- Mastopathie sévère

Le bénéfice risque du traitement sera réévalué au minimum tous les ans. Le traitement devra être le plus court possible »

ⁱⁱⁱ [CST macroprogestatifs et risque de méningiome 08/06/2020- Compte rendu \(www.ansm.sante.fr\)](http://www.ansm.sante.fr)

b. Pour l'acétate de nomégestrol 5 mg :

« Chez la femme en âge de procréer, dans les situations suivantes, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées :

- Hémorragies fonctionnelles
- Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire
- Mastopathie sévère

Le bénéfice risque du traitement sera réévalué au minimum tous les ans. Le traitement devra être le plus court possible »

c. L'utilisation de ces deux progestatifs dans les situations suivantes est à proscrire en raison d'un bénéfice/risque considéré comme défavorable et d'alternatives thérapeutiques disponibles :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un estrogène,
- Irrégularités du cycle,
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles),
- Mastodynies non sévères,
- Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)

II. Surveillance des patientes par imagerie cérébrale

La technique de référence pour dépister les méningiomes est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en séquences T1 3D avec injection d'agent paramagnétique (gadolinium)^{iv}. Cet examen est le seul capable de détecter des méningiomes de petite taille. En cas de contre-indication/ claustrophobie sévère à l'IRM, un scanner avec injection pourra être proposé.

a. Patiente initiant un traitement par ACM ou NMG

- Les patientes traitées devront, après un an d'exposition, avoir une IRM cérébrale qui sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans en cas de poursuite de traitement.
- Une IRM cérébrale devra être réalisée systématiquement, à l'initiation, chez une patiente présentant des facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2),

b. Patiente en cours de traitement par ACM ou NMG

- Si la patiente présente des symptômes évocateurs d'un méningiome^v en cours de traitement, une IRM cérébrale devra être réalisée ;
- Si la patiente a été traitée plus d'un an et que son traitement nécessite d'être maintenu, une IRM cérébrale devra être réalisée et renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans ;

c. Patiente ayant arrêté le traitement par ACM et NMG

- En cas de signes cliniques, une IRM cérébrale devra être pratiquée même à distance de l'arrêt du traitement.

^{iv} <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
[Dépôts de gadolinium et IRM avec injection \(DHPC janvier2018\)](#)
[Réactions hypersensibilité et IRM avec injection \(point d'information\)](#)

^v Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire.

- En l'absence de signe clinique³ il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

III. Diagnostic de méningiome et attitude vis-à-vis des autres traitements hormonaux et grossesse

a. Traitements hormonaux ultérieurs

- Un méningiome diagnostiqué ou un antécédent de méningiome contre-indiquent la prise d'ACM, de NMG et d'ACP.
- En cas d'antécédent de méningiome (opéré ou non), en lien avec la prise de NMG, d'ACM, et d'ACP, le relai par un autre traitement progestatif ou oestro-progestatif **ne pourra être envisagé qu'après concertation pluridisciplinaire** entre le gynécologue et/ou endocrinologue et le neurochirurgien.

b. Projet de grossesse

- Lorsqu'une patiente a un antécédent de méningiome (opéré ou non), en lien avec la prise d'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, et qu'elle exprime un désir de grossesse, elle **devra bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle puis d'un suivi pluridisciplinaire au cours de sa grossesse** par un gynécologue (en milieu hospitalier de préférence) et par un neurochirurgien.
- **La réalisation d'une IRM** cérébrale avant le début et pendant la grossesse **sera à discuter** en fonction de ses antécédents, de la localisation et de la taille du méningiome préexistant, et de l'état clinique de la patiente.

IV. Information aux professionnels de santé et aux patientes

Compte-tenu de l'importance de l'information à délivrer aux professionnels et aux patientes concernant le risque de méningiome, il a été décidé qu'une réunion uniquement dédiée à cette thématique serait programmée en janvier 2021 afin de discuter notamment de la mise en place de documents patients (ex, attestation d'information).

Référence bibliographiques

1. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014033.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf (2014).
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5 -8 October 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf (2015).
3. Nomegestrol: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00002181/201801.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nomegestrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002181/201801_en.pdf (2018).
4. Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomegestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<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> (2019).
5. Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du 19 novembre 2019.
https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR_CSP_PVEX_juin2020.pdf (2020).
6. L'ANSM poursuit ses travaux sur les progestatifs et le risque de méningiome - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-poursuit-ses-travaux-sur-les-progestatifs-et-le-risque-de-meningiome-Point-d-information>.
7. CST Méningiome et acétate de cyproterone du 23/10/2019 - Compte-rendu.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9dacc2c922531f0fa491155a5c185f53.pdf (2020).
8. Relevé de décision de la séance du 8 juin 2020 du CST « macroprogestatifs et risque de méningiomes ».
https://www.ansm.sante.fr/content/download/178485/2333251/version/1/file/20200617_RDD_macroprogestatif_meningiomes.pdf (2020).
9. Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : appel à participation en vue d'une consultation publique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome-appel-a-participation-en-vue-d-une-consultation-publique-Point-d-Information> (2020).
10. Décision n° 2020-142 du 29/10/2020 - Nomination auprès du CST « Consultation publique sur les traitements Lutényl et Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome » à l'ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Comites-permanents-Autres-comites-Creation-et-nomination-des-autres-comites/Decision-n-2020-142-du-29-10-2020-Nomination-aupres-du-CST-Consultation-publique-sur-les-traitements-Lutenyl-et-Luteran-et-leurs-generiques-et-le-risque-de-meningiome-a-l-ANSM>.
11. *Consultation publique - Risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran : Les présentations - 2 nov 2020.* (2020).

12. Weill, A. *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* **372**, n37 (2021).
13. CST Macroprogestatifs et risque de méningiome du 08/06/2020 - Compte-rendu.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf (2020).
14. Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<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> (2018).
15. ANSM. Produits de contraste et risques de réactions d'hypersensibilité immédiate : l'ANSM rappelle les précautions à prendre - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Produits-de-contraste-et-risques-de-reactions-d-hypersensibilite-immEDIATE-l-ANSM-rappelle-les-precautions-a-prendre-Point-d-Information> (2020).
16. ANSM. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imager - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-d-autres-tissus-suspension-des-AMM-de-l-acide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-l-AMM-de-l-acide-gadobenique-a-l-imagerie-du-foie-et-modification-de-l-information-des-autres-specialites-maintenues-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (2018).
17. CNAM. Comment se déroule une IRM ?
<https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm> (2021).
18. Lee, E. *et al.* Association of meningioma with reproductive factors. *Int. J. Cancer* **119**, 1152–1157 (2006).
19. Wigertz, A. *et al.* Risk of Brain Tumors Associated with Exposure to Exogenous Female Sex Hormones. *American Journal of Epidemiology* **164**, 629–636 (2006).
20. Benson, V. S., Pirie, K., Casabonne, D. & Beral, V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* **99**, 185–190 (2008).
21. Custer, B., Longstreth, W., Phillips, L. E., Koepsell, T. D. & Van Belle, G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* **6**, 152 (2006).
22. Jhavar, B. S., Fuchs, C. S., Colditz, G. A. & Stampfer, M. J. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *Journal of Neurosurgery* **99**, 848–853 (2003).
23. Blitshteyn, S., Crook, J. E. & Jaeckle, K. A. Is There an Association Between Meningioma and Hormone Replacement Therapy? *JCO* **26**, 279–282 (2008).
24. Benson, V. S., Kirichek, O., Beral, V. & Green, J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis: Menopausal Hormone Therapy and Central Nervous System Tumor Risk. *Int. J. Cancer* **136**, 2369–2377 (2015).
25. Michaud, D. S. *et al.* Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use in Relation to Risk of Glioma and Meningioma in a Large European Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **19**, 2562–2569 (2010).
26. Benson, V. S. *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int. J. Cancer* **127**, 1692–1698 (2010).

27. Johnson, D. R. *et al.* Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro-Oncology* **13**, 1011–1019 (2011).
28. Andersen, L. *et al.* Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *European Journal of Cancer* **49**, 3303–3310 (2013).
29. Shu, X. *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* **15**, e147–e153 (2019).
30. Korhonen, K., Auvinen, A., Lyytinen, H., Ylikorkala, O. & Pukkala, E. A Nationwide Cohort Study on the Incidence of Meningioma in Women Using Postmenopausal Hormone Therapy in Finland. *American Journal of Epidemiology* **175**, 309–314 (2012).
31. Chakravarthy, V. *et al.* Houdini Tumor: Case Report and Literature Review of Pregnancy-Associated Meningioma. *World Neurosurg* **114**, e1261–e1265 (2018).
32. Hortobágyi, T. *et al.* Pathophysiology of Meningioma Growth in Pregnancy. *Open Med (Wars)* **12**, 195–200 (2017).
33. Kerschbaumer, J. *et al.* Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg* **124**, 137–140 (2016).

Annexes

Annexe 1 : Références bibliographiques des recommandations des sociétés savantes de gynécologie

- Alhenc-Gelas M et al., J T H 2004
- Conard J et al. Contraception, 2004
- Chabbert-Buffet et al. Contraception 2011
- Winkler UH et al. Gynecol endocrinol 2001;
- Plu-Bureau G et al. Br J Cancer 1994;
- Madanes AE, et al. Ann Intern Med. 1982;
- Jain BK et al. Int J Surg. 2015;
- Wyatt et al. , Cochrane, 2004;
- Uzan S et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;
- Courtillot C, et al. Neoplasia 2005;
- Grouthier V et al, Endocr Connect. 2020
- Palomba S et al, Hum Reprod 2004;
- Moroni RM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015
- Randall TC, Kurman RJ. Obstet Gynecol 1997,
- Koskas M, et al. . Anticancer Res.2012,
- Wei et al Medicine (Baltimore) 2017,
- Dolapcioglu K et al Obstet Gyneco 2013,
- Luo L et al Revue Cochrane 2018,
- Gompel A Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020
- Lhommé C, et al. Leuk Lymphoma. 2001;
- Meirow D, et al., Cancer. 2006 ;
- Martin-Johnston MK et al., Obstet Gynecol Surv. 2008;
- Bates JS, et al. B, Pharmacotherapy. 2011

Annexe 2 : Avis minoritaire du Pr Geneviève Plu-Bureau, Hôpital Port-Royal et Université de Paris, Paris

Compte tenu des nouvelles données qui indiquent que le risque de méningiome augmente en fonction de la durée d'utilisation à la fois de l'acétate de chlormadinone et de l'acétate de nomégestrol, et de la plausibilité biologique de cette association, la réévaluation des conditions d'utilisation de ces deux molécules est pleinement justifiée. Cependant le projet établi de Relevé De Décision (RDD) ne peut recevoir l'approbation pour les raisons suivantes, exposés à la Commission.

1. Les conclusions de l'étude [...], présentées à l'audition publique étaient les suivantes : « *il existe chez la femme une forte association entre l'exposition à ces deux macro-progestatifs et la prise en charge en neurochirurgie d'un méningiome (risque multiplié par 3,3 et 3,4) dans la cohorte incidente. Il existe une forte relation dose-effet....* ». Le terme de mise en évidence d'une association est conforme à l'usage scientifique pour ce type d'étude de cohorte. En revanche, le terme « démontré » utilisé dans le projet de RDD n'est pas scientifiquement conforme. Employer ce terme sera source de confusion en écartant de fait tout appel à d'autres études, alors qu'il serait sans doute souhaitable d'établir justement des programmes de recherche pour combler les lacunes qui demeurent (effet promoteur ou effet initiateur de ces molécules par exemple...).
2. S'agissant du Hors AMM, notre proposition ne visait qu'à rappeler le strict respect des conditions de cette prescription (absence d'alternative thérapeutique). Ainsi, deux indications, certes rares mais validées par le groupe des experts des 4 sociétés savantes de gynécologie, relèvent de ce cadre : patientes à haut risque vasculaire ou porteuses d'une pathologie auto-immune, nécessitant un traitement antigonadotrope. Cette prescription, validée par une concertation pluridisciplinaire, évite pour ces femmes à la fois des grossesses non désirées, dangereuses si non programmées

dans ces deux contextes, ou des chirurgies (hystérectomie par exemple) sources de morbi-mortalité. Ces patientes concernées ne peuvent être laissées sans solutions thérapeutiques.

3. Dans toutes les situations où l'incidence d'une pathologie est rare et fortement croissante avec l'âge, il est nécessaire de définir l'âge auquel un examen systématique est justifié. Il en va ainsi pour le dépistage mammographique par exemple... En l'espèce, il est évident que pour les femmes les plus jeunes, la stratégie proposée n'a pas une balance bénéfices/risques favorable compte tenu du niveau d'incidence du méningiome aux âges jeunes. L'évaluation des stratégies de vigilance doit donc tenir compte de l'ensemble des bénéfices et des risques (incidentalome...), dont les bénéfices pour l'assurance maladie. Une évaluation de la stratégie de vigilance proposée tenant compte de l'ensemble des risques et bénéfices et de l'incidence par âge des méningiomes est nécessaire, et encore à mener. Ceci devrait être ajouté dans le RDD.
4. La consultation préconceptionnelle chez les femmes ayant un méningiome connu devrait être proposée que ce méningiome soit en lien OU NON avec la prise d'acétate de chlormadinone, de noméggestrol ou de cyprotérone.

Paris le 7 Janvier 2021

Annexe 3 : Réponse à l'avis minoritaire du Pr Geneviève Plu-Bureau : Dr Alain Weill, pharmacopépidémiologiste - GIS EPI-PHARE / Extrait d'un mail du 23/12/2020

Paris, le 23 décembre 2020,

Objet : Mails aux membres du CST Lutényl/Lutéran et risque de méningiome

Je suis en désaccord marqué avec la proposition [...] concernant la suppression du terme « *démontré* » pour qualifier l'association entre exposition à chacun des deux macroprogestatifs et le risque de méningiome.

Il s'agit bien épidémiologiquement d'une relation de nature causale entre une exposition prolongée et un risque de méningiome qui nécessite une médicalisation.

La discussion de la causalité repose en effet sur des critères habituels d'analyse dans ce type d'étude observationnelle.

- Temporalité : l'exposition à l'acétate de noméggestrol ou chlormadinone précède l'apparition des méningiomes et non l'inverse qui est retrouvé fréquemment dans une simple association expliquée par un facteur de confusion tiers.
- Force de l'association : Les associations sont ici très fortes ce qui est faveur de la causalité. Un facteur de confusion qui pourrait expliquer la relation serait à la fois extrêmement puissant mais ignoré, ce qui rend la situation hautement improbable.
- Gradient biologique : Une association causale est plus probable si une réponse en fonction de la dose est démontrable. Ici plus l'exposition est forte en doses cumulées plus le risque de méningiome est élevé. Dans le cas présent la relation dose effet est même particulièrement puissante avec des HR supérieurs à de 12,5 et 6,8 pour les doses cumulées élevées.
- Constance de l'association : Des résultats semblables sont retrouvés avec des designs différents d'étude (cohorte, cas témoin, cas témoin niché dans la cohorte ...)
- Spécificité de l'association : l'association est beaucoup plus forte pour les méningiomes de la partie antérieure et moyenne de la base du crâne ; la justification de la causalité est ainsi renforcée. On aurait pu aussi éventuellement ajouter le caractère multiple des méningiomes mais qui n'a pu être démontré formellement dans cette étude.
- Plausibilité biologique. Les récepteurs à la progestérone sur le tissu méningé sont connus depuis 4 décennies. Et toutes les circonstances d'exposition à la progestérone comme la grossesse sont des facteurs de risque d'accroissement de taille de méningiome ; les deux études acétate de nomégges-

trol et acétate de chlormadinone sont menés séparément sur deux populations mutuellement exclusives et disjointes l'une de l'autre ; cf par ailleurs le dossier Androcur et les publications en lien qui renforce encore la plausibilité;

- Cohérence : Les résultats observés sont congruents avec d'autres caractéristiques connues de la biologie ou de l'évolution naturelle de la maladie - cf précédemment.
- Et enfin point essentiel : à l'arrêt de l'exposition le risque diminue comme démontré formellement dans les deux études épidémiologiques présentées avec chacune un « *groupe ayant arrêté depuis une année* », et de surcroît la taille des méningiomes régresse pour certaines patientes comme rapporté par les neurochirurgiens du groupe.

Pour tout dire il est rare d'avoir en épidémiologie observationnelle une démonstration si nette de la causalité [...]. Le commentaire [...] « Il me semble que seul un essai randomisé démontre un effet et qu'une étude d'observation associe... » est inopportun. Un essai randomisé dans le cas présent mené sur plusieurs années avec exposition à l'acétate de nomégestrol ou l'acétate de chlormadinone serait non éthique. On est dans le même cas que les produits présumés tératogènes pendant la grossesse où tout essai randomisé est exclu dans l'espèce humaine.

J'aurais souhaité au contraire que des essais randomisés soient proposés - et mis en œuvre - par les sociétés savantes de gynécologie, ainsi que discuté par Jacques Young lors du CST du 2/11, pour démontrer le caractère bénéfique ou non des produits acétate de nomégestrol ou chlormadinone dans les indications discutables ou plus limites. Un niveau de preuve de la recommandation, comme pour textes de la HAS, serait le bienvenu également.

[...]

A tout choisir je préférerais un rappel précis et complet de la réglementation du hors AMM, mal connu des patients et de leur prescripteurs.

[...]

Alain Weill