

Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone

ACETATE DE CYPROTERONE ET RISQUE DE MENINGIOME

Présentée en Comité technique de pharmacovigilance le 18 juin 2019

Date d'ouverture de l'enquête	03/07/2012
CRPV rapporteur	Fernand-Widal (Paris)
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV relecteur	Strasbourg
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires	BAYER HEALTHCARE, ARROW GENERIQUES, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, MYLAN, SANDOZ, TEVA SANTE, ZENTIVA FRANCE
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CTPV	Point du 14 mars 2014 / présentation en CTPV du 18 mars 2014 (CRPV Strasbourg rapporteur)
Période couverte par le rapport	Du 01/01/2014 au 31/10/2018

Table des matières

Table des annexes.....	4
Table des figures et tableaux.....	5
Abréviations	6
Résumé	7
1. Introduction sur les méningiomes	11
1.1. Epidémiologie des méningiomes.....	11
1.2. Facteurs de risque.....	11
1.2.1. Facteurs hormonaux	11
1.2.2. Facteurs génétiques.....	11
1.2.3. Rayonnements ionisants	11
1.3. Autres facteurs	11
1.4. Classification histologique.....	12
1.5. Localisations.....	13
2. Spécialités à base d'AC	14
2.1. Spécialités concernées par l'enquête.....	14
2.2. Données de pharmacodynamie et pharmacocinétique	19
2.3. Populations cibles, indications et posologies	19
2.4. Exposition/ Données de ventes.....	20
2.5. Avis de la HAS	20
3. Contexte – Objectifs - Périmètres.....	21
3.1. Contexte de l'étude.....	21
3.2. Objectifs de l'enquête	24
4. Méthodes.....	24
4.1. Méthodologie de recherche et d'analyse des cas	24
4.1.1. Cas des laboratoires	24
4.1.2. Cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	24
4.2. Variables analysées.....	25
4.3. Méthode de calcul des doses cumulées	25
4.4. Méthodologie de la recherche dans la littérature	26
5. Résultats.....	27
5.1. Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	27
5.1.1. Dates des notifications	27
5.1.2. Années de diagnostic de méningiome	28
5.1.3. Type de déclarant	29
5.1.4. Données démographiques : âge / sexe / BMI	30
5.1.5. Antécédents de tumeurs et facteurs de risque identifiés	31
5.1.5.1. Grossesse.....	31
5.1.5.2. Antécédents de tumeur cérébrale et/ou irradiation	32
5.1.5.3. Antécédents familiaux	35
5.1.5.4. Autres antécédents	35

5.1.6.	Indications	36
5.1.7.	Caractéristiques des méningiomes	37
5.1.7.1.	Moléculaires et cellulaires	37
5.1.7.2.	Sous-type histologique	38
5.1.7.3.	Récepteurs	38
5.1.7.4.	Index de prolifération cellulaire	39
5.1.7.5.	Nombre et siège des tumeurs.....	39
5.1.8.	Exposition médicamenteuse.....	42
5.1.8.1.	Dose cumulée	42
5.1.8.2.	Durée d'exposition	43
5.1.9.	Traitements concomitants	44
5.1.9.1.	Estrogènes (n = 92 patient(e)s)	44
5.1.9.2.	Progestatifs (n = 11 patient(e)s)	44
5.1.9.3.	Autres	45
5.1.10.	Signes cliniques	45
5.1.11.	Prise en charge des patient(e)s.....	47
5.1.11.1.	Modification du traitement.....	47
5.1.11.2.	Chirurgie	49
5.1.11.3.	Radiothérapie.....	51
5.1.12.	Evolution.....	51
5.1.13.	Cas particuliers	53
5.1.13.1.	Cas sous Diane 35 (AC 2 mg, ethinylestradiol 0,035mg).....	53
5.1.13.2.	Cas sous Climène (AC 1 mg, valérate d'estradiol micronisé 2 mg) :	53
5.1.13.3.	Cas de méningiomes chez les hommes (11 cas)	54
5.1.13.4.	Cas particulier du méningiome de grade III	54
5.1.13.5.	Cas des patientes ayant une hyperprolactinémie ou un adénome à prolactine	54
5.1.13.6.	Décès.....	54
5.2.	Détection automatisée du signal (DAS).....	55
5.3.	Données des laboratoires	55
5.4.	Données de la littérature (voir annexe 6).....	55
5.4.1.	Case reports	55
5.4.2.	Séries de cas	57
5.4.3.	Etudes cas-témoin	58
5.4.4.	Etudes épidémiologiques	59
6.	Discussion et conclusion	60

Table des annexes

Annexe 1 : Références bibliographiques	64
Annexe 2 : Recommandations du CSST d'octobre 2018.....	68
Annexe 3 : Abaque correspondance posologie / durée d'utilisation / dose cumulée	69
Annexe 4 : Détection automatisée du signal issue de la BNPV du 24 avril 2019 portant sur la période du 01/01/2000 au 02/01/2019 pour l'AC	70
Annexe 5 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018.....	74
Annexe 6 : Tableau de résumé des références bibliographiques	108
Annexe 7 : Analyse des cas du laboratoire BAYER	113
Annexe 8 : Indications rapportées dans les cas BNPV.....	115
Annexe 9 : détail du siège des tumeurs selon le grade	118
Annexe 10 : Evolution des cas BNPV selon le statut chirurgical et la modification du traitement.....	119
Annexe 11 : Descriptif des cas de méningiomes sous Diane35 seule	120
Annexe 12 : Descriptif des cas de méningiomes sous Climene.....	122
Annexe 13 : Descriptif des cas de méningiomes chez les hommes.....	123
Annexe 14 : Descriptif des cas avec un diagnostic d'adénome à prolactine ou une hyperprolactinémie	126

Table des figures et tableaux

Tableau 1: Spécialités incluses dans l'enquête	14
Tableau 2 : Mentions du RCP et de la notice sur le risque de méningiome dans ANDROCUR (50 et 100 mg)	21
Tableau 3 : Résultats de la requête dans la BNPV sur la période du 01/01/2014 au 31/10/2018	27
Tableau 4: Description de l'âge des patient(e)s selon leur sexe	30
Tableau 5 : Description du BMI selon le sexe des patient(e)s	30
Tableau 6 : Chronologie de la prise d'AC dans les cas de grossesse	31
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des quatre cas de méningiomes sous grossesse	32
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des neuf cas avec antécédent de tumeur cérébrale et/ou irradiation	34
Tableau 9 : Types d'indications retrouvées dans les observations BNPV	36
Tableau 10 : Caractéristiques histologiques des méningiomes	38
Tableau 11 : Caractéristiques des patient(e)s selon le nombre de tumeurs	39
Tableau 12 : Nombre de cas selon leur grade et leur siège	41
Tableau 13 : Doses cumulées reçues par les patient(e)s (posologie et durée de traitement connues)	42
Tableau 14 : Doses cumulées selon le grade des tumeurs	43
Tableau 15 : Progestatifs co-rapportés dans les déclarations	45
Tableau 16 : Analyse des caractéristiques des patient(e)s selon la présence de signes cliniques	47
Tableau 17 : Statut du traitement lors du diagnostic du méningiome	48
Tableau 18 : Statut chirurgical des patient(e)s	49
Tableau 19 : Type d'intervention chirurgicale	50
Tableau 20 : Evolution des cas selon le statut du traitement et la prise en charge thérapeutique	53

Figure 1 : Résumé des critères de classification OMS 2016 des méningiomes (source Harter et al., 2017)	12
Figure 2: localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet)	13
Figure 3 : Répartition des ventes d'AC (nombre de boîtes) en Europe selon l'année (source IMS)	20
Figure 4 : Nombre de cas saisis entre 2014 et 2018 dans la BNPV par année de notification	28
Figure 5 : Nombre de cas saisis entre 2014 et 2018 dans la BNPV par année de notification (zoom mensuel sur 2018)	28
Figure 6 : Années de diagnostic des méningiomes notifiés aux CRPV en 2018 avec les actions de communication liées	29
Figure 7 : Répartition des types de déclarants sur les 298 déclarations BNPV enregistrées entre 2014 et 2018 (%)	29
Figure 8 : Répartition du type de déclarant selon l'année de notification aux CRPV	30
Figure 9 : Utilisations de l'AC rapportées dans les notifications de la BNPV (2014-2018) selon leur cadre réglementaire	37
Figure 10 : Répartition du siège de la tumeur selon sa multiplicité	40
Figure 11 : Grade des tumeurs chez les patient(e)s opérés (72 patient(e)s / n=107 tumeurs) selon leur localisation (siège Basal ; Convexité ; Médian)	41
Figure 12 : Nombre de patient(e)s par intervalles de doses cumulées	42
Figure 13 : Nombre de cas selon l'intervalle de durée d'années d'exposition	43
Figure 14 : Symptômes rapportés dans les déclarations de méningiomes	46
Figure 15 : Nombres d'années entre l'arrêt de l'AC et le diagnostic de méningiome	48
Figure 16 : Durée de traitement (en mois) avant l'arrêt de l'AC chez les 53 patient(e)s ayant poursuivi leur traitement après le diagnostic	49
Figure 17 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (sur le total des observations rapportées entre 2014 et 2018)	50
Figure 18 : Evolution des cas selon le statut du traitement et la prise en charge thérapeutique	52

Abréviations

AC	Acétate de Cyprotérone
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BMI	« Body Mass Index » (Indice de Masse Corporelle)
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CT	Commission de la Transparence
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
DLP	Data Lock Point
EGF	Epidermal Growth Factor
EMA	European Medicines Agency
FSH	Follicle-Stimulating Hormone (Hormone Folliculostimulante)
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone (gonadolibérine)
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine
HCS	Hyperplasie Congénitale des Surrénales
Hpl	« Human Placental Lactogen » (Lactogène Placentaire Humain)
HR	Hazard Ratio
HTIC	Hypertension intracrânienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LEAD	Lupus Erythémateux Aigu Disséminé
LH	Hormone Lutéinisante
MIB-1	« E3 ubiquitin-protein ligase »
NC	Non Connu
ND	Non Déterminé
NF2	Neurofibromin 2
NORB	Névrite Optique Rétrobulbaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party
PRL	Prolactine
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport périodique actualisé de sécurité)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RE	Récepteurs aux estrogènes
RP	Récepteurs à la progestérone
SD	Standard Deviation (Ecart-type)
SEP	Sclérose En Plaques
SMR	Service Médical Rendu
SNDS	Système National des Données de Santé
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Résumé

Introduction

Le lien entre la prise d'acétate de cyprotérone (AC) à long terme et la survenue de méningiome mis en évidence par le Pr S. Froelich en 2008 a été discuté au comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PhWP) en 2009. En 2011, le risque de méningiome a été ajouté à l'information produit d'Androcur 50 et 100 mg ainsi que de ses génériques (résumé des caractéristiques du produit [RCP] et notice).

Ce risque, bien que déjà connu, a néanmoins fait l'objet d'un suivi régulier par l'ANSM. Une enquête de pharmacovigilance a été présentée le 18 mars 2014 par le CRPV de Strasbourg. A l'époque, les 44 cas de méningiomes sous progestatifs retrouvés dans la BNPV (dont 39 sous AC et 33 opérés) avaient été analysés rétrospectivement jusqu'au 31/12/2013.

Par ailleurs, une étude épidémiologique a été entreprise par l'Assurance maladie (CNAM) sur le Système National des Données de Santé (SNDS) en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière afin de quantifier le risque de méningiome sous AC (Androcur et ses génériques). Cette étude portait sur les données issues des bases de l'assurance maladie soit 250 000 femmes exposées à l'AC. La survenue d'un méningiome opéré a été suivie chez ces femmes de 2006 à 2015. Les premiers résultats ont montré que l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez des femmes ayant au moins trois boîtes prescrites (soit 3000 mg) au cours des 6 premiers mois exposait à un risque de survenue de méningiome opéré multiplié par 7 comparé à des femmes moins exposées (Hazard Ratio de 6,8 après ajustement sur l'âge). Une forte relation dose effet a été observée : le risque de survenue de méningiome est multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 000 mg, soit un traitement à la dose de 50 mg/j 20 jours par mois pendant 5 ans.

Depuis septembre 2018, l'ANSM a réalisé plusieurs actions au vu des premiers résultats de cette étude épidémiologique parmi lesquelles :

- Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) s'est réuni en juin et octobre 2018 afin de réunir des professionnels de santé impliqués sur le sujet. A l'issue du CSST du 01/10/2018, des recommandations d'imagerie cérébrale et de prise en charge ont été publiées par l'ANSM sur le suivi des patient(e)s traités par AC.
- Un groupe élargi aux associations de patient(e)s et professionnels de santé s'est réuni en novembre et en décembre 2018 à l'ANSM. Lors de ces concertations, de nouvelles mesures de renforcement de l'information sur le risque de méningiome sous Androcur ou ses génériques ont été mises en place, avec notamment la création d'un document d'information destiné aux patient(e)s, une attestation d'information nécessaire à la délivrance de la spécialité et l'envoi de courriers CNAM-ANSM aux prescripteurs d'Androcur ou de ses génériques et aux patient(e)s.
- L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance a été confiée au CRPV de Fernand Widal de Paris, elle fait suite à celle de 2014.

Cette enquête de pharmacovigilance a pour objectif d'analyser les données de pharmacovigilance compte tenu du pic de notifications observé à la suite des communications de l'ANSM depuis juin 2018 (cas opérés ou non, évolution des cas, histologie et localisation des tumeurs).

Méthode

Cette étude s'inscrit dans la continuité de l'étude descriptive des cas de la BNPV présentée en 2014 et répond aux objectifs tels que décrits dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance de février 2018.

Cette enquête porte sur :

- L'analyse de l'ensemble des cas de méningiomes sous AC (y compris Diane 35 [2 mg d'AC]) enregistrés dans la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018, ainsi que le suivi de ces cas jusqu'au 10/01/2019.

- Les cas des laboratoires (Bayer, Arrow, EG labo, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva) saisis entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018 ont fait l'objet d'une analyse séparée.
- Les cas sous Climène (acétate de cyprotérone micronisé 1mg, valérate d'estradiol micronisé 2 mg), communiqués ultérieurement sont décrits dans ce rapport mais n'ont pas été pris en compte dans l'analyse globale.
- Les données de la littérature.

Principaux résultats et discussion

Au total, 298 cas de méningiomes sous AC (287 femmes et 11 hommes) saisis dans la BNPV entre 2014 et 2018 ont été retrouvés et analysés : 293 sous Androcur et ses génériques et 5 sous Diane 35 seule.

La plupart des notifications ont été faites en 2018 (78 %) et sont probablement secondaires aux diverses recommandations émises par l'ANSM cette même année. Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte pour certains jusqu'à 1995. Les déclarations proviennent de patient(e)s dans plus de la moitié des cas et cette tendance s'est surtout accentuée en 2018.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (273/298 [92%]) et dans 56 % des cas (165/298), elle correspond à un usage hors AMM : principalement acné et/ou contraception.

Une association à un estrogène n'est mentionnée que dans 92 cas. L'absence de mention sur l'association de l'AC à un estrogène n'est pas conforme à l'AMM qui 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.

L'âge moyen est de 44,9 ans pour les 287 femmes et de 77,4 ans pour les 11 hommes. Le nombre **d'années d'exposition** est en moyenne de 14,7 ans.

Des facteurs de risque sont retrouvés chez 13 patient(e)s : grossesse, antécédents de méningiomes et irradiation cérébrale. Pour les **cas de grossesse**, il est important de noter que dans 4 cas il y a eu une poussée méningiomateuse postérieure à un traitement par AC. Certains cas ont nécessité une intervention chirurgicale en cours de grossesse. Le contexte particulier de survenue et la sévérité des cas posent la question de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC.

Au moment du diagnostic de méningiome, 34 patient(e)s (11 %) sont asymptomatiques. Aucun de ces 34 patient(e)s n'a été traité chirurgicalement. En revanche, 235 (79%) patient(e)s présentent des **signes cliniques** (principalement : troubles visuels, céphalées, vertiges) parmi lesquels 142 ont été opérés. Pour 29 cas (9%) la présence de symptômes n'est pas renseignée.

Concernant **le nombre de tumeurs**, l'information est manquante pour 11/298 (4%) cas. Pour 165/298 cas (55%) la tumeur est unique et 122/298 cas (41%) rapportent des tumeurs multiples (2 à 20 tumeurs par patient). Le nombre de tumeurs semble corrélé à la dose cumulée puisque plus celle-ci est importante plus le nombre de méningiomes est élevé (significativité non démontrée).

Le siège des tumeurs à l'imagerie est précisé en terme anatomique pour 123 patient(e)s ayant 1 à 5 tumeurs (soit un total de 184 tumeurs). Il est sur la base du crâne pour 124/184 (67%) tumeurs, sur la « convexité » pour 45/184 (25%) et « médian » pour 15/184 (8%).

Au total 151 patient(e)s ont été opérés. **Le pourcentage de patient(e)s opérés** 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).

Le grade OMS est connu pour 62 patient(e)s opérés : Grade I pour 40, Grade II pour 20, Grade I et II chez une même patiente et Grade III pour 1. Pour 89 patient(e)s le grade est inconnu. Ces résultats ne correspondent pas à la répartition des fréquences rencontrée dans la littérature (grade I dans environ

92% des cas). Cette différence peut s'expliquer premièrement par un biais de notification (tendance pour une déclaration des cas les plus graves) et deuxièmement par une modification récente de la classification OMS des grades en 2016 conduisant à une surreprésentation des grades II. A noter qu'il n'est pas forcément possible d'associer avec certitude un grade à un pronostic.

L'évolution de la tumeur est inconnue pour 155 cas (52%). Lorsque l'évolution est renseignée, il s'agit d'une régression tumorale dans 51 cas, d'une stabilisation de la tumeur dans 35 cas ou d'une absence de récurrence dans 42 cas.

Au total 215 personnes sur 298 ont arrêté l'AC. Parmi ces 215 patient(e)s, 75 n'ont pas été opérés (vs 113 opérés). Parmi ces 75 cas, la tumeur a régressé dans la moitié des cas renseignés (23 cas sur 41).

Une des limites de cette enquête concerne les données d'imagerie permettant de caractériser le nombre de tumeurs, leur localisation et leur évolution. Les pourcentages retrouvés pour chacun des paramètres mentionnés précédemment ne correspondent pas à la pratique clinique car l'interprétation des images d'IRM peut varier d'un centre à l'autre. De plus les comptes-rendus d'anatomopathologie, de radiologie ou les clichés d'IRM n'étaient pas toujours disponibles pour une relecture.

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.

Conclusion

Cette étude vient en complément de l'étude descriptive des cas de la BNPV présentée en 2014.

Elle permet de confirmer certains résultats de l'étude épidémiologique menée par la CNAM en 2018 ayant permis de quantifier le risque de méningiome sous AC.

Ainsi, les résultats suivants ont été mis en évidence :

- La spécialité reste prescrite pour plus de la moitié des cas dans des indications hors AMM (acné et contraception)
- La localisation préférentielle des méningiomes sous AC est sur la base du crâne

Cette enquête permet de préciser certains éléments :

- 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 (**Bernat et al, 2015**). Il faut préciser qu'il n'y a pas eu de relecture centralisée des données d'imagerie et cela justifierait une étude se focalisant sur des données radiologiques pour répondre avec précision à la question du taux de régression des méningiomes en cas d'arrêt de l'AC.

- **Le pourcentage de patient(e)s opérés** 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.

- Dans plus de la moitié des cas, **un non-respect des recommandations d'utilisation du RCP** est observé (surtout indications hors AMM et plus rarement : non association à un estrogène, non-respect de la contre-indication, poursuite du traitement malgré le diagnostic d'un méningiome).

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.

Concernant les quelques cas de tumeurs atypiques (ex : prolactinome, gliome) rapportées sous AC, une revue de sécurité a été demandée aux laboratoires et sera analysée ultérieurement par l'ANSM. Une corrélation entre ces tumeurs et la prise d'AC n'a pas été établie à ce stade.

Propositions du CRPV :

- Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous acétate de cyprotérone, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.
- Reconvoquer le CSST afin de discuter de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC.
- 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 afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

1. Introduction sur les méningiomes

1.1. Epidémiologie des méningiomes

Les méningiomes, tumeurs extracérébrales intracrâniennes développées à partir de l'arachnoïde, représentent environ un tiers des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1.28 /100000 à 7.8 /100 000 selon les registres ; elle est 2 à 3 fois plus importante chez la femme que chez l'homme et augmente avec l'âge avec un maximum de 22.2/100 000 entre 75 et 89 ans (**Ostrom et al 2017**). Cette incidence est sous-estimée étant donné le caractère subclinique de méningiomes retrouvés dans des études d'imagerie cérébrale systématique (**Krampla et al., 2004**).

1.2. Facteurs de risque

L'étiologie des méningiomes reste largement discutée aujourd'hui et semble impliquer une dimension multifactorielle, notamment hormonale et génétique.

1.2.1. Facteurs hormonaux

La présence de récepteurs à la progestérone sur la plupart des méningiomes semble montrer un lien entre la survenue de méningiomes et les hormones sexuelles féminines (progestérone et estrogène) d'après les éléments suivants :

- L'incidence et la prévalence des méningiomes est plus élevée chez la femme que chez l'homme, cet effet s'accroissant avec l'âge (**Bernat et al., 2018 ; Schmutz, 2018**) ;
- Le rôle de la grossesse sur la croissance tumorale (**Lusis et al. 2012**) ;
- La présence de récepteurs aux hormones sexuelles sur la plupart des méningiomes. Une étude portant sur 500 méningiomes a retrouvé 88% de récepteurs à la progestérone (RP), 40% de récepteurs aux estrogènes (RE) et 39% de récepteurs aux androgènes (**Korhonen et al., 2006**).
- Une action des antagonistes des récepteurs à la progestérone comme la mifépristone dans le traitement des méningiomes, rapportée principalement sur des données *in vitro* (**Cossu et al. 2015**).
- Une étude sur 239 patient(e)s ayant mis en évidence un lien probable entre la présence de RP et le pronostic favorable des méningiomes (**Pravdenkova et al., 2006**)

1.2.2. Facteurs génétiques

Il existe une forte corrélation entre la neurofibromatose de type 2 et la survenue de méningiomes. Des mutations du gène NF2, localisé sur le chromosome 22 ont été retrouvées, et seraient fortement associées à des tumeurs atypiques, à génome instable et essentiellement situées au niveau des hémisphères cérébraux et cérébelleux (**Clark et al., 2013**), contrairement aux « non NF2 » bénignes, stables et de siège basal. Le gène NF2 codant pour une protéine (protéine Merlin ou schwannomin) qui joue un rôle inhibiteur de la prolifération cellulaire des méningiomes, la perte de cette protéine survenant lors de mutations sur ce gène entraînerait une augmentation de la prolifération cellulaire (**Shaik et al. 2018**). Sur ce même chromosome, les altérations peuvent concerner diverses régions : 1p, 9p, 10p, 11, 14q, 15, 17, et 18q (**Han et al. 2017**).

1.2.3. Rayonnements ionisants

Les radiations ionisantes seraient associées à un risque 6 à 10 fois plus élevé de méningiome. Cette augmentation du risque a été observée pour des doses fortes (diagnostic de méningiome chez les survivants de la bombe atomique) et à des doses faibles (radiologies en chirurgie dentaire) (**Wiemels et al., 2010**). La survenue de méningiomes secondaires à une radiothérapie crânienne a été mise en évidence, notamment dans le cadre du traitement des adénomes hypophysaires (**Yamanaka et al., 2017**).

1.3. Autres facteurs

Une étude réalisée *in vitro* sur des cultures cellulaires de méningiomes humains a montré une régression tumorale entre 5 et 50%, 10 et 63%, et 2,4 et 34% après utilisation de LH, FSH et hCG respectivement. D'autre part, les hormones PRL et hPL ont généré un effet stimulant sur les méningiomes avec une prolifération de 12 à 55,5% et 11,4 à 73,6% pour des doses de 200 ng/mL de PRL et 10 µg/mL de hPL (**Boyle-Walsh et al., 1995**). Afin de mieux évaluer le rôle de la prolactine sur la croissance des méningiomes, Ciccarelli mesure la liaison de l'hormone sur les récepteurs de 22 méningiomes. Il observe une liaison accrue dans 10 méningiomes (45,4%) (**Ciccarelli et al., 2001**). Dans une autre étude, il a été examiné la présence de récepteurs à la prolactine dans 60 méningiomes obtenus par chirurgie (34 femmes et 26 hommes).

Des récepteurs à la prolactine ont été détectés dans 61,7% des méningiomes, vs aucun sur des échantillons de tissus arachnoïdiens sains (**Muccioli et al., 1997**).

- L'utilisation d'analogues de la GnRH comme l'acétate de leuproréline serait un facteur favorisant la prolifération de méningiomes (**Anda et al., 2014 ; Li et al., 2013**).
- Facteurs de croissance : Selon une étude menée sur des cultures cellulaires de méningiomes, il y aurait une corrélation positive entre l'activité de l'ADN polymérase des cellules tumorales et la concentration en EGF (« epidermal growth factor ») du milieu, d'où un effet stimulant du facteur de croissance sur le développement tumoral (**Adams et al., 1990**).

1.4. Classification histologique

Les méningiomes sont classés en 3 grades selon des critères histologiques et cytologiques. Cette classification OMS date de 2016 et remplace la précédente datant de 2007 (**Louis et al., 2016**).

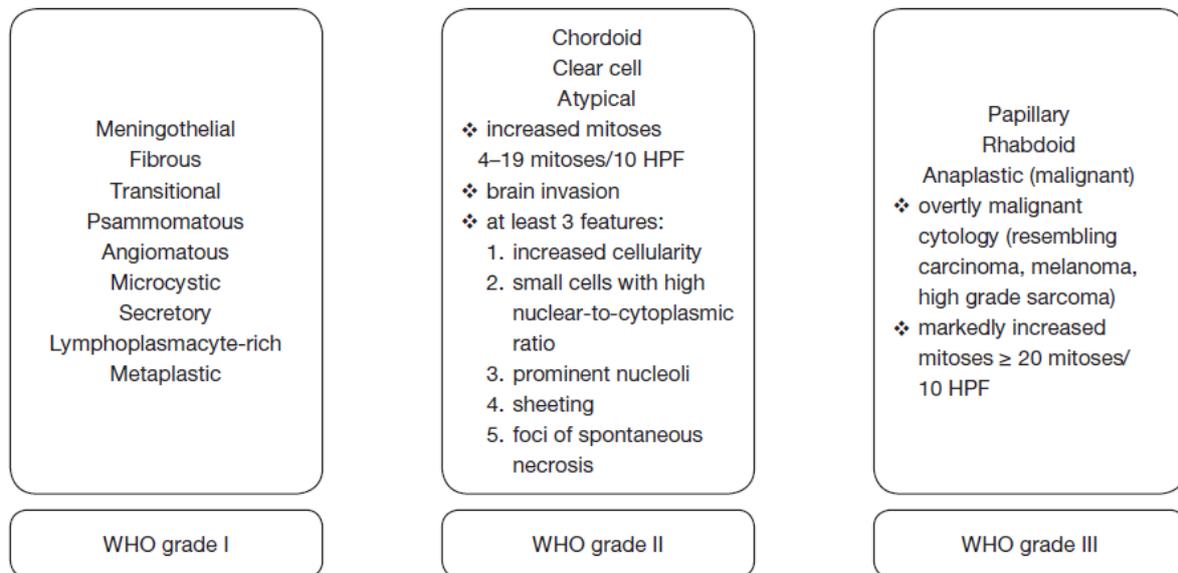


Figure 1 : Résumé des critères de classification OMS 2016 des méningiomes (source **Harter et al., 2017**)

La fréquence de chacun des grades est de 92% pour le Grade I, 6% pour le grade II et 2% pour le grade III (**Cea-Soriano et al. 2012a**).

Avec cette nouvelle classification OMS de 2016 (remplaçant celle de 2007), l'attribution d'un grade à un type de méningiome ne présume pas toujours du pronostic et de l'évolution de la tumeur (**Harter et al., 2017**).

Le paysage mutationnel du méningiome est variable en fonction de la localisation. Par ailleurs le type « sécrétoire » est très souvent associé à une double mutation portant sur les gènes TRAF7 et KLF4 (**Clark et al., 2013**).

A noter que les méningiomes sont des tumeurs qui expriment des récepteurs aux hormones, en particulier des récepteurs aux progestatifs, aux estrogènes et aux androgènes. Dans une étude finlandaise menée sur 500 méningiomes, 88% exprimaient des récepteurs à la progestérone, 40% des récepteurs aux estrogènes et 39% des récepteurs aux androgènes (**Korhonen et al., 2006**). La présence de récepteurs à la progestérone est inversement corrélée au grade de la tumeur et est donc généralement associée à un pronostic plus favorable. A l'inverse, la présence de récepteurs aux estrogènes serait associée à un pronostic défavorable (récidive et/ou progression tumorale) (**Korhonen et al., 2006**).

1.5. Localisations

Les méningiomes peuvent avoir diverses localisations le long de l'axe craniocervical. Les localisations les plus fréquemment rencontrées sont la convexité ou la faux interhémisphérique (parasagittal ou médian) (**Perry et al 2018**).

Les méningiomes de la convexité grossissent sur la surface du cerveau juste en dessous de la boîte crânienne. Les méningiomes parasagittaux grossissent médialement le long du sinus longitudinal supérieur et/ou sur la faux du cerveau.

Enfin les méningiomes de la base du crâne grossissent sur la base de la boîte crânienne et peuvent impliquer variablement les éléments anatomiques suivants : planum sous les sillons olfactifs, région parasellaire, jugum ou planum sphénoïdal, foramen magnum, sinus caverneux (**Perry et al 2018 ; John Hopkins Medicine web site**).

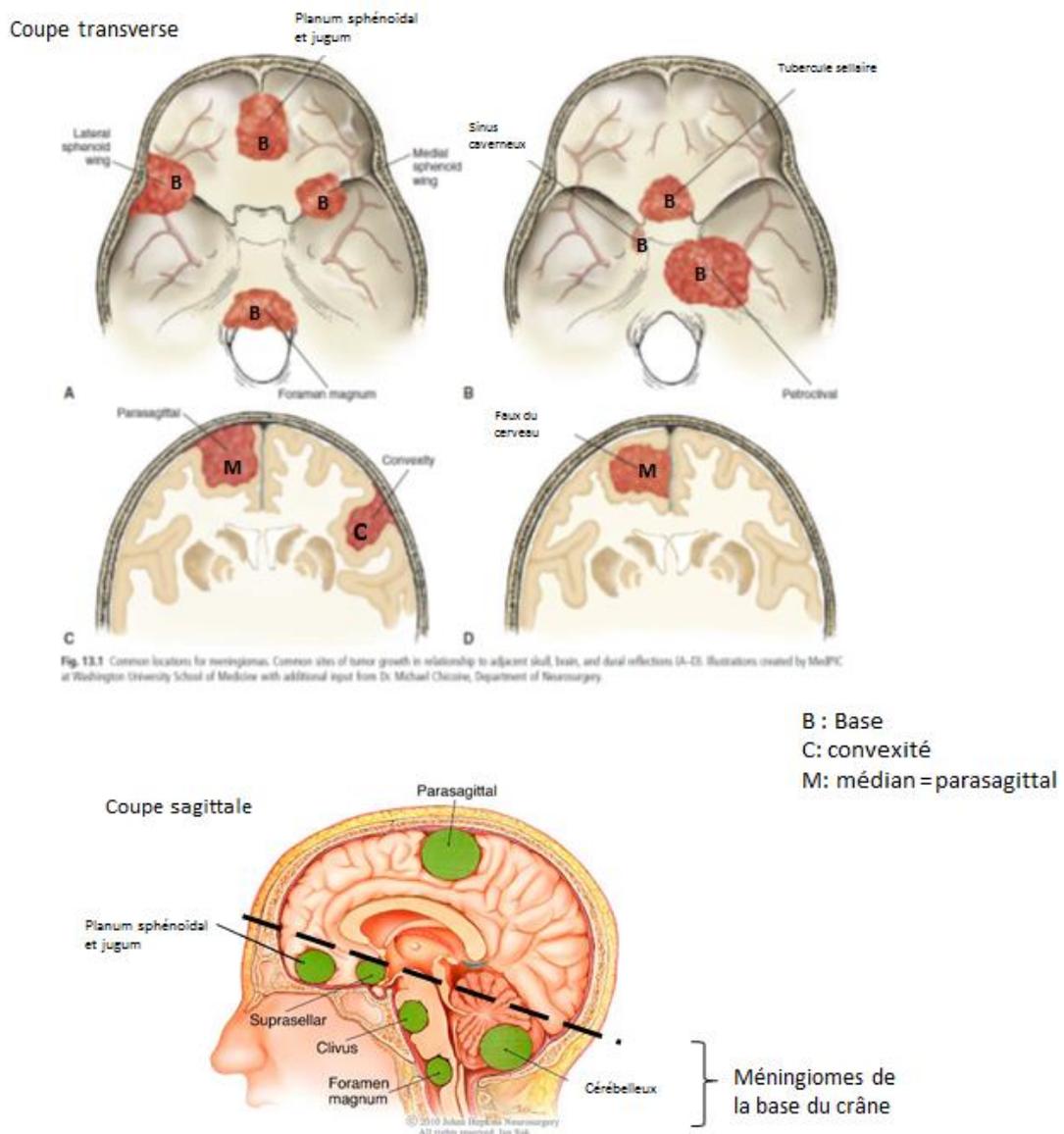


Figure 2: localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet)

2. Spécialités à base d'AC

2.1. Spécialités concernées par l'enquête

Tableau 1: Spécialités incluses dans l'enquête

	PRINCEPS	GENERIQUE/ HYBRIDES/ BIOSIMILAIRES,...
Nom commercial	ANDROCUR® / DIANE 35®/CLIMENE®	Acetate de cyproterone ARROW®, Acetate de cyproterone EG®, Cyproterone MYLAN®, Acetate de cyproterone SANDOZ®, Acetate de cyproterone TEVA®, Cyproterone ZENTIVA®, MINERVA 35®, EVEPAR®
DCI	ANDROCUR® : acétate de cyprotérone DIANE 35® : acétate de cyprotérone/éthynylestradiol CLIMENE® : acétate de cyprotérone/valérate d'estradiol	Génériques d'ANDROCUR® : acétate de cyprotérone MINERVA 35® et EVEPAR® : acétate de cyprotérone/éthynylestradiol
Classe ATC	ANDROCUR® : G03HA01 DIANE 35® : G03HB01 CLIMENE® : G03HB01	Génériques d'ANDROCUR® : G03HA01 MINERVA 35® et EVEPAR® : G03HB01
Excipient(s) à effet notoire	ANDROCUR® : lactose DIANE 35® : lactose, saccharose CLIMENE® : lactose, saccharose	Génériques d'ANDROCUR® : lactose MINERVA 35® et EVEPAR® : lactose, saccharose
Forme pharmaceutique et dosage	ANDROCUR 50 mg comprimés sécables® ; ANDROCUR 100 mg comprimés sécables® ; DIANE 2 milligrammes comprimés enrobés® CLIMENE 1 mg, comprimé enrobé®	Acetate de cyproterone ARROW 50 mg, comprimé sécable® ; Acetate de cyproterone ARROW 100 mg, comprimé sécable® ; Acetate de cyproterone EG 50 mg, comprimé sécable® ; Acetate de cyproterone EG 100 mg, comprimé sécable® ; Cyproterone MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé® ; Cyproterone MYLAN 100 mg, comprimé pelliculé® ; Acetate de cyproterone SANDOZ 50 mg, comprimé sécable® ; Acetate de cyproterone SANDOZ 100 mg, comprimé sécable® ; Acetate de cyproterone TEVA 50 mg, comprimé® ; Acetate de cyproterone TEVA 100 mg, comprimé sécable® ; Cyproterone ZENTIVA 50 mg, comprimé® ; Cyproterone ZENTIVA 100 mg, comprimé sécable® ; MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé®, EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé®

<p>Classe pharmacologique</p>	<p>ANDROCUR® : antiandrogènes non associés DIANE 35® : antiandrogènes et estrogènes CLIMENE® : antiandrogènes et estrogènes</p>	<p>Génériques d'ANDROCUR® : Antiandrogènes non associés MINERVA 35® et EVEPAR® : antiandrogènes et estrogènes</p>
<p>Indication(s) de l'AMM</p>	<p><u>ANDROCUR 50 mg comprimés sécables® :</u> - 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.</p> <p><u>ANDROCUR 100 mg comprimés sécables® :</u> · Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. · Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.</p> <p><u>DIANE 35 microgrammes comprimés enrobés® :</u> - Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.</p> <p><u>CLIMENE 1 mg, comprimé enrobé® :</u> traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. 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</p>	<p><u>Acetate de cyproterone ARROW 50 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Acetate de cyproterone EG 50 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Cyproterone MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé®</u> <u>Acetate de cyproterone SANDOZ 50 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Acetate de cyproterone TEVA 50 mg, comprimé® :</u> <u>Cyproterone ZENTIVA 50 mg, comprimé®</u> · 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.</p> <p><u>Acetate de cyproterone ARROW 100 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Acetate de cyproterone EG 100 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Cyproterone MYLAN 100 mg, comprimé pelliculé®</u> <u>Acetate de cyproterone SANDOZ 100 mg, comprimé sécable® :</u> <u>Acetate de cyproterone TEVA 100 mg, comprimé® :</u> <u>Cyproterone ZENTIVA 100 mg, comprimé®</u> · Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. · Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.</p> <p><u>MINERVA 35 microgrammes comprimés enrobés® :</u> <u>EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé® :</u> - Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.</p>

Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédures nationales	
PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui pour la combinaison de substances : acétate de cyprotérone/éthynylestradiol Pays rapporteur : Pays-Bas Prochaine DLP : 31/05/2020 Fréquence de soumission : tous les 3 ans	
Titulaire d'AMM / Exploitant	BAYER HEALTHCARE	<u>Génériques d'ANDROCUR® :</u> EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS ARROW GENERIQUES MYLAN SANDOZ TEVA SANTE ZENTIVA FRANCE <u>MINERVA 35® :</u> BAYER HEALTHCARE <u>EVEPAR®</u> MYLAN
Date d'obtention de l'AMM	ANDROCUR 50 mg comprimés sécables® : 08/04/1980 ANDROCUR 100 mg comprimés sécables® : 26/02/1996 DIANE 35 microgrammes comprimés enrobés® : 07/07/1987 CLIMENE 1 mg, comprimé enrobé® :	Acetate de cyproterone ARROW 50 mg, comprimé sécable® : 11/09/2008 ; Acetate de cyproterone ARROW 100 mg, comprimé sécable® : 11/09/2008 ; Acetate de cyproterone EG 50 mg, comprimé sécable® : 30/09/2003 ; Acetate de cyproterone EG 100 mg, comprimé sécable® : 28/07/2005 ; Cyproterone MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé® : 22/04/1996 ; Cyproterone MYLAN 100 mg, comprimé pelliculé® : 25/07/2005. Acetate de cyproterone

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

	22/02/1993	SANDOZ 50 mg, comprimé sécable® : 30/09/2003 ; Acetate de cyproterone SANDOZ 100 mg, comprimé sécable® : 19/05/2006 ; Acetate de cyproterone TEVA 50 mg, comprimé® : 26/10/2007 ; Acetate de cyproterone TEVA 100 mg, comprimé sécable® : 26/10/2007 ; Cyproterone ZENTIVA 50 mg, comprimé® : 19/05/2006 ; Cyproterone ZENTIVA 100 mg, comprimé sécable® : 21/03/2011 ; MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé® : 17/12/1997 ; EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé® : 14/10/1997
Date de commercialisation en France	ANDROCUR 50 mg comprimés sécables® : 25/11/1980 ANDROCUR 100 mg comprimés sécables® : 10/06/2002 DIANE 35 microgrammes comprimés enrobés® : 01/09/1987 CLIMENE 1 mg, comprimé enrobé® : 01/04/1993	Acetate de cyproterone ARROW 50 mg, comprimé sécable® : 06/01/2009 ; Acetate de cyproterone ARROW 100 mg, comprimé sécable® : 18/12/2008 ; Acetate de cyproterone EG 50 mg, comprimé sécable® : 08/01/2004 ; Acetate de cyproterone EG 100 mg, comprimé sécable® : 12/01/2006 ; Cyproterone MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé® : 30/07/2004 ; Cyproterone MYLAN 100 mg, comprimé pelliculé® : 20/01/2009 Acetate de cyproterone SANDOZ 50 mg, comprimé sécable® : 19/02/2004 ; Acetate de cyproterone SANDOZ 100 mg, comprimé sécable® : 20/02/2007 ; Acetate de cyproterone TEVA 50 mg, comprimé® : 11/02/2008 ; Acetate de cyproterone TEVA 100 mg, comprimé sécable® 16/09/2009 ; Cyproterone ZENTIVA 50 mg, comprimé® : 05/10/2010 ; Cyproterone ZENTIVA 100 mg, comprimé sécable® : 26/07/2011 ; MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé® : 01/03/2003 ; EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé® : 24/01/2014
SMR/ASMR	ANDROCUR 50 mg comprimés sécables® : SMR important (22/06/2016), pas d'ASMR ANDROCUR 100 mg comprimés sécables® : SMR important (22/06/2016), ASMR IV (mineur) (19/07/2006)	SMR et ASMR non disponibles

	<p>DIANE 35 microgrammes comprimés enrobés® : SMR et ASMR non disponibles</p> <p>CLIMENE 1 mg, comprimé enrobé® : SMR important (21/10/2015), pas d'ASMR</p>	
--	--	--

2.2. Données de pharmacodynamie et pharmacocinétique

L'AC est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone. Il a une double action :

- Essentiellement anti-androgène périphérique par inhibition compétitive de la liaison de la 5-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.
- Mais aussi anti-gonadotrope car il inhibe la sécrétion de la GnRH, donc secondairement celles de l'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone.
 - Chez l'homme, l'AC empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les cortico-surrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate. L'AC a donc également une action antigonadotrope.
 - Chez la femme:
 - L'AC est antigonadotrope mais pas uniquement.
 - L'AC est actif contre l'hyperpilosité androgénique avec réduction de l'hypersecretion sébacée.
 - L'effet progestatif s'exerce sur les récepteurs mammaires et endométriaux par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre.

Ces données expliquent les utilisations hors AMM, comme l'acné, la prescription chez les transgenres ou encore l'utilisation comme contraception.

L'AC passe dans la circulation plasmatique, l'effet de premier passage hépatique est peu important. La Cmax est atteinte au bout de 3 à 4 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'AC présente une certaine affinité pour le tissu adipeux, d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique. L'élimination complète, pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est la 15-hydroxycyprotérone.

2.3. Populations cibles, indications et posologies

ANDROCUR 50 mg (et ses génériques) : l'AC est indiqué chez l'homme dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. La posologie est de 200 à 300 mg par jour sans interruption. Chez la femme, l'AC est indiqué pour hirsutisme majeur d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'il retentit gravement sur la vie psycho-affective et sociale.

Chez la femme en période d'activité génitale, l'AC doit être associé à un estrogène, selon le schéma suivant :

Dose d'instauration du traitement :

- Du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

L'utilisation d'ANDROCUR 50 mg est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.

ANDROCUR 100 mg (et ses génériques) : indiqué chez l'homme dans le cadre du traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate : 200 à 300 mg par jour sans interruption. La posologie maximale est de 300 mg par jour.

L'AC à dose de 100 mg est également indiqué pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour. La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible. Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.

Androcur 100 mg est en arrêt de commercialisation depuis avril 2018 (raisons commerciales). Les génériques sont encore commercialisés pour ce même dosage.

2.4. Exposition/ Données de ventes

D'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie (source OpenMedic 2017), le nombre de femmes exposées à l'AC en 2017 était de 90 000 environ. Pour les hommes l'exposition est bien inférieure et de l'ordre de 3 000 hommes.

En Europe, la France concentre plus de deux tiers des prescriptions d'AC 50 mg (source IMS 2017).

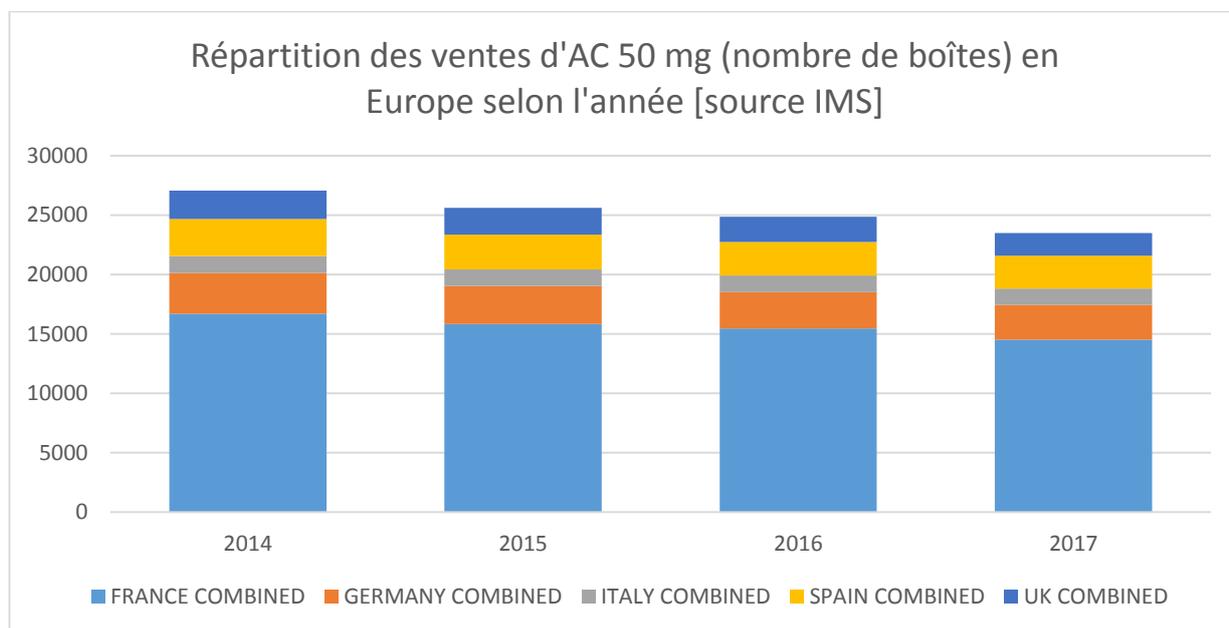


Figure 3 : Répartition des ventes d'AC (nombre de boîtes) en Europe selon l'année (source IMS)

Pour Diane 35 et ses génériques, cette spécialité n'étant pas remboursée, les chiffres de ventes sont estimés à partir des ventes des laboratoires (Sources Octave-ANSM jusqu'en 2016 et GERS à partir de 2017). En 2017, environ 100 000 femmes étaient exposées à Diane 35 ou à un de ses génériques.

Pour Climène, l'exposition est de l'ordre de 2 000 femmes par an en 2018 (source Open Medic 2018).

2.5. Avis de la HAS

Selon l'avis de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 22 juin 2016, le Service Médical Rendu (SMR) a été évalué comme suit (www.has-sante.fr) :

- Le service médical rendu par ANDROCUR 50 mg reste important dans les indications « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale » et « Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate ».
- Le service médical rendu par ANDROCUR 100 mg reste important dans les indications « Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate » et « Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique ».

3. Contexte – Objectifs - Périmètres

3.1. Contexte de l'étude

- Androcur 50 mg et Androcur 100 mg des laboratoires Bayer obtiennent respectivement leur AMM le 08/04/1980 et le 26/02/1996 en France.
- Depuis le début des années 2000, le rôle des hormones sexuelles notamment la progestérone sur la survenue de méningiomes est reconnu (plus grande fréquence chez la femme, rôle de la grossesse).
- En octobre 2009 : ce point a été rapporté au niveau européen au PhVWP qui demande l'ajout de cette mention dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP et dans la notice.
- Depuis 2011: les modifications demandées figurent dans le RCP d'Androcur 50mg et Androcur 100mg et de ses génériques.

Tableau 2 : Mentions du RCP et de la notice sur le risque de méningiome dans ANDROCUR (50 et 100 mg)

RCP	
Rubrique	Mention ajoutée
4.3. Contre-indications	Existence ou antécédents de méningiomes
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR 50 mg à des doses de 25 mg par jour et plus. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR 50 mg, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.3).
4.8. Effets indésirables	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Notice :

Rubrique	Mention ajoutée
Ne prenez jamais ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable :	En cas d'existence ou antécédent de méningiome (tumeur généralement bénigne du tissu situé entre le cerveau et le crâne). Contactez votre médecin en cas de doutes.
Avertissements et précautions	Des cas de méningiomes (tumeurs généralement bénignes du cerveau) ont été rapportés avec ANDROCUR (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si un méningiome est diagnostiqué, le traitement par ANDROCUR doit être arrêté.
QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?	Chez l'homme et chez la femme : des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubrique « Ne prenez jamais ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable »).

- Le 18/03/2014, au comité technique de pharmacovigilance (CTPV): un point sur 44 méningiomes sous progestatifs enregistrés dans la BNPV, dont 39 liés à la prise d'Androcur ou de ses génériques au long cours a été présenté par le CRPV de Strasbourg. Le rôle éventuel des progestatifs comme facteur de croissance et/ou comme inducteur/promoteur dans la survenue de méningiomes a été discuté. Pour l'AC, une hypothèse pourrait être qu'à fortes doses sur une durée longue, il entraînerait une croissance de ces tumeurs bénignes préexistantes. Cette conclusion n'a pas été étendue aux autres progestatifs, du fait du faible nombre de cas rapportés (5 cas avec chacun une molécule différente).

Le CRPV avait proposé de compléter les données de PV avec les données des laboratoires commercialisant Androcur et ses génériques afin d'effectuer une analyse complète des cas de PV, notamment sur la présence de récepteurs à la progestérone et/ou aux estrogènes au niveau de ces tumeurs. Suite à la présentation en CTPV en 2014, il a finalement été convenu que les données de la BNPV étaient déjà suffisamment informatives et qu'il n'était pas nécessaire de compléter avec les données des laboratoires commercialisant Androcur et ses génériques.

- Le 16/02/2016 : un cas marquant « littérature » transmis par le CRPV de Fernand-Widal de Paris a été présenté au CTPV. Il concerne une série de cas recueillis par le service de neurochirurgie de Lariboisière, et publiés par A-L Bernat *et al.* : « Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate : a case series of 12 patients » *Acta Neurochir*(2015) 157 :1741-1746. Une réduction de tumeurs a été observée chez 11 des 12 patient(e)s dans un délai moyen de 5 mois (mini : 2, max :11 mois).
 - Le 22/06/2016, la commission de la transparence de la HAS conclut à un SMR important d'Androcur 50mg pour « hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, SOPK) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale », Androcur 50 et 100 mg pour « traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate » et Androcur 100 mg pour « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies ».
 - Depuis le 17 avril 2018, Androcur100 mg n'est plus commercialisé. Les génériques de cette même spécialité sont en revanche toujours commercialisés.
 - Le 13/06/2018 : Un CSST réunissant des experts de différents domaines, discute les résultats d'une étude menée en 2018 par la CNAM en collaboration avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière et l'ANSM. Cette étude a permis de quantifier le risque de survenue de méningiome opéré chez des patientes sous AC ; elle a consisté en un suivi pendant 7 ans de 253 777 femmes exposées à l'AC, en comparant celles qui ont reçu de fortes doses (plus de 3g sur 6 mois) à celles faiblement exposées (moins de 3g sur 6 mois).
Les résultats portant sur les femmes ayant un méningiome opéré montraient :
 - Un risque de méningiome multiplié par 7 chez les femmes fortement exposées par rapport aux faiblement exposées.
 - Un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g (50 mg/ jour sur 5 ans de traitement à 20 jour par mois), en faveur d'une relation dose-effet.
 - Une forte utilisation hors AMM (dans des indications mal identifiées mais suggérant un usage dermatologique autre que dans l'hirsutisme sévère).
- A l'issue du CSST, les actions suivantes ont été entreprises :
- (Re)préciser les indications de l'AC chez la femme,
 - Saisir les associations de patient(e)s concernées par les méningiomes ;
 - Saisir les sociétés savantes concernées et les neurochirurgiens afin d'élaborer des recommandations concernant le suivi des patient(e)s traités par AC ;
 - Elaborer un point d'information par l'ANSM sur ce risque de survenue de méningiome lié à la prise d'AC.
- Le 27/08/2018 : l'ANSM publie le point d'information « Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée ».

- Le 20/09/2018 ; une lettre aux professionnels de santé est publiée sur le site de l'ANSM détaillant la conduite à tenir dans l'attente des recommandations issues du CSST. Cette lettre a été envoyée aux endocrinologues, gynécologues, pédiatres, dermatologues, neurochirurgiens, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.
- Le 21/09/2018 : Ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance confiée au CRPV de Fernand Widal de Paris et Strasbourg (relecteur).
- Le 01/10/2018 : un deuxième CSST a émis un relevé d'avis (Annexe 2), avec notamment :
 - A proscrire : les utilisations prolongées et à fortes doses d'AC et les indications hors AMM (telles que : acné, séborrhée et hirsutisme modéré).
 - Concernant l'imagerie cérébrale :
 Une IRM devra être réalisée en début de traitement pour tous les patient(e)s.
 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.
 En cas d'arrêt du traitement : l'IRM n'est pas nécessaire en l'absence de signe clinique.
 Chez les patient(e)s déjà traités, il faudra réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement et faire pratiquer une IRM si la poursuite est décidée.
 - Si le diagnostic de méningiome est établi : arrêter le traitement, et solliciter un avis neurochirurgical.
- Le 08/10/2018 : l'ANSM publie le point d'information : « Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : recommandations pour la prise en charge des patient(e)s ». Ce point d'information est associé à une lettre aux professionnels de santé, publiée sur le site de l'ANSM le 08/10/2018 et basée sur l'avis formulé du CSST le 1er octobre 2018. Elle a été envoyée aux mêmes professionnels de santé que précédemment (

- Annexe 2).

- Le 16/11/2018, l'ANSM a réuni les représentants des utilisateurs (d'Androcur et de ses 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. Plusieurs actions ont été proposées, telles que la création d'un formulaire d'accord de soins, l'élaboration d'un document d'information pour les utilisateurs ou encore l'envoi de courriers, en lien avec la CNAM, adressés individuellement aux utilisateurs et aux prescripteurs d'acétate de cyprotérone. Pour mener à bien ces projets, un groupe de travail rassemblant les différents acteurs concernés est créée.

- Le 03/12/2018 : publication sur le site de l'ANSM d'un point d'information « Acétate de cyprotérone (Androcur) et risque de méningiome : l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs - Point d'Information » suite à la réunion du 16 novembre 2018 en présence des associations d'utilisateurs.

- Le 12/06/2019 : publication sur le site de l'ANSM d'un point d'information « Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques) : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome - Point d'Information ». Cette publication est accompagnée de la fiche d'information patient et de l'attestation d'information. Une fiche d'information sur Androcur et ses génériques et le risque de méningiome devra désormais être remise par les prescripteurs à leurs patients. Par ailleurs la délivrance de ces médicaments en pharmacie sera obligatoirement soumise à la présentation d'une attestation annuelle d'information signée par le patient et co-signée par son médecin prescripteur, à compter du 1er juillet 2019 pour les nouveaux traitements et du 1er janvier 2020 pour les renouvellements. Des courriers d'information co-signés par l'Assurance maladie et l'ANSM sont actuellement adressés aux professionnels de santé et aux patients ayant respectivement prescrit et reçu Androcur ou ses génériques au cours des 24 derniers mois afin de les inciter à se rencontrer pour échanger sur ce risque et les suites à donner à leur traitement.

3.2. Objectifs de l'enquête

L'objectif de cette enquête de pharmacovigilance est d'analyser les données de pharmacovigilance compte tenu du pic de notifications observé à la suite des communications de l'ANSM depuis juin 2018 (évolution des cas, histologie, localisation, cas opérés ou non).

Cet objectif répond à la définition d'une enquête de pharmacovigilance telle que définie dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance de février 2018 :

« ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (pharmacovigilance survey) Travail d'évaluation ou de ré-évaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du profil de sécurité d'emploi du médicament ».

4. Méthodes

4.1. Méthodologie de recherche et d'analyse des cas

4.1.1. Cas des laboratoires

Une analyse globale a été effectuée sur les cas envoyés par les laboratoires concernant la période du 01/01/2014 au 31/10/2018.

4.1.2. Cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Les cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone enregistrés dans la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018 et les follow-up obtenus par les CRPV transmis jusqu'au 10/01/2019 ont été analysés.

Les critères de requête étaient les suivants :

- Critères sur les cas :
 - Origine des cas : CRPV
 - Version : dernière version approuvée
 - Critère de date : date de saisie de la version 0 comprise entre le 01-01-2014 et le 31-10-2018
 - Critère de gravité : cas graves et non graves
 - Imputabilité OMS : suspect et interaction
 - Substance : acétate de cyprotérone
- Effets : l'un des « Preferred Terms » suivants :
- Chirurgie de méningiome
- Hémangiopéricytome des méninges
- Méningiome
- Méningiome anaplasique
- Méningiome bénin
- Méningiome bénin de la moelle épinière
- Méningiome malin
- Méningiome malin de la moelle épinière
- Méningiome malin intracrânien
- Méningiome malin métastatique
- OU le terme %M_NINGIOM% dans les narratifs

Les cas sous Climène (acétate de cyprotérone micronisé 1mg, valérate d'estradiol micronisé 2 mg), communiqués ultérieurement (le 22/01/2019) sont décrits dans ce rapport mais n'ont pas été pris en compte dans l'analyse globale.

Une analyse séparée des cas sous Diane35 seule a été effectuée.

Une Détection Automatisée du Signal a été effectuée par l'ANSM sur la période comprise entre le 01/01/2000 et le 02/01/2019 pour l'AC et transmise le 24/04/2019.

4.2. Variables analysées

- a. Caractéristiques des notifications : dates des notifications, année de diagnostic des méningiomes, type de déclarant.
- b. Données démographiques : sexe, âge et l'index de masse corporelle des patient(e)s.
- c. Antécédents : notamment grossesse, antécédents de tumeur et/ou irradiation cérébrale, antécédents familiaux (notamment une neurofibromatose).
- d. Indications AMM et hors-AMM pour lesquelles l'AC a été prescrit.
- e. Caractéristiques du (des) méningiome(s) : nombre, siège, données anatomopathologiques : le grade histologique selon la classification OMS, sous-type histologique,.
- f. Exposition à l'AC : doses cumulées / nombre d'années de prise d'AC par le patient au moment où le diagnostic de méningiome a été posé.
- g. Traitement hormonal (estrogène, progestatif) pris pendant la période précédant le diagnostic de méningiome.
- h. Signes cliniques associés au(x) méningiome(s)
- i. Type de prise en charge au moment du diagnostic de méningiome : chirurgie, radiothérapie, arrêt, diminution ou poursuite du traitement par AC.
- j. Evolution : évolution globale du cas selon le codage de la BNPV pour les cas détaillés dans le rapport ; évolution de la tumeur d'après les données de l'imagerie, selon le type de prise en charge.

4.3. Méthode de calcul des doses cumulées

Pour les posologies journalières, la dose cumulée a été calculée à partir des dates de début de prise d'AC jusqu'à la date du diagnostic de méningiome.

Pour ce calcul, jour/mois/année n'étaient pas toujours connus de façon complète ; il a été choisi de considérer le milieu de la période non connue :

- la date exacte si jour/mois/année sont connus,
- le 15 du mois si mois/année sont connus,
- le 15 du mois de juin si seule l'année est connue.

Pour les posologies exprimées sous forme de cycle, les calculs ont été effectués en tenant compte du nombre de mois séparant date de début et date de diagnostic (1 mois = 1 cycle) (exemple : 1 cycle de 50 mg/j pendant 20 jours par mois correspond à 1000 mg/mois, 2 cycles = 2 mois soit 2000 mg etc.).

La dose cumulée n'a pas pu être calculée :

- En l'absence d'une date de début de prise et/ou d'une date de diagnostic de méningiome
- Et/ou lorsque la posologie était exprimée en nombre de comprimés par jour sans précision sur le dosage du comprimé (50 ou 100 mg), excepté les cas où il s'agissait d'une posologie exprimée en cycle pour lesquels il a été considéré qu'il s'agissait de comprimés dosés à 50 mg.

Pour le calcul des moyennes de doses cumulées exprimées en mg et en année, le calcul a pris en compte la dose cumulée pour chaque patient à partir de la posologie renseignée et la durée de traitement. Les données cumulatives présentées correspondent donc à la somme des données individuelles.

La conversion des doses cumulées en années d'exposition est présentée en Annexe 3.

A noter que les données d'exposition pour Androcur (50 ou 100 mg), ses génériques et Climène ont également été calculées à partir des bases de remboursement de l'Assurance Maladie (OpenMedic 2017 et 2018).

4.4. Méthodologie de la recherche dans la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée depuis 2014 jusqu'à 2019 :

- Par les laboratoires concernés par l'enquête de pharmacovigilance
- Par le CRPV Fernand-Widal de Paris sur les bases de données PUBMED, SCIENCE DIRECT et GOOGLE SCHOLAR avec les mots-clés suivants : « meningioma », « cyproterone (acetate) », « progesterone receptor », « estrogen receptor », « androgen receptor », « hormone therapy », « transwoman », « transsexual », « transgender ».

5. Résultats

5.1. Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Cas notifiés période du 01/01/2014 au 31/10/2018

5 cas ont été exclus de l'analyse : 1 gliome du nerf optique, 1 cas d'embolie pulmonaire chez une patiente ayant un antécédent de méningiome et 3 cas d'absence de méningiome mentionné dans le commentaire.

Tableau 3 : Résultats de la requête dans la BNPV sur la période du 01/01/2014 au 31/10/2018

Nombre de cas totaux reçus	305
Nombre de cas exclus de l'analyse	5
Nombre de doublons	2
Nombre de cas analysés	298 dont 5 avec Diane35 seule
~ cas médicalement confirmé	252
~ cas non médicalement confirmé	46
Nombre de cas graves	291
Nombre de cas de décès	1*
Nombre d'EI (méningiome)	298
Nombre d'EI graves	291
Nombre d'EI inattendus graves	0
Caractéristique des patients	
~ Age moyen \pm écart type (ans)	46.1 \pm 10.8
~ Age moyen \pm écart type (ans) selon le sexe	Femmes : 44.9 \pm 8.8 Hommes : 77.4 \pm 10.7
~ Sexe	Masculin 11 Féminin 287 Inconnu 0

*Effet non imputé à l'AC (décès dû à un cancer de la prostate chez un homme de 93 ans) voir 5.1.13.6.

Au total, 298 cas de méningiomes sous AC ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018 (Annexe 3).

- 293 étaient sous AC forte dose (25, 50 ou 100 mg) dont 25 avaient pris également Diane 35 pendant la période précédant le diagnostic.
- 5 sous Diane 35 seule.

Le détail des cas est disponible en Annexe 5.

5.1.1. Dates des notifications

Sur les 298 déclarations analysées sur la période, 233 soit 78 % ont été notifiées en 2018. Pour l'année 2018 : 90% ont été effectuées en septembre et octobre. Plus du tiers du total des notifications a été enregistré par les CRPV de Fernand Widal de Paris (19%), Brest (10%) et Strasbourg (6%) probablement en lien avec une forte sensibilisation des professionnels de santé à la problématique des méningiomes dans ces régions.

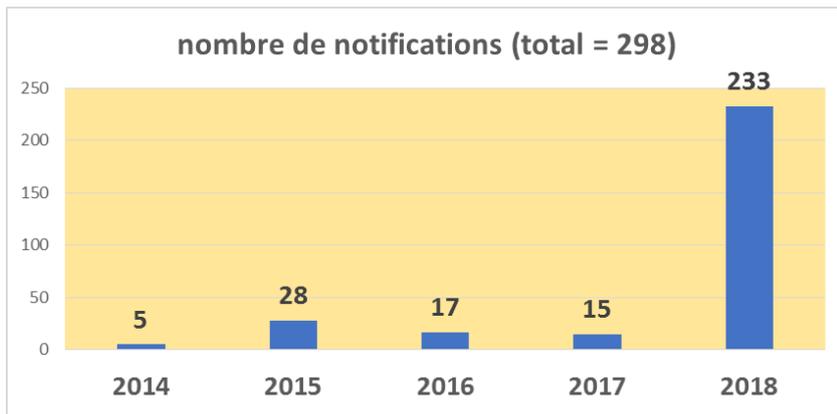


Figure 4 : Nombre de cas saisis entre 2014 et 2018 dans la BNPV par année de notification

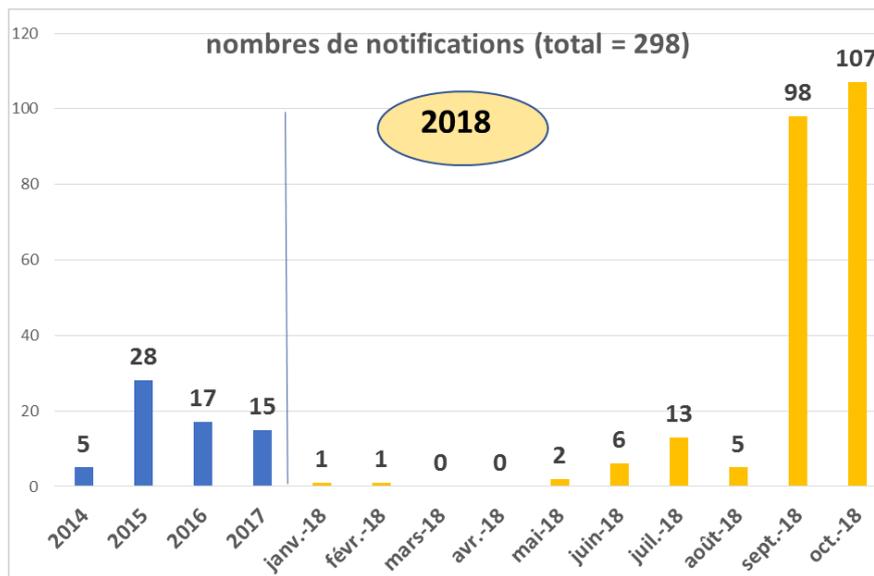


Figure 5 : Nombre de cas saisis entre 2014 et 2018 dans la BNPV par année de notification (zoom mensuel sur 2018)

5.1.2. Années de diagnostic de méningiome

Bien que la plupart des déclarations aient été faites en 2018, les méningiomes ont été diagnostiqués entre 1995 et 2018. Plus de la moitié ont été diagnostiqués entre 2015 et 2018. Parmi les 233 notifications de 2018, 47 cas ont été diagnostiqués seulement en 2018, dont la moitié entre juillet et octobre.

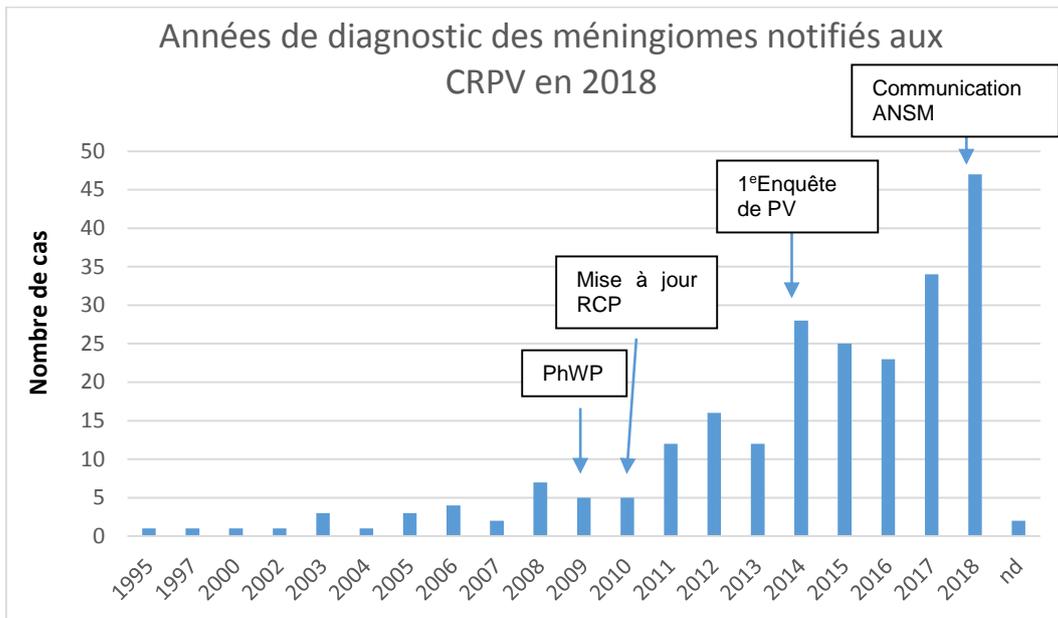


Figure 6 : Années de diagnostic des méningiomes notifiés aux CRPV en 2018 avec les actions de communication liées

Les années de diagnostic sont corrélées avec les diverses communications scientifiques ou nationales sur le sujet.

5.1.3.Type de déclarant

Plus de la moitié (154 / 298 soit 52 %) des déclarations reçues sur la période de l'enquête provient de patient(e)s. Environ 70 % des « déclarations patient(e)s » sont confirmées médicalement et 30 % non confirmées médicalement.

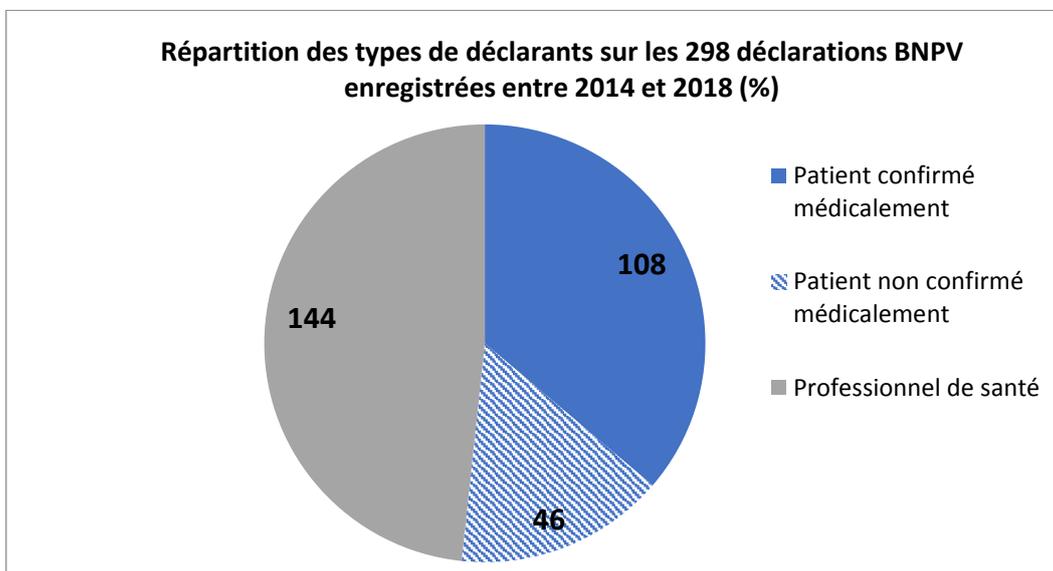


Figure 7 : Répartition des types de déclarants sur les 298 déclarations BNPV enregistrées entre 2014 et 2018 (%)

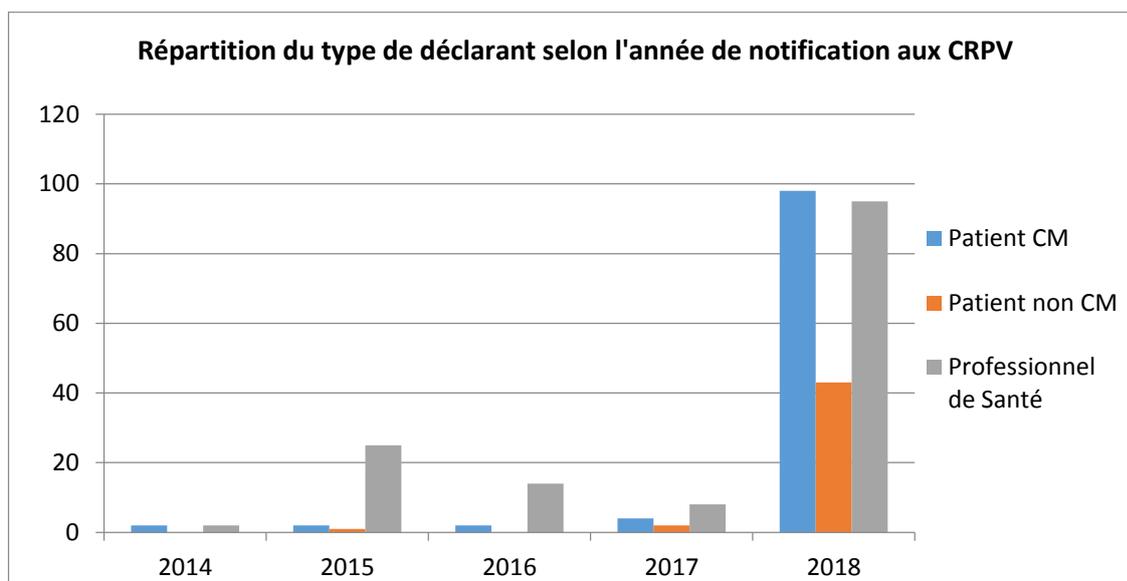


Figure 8 : Répartition du type de déclarant selon l'année de notification aux CRPV

La part de déclaration patient augmente encore en 2018 probablement liée aux diverses communications de l'ANSM reprises par les médias.

5.1.4. Données démographiques : âge / sexe / BMI

Les notifications concernent principalement des femmes 287 vs 11 hommes ; sex ratio (Femme/Homme) = 26. L'âge moyen est de 44.9 ans pour les femmes et de 77.4 ans pour les hommes. Pour une patiente, l'âge au diagnostic n'est pas connu.

Tableau 4: Description de l'âge des patient(e)s selon leur sexe

Sexe	Nombre	Age Moyen (ans)	Médiane (ans)	Minimum (ans)	Maximum (ans)	Ecart-type (ans)
F	286	44.9	45	22	69	8.8
H	11	77.4	79	63	93	10.7
Total général	297	46.1	45	22	93	10.8

L'index de masse corporel (BMI) est connu pour 191 patient(e)s : 189 femmes et 2 hommes. La moyenne est de 26.8 kg/m².

Tableau 5 : Description du BMI selon le sexe des patient(e)s

Sexe	Nombre	BMI (kg/m ²)				Ecart-type (SD)
		Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	
F	189	26.8	25	18	55	6.6
M	2	26.9	26.8	24	29.7	4
Total général	191	26.8	25	18	55	6.6

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est souvent associé à une surcharge pondérale. Pour les 42 patientes pour lesquelles le SOPK est mentionné en indication et/ou en antécédent, 35 ont un BMI renseigné, avec une moyenne de 28.1 kg/m², (médiane : 26, minimum : 19, maximum : 48.4, SD : 6.6).

5.1.5. Antécédents de tumeurs et facteurs de risque identifiés

Concernant les facteurs de risque identifiés:

- La grossesse notamment chez 4 patientes qui ont présenté une poussée de méningiome au décours d'une grossesse,
- La présence de tumeur et/ou d'irradiation cérébrale chez 9 patient(e)s.

5.1.5.1. Grossesse

Chez 35 patientes, une grossesse est signalée : 28 avant la prise d'AC, 3 pendant un intervalle libre où l'AC a été arrêté puis repris ; pour 4 cas, il s'agit d'une poussée de méningiome/ méningiomatose constatée au cours ou au décours d'une grossesse survenue après un traitement par AC. Seuls ces quatre derniers cas sont analysés, les grossesses passées n'étant pas considérées comme un facteur de risque de méningiome dans la littérature.

Tableau 6 : Chronologie de la prise d'AC dans les cas de grossesse

Grossesses	Nombre de patientes
Antécédent de grossesse avant AC	28
grossesse entre deux périodes de prise d'AC	3
grossesse pendant l'épisode d'effet indésirable	4
Total général	35

Descriptif des cas de poussées de méningiome / méningiomatose constatées au cours ou au décours d'une grossesse : les quatre patientes ont eu une intervention chirurgicale d'exérèse.

Femme âgée de 32 ans a été traitée pour contraception, par Androcur pendant 6 ans (dose cumulée d'AC = 71 400 mg). 2 ans après arrêt, en cours de grossesse, apparition de troubles visuels. Diagnostic de méningiomatose de siège pariéto-occipital et sphéno-caverneux, de grade I de l'OMS avec atypies nucléaires, traitée par chirurgie et radiothérapie. L'évolution était : « rétablie avec séquelles » avec un recul non précisé.

Femme âgée de 41 ans traitée pour une endométriose profonde et sévère, par Décapeptyl (triptoréline) pendant une période non précisée puis Androcur pendant 11 ans (dose cumulée d'AC=196 300 mg). Androcur a été arrêté devant le diagnostic de méningiome. La patiente a été opérée pour un volumineux méningiome temporal droit (60 mm), atypique de grade II de l'OMS. L'intervention a laissé en place un reliquat de 1%. La même année, survenue d'une grossesse spontanée. 1 jour après l'accouchement, survenue d'une crise d'épilepsie. L'IRM de contrôle a mis en évidence 2 méningiomes : un en pré-optique (de 6.7 mm), l'autre en fronto-temporal gauche (de 10 mm). L'évolution était : « non rétabli », avec un recul de 7 mois.

Femme de 31 ans, ayant une surcharge pondérale (BMI = 35), traitée pour hirsutisme et troubles des règles par Androcur pendant 17 ans (dose cumulée d'AC = 310 450 mg). L'année de l'arrêt d'Androcur débute une grossesse ; au cours de sa grossesse, la patiente s'est plainte de troubles visuels puis le lendemain de l'accouchement, de céphalées violentes ; elle avait une exophtalmie unilatérale ; l'IRM a mis alors en évidence un méningiome du sinus caverneux droit avec prolongement vers la tente du cervelet. La patiente a été opérée, sans précision ni sur le type de chirurgie ni le type histologique. La patiente a eu pour séquelles une diplopie et de fortes migraines. L'évolution était « rétablie avec séquelles », avec un recul non précisé.

Femme âgée de 32 ans, traitée pour contraception par Diane 35 pendant 11 ans (dose cumulée d'AC = 8 036 mg), puis par Androcur pendant 1 an. Entre la deuxième et la cinquième année suivant l'arrêt d'Androcur, elle a présenté quatre épisodes d'aura visuelle. Le diagnostic a été établi la cinquième année au moment de sa grossesse où les symptômes cliniques se sont aggravés avec céphalées et paraphasies. La patiente a été opérée à 8 semaines d'aménorrhée, avec exérèse d'un volumineux méningiome temporal gauche, de type mixte avec RP positif et RE positif à l'anatomopathologie. 2 ans après l'intervention, il restait une épilepsie partielle avec quelques paroxysmes en temporal gauche à l'EEG. L'évolution était : « rétablie avec séquelles », avec un recul non précisé.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des quatre cas de méningiomes sous grossesse

N° de dossier	Année de diagnostic du méningiome	Age de la patiente	Indication	Médicaments	exposition à l'AC Dose cumulée (mg)/nombre d'années de prise	Tumeur : siège / <u>histologie : grade OMS</u>
	2002	32	Contraception	Androcur	71 400 mg en 6 ans	pariéto-occipital et sphéno-caverneux ; <u>grade I avec atypies nucléaires</u>
	2013	41	Endométriose	Androcur	196 300 mg en 11 ans	temporal droit + temporal gauche + pré-optique ; <u>grade II</u>
	2013	31	Hirsutisme	Androcur	310 450 mg en 17 ans	sinus caverneux droit avec prolongement vers la tente du cervelet ; <u>pas de résultat histologique</u>
	2015	32	Contraception	Diane 35 (11 ans), Androcur (1 an)	Diane 35 : 8 036 mg en 11 ans Androcur : 1 an à une posologie non précisée	temporal gauche, de type <u>mixte ; RP + et RE +</u>

Au total, sur ces 4 cas, 2 patientes ont été opérées pendant leur grossesse suite à la découverte d'un méningiome. Les deux autres patientes ont été opérées après l'accouchement.

5.1.5.2. Antécédents de tumeur cérébrale et/ou irradiation

- 4 patientes ayant eu un méningiome
- 1 patiente ayant eu un kyste pinéal
- 1 patiente ayant eu une irradiation cérébrale pour leucémie
- 1 patiente ayant eu un méningiome et craniopharyngiome avec irradiation.
- 1 patiente ayant eu un épendymome irradié
- 1 patiente ayant eu une irradiation d'épendymome au moment du diagnostic de méningiome

Femme de 30 ans, ayant eu pendant l'enfance un méningiome de la faux et un craniopharyngiome kystique (chirurgie puis irradiation). Panhypopituitarisme séquellaire. Traitée pour substitution par Androcur pendant 10 ans (dose cumulée d'AC inconnue), associé à un estrogène. Elle a eu régulièrement des IRM cérébrales de surveillance. L'IRM de surveillance faite à la 8^e année de traitement était normale ; à la 10^{ème} année (2017) : méningiome de la tente du cervelet de 8 mm de diamètre. Diminution de la taille après arrêt du traitement hormonal. Evolution « en cours de rétablissement », avec 1 année de recul.

Femme âgée de 66 ans, ayant subi une exérèse d'un méningiome postérieur de la faux en 1982. En 2008, après quelques années de traitement par Androcur pour alopecie, récurrence de l'ancien méningiome avec un second au niveau de la faux et doute sur une 3^{ème} tumeur au niveau de la tente du cervelet. La patiente a subi une intervention chirurgicale. L'évolution n'était pas connue, et codée en « non rétabli, non résolu ».

Femme âgée de 33 ans ayant eu un méningiome sphéno-orbitaire droit opéré en 2010 (**grade I** de l'OMS) et une récurrence en 2012 sous Androcur commencé, à une date non précisée et pris pour contraception. Elle a subi une seconde intervention d'exérèse incomplète laissant un reliquat de 10% (grade I de l'OMS). Les lésions sont restées stables lors de la surveillance pendant les 3 années qui ont suivi (jusqu'en 2015).

Femme âgée de 51 ans qui a été opérée d'un volumineux méningiome rolandique droit. 5 ans plus tard a débuté un traitement pour hirsutisme par Androcur (posologie non précisée) et Provames (hémihydrate d'estradiol) qu'elle a arrêté au bout de 18 mois. Environ 1an et demi après arrêt : épilepsie partielle du membre supérieur gauche ; le scanner a montré une récurrence du méningiome rolandique droit. Exérèse chirurgicale ; histologie : méningiome de grade II de l'OMS, puis radiothérapie. 4 ans après : pas de plainte fonctionnelle de la patiente. Evolution « rétablie avec séquelles ».

Femme âgée de 43 ans ayant eu une irradiation cérébrale en 1977 pour leucémie d'évolution favorable. En 2003, soit 26 ans plus tard, a débuté Androcur pour une durée de 9 ans (dose cumulée d'AC = 161350 mg) ; l'indication est inconnue. A la 9^{ème} année (2012) : épilepsie généralisée ; IRM : diagnostic d'un volumineux méningiome rolandique gauche et un millimétrique parasagittal gauche. Exérèse chirurgicale complète du rolandique gauche ; histologie : méningiome mixte méningothélial et choroïde de grade II de l'OMS. La patiente a gardé une épilepsie de l'hémicorps droit. 3 ans plus tard (2015) : l'IRM ne montrait pas de récurrence, et une stabilité du parasagittal millimétrique. Evolution : « rétablie avec séquelles ».

Femme âgée de 32 ans, porteuse d'une thalassémie mineure familiale, traitée pour hirsutisme avec SOPK, par Androcur associé à Minidril puis Qlaira (valérate d'estradiol et diénogest). Après un délai de 15 ans (en 2014), spasme du visage et vertiges positionnels ; IRM : découverte d'un kyste pinéal + (noté a postériori : épaissement de la paroi du sinus sagittal au niveau occipital). Les symptômes cliniques ont disparu après un arrêt d'Androcur pendant 6 mois en 2016 puis ont récidivé à la reprise d'Androcur. Au bout de 18 ans, soit en 2017 (dose cumulée d'AC = 110 500 mg), présence d'un œdème papillaire bilatéral (examen ophtalmo pour conjonctivite); l'IRM a montré deux méningiomes non opérables : un ostéoméningiome postérieur médian en plaque engainant le sinus longitudinal supérieur, et un méningiome olfactif postérieur droit. L'œdème papillaire bilatéral pouvant résulter d'une HTIC consécutive à la présence des deux méningiomes. Toute hormonothérapie a été arrêtée et la patiente a été traitée par radiothérapie. 4 mois après, l'IRM montrait une réponse partielle avec régression de l'ostéoméningiome ; recanalisation du sinus sagittal et discrète augmentation du méningiome olfactif. Evolution : « rétabli avec séquelles ».

Femme âgée de 39 ans, traitée pour SOPK avec bouffées de chaleur par Androcur débuté en 2000 ; a eu un diagnostic d'épendymome de grade II traité par chirurgie (2007 et 2008) et irradiation cérébrale (2008). Surveillance par des IRM régulièrement. En 2010, soit au bout de 10 ans d'Androcur (dose cumulée inconnue), lors d'une IRM de surveillance et en l'absence de signe clinique : diagnostic de méningiomatose de sièges temporal droit et clinodien gauche. Androcur a été poursuivi encore pendant 3 ans (jusqu'en 2013). Après arrêt : le suivi pendant 2 ans a montré une régression du volume du méningiome. Evolution : « en cours de rétablissement ».

Femme âgée de 42 ans. En août 2012 diagnostic de méningiome de la fosse temporale avec extension à l'oreille moyenne, traité par corticoïdes ; en juin 2013 : stabilité à l'IRM ; en juillet 2013 : début de traitement par Androcur pour une alopecie androgénique. En février 2014, à l'IRM : évolution significative du méningiome (ostéoméningiome) avec exophtalmie majorée et comblement majeur de l'oreille moyenne ; arrêt d'Androcur. Hypo-acousie importante. Le 15/12/2014 : intervention chirurgicale (pas plus de précision). Evolution « rétabli ».

Cas particulier : irradiation d'un épendymome au moment du diagnostic de méningiome : femme âgée de 38 ans. De 1996 à 2012 : Androcur 50 mg/jour et Oesclim (estradiol) 2/semaine pour hirsutisme dans un contexte de SOPK. Le 17/02/2007, IRM = lésion occipitale gauche à double composante liquidienne et charnue, seconde lésion frontale gauche, parasagittale, prenant fortement le contraste, d'environ 1 cm et hyperostose (aspect de nature tumorale). Un épendymome est diagnostiqué et opéré deux fois (2007 et 2008) avec radiothérapie en 2008. En 2008, découverte de 3 méningiomes cérébraux. En 2012, arrêt d'Androcur. Le 20/05/2013, IRM pas de récurrence de méningiomatose à l'imagerie. L'IRM réalisée le 02/01/2017 montre une discrète diminution de volume des méningiomes depuis 7 ans et pas de récurrence locale de l'épendymome occipital. Evolution favorable sans chirurgie à l'arrêt de l'Androcur.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des neuf cas avec antécédent de tumeur cérébrale et/ou irradiation

N° de dossier	Age de la patiente	Antécédent cérébral	Indication	Médicaments	Dose cumulée d'AC au moment du diagnostic en mg ±années	Tumeur : siège / <u>histologie</u> : <u>grade OMS</u>
	30	Méningiome de la faux + craniopharyngiome	Panhypopituitarisme	Androcur + estrogène	59 500 mg en 10 ans	Tente du cervelet ; <u>pas de chirurgie</u>
	66	Méningiome de la faux	Alopécie	Androcur	Inconnue	Récidive + 2 autres : faux et tente du cervelet ; <u>pas de résultat histologique</u>
	33	Méningiome sphéno-orbitaire	Contraception	Androcur	Inconnue	Récidive ; <u>grade I</u>
	51	Méningiome rolandique	Hirsutisme	Androcur + estrogène	Prise pendant 1.5ans à une posologie non précisée	Récidive ; <u>grade II</u>
	43	Irradiation cérébrale	ND	Androcur	161 350 mg en 9 ans	Rolandique + parasagittal ; <u>mixte méningothélial et choroïde de grade II</u>
	32	Kyste pinéal + épaissement sinus sagittal au niveau occipital non diagnostiqué au moment du kyste	Hirsutisme + SOPK	Androcur + COC	11 050 mg en 18 ans	Ostéoméningiome postérieur médian + méningiome olfactif postérieur droit ; <u>pas de chirurgie</u>
	39	Ependymome +Irradiation cérébrale	SOPK	Androcur	10 ans à une posologie non précisée	Temporal droit + clinoidien gauche ; <u>pas de chirurgie</u>
	42	Méningiome fosse temporale avec extension à l'oreille moyenne	Alopécie androgénique	Androcur	7 mois à une posologie non précisée	évolution significative ; <u>chirurgie</u>
	38	Ependymome irradié au moment du diagnostic de méningiome	Hirsutisme	Androcur, Oesclim	219 150 mg en 6 ans	3 méningiomes <u>Pas de chirurgie</u>

L'analyse de ces cas permet de dégager 3 cas bien documentés avec prescription d'AC malgré la présence d'antécédents de méningiomes. Ces cas illustrent le non respect de la contre-indication instaurée dès 2011 chez des femmes ayant un antécédent de méningiome.

5.1.5.3. Antécédents familiaux

Aucun antécédent familial n'a été retrouvé.

5.1.5.4. Autres antécédents

160 patient(e)s n'avaient pas d'autres antécédents signalés ; 138 patient(e)s avaient entre 1 et 8 antécédents (nombres de patient(e)s):

- Troubles endocriniens :
 - Hyperprolactinémie (N= 9).
 - Troubles surrénaliens (N=6) : hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) chez 4 patientes dont une associée à une SEP, incidentalome chez 1 patiente, hyperandrogénie surrénalienne pour 1 patiente.
 - Troubles thyroïdiens (N=15) : hypothyroïdie (7), nodule thyroïdien (4), thyroïdectomie (2), hyperthyroïdie (1), Maladie de Basedow (1).
- Troubles du métabolisme (N=35) avec 1 ou plusieurs des symptômes suivants : obésité (21), dyslipidémie (7), diabète (10).
- Cancers (N=19) : cancer de la prostate (8), cancer de la thyroïde (4), cancer du sein (1), cancer double hémopathie et col (1), cancer double sein et basocellulaire (1), hémopathie maligne (2), carcinome épidermoïde (1), mélanome (1), tumeur du sein (N= 7) : adénofibrome, tumeur bénigne (5), nodule sans précision (1) abcès au sein (1).
- Troubles gynécologiques (N=11) : Fibrome utérin (2), Endométriose (2), Troubles des règles (9)
- Troubles neurologiques (N=22) : épilepsie (2), céphalées (12), vertiges (3), syndrome d'apnée du sommeil (3), NORB (1), névralgie d'Arnold (1)
- Troubles psychiatriques (N=12) : anxiété / dépression (10), schizophrénie(1), dysmorphophobie (1)
- Maladie auto-immune (N= 5 patientes) : LEAD = 2 cas, Thyroïdite d'Hashimoto = 1 cas (déjà compté dans les troubles thyroïdiens), Syndrome de Goujerot Sjögren = 1 cas, sclérose en plaques = 1
 - Hypothèse d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple / suspicion de phacomatose (1 cas)
- Cardio-vasculaires (N=30) : HTA (24), infarctus du myocarde (1), tachycardie jonctionnelle / bloc de branche/Wolff parkinson White (3), ACFA (1), chirurgie cardiaque dans l'enfance (1)
- Trouble de l'hémostase (N=4): facteur V de Leiden (2), Willebrand (2)
- Troubles hépatiques/digestifs (N=3): kyste hydatique (1), hémochromatose (1), œsophagite (1)
- Maladies articulaires (N=5): Polyarthrite rhumatoïde (2), Rhumatisme articulaire aigu (2), ostéochondrite (1)
- Insuffisance rénale / néphrectomie (2)
- Allergie/ photosensibilité (9)
- Tabagisme (7) alcoolisme (1).

Ces antécédents ne semblent pas démontrer la présence d'autres facteurs de risque que ceux déjà connus pour une population d'âge moyen de 45 ans chez les femmes, et de 77 ans chez les hommes. La surreprésentativité de certains antécédents peut s'expliquer :

- cancer de la prostate : indication AMM de l'AC ;
- obésité, troubles des règles, anxiété : évènements fréquemment associés au SOPK (indication AMM de l'AC)
- hyperprolactinémie : ces patient(e)s peuvent bénéficier d'une surveillance rapprochée par imagerie (ex : adénome hypophysaire) ce qui peut favoriser le diagnostic fortuit d'un méningiome.

5.1.6. Indications

Acétate de cyprotérone 50 mg est indiqué pour :

- 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.

Acétate de cyprotérone 100 mg est indiqué pour :

- Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

L'indication est connue pour 273 des 298 cas : 84 ont une utilisation correspondant à l'AMM, 165 sont hors-AMM, 24 associent une indication AMM et hors-AMM (voir Annexe 8 pour plus de détails).

Tableau 9 : Types d'indications retrouvées dans les observations BNPV

AMM / hors AMM	Nombre de cas
AMM seule	84
AMM et hors AMM endocrinologie	11
AMM et hors AMM dermatologie	11
AMM et hors AMM dermatologie et endocrinologie	2
Hors AMM dermatologie	59
Hors AMM endocrinologie	81
Hors AMM dermatologie + endocrinologie	25
Inconnu	25
Total général	298

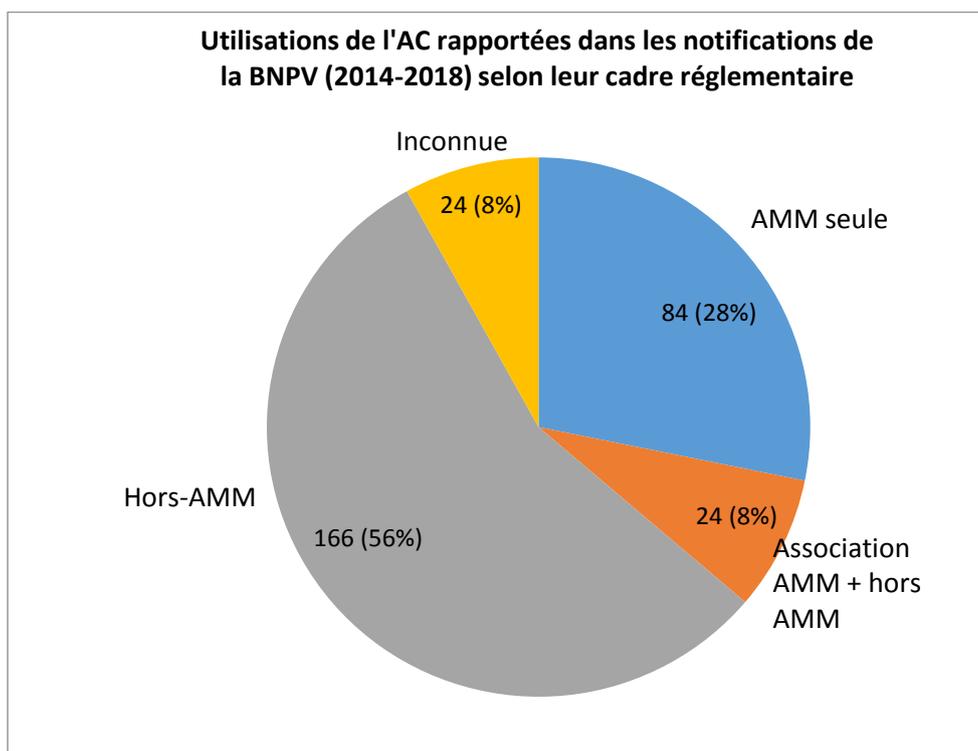


Figure 9 : Utilisations de l'AC rapportées dans les notifications de la BNPV (2014-2018) selon leur cadre réglementaire

Au total, 84 cas rapportent une utilisation dans le cadre strict de l'AMM. Les deux indications les plus fréquentes sont les suivantes : hirsutisme = 46 (54%) et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) = 29 (34.5%). Comme plus de la moitié des cas proviennent de patient(e)s (et non systématiquement confirmés médicalement), certains termes rapportés pourraient être considérés comme se rapportant à un usage dans le cadre de l'AMM selon le contexte médical (ex : hyperpilosité pour hirsutisme, hyperandrogénie).

En plus, 24 cas rapportent une utilisation dans le cadre de l'AMM + une indication hors AMM. Ces cas sont néanmoins considérés comme respectant le cadre de l'AMM. Au total donc on peut considérer que 36% des cas rapportent une utilisation conforme à l'AMM.

Globalement, les utilisations hors AMM (N=165) les plus fréquentes sont la contraception (20%), l'acné (18%), la chute de cheveux (15%), et l'endométriose (7%).

5.1.7. Caractéristiques des méningiomes

Parmi les 298 patient(e)s chez qui un cas de méningiome / méningiomatose a été enregistré dans la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018, 151 ont eu une intervention chirurgicale ce qui permet de récupérer des détails sur les tumeurs.

5.1.7.1. Moléculaires et cellulaires

Grade

Le grade selon la classification OMS est inconnu pour 89 patient(e)s. Lorsqu'il est connu (62 cas soit 41%), il est de :

- Grade I : 40 patient(e)s
- Grade II : 20 patient(e)s
- Grade III : 1 patiente
- Pour une même patiente, trois tumeurs ont été observées : deux tumeurs de grade I et une tumeur de grade II.

Le faible nombre de cas renseignés ne permet pas de comparer ces fréquences observées à celles retrouvées dans la littérature où le grade I est bien plus fréquent (environ 90% des méningiomes). A noter que la classification du grade de méningiome ayant changé en 2007 et 2016 conduisant à une surreprésentation des grades II, il n'est pas forcément possible d'associer avec certitude, un grade à un pronostic.

5.1.7.2. Sous-type histologique

Le sous-type histologique est précisé pour 42 patient(e)s. Il s'agit, le plus souvent d'un méningiome méningothélial et fibroblastique.

Tableau 10 : Caractéristiques histologiques des méningiomes

sous-type histologique	Nombre de cas opérés (151)
méningothélial	18
fibroblastique	11
fibroblastique et méningothélial	1
méningothélial et psammomateux	1
méningothélial atypique	1
chordoïde	3
chordoïde anaplasique	1
chordoïde et méningothélial	2
fibroblastique atypique chordoïde	1
atypique	2
mixte	1
Inconnu	109

L'évolution de la tumeur, concernant les 32 sous-types les plus fréquents : méningothélial et/ou fibroblastiques, est :

- Inconnue : 12
- Pas de récurrence : 11
- Régression : 1
- Stabilité : 7
- Résidu : 1

5.1.7.3. Récepteurs

La présence de récepteurs à la progestérone (RP) et aux estrogènes (RE) est précisée dans 23 cas sur 151 :

- RP positif : 18 cas ; évolution inconnue (9), pas de récurrence (1), stabilité (6), régression (1), augmentation (1)
- RP positif et RE positif : 1 cas ; évolution : pas de récurrence à 18 mois
- RP positif et RE négatif : 3 cas ; évolution inconnue (1), pas de récurrence (2)
- RP négatif et RE négatif : 1 cas ; évolution : pas de récurrence
- Inconnu : 128

La recherche de récepteurs sur les tumeurs extraites est peu souvent renseignée car pas toujours réalisée. L'absence de registre national sur les méningiomes ne permet pas comparer ces données.

5.1.7.4. Index de prolifération cellulaire

Il est estimé par les marqueurs Mib1/Ki67 et précisé dans 22 cas sur les 151 patient(e)s opérés :

- Inférieur à 3 % : 6 cas
- 3 à 5 % : 9 cas
- 1 tumeur à 2% + 1 tumeur à 5% : 1 cas
- 5 à 10% : 3 cas
- 10% : 1 cas
- 20% : 1 cas
- "faible" : 1 cas
- Inconnu : 129

Le manque d'exhaustivité ne permet pas d'analyser ces données.

5.1.7.5. Nombre et siège des tumeurs

Nombre de tumeurs par patient

L'information est manquante pour 11 patient(e)s.

Une tumeur unique était mentionnée chez 165 patient(e)s, multiple (entre 2 et 20 tumeurs, « méningiomatose diffuse » « méningiomes multiples ») chez 122 patient(e)s.

Pour les cas de tumeurs multiples, le nombre est précisé pour 85 patient(e)s : la moyenne du nombre de tumeurs est de 3.5 (SD : 2.7).

Tableau 11 : Caractéristiques des patient(e)s selon le nombre de tumeurs

	Tumeurs multiples (N total = 122 patient(e)s)	Tumeur unique (N total = 165 patient(e)s)
Age moyen (ans)	Global : 47,2 ±10.5 4 hommes (79 : de 64 à 91) 118 femmes (46 ± 8.5)	Global : 45,3 ± 11 7 hommes (76,4 ± 8,5) ; 158 femmes (43,9 ± 8)
Dose cumulée moyenne d'AC (mg) [SD] Connue Inconnue	255 628 [162 348] 82 40	190 420 [129 951] 104 61
Nombre d'années de prise d'AC (ans) Connu Inconnu	16.9 ± 7.2 117 5	13.2 ±7.7 103 62
Chirurgie	Oui : 55 ; non : 54 ; non précisée : 13	Oui : 93 ; non : 50 ; non précisée : 22
Grades OMS	(sur 55 opérés) Grade I : 11 ; Grade II : 6 2 Grades I et 1 Grade II : 1 Grade inconnu : 37	(sur 93 opérés) Grade I : 29 ; Grade II : 14 Grade III : 1 Grade inconnu : 49

L'interprétation et la précision des clichés d'IRM pouvant varier d'un centre à l'autre, certaines tumeurs peuvent être classées comme uniques alors qu'en réalité elles sont multiples. Le pourcentage de 42% retrouvé pour les tumeurs multiples est probablement sous-estimé. On observe une tendance à une dose cumulée plus importante pour les tumeurs multiples que les uniques.

Ce résultat demande cependant à être confirmé pour être significatif. Ces résultats rejoignent ceux décrits par **Bernat et al** en 2015 : avec les méningiomes sous AC, les tumeurs multiples sont plus nombreuses que les tumeurs uniques et la multiplicité semble corrélée à la durée d'exposition.

Siège des tumeurs

❖ Pour l'ensemble des patient(e)s

Le siège est décrit dans le commentaire de la déclaration pour 255 patient(e)s, non décrit dans le commentaire pour 43 patient(e)s. Parmi les 255 cas décrits dans le commentaire, 123 ont été classés et codés par les experts cliniciens en :

- « Basal » : tumeur à la base du crâne.
- « Convexité » : tumeur à la convexité du crâne.
- « Médian » : tumeur au niveau parasagittal, de la faux de cerveau, de la tente du cervelet ou des sinus parasagittaux.

Pour ces 123 patient(e)s qui ont une ou plusieurs tumeurs, on retrouve un total de 184 tumeurs.

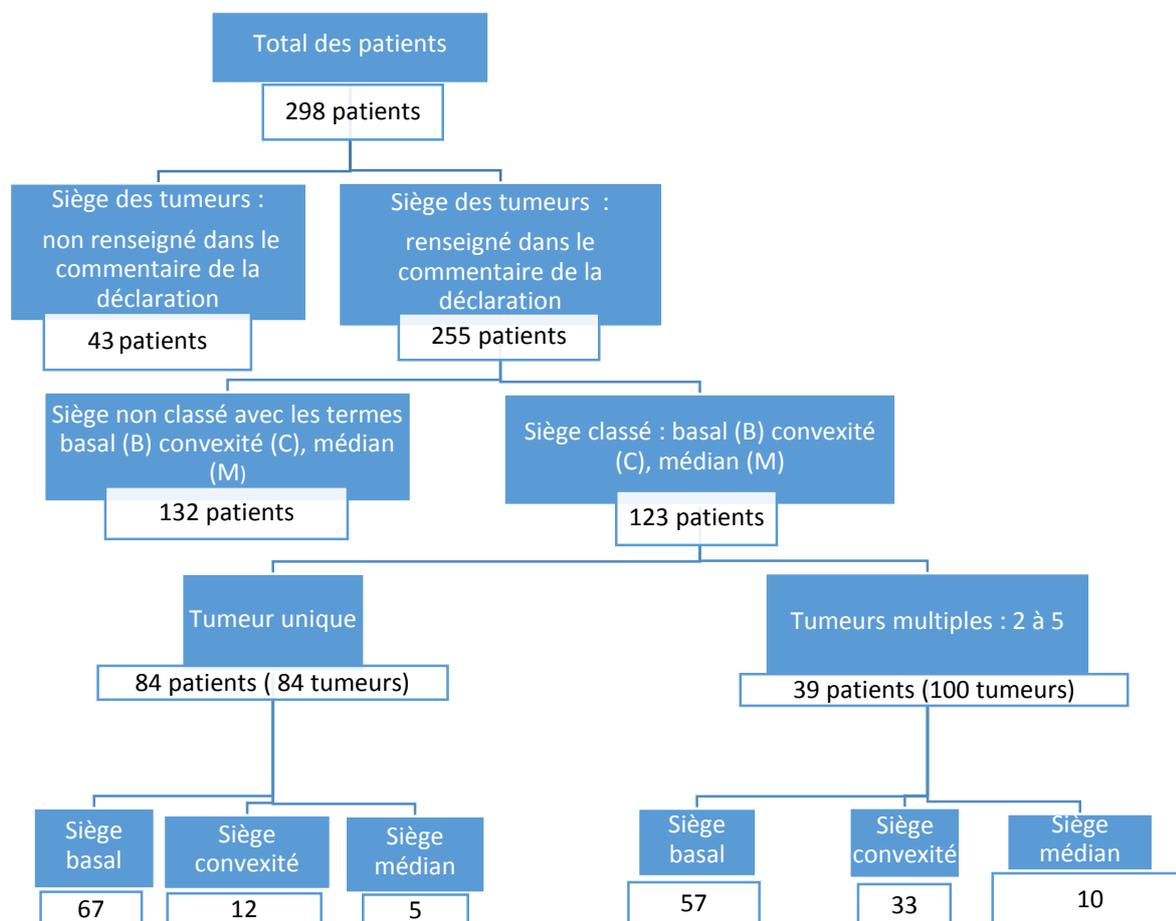


Figure 10 : Répartition du siège de la tumeur selon sa multiplicité

Au total pour les 184 tumeurs classées :

- 124 sont de siège basal
- 45 sont en convexité
- 15 sont de siège médian

❖ **Patient(e)s ayant eu une intervention chirurgicale (N=151)**

La répartition des sièges des tumeurs selon le grade OMS est connue chez 72 patient(e)s (107 tumeurs) sur les 151 opérés.

Tableau 12 : Nombre de cas selon leur grade et leur siège

	Grade I de l'OMS (40+1 patient(e)s*)	Grade II de l'OMS (20+1 patient(e)s*)	Grade III de l'OMS (1 patient)	Grade de l'OMS inconnu	Total des tumeurs
Basal	26	4	0	46	76
Convexité	5	5	0	12	22
Médian	1	2	0	6	9
Total des tumeurs de siège connu	32	11	0	64	107

*pour la patiente ayant 2 tumeurs de grade I et 1 tumeur de grade II, leur nombre a été réparti dans les colonnes Grade I et Grade II, 1 patient pour chacune de ces colonnes a donc été rajouté

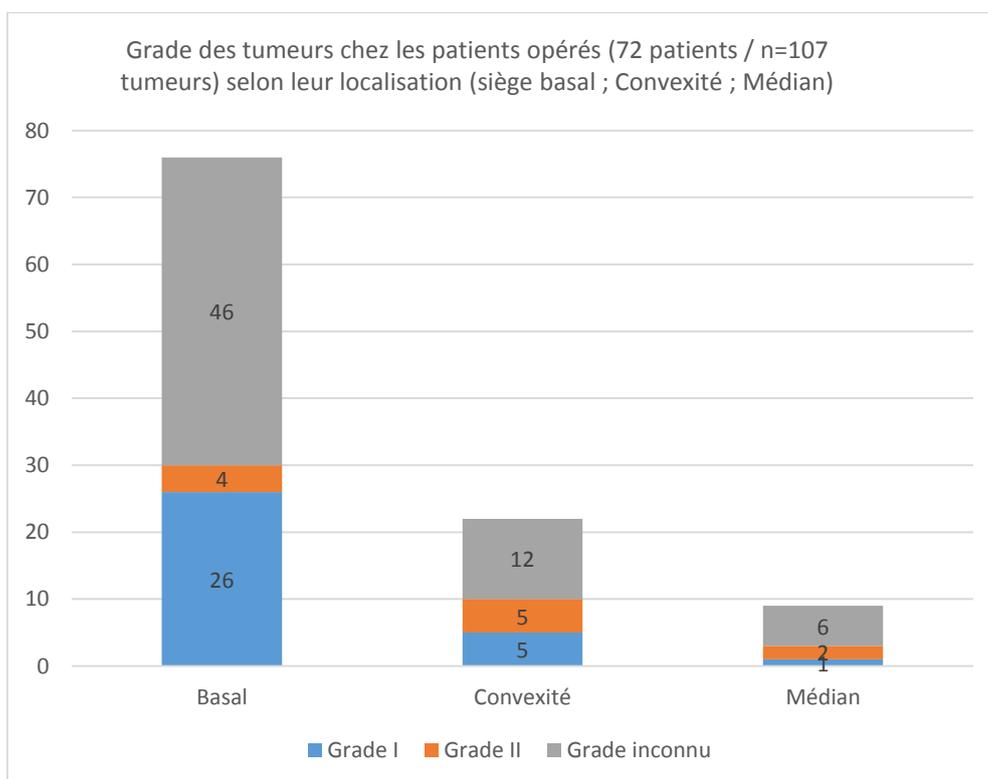


Figure 11 : Grade des tumeurs chez les patient(e)s opérés (72 patient(e)s / n=107 tumeurs) selon leur localisation (siège Basal ; Convexité ; Médian)

Le détail est disponible en Annexe 9.

5.1.8.Exposition médicamenteuse

5.1.8.1. Dose cumulée

Les doses cumulées ont pu être calculées pour 199 patient(e)s sur 298 pour lesquels, le nombre d'années et la posologie étaient renseignés. Ces résultats peuvent donc différer de l'abaque présenté en Annexe 3.

Tableau 13 : Doses cumulées reçues par les patient(e)s (posologie et durée de traitement connues)

	Global (N = 298 patient(e)s)	
	Doses cumulées (mg)	Années d'exposition (ans)
moyenne	218 974	14,7
médiane	189 000	14
min	504	0,58
max	1 003 750	35
SD (écart-type)	148 474	7,6
nombre de cas renseignés	199	
nombre de cas manquants	99	

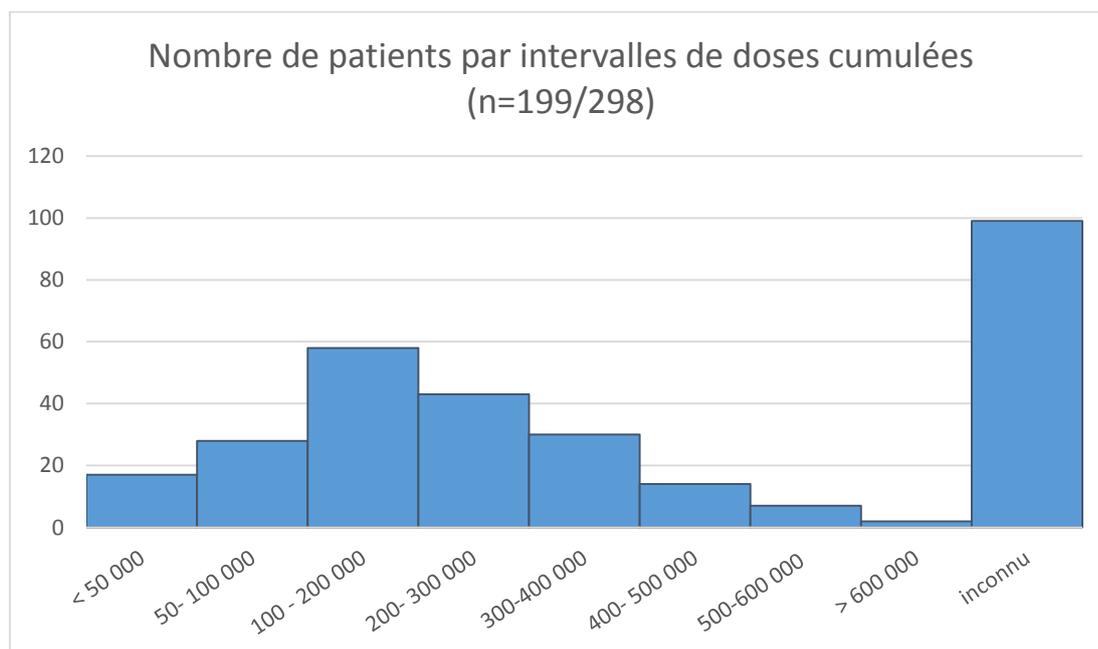


Figure 12 : Nombre de patient(e)s par intervalles de doses cumulées

Afin de voir si la dose cumulée a une influence sur le grade des tumeurs, la moyenne de dose cumulée a été calculée pour chaque type de grade. Peu de cas renseignaient à la fois grade et dose cumulée (41 cas) sur l'ensemble des déclarations (298).

Tableau 14 : Doses cumulées selon le grade des tumeurs

	Ensemble des patient(e)s (N = 199 sur 298) Doses cumulées (mg)	Grade I (N = 28 sur 40) Doses cumulées (mg)	Grade II (N = 13 sur 20) Doses cumulées (mg)
Moyenne	218 974	184 096	196 248
Médiane	189 000	136 713	166 950
Minimum	504	5 375	42 550
Maximum	1 003 750	535 700	466 900
Ecart-Type	148 474	126 266	142 306
Inconnu	99	12	7

La dose moyenne cumulée ne semble pas différer selon le type de grade. Cette donnée reste cependant à confirmer étant le faible nombre de patient(e)s (62/298) pour lesquels le grade histologique est connu.

5.1.8.2. Durée d'exposition

Un autre moyen d'apprécier l'exposition est de calculer le nombre d'années d'exposition car les cas où cette information est renseignée sont plus fréquents (n= 270). Cependant, le nombre d'années d'exposition est moins précis que la dose cumulée car il ne prend pas en compte la posologie reçue par le patient qui peut varier d'un patient à l'autre. La moyenne de la durée d'exposition est de 14,9 ans (SD =7,7), quelle que soit la posologie.

Malgré cette méthode de calcul différente, on retrouve environ la durée moyenne de traitement de 14,7 ans décrite plus haut, lorsque la posologie était connue.

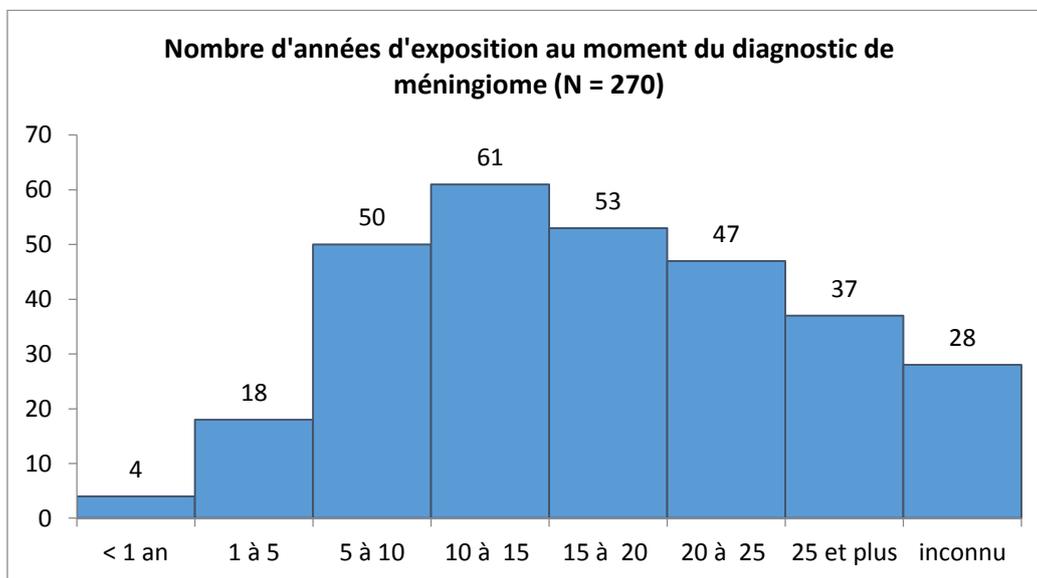


Figure 13 : Nombre de cas selon l'intervalle de durée d'années d'exposition

5.1.9.Traitements concomitants

Un traitement hormonal (estrogène et/ou progestatif, et/ou analogue de la GnRH) associé à l'acétate de cyprotérone est signalé pour 109 des 298 patient(e)s et non mentionné pour les 180 autres patient(e)s.

5.1.9.1. Estrogènes (n = 92 patient(e)s)

L'estrogène était :

- le seul associé pour 89 patient(e)s
- associé aussi à un progestatif pour 3 patient(e)s

Un estrogène était peut être associé au traitement par AC mais non renseigné lors de la déclaration ce qui peut conduire à une sous-estimation de l'utilisation concomitante d'estrogène.

Cependant, ce faible taux d'estrogène associé confirme un usage hors AMM de l'AC. En effet, la prescription d'AC forte dose (≥ 25 mg/jour) doit s'accompagner d'une prescription d'estrogène pour les femmes (avant ou après ménopause). Ce même constat a été fait dans l'étude CNAM de 2018 où seulement 55% des patientes avaient un estrogène prescrit avec l'AC à fortes doses.

Certaines prescriptions font état d'une association entre l'AC forte dose (≥ 25 mg/j) et Diane 35 (AC à 2 mg). Cette association est hors AMM mais associe un estradiol à la prise d'AC, la spécialité Diane 35 contenant de l'éthinylestradiol.

Pour rappel, les mentions du RCP en 4.2 :

« Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène. »

« Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg ».

« Après la ménopause : ½ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive. »

5.1.9.2. Progestatifs (n = 11 patient(e)s)

Le progestatif était :

- seul associé à l'AC pour 8 patient(e)s
- associé à l'AC et à un estrogène pour 3 patient(e)s

Tableau 15 : Progestatifs co-rapportés dans les déclarations

Type de progestatif impliqué	Nombre de patient(e)s
Duphaston (dydrogestérone) puis Lutényl (nomégestrol)	1
Lutényl	3
Lutényl, Lutéran (chlormadinone)	1
Lutéran	1
Mirena (lévonorgestrel 20µg/24h), Cérazette (désogestrel)	1
Mirena	1
Cérazette	1
Progestogel (progestérone 25 µg par application)	1
Utrogestan (progestérone)	1
Total	11

A noter que le lien de causalité entre la survenue d'un méningiome et l'utilisation de chlormadinone (LUTERAN) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL) a été établi récemment en 2017 et 2018 et a fait l'objet de plusieurs communications officielles nationales et européennes.

5.1.9.3. Autres

6 patient(e)s prenaient également un analogue de la GnRH : 5 hommes pour cancer de la prostate, 1 femme pour endométriose.

5.1.10. Signes cliniques

Au total, 235 patient(e)s ont présenté un à cinq signes cliniques, qui sont pour l'essentiel : troubles visuels, céphalées, vertiges.

34 n'ont pas présenté de signes cliniques. Dans ces cas, le méningiome a été découvert au décours d'une IRM prescrite pour bilan d'une autre pathologie (13), pour dépistage systématique et/ou la surveillance de prise d'AC au long cours (13) ou en raison de la médiatisation (1), pour contrôle d'un méningiome asymptomatique (1), pour une raison non précisée (6).

L'information est manquante pour 29 patient(e)s.

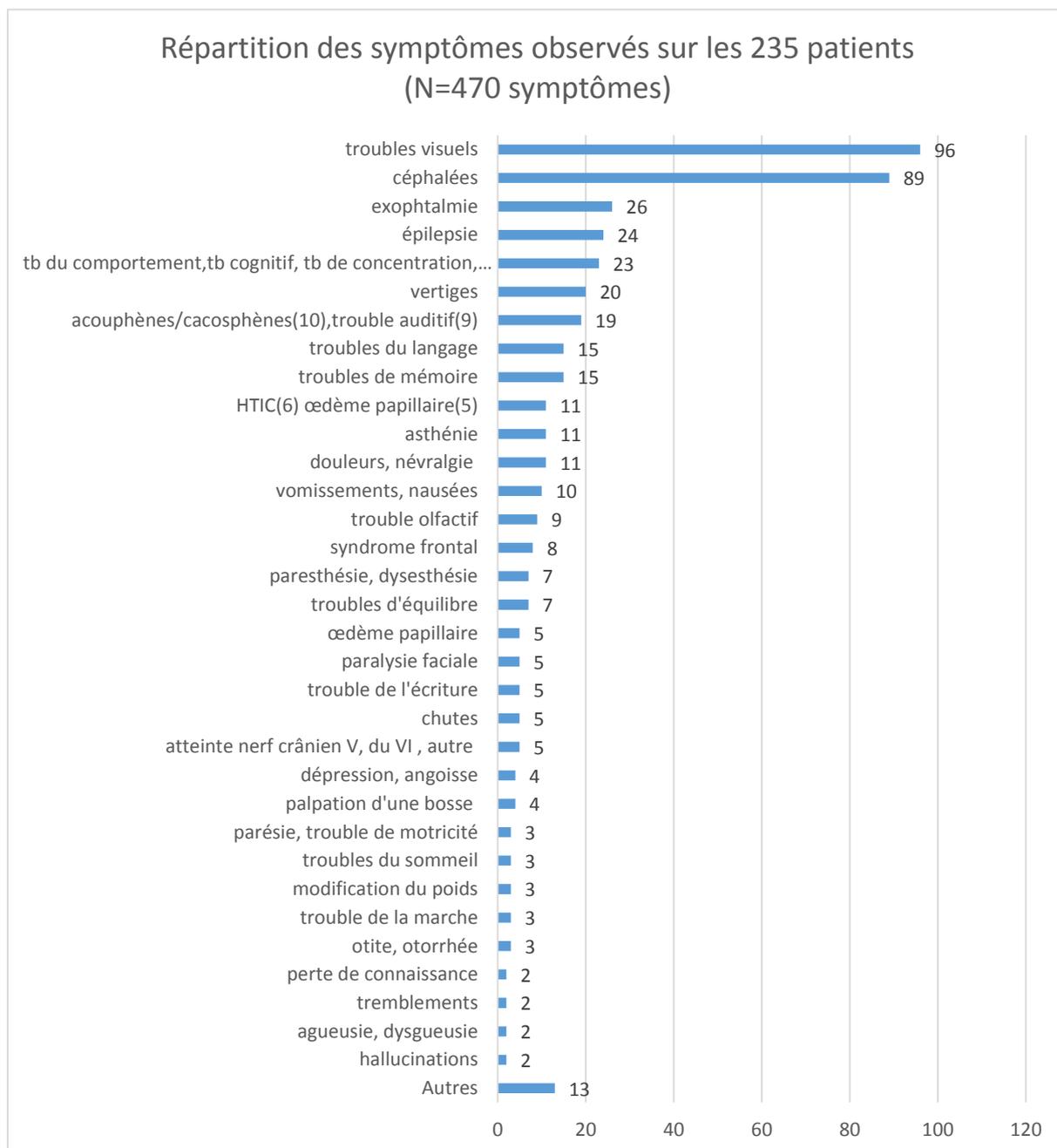


Figure 14 : Symptômes rapportés dans les déclarations de méningiomes

Les troubles visuels et les céphalées sont les symptômes les plus représentés et sont en cohérence avec la localisation préférentielle des méningiomes sous AC sur la base du crâne.

Afin de comprendre pourquoi certains patient(e)s étaient symptomatiques alors que d'autres non, une analyse par sous groupe a été réalisée.

Tableau 16 : Analyse des caractéristiques des patient(e)s selon la présence de signes cliniques

	Avec signes cliniques (N total = 235)	Sans signe clinique (N total = 34)
Age / sexe	46,4 ± 11 ans (224 femmes d'âge moyen 45 ans et 10 hommes d'âge moyen 77 ans)	34 femmes : 46,5 ± 9 ans
Doses cumulées d'AC Connu Inconnu	221 461 ± 152 755 mg 156 79	183 882 ± 134 583 mg 30 4
Nombre d'années de prise Inconnu	(N = 214) 14.8 ± 8 ans 21	(N = 32) 15.2 ± 6.9 ans 2
Siège connu et classé (nombre de patient(e)s) Inconnu (nombre de patient(e)s)	107 128	9 25
Nombre total de tumeurs (1 à 5 tumeurs/par patient(e)s) Siège (nb de tumeurs)	159 tumeurs Basal : 108 Convexité : 37 Médian : 14	14 tumeurs Basal : 9 Convexité : 5 Médian : 0
Nombre de patient(e)s opérés Inconnu	142 9	0
Grade OMS I Grade II Grades I et II Grade III Grade inconnu	39 18 1 1 83	34 (patients non opérés)

Les données, par leur manque d'exhaustivité, ne permettent pas d'établir un lien certain entre la dose cumulée, la localisation, le grade, le nombre total de tumeurs et la survenue de signes cliniques. La biologie moléculaire permettrait de pouvoir répondre à ces questions.

A noter, aucun patient asymptomatique n'a été opéré.

5.1.11. Prise en charge des patient(e)s

5.1.11.1. Modification du traitement

Dans plus de deux tiers des cas (167 patient(e)s), le traitement par AC a été arrêté une fois le diagnostic de méningiome posé, dont 162 au moment du diagnostic, 4 à une date non précisée, 1 a arrêté après un baisse de posologie. Les données sont manquantes pour 20 patient(e)s (6.7 %).

Tableau 17 : Statut du traitement lors du diagnostic du méningiome

Arrêt / poursuite / diminution	Nb de cas (N= 298)
Arrêt avant le diagnostic	48
Arrêt au moment du diagnostic	162
Arrêt à une date non précisée	4
Arrêt après une diminution	1
Diminution	3
reprise à posologie diminuée après un arrêt	2
Poursuite	58
Inconnu	20

Pour 48 patient(e)s, le traitement avait déjà été arrêté avant le diagnostic de méningiome. Cette période d'arrêt était de moins d'un an pour 16 personnes (soit 33%), et allait au maximum jusqu' à 17 ans (ex : cas BX20182306 sous Diane 35 seule). Ceci évoque le problème de la date exacte d'apparition du méningiome (avant, pendant ou après l'arrêt du traitement).

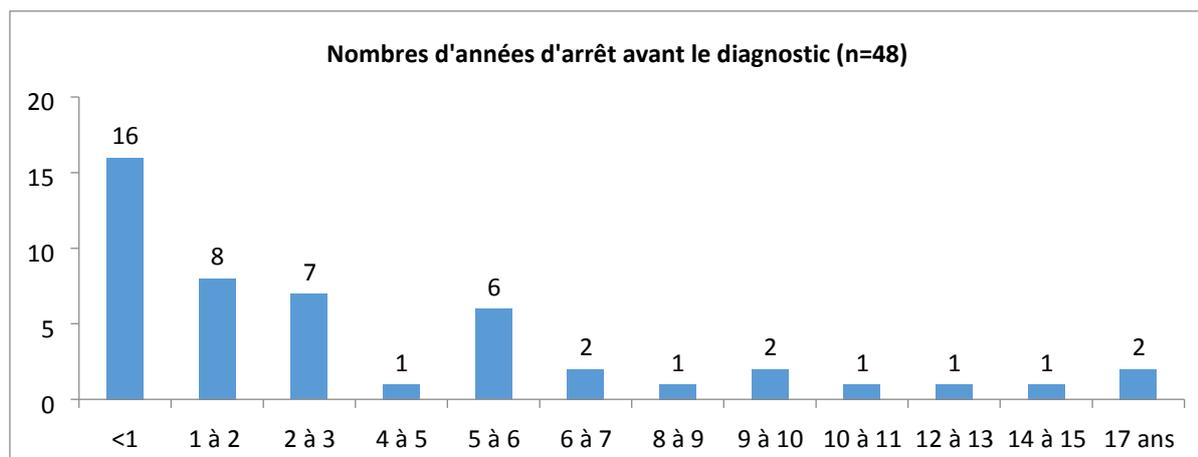


Figure 15 : Nombres d'années entre l'arrêt de l'AC et le diagnostic de méningiome

Ce graphique montre que 31/48 patient(e)s ont développé un méningiome dans les 3 années qui ont suivi l'arrêt.

Dans les autres cas, lorsque le diagnostic de méningiome a été établi :

- 5 ont diminué leur posologie.
- 58 patient(e)s ont poursuivi leur traitement après leur diagnostic de méningiome. Le temps de poursuite après diagnostic de méningiome est connu pour 53 cas. Il est en moyenne de 27 mois (médiane = 12, minimum = 2, maximum = 120, SD = 27).

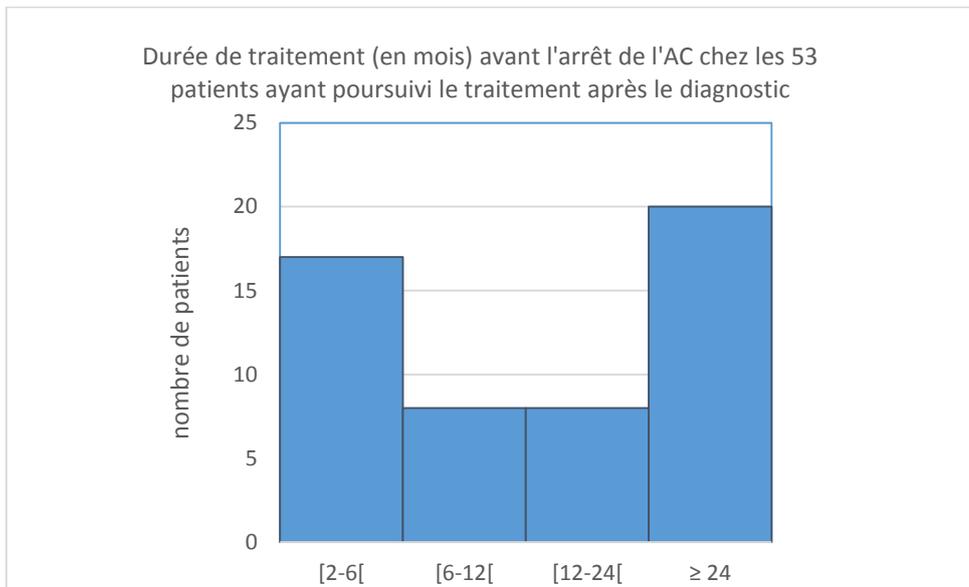


Figure 16 : Durée de traitement (en mois) avant l'arrêt de l'AC chez les 53 patient(e)s ayant poursuivi leur traitement après le diagnostic

Pour 7 patientes, Androcur (ou générique) a été arrêté et remplacé par un autre traitement hormonal : Jasmine (éthinyloestradiol, drospirénone) (1 cas), stérilet sans précision (1 cas), spironolactone (1 cas), Utrogestan (progestérone) (2 cas) Décapeptyl (leuproréline) (1 cas), Lutéran (chlormadinone) (1 cas). Dans ce dernier cas, la substitution de l'AC s'est faite pour une autre spécialité potentiellement à risque de méningiome.

5.1.11.2. Chirurgie

Les 298 cas enregistrés dans la base nationale entre 2014 et 2018, concernent des méningiomes diagnostiqués entre 1995 et 2018. Dans 59% des cas pour lesquels l'information est renseignée, les patient(e)s ont subi une intervention chirurgicale.

Tableau 18 : Statut chirurgical des patient(e)s

Chirurgie	Nombre de cas
oui	151
non	104
Inconnu	43
Total général	298

Etant donné les communications réalisées depuis 2008 sur le sujet, le nombre de cas opérés selon l'année de diagnostic a été calculé.

Pour les cas diagnostiqués avant 2013, 74 % des cas renseignés ont eu une intervention chirurgicale.

Pour les cas diagnostiqués à partir de 2014, ce chiffre est de 59 %.

On observe une tendance vers moins de prise en charge chirurgicale à partir des cas diagnostiqués en 2014, date du premier CTPV relatif au risque de méningiome avec l'AC.

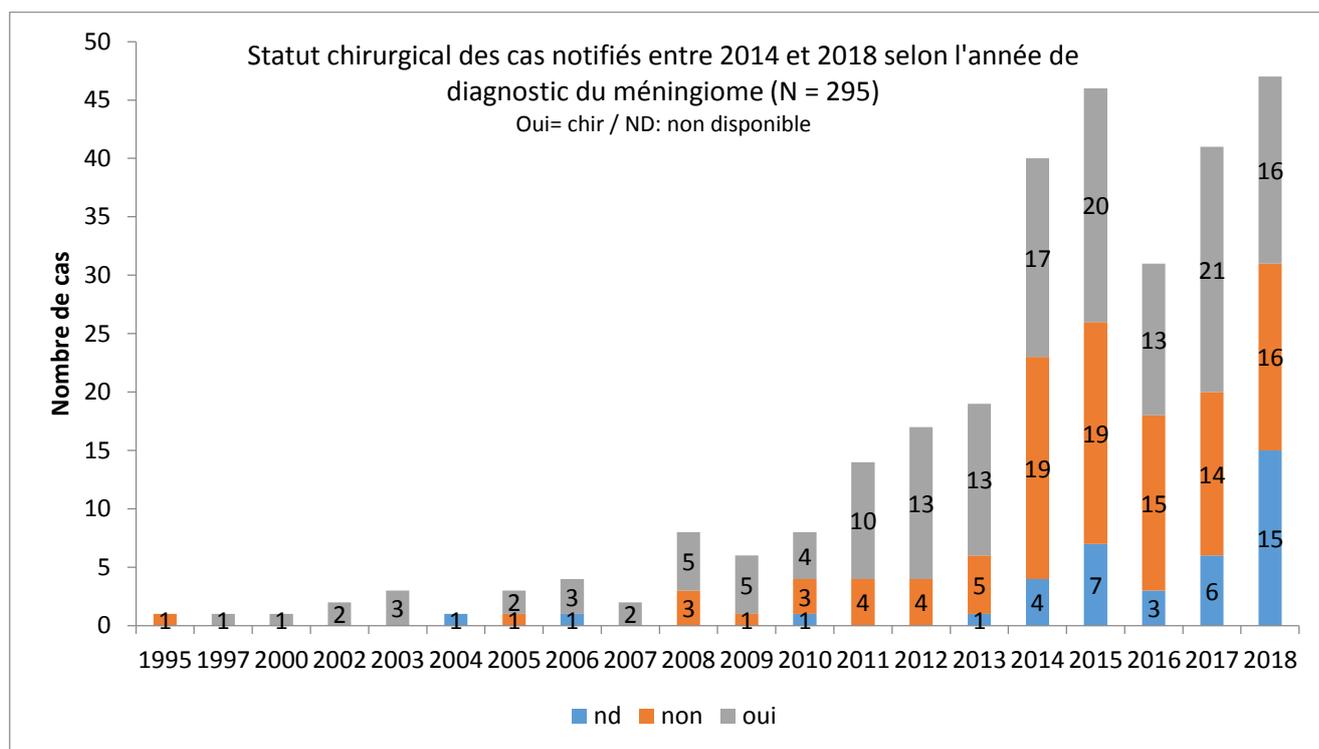


Figure 17 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (sur le total des observations rapportées entre 2014 et 2018)

Tableau 19 : Type d'intervention chirurgicale

Type de chirurgie	Nombre de patient(e)s
Exérèse complète d'une tumeur unique	34
Exérèse complète d'1 tumeur sur méningiomatose	6
Exérèse complète en 2 temps mais difficulté sur le nerf optique	1
Exérèse partielle d'une tumeur unique	19
Exérèse partielle d'une tumeur unique et décompression	1
Exérèse partielle d'1 tumeur sur méningiomatose	1
Exérèse sans précision	68
Exérèse sans précision d'1 tumeur sur méningiomatose	16
Exérèse sans précision de 2 tumeurs sur méningiomatose	3
Exérèse sans précision de 8 tumeurs sur méningiomatose	1
Exérèse sans précision de quelques tumeurs sur méningiomatose et décompression	1
Total général	151

5.1.11.3. Radiothérapie

Pour 20 patient(e)s sur les 298, une radiothérapie est mentionnée dont 18 patient(e)s ayant également subi un acte chirurgical.

Le grade OMS est connu pour 9 patient(e)s : Grade I (5) ; Grade II (3) ; Grade III (1) ; NC (11).

5.1.12. Evolution

Sur les 298 cas, l'évolution n'est pas renseignée dans 154 cas.

Sur les 144 cas renseignés, quel que soit le statut du traitement (ex : arrêt, poursuite...) :

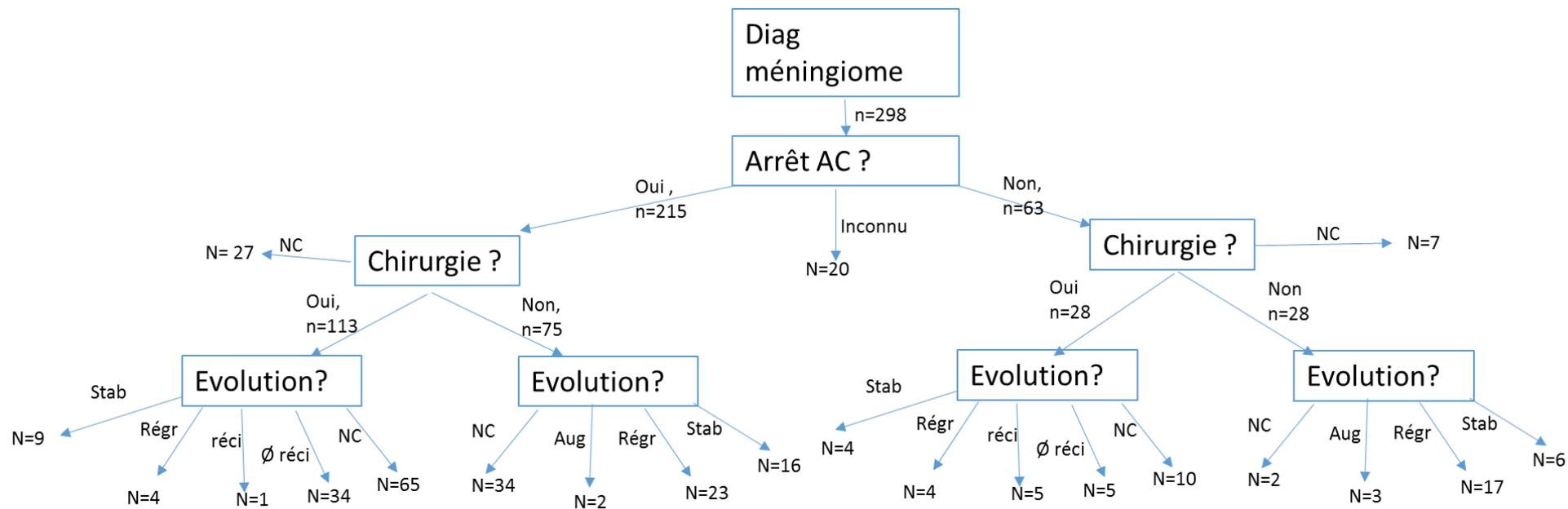
- 129 (89 %) sont d'évolution favorable : régression (51), stabilité (36), absence de récurrence (42)
- 7 cas d'augmentation du volume de la tumeur :
 - 2 très discrètes après arrêt d'AC (1 patient avec tumeurs situées le long de la tente du cervelet et au niveau de la loge hypophysaire et 1 patient avec méningiome situé à l'union du tiers moyen et tiers postérieur de la faux du cerveau) ; les cas d'augmentation après arrêt de l'AC sont caractéristiques des méningiomes non liés à l'AC et dont les caractéristiques moléculaires/cellulaires sont probablement différentes des méningiomes sous AC.
 - 1 après diminution de posologie (petit méningiome de 11,4 mm situé au niveau de l'ethmoïde)
 - 4 après poursuite de plus d'un an.
- 6 cas de récurrence : dont 4 après poursuite d'AC, 1 après arrêt d'AC mais ayant récidivé au décours d'une grossesse (siège temporal, grade II de l'OMS) et 1 sans précision sur la chronologie de prise d'AC (méningiome postérieur de la faux, de la faux et doute sur une 3ème lésion le long de la tente du cervelet, grade OMS non précisé).
- 2 cas avec résidu après intervention chirurgicale

Au total 215 personnes sur 298 ont arrêté l'AC. Parmi ces 215 patient(e)s, 75 n'ont pas été opérés (vs 113 opérés). Parmi ces 75 cas, la tumeur a régressé dans la moitié des cas renseignés (23 cas sur 41).

Les cas de remplacement d'AC par un autre traitement hormonal sont très peu nombreux. Au total, l'évolution est renseignée dans 7 cas :

- Régression pour 1 patiente : changement pour Utrogestan
- Stabilité pour 2 patientes : changement pour spironolactone (1 patiente), Lutéran (1 patiente)
- Absence de récurrence et stabilité des autres méningiomes pour 2 patientes : changement pour Jasmine (1 patiente), Décapeptyl (1 patiente)
- Inconnu pour 2 patientes : changement pour Utrogestan (1), Stérilet (1)

A noter une stabilité de la tumeur malgré une substitution par la chlormadidone (LUTERAN), molécule à risque de méningiome (à considérer sous toute réserve, la durée du traitement par cette nouvelle molécule n'étant pas précisée).



Abréviations: Aug= augmentation, diag = diagnostic, NC= non connu, régr= régression, Réci=récidive, Ø réci = absence de récidence, Stab= stabilité,

Figure 18 : Evolution des cas selon le statut du traitement et la prise en charge thérapeutique

Tableau 20 : Evolution des cas selon le statut du traitement et la prise en charge thérapeutique

215 arrêts		63 poursuites du traitement		20 non connus
Statut chirurgical	Evolution	Statut chirurgical	Evolution	
Chir = 113	34 pas de récurrence 1 récurrence 4 régressions 9 stabilités 65 NC	Chir = 28	5 pas de récurrence 5 récurrences 4 régressions 4 stabilités 10 NC	
Non chir=75	2 augmentations 23 régressions 16 stabilités 34 NC	Non chir= 28	3 augmentations 17 régressions 6 stabilités 2 NC	
NC = 27		NC = 7		

On observe un taux élevé de régression de méningiome chez les patient(e)s n'ayant pas eu de chirurgie et ayant poursuivi leur traitement par AC. Ceci pourrait être expliqué chez ces patients par un arrêt plus tardif de l'AC après le diagnostic de méningiome (le délai entre le diagnostic et l'arrêt du traitement est en moyenne de 27 mois, cf également Annexe 10 pour les détails). Concernant les cas où l'AC a été arrêté et les patient(e)s suivis (pas de chirurgie), l'évolution était favorable dans 52% des cas (stabilité ou régression).

5.1.13. Cas particuliers

5.1.13.1. Cas sous Diane 35 (AC 2 mg, ethinylestradiol 0,035mg)

30 patientes ont été exposées à Diane 35 dans leur parcours précédant le diagnostic de méningiome. Parmi elles, 25 ont pris Diane 35 et Androcur ou ses génériques, 5 ont pris Diane 35 sans Androcur ou ses génériques.

Les cas où Diane 35 a été pris seul, sans AC \geq 25mg/j retrouvé dans l'historique médicamenteux, sont finalement rares malgré une exposition bien plus importante à Diane 35 qu'à Androcur ou génériques. Les cas ne sont pas toujours bien documentés pour pouvoir conclure à un éventuel lien de causalité entre la prise d'AC à faible dose (2 mg) sur plusieurs années et le diagnostic de méningiome. Le détail des cas est disponible en Annexe 11.

5.1.13.2. Cas sous Climène (AC 1 mg, valérate d'estradiol micronisé 2 mg) :

Les cinq cas enregistrés dans la BNPV ont été extraits le 22/01/2019. Trois avaient déjà été analysés lors du point de 2014. Tous sont confirmés médicalement. Un seul cas concerne Climène seul mais est très peu renseigné. Pour les autres cas, il existe une prise au long cours d'Androcur ou de ses génériques. Ces résultats ne permettent pas de conclure au rôle de Climène dans la survenue d'un méningiome (détails en Annexe 12).

5.1.13.3. Cas de méningiomes chez les hommes (11 cas)

Au total 11 cas de méningiomes ont été rapportés chez des hommes. Parmi eux, 9 concernent une indication dans l'adénocarcinome de la prostate. Les deux autres cas concernent des utilisations pour changement de sexe et pour paraphilie.

Le risque de méningiome chez l'homme est connu depuis 2009. De nombreuses séries de cas ont également été publiées dans la littérature sur la survenue de méningiome chez des transgenres exposés à de fortes doses sur plusieurs années (**Gazzeri et al** , **Cebula et al**). La description des cas est disponible Annexe 13.

5.1.13.4. Cas particulier du méningiome de grade III

Femme âgée de 49 ans, sans antécédent familial ni personnel, ayant pris pour une acné sévère : au moins 15 ans d'Androcur (jusqu'en 2015), avec une période de 7 ans en bithérapie par Androcur + Diane 35, et Oestrodose pendant plusieurs années. Fin 2015, une IRM effectuée pour de fortes céphalées, a révélé un méningiome frontal gauche paramédian précoronaral (55 x 54 x 37 mm) avec effet de masse.

L'examen anatomopathologique était en faveur d'un méningiome anaplasique grade III, papillaire à composante choroïde.

En novembre 2015, la patiente a subi une exérèse complète avec plastie dure-mérienne. Dans les suites, la patiente a présenté un empyème au niveau du foyer opératoire ; elle a reçu une radiothérapie complémentaire puis a présenté une ostéite avec nécrose du volet, ayant nécessité une antibiothérapie et deux interventions chirurgicales pour ablation, puis remplacement du volet, en février et juin 2018 respectivement. En août 2018, l'IRM montrait l'absence de récurrence tumorale et la cicatrisation était normalisée.

5.1.13.5. Cas des patientes ayant une hyperprolactinémie ou un adénome à prolactine

Au total 9 cas d'adénome à prolactine ou d'hyperprolactinémie ont été rapportés concomitamment à un méningiome. Il s'agit pour la plupart des cas de femmes suivies en routine pour un prolactinome ou une exploration d'une hyperprolactinémie et à qui on découvre fortuitement un méningiome au décours d'une IRM. Une revue de sécurité a été demandée au laboratoire Bayer et aux génériqueurs pour analyser ces cas spécifiques de tumeurs autres que méningiomes sous AC. Le détail des cas est disponible en Annexe 14.

5.1.13.6. Décès

Seul un cas de décès a été rapporté sur la période de 2014 au 31/10/2018. Il s'agit d'un homme de 93 ans traité par Androcur pour cancer de la prostate. Son décès n'a pas été rapporté à la prise d'Androcur, mais à son cancer de stade évolutif avancé.

5.2. Détection automatisée du signal (DAS)

Les résultats de la DAS sont portés en Annexe 4. Aucun nouveau signal n'a été observé.

5.3. Données des laboratoires

Cas rapportés par le laboratoire Bayer (spécialité princeps : ANDROCUR)

Le laboratoire BAYER a rapporté 46 cas non enregistrés dans la BNPV mais renseignés dans la Base de données européenne Eudravigilance dont près de la moitié sont non documentés pour un ou plusieurs items indispensables pour leur analyse. L'analyse des autres cas ne fait pas ressortir d'éléments nouveaux par rapport aux cas BNPV. Le détail de l'analyse est disponible en Annexe 7.

Cas rapportés par les laboratoires de génériques

Concernant les cas provenant des laboratoires de génériques, il s'agit de doublons de la BNPV. Aucun nouveau cas n'a été identifié.

5.4. Données de la littérature (voir annexe 6)

5.4.1. Case reports

Alderman, 2016 : patient âgé de 71 ans souffrant de troubles mentaux avec hypersexualité, traité par AC 25 mg deux fois par jour pendant plus de 10 ans qui a présenté méningiome diagnostiqué devant des épisodes de céphalées et de troubles visuels. Le traitement hormonal a été arrêté mais le patient est décédé des suites d'une hémopathie maligne. Cas succinct.

Bernat et al., 2018 : cas d'une femme âgée de 65 ans vue en consultation de neurochirurgie suite à une diminution de l'acuité visuelle. A l'IRM, a été découvert un méningiome olfactif de 69 cm³ ainsi qu'un méningiome du planum sphénoïdal de même taille. La patiente était traitée par AC à 50mg/j pour hyperandrogénisme pendant 15 ans. Le traitement a été arrêté dans les suites du diagnostic. Aucune co-médication par un autre traitement hormonal n'a été rapportée. Après administration de corticoïdes pendant 15 jours, une nette amélioration de l'acuité visuelle est observée. Une première IRM 5 semaines après arrêt de l'AC a montré une réduction du volume tumoral de 69 cm³ à 65 cm³. L'imagerie à 13 mois présentait une diminution à 35 cm³.

Boer et al., 2016 : L'auteur publie un cas de méningiome induit par AC chez une femme transgenre de 53 ans ayant pour antécédents une sclérose en plaques ainsi qu'un petit méningiome temporal droit (19x11 mm). La patiente prenait un traitement hormonal dans le cadre de son protocole de réattribution sexuelle pendant 17 ans (les molécules sont inconnues). Elle a par la suite suivi un traitement par AC 50mg/j et œstradiol transdermique (50 µg/24) 2 fois par jour. 7 ans après instauration du nouveau traitement, la patiente rapporte une céphalée ophtalmique. Une IRM révèle une majoration de la taille du méningiome préexistant (31x21 mm) ainsi que la découverte de 6 nouveaux méningiomes (maximum 10 mm). L'AC est arrêté et une gonadectomie est entreprise. 3 mois après arrêt de l'AC, il est observé une régression du méningiome temporal avec une taille finale équivalente à 1/6^{ème} de la taille initiale ainsi qu'une régression d'un des « nouveaux » méningiomes et la stabilisation des autres.

Cebula et al., 2010 : Cas d'une femme transgenre de 48 ans présentant des céphalées depuis 2 ans et traitée par œstradiol et AC à hauteur de 100 mg/jour depuis 10 ans. A l'IRM, un petit méningiome de 4,2 cm³ de la convexité temporale gauche est retrouvé. Un suivi est préconisé chez cette patiente qui sera perdue de vue. Elle consulte 39 mois plus tard avec une aggravation de ses céphalées et une croissance significative de sa lésion tumorale (25,7 cm³) ainsi qu'un nouveau méningiome au niveau temporal gauche. L'AC est arrêté et remplacé par le flutamide, un antiandrogène non stéroïdien à 500 mg par jour. Le traitement par œstradiol est également arrêté. Après 10 mois d'abstention thérapeutique, l'IRM révèle une diminution significative de la taille du méningiome de la convexité temporale gauche à 15,8 cm³ et le méningiome de la convexité temporale gauche n'est plus identifiable à l'imagerie.

Champagne et al., 2019 : Il s'agit d'un cas récent d'aggravation de méningiome concernant une patiente chez qui l'AC a été remplacé par de l'acétate de nomégestrol. La patiente âgée de 46 ans est adressée en service de neurochirurgie suite à la découverte fortuite d'un méningiome parasagittal postérieur. Elle a suivi un traitement par AC 5mg/j pour contraception pendant 15 ans. Elle ne présente par ailleurs aucun symptôme. L'IRM réalisé dans le service trouve un méningiome unique de 11,3cm³. L'AC est stoppé et remplacé par l'acétate de nomégestrol 5mg/j. Dans un premier temps, l'imagerie montre une régression tumorale à 10,3cm (IRM à 6 mois). Par la suite, une récurrence est constatée à l'imagerie de contrôle avec un volume tumoral à 15,5cm³ (IRM à 12 mois). L'acétate de nomégestrol est alors arrêté. 10 mois après, il est observé une régression du méningiome à 12,2cm³.

El Rahal et al., 2017 : Une femme de 35 ans traitée par AC depuis 15 ans consulte dans le cadre de la survenue de céphalées et de douleurs abdominales. L'imagerie montre une multitude de méningiomes volumineux. L'AC est interrompu immédiatement et une chirurgie est planifiée à 3 mois après arrêt du traitement. L'imagerie avant opération montre une régression de 50% du volume de chaque méningiome.

Gazzeri et al., 2007 : Gazzeri rapporte un cas de méningiome chez une femme transgenre de 28 ans traitée par éthinyloestradiol (100 µg par jour) et AC (100 mg par jour) depuis 5 ans. 2 ans après instauration du traitement hormonal, la patiente effectue une gonadectomie avec addition d'œstradiol17-undecanoate (100 mg deux fois par semaine) pendant 2 ans. A l'admission, la patiente présente des céphalées sévères, des troubles de la vision, un papillœdème de l'œil gauche et une atrophie de l'œil droit. Par ailleurs, la patiente montre des signes de confusion et d'euphorie. Des troubles de la personnalité ont été observés chez la patiente depuis 4 mois. A l'imagerie, un méningiome géant de la strie olfactive est mis en évidence. Une résection complète est pratiquée. L'histologie est la suivante : méningiome méningothélial avec absence des récepteurs aux estrogènes. La patiente continue son traitement à hauteur de 50 µg/j par jour d'éthinyloestradiol et 100 mg par jour de spironolactone. A l'imagerie de contrôle, un an après la chirurgie, aucune récurrence tumorale n'est constatée.

Gonçalves et al., 2010 : L'auteur rapporte le cas d'une femme de 46 ans traitée pendant 10 ans par AC à hauteur de 50 mg/j et présentant plusieurs symptômes neurologiques dont une paresthésie du membre supérieur gauche. L'imagerie met en évidence deux accidents ischémiques au niveau du cortex mais également un méningiome frontal droit de 16 cm³. Le traitement hormonal est arrêté du fait du risque thrombotique. Sur les IRM de contrôle, le méningiome régresse à 3,1 cm³ (IRM à 3 mois) puis 1,9 cm³ (IRM à 6 mois). La patiente ne présente plus de symptômes.

Keilani et al., 2017 : Un homme de 83 ans se présente aux urgences pour une perte soudaine de l'acuité visuelle dans les deux yeux. Le patient suit un traitement par AC 100mg 2x/j depuis 7 mois pour un cancer de la prostate. L'IRM réalisée met en évidence 3 méningiomes volumineux expansifs du planum sphénoïdal mesurant 18, 11 et 9mm. Après arrêt de l'AC, le patient est traité par corticoïdes (prednisone 60mg/j) ainsi qu'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, pendant 10 jours. Au bout de 12 mois suivant l'arrêt de l'AC, une amélioration de l'acuité visuelle au niveau de l'œil gauche est observée (7/10 sur l'échelle de Monoyer). Par ailleurs, le suivi par imagerie à 12 mois montre une stabilité des 3 méningiomes. Il est par la suite décidé de faire un suivi par imagerie seulement tous les 6 mois étant donné le port de pacemaker par le patient.

Mancini et al., 2018 : Mancini décrit en 2018 un huitième cas de méningiome induit par AC chez une femme transgenre. La patiente, âgée de 41 ans, suit un traitement par gel d'œstradiol (successivement 1mg, 2mg puis 3mg) et par AC 50mg/j depuis 9 ans. Elle présente depuis 1 an des difficultés de lecture et une prosopagnosie et, depuis 4 ans, des épisodes de paresthésie sur la partie droite du corps associée à une hyposthénie. A l'imagerie, un diagnostic de gangliogliome est posé, lequel sera excisé (chirurgie partielle). L'histologie ne relève pas de récepteurs à la progestérone ou aux estrogènes sur la tumeur. Pendant 3 ans de suivi, l'imagerie ne montre pas de récurrence tumorale. La quatrième année post-chirurgie, il est observé à l'IRM une masse occipitale de 3cm. L'AC est arrêté et remplacé par de l'acétate de leuproréline (3,75mg/mois) administré en combinaison avec de l'œstradiol transdermique (1mg/j). La patiente effectue une seconde chirurgie pour sa nouvelle tumeur.

L'histologie indique le caractère méningothélial du méningiome excisé (grade I selon l'OMS), lequel est fortement positif aux récepteurs à la progestérone (90%) et légèrement positif aux récepteurs aux oestrogènes (20%), et avec un index de prolifération MIB-1 de 1%. A un an de la chirurgie, l'IRM de contrôle ne montre pas de récurrence de la tumeur.

Papadopoulou et al., 2015 : il s'agit d'une patiente de 44 ans chez qui sont diagnostiqués une acromégalie et des méningiomes. La patiente est traitée par AC à raison de 50mg/j et estrogènes transcutanés depuis 19 ans pour spanioménorrhées avec hirsutisme. La patiente bénéficie d'une chirurgie transphénoïdale quasi-complète mais reste sous AC. 7 ans après la chirurgie, l'IRM effectuée dans le cadre d'une aggravation des céphalées, nausées et photophobie montre une tumeur pituitaire stable et 4 méningiomes (jusqu'à 24mm) avec une augmentation de taille. L'AC est stoppé et la patiente rapporte une amélioration immédiate des céphalées. 1 an après arrêt, les méningiomes restent stables à l'imagerie.

Sys et al., 2015 : Le patient, un homme de 42 ans traité par AC 100mg/j depuis 23 ans dans le cadre d'une hypersexualité se présente au service d'ophtalmologie pour une survenue progressive d'une exophtalmie de l'œil gauche avec troubles de la vision. Une IRM est réalisée et révèle la présence de 11 méningiomes dont un volumineux, localisé dans le lobe temporal antérieur s'étendant jusqu'à l'orbite gauche et causant la compression du nerf optique gauche. Sur l'imagerie de contrôle (11 mois après arrêt de l'AC) une régression de 25 cm³ (37.2 à 12.2 cm³) du plus gros méningiome.

Zairi et al., 2016 : La patiente âgée de 64 ans, est traitée par AC à haute dose depuis 8 ans et présente des troubles de la marche ainsi que des céphalées. L'imagerie met en évidence une méningiomatose avec 2 tumeurs très volumineuses : une localisée en région pariétale parasagittale et l'autre au niveau de la convexité frontale gauche. Une chirurgie du premier méningiome a lieu et met en évidence un tissu tumoral hautement positif aux récepteurs de la progestérone et n'exprimant pas de récepteurs aux estrogènes. La surveillance par imagerie va successivement montrer une stabilité à 2 mois, une régression significative à 4 mois et une régression spectaculaire à 6 mois.

5.4.2.Séries de cas

Bernat et al., 2015 : En 2015, Bernat et al. questionnent de manière rétrospective les patientes suivies dans le service de neurochirurgie pour un ou plusieurs méningiomes au sujet de leurs antécédents de traitement hormonal. 12 patientes sont identifiées. L'âge moyen des patientes est de 49 ans et chacune d'entre elles a été traitée par AC durant une longue période allant de 8 à 30 ans (moyenne de 18,6 ans). La posologie d'AC varie de 15 à 50mg/j avec une posologie moyenne de 40mg/j. Dans 10 des 12 cas, l'imagerie a mis en évidence une méningiomatose avec 2 à 10 tumeurs au moment du diagnostic. L'AC a été arrêté chez toutes les patientes. Dans deux cas, une chirurgie a été entreprise et l'histologie a mis en évidence le caractère méningothélial des tumeurs ainsi qu'une forte positivité des récepteurs à la progestérone. Une diminution tumorale a été observée à l'imagerie chez 11 des 12 patientes au bout d'une période moyenne de 5 mois (étendue de 2 à 11 mois) avec aucune récurrence durant la période de suivi de 12 mois. Chez une des deux patientes ayant bénéficié de la chirurgie, la tumeur est restée stable.

Raj et al., 2018 : Raj rapporte deux cas récents de méningiome chez des femmes transgenres traitées par AC.

- 1) Le premier cas est celui d'un patient transgenre de 43 ans sous AC 50mg/j et œstradiol crème 0,6mg/kg 2x/j depuis plusieurs années (traitement débuté avant la réattribution sexuelle) ayant expérimenté des troubles de la vision 7 ans après sa chirurgie. L'imagerie montre alors la présence de 4 méningiomes: un méningiome supra-sellaire comprimant le nerf optique, un méningiome fronto-basal médian et deux méningiomes frontaux de la convexité droite. Les méningiomes sont opérés (excepté un des deux méningiomes de la convexité) et l'histologie révèle une des tumeurs de grade I à haute expression des récepteurs à la progestérone et faible expression des récepteurs aux estrogènes. Malgré la chirurgie, les symptômes ophtalmiques s'accroissent pour aboutir à une cécité bilatérale totale. L'imagerie 1 an après chirurgie révèle une absence de récurrence concernant les tumeurs opérées mais une croissance du méningiome ayant été épargné par la chirurgie. Le traitement hormonal est poursuivi.

Par la suite, un cinquième méningiome (supra-sellaire) sera diagnostiqué ainsi qu'une croissance significative de la lésion non opérée.

- 2) Le second cas concerne une femme transgenre de 48 ans traitée depuis 21 ans par crème d'œstradiol 1mg/g 3x/j et AC 50mg/j chez qui est diagnostiquée une méningiomatose devant la survenue de troubles visuels. Pas moins de 4 méningiomes sont présents à l'imagerie : un méningiome du sinus caverneux gauche, un méningiome de la convexité frontal gauche, un méningiome de la convexité temporale gauche et un méningiome de la tente du cervelet droite. Les méningiomes sont opérés excepté celui de la tente et l'analyse histologique met en évidence la positivité des récepteurs à la progestérone ainsi que la négativité des récepteurs aux estrogènes. Les tumeurs sont de grade I selon l'OMS. L'IRM post-opératoire effectuée à un délai non précisé montre une régression complète des méningiomes de la convexité et une diminution de la taille du méningiome du sinus caverneux. La poursuite ou non du traitement hormonal n'est pas précisée.

Wengel et al., 2016 : Wengel présente 3 cas de méningiomes sous AC chez des femmes transgenres :

- 1) Une femme transgenre de 46 ans est adressée dans un service d'ophtalmologie pour une quadranopsie progressive depuis 1 an. Elle a suivi il y a 5 ans un traitement par AC 50mg 2x/j associé à de l'œstradiol 50µg 2x/j. Deux ans après l'initiation du traitement, sa thérapie hormonale est modifiée : implant d'estrogènes 20mg et AC 10mg/j. Elle entreprend une chirurgie de réattribution sexuelle. A l'imagerie, une tumeur clinoiidienne est observée, laquelle est réséquée (méningiome de grade II hautement positif pour les récepteurs à la progestérone et négatif pour les récepteurs aux estrogènes). Suite à ce diagnostic, l'AC est arrêté et la patiente reçoit du 17β-œstradiol 2mg/j. Les 2 ans de suivis clinique et radiologique ne montreront pas de récurrence.
- 2) Une femme transgenre de 51 ans est admise dans un service de psychiatrie suite à des troubles dépressifs et délirants. Elle a déjà effectué une opération de réattribution sexuelle à l'âge de 35 ans et a pris de l'AC 50mg 2x/j et éthinyloestradiol 50µg 2x/j pendant plus de 25 ans. Un traitement psychiatrique est entrepris ne permettant pas le rétablissement clinique de la patiente. Durant son hospitalisation, la patiente développe une apathie profonde et une perte de conscience progressive. L'IRM révèle deux méningiomes de la tente du cervelet à droite dont un très volumineux (71,8 x 55,3 x 59,3 mm). Une résection totale de la plus grande tumeur est réalisée et retrouve un méningiome de grade I positif pour les récepteurs à la progestérone et aux estrogènes. Après l'opération, la patiente continue son traitement hormonal consistant en une dose par jour d'œstradiol 2mg. 5 ans après la chirurgie, l'imagerie ne montre pas de récurrence tumorale.
- 3) Il s'agit d'une femme transgenre qui a réalisé une chirurgie de réattribution sexuelle à l'âge de 49 ans et qui présente un déclin de l'acuité visuelle au niveau de l'œil droit depuis plus d'un an. La patiente a été sous AC 10mg/j et estrogènes 1,25mg/j pendant 19 ans. L'IRM montre un méningiome sphénoïdal mesurant 35,7 x 23 x 38 mm. La résection chirurgicale aboutit à un volume de 18,8 x 2 x 3,8 mm et l'histologie met en évidence un méningiome de grade 1 positif pour les récepteurs aux estrogènes et négatif pour les récepteurs à la progestérone. L'imagerie de suivi au bout de 3 ans montre une légère régression des méningiomes non opérés et une stabilité du méningiome ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale.

5.4.3. Etudes cas-témoin

Nota et al., 2018 : l'étude rétrospective de Nota inclut 8 femmes transgenres âgées de 45 à 66 ans traitées par AC associé à des estrogènes pour 7 cas pour une période de 5 à 40 ans. Les symptômes cliniques observés sont divers : troubles de la vision, crises d'épilepsie, céphalées, vertiges, tremblements, diplopie, hyperprolactinémie, asthénie, dépression et apathie. L'auteur note 7 cas de méningiome simple (localisation frontale, temporale ou pariétale) et un cas de méningiomatose avec localisations multiples. 5 patientes sur 8 ont bénéficié d'une chirurgie. Seule une patiente a poursuivi son traitement hormonal après diagnostic du méningiome. Les évolutions cliniques et à l'imagerie chez ces patientes ne sont pas connues.

5.4.4. Etudes épidémiologiques

Cea-Soriano *et al.*, 2012b : Les auteurs ont mené une étude de cohorte rétrospective sur 745 patient(e)s et patientes atteints de méningiome avec une durée de suivi moyenne de 6,5 années. Curieusement, il n'est pas observé de lien significatif entre la prise de pilules contraceptives, de traitement substitutif de la ménopause ou de faible dose d'AC et la survenue de méningiome chez la femme. Chez l'homme, il semblerait qu'il y'ait un risque augmenté de survenue de méningiome avec la prise d'AC à forte dose, d'analogues de la testostérone ou d'agonistes de la GnRH. Néanmoins, ces données doivent être manipulées avec précaution étant donné le faible nombre d'hommes dans la présente étude (4 patient(e)s).

Gil *et al.*, 2011 : Cette deuxième étude de cohorte inclut 2474 patient(e)s traité(e)s par AC (6663 personnes-années) et met en évidence 4 cas de méningiome (2 femmes et 2 hommes) avec de fortes doses d'AC. L'incidence retrouvée de méningiome chez les personnes traitées par forte dose d'AC est ainsi de 60/100000 personnes-années. Le risque relatif de survenue de méningiome est ainsi de 11,4% chez les patient(e)s traité(e)s par forte dose d'AC par rapport aux patient(e)s non traité(e)s par AC.

6. Discussion et conclusion

Au total, 298 cas de méningiomes sous AC (287 femmes et 11 hommes) saisis dans la BNPV entre 2014 et 2018 ont été retrouvés et analysés : 293 sous Androcur et ses génériques et 5 sous Diane 35 seule.

La plupart des notifications ont été faites en 2018 (78 %) et sont probablement secondaires aux diverses recommandations émises par l'ANSM cette même année. Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte pour certains jusqu'à 1995. Les déclarations proviennent de patient(e)s dans plus de la moitié des cas et cette tendance s'est surtout accentuée en 2018.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (273/298 [92%]) et dans 56 % des cas (165/298), elle correspond à un usage hors AMM : principalement acné et/ou contraception.

Une association à un estrogène n'est mentionnée que dans 92 cas. L'absence de mention sur l'association de l'AC à un estrogène n'est pas conforme à l'AMM qui 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.

L'âge moyen est de 44,9 ans pour les 287 femmes et de 77,4 ans pour les 11 hommes. Le nombre **d'années d'exposition** est en moyenne de 14,7 ans.

Des facteurs de risque sont retrouvés chez 13 patient(e)s : grossesse, antécédents de méningiomes et irradiation cérébrale. Pour les **cas de grossesse**, il est important de noter que dans 4 cas il y a eu une poussée méningiomateuse postérieure à un traitement par AC. Certains cas ont nécessité une intervention chirurgicale en cours de grossesse. Le contexte particulier de survenue et la sévérité des cas posent la question de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC.

Au moment du diagnostic de méningiome, 34 patient(e)s (11 %) sont asymptomatiques. Aucun de ces 34 patient(e)s n'a été traité chirurgicalement. En revanche, 235 (79%) patient(e)s présentent des **signes cliniques** (principalement : troubles visuels, céphalées, vertiges) parmi lesquels 142 ont été opérés. Pour 29 cas (9%) la présence de symptômes n'est pas renseignée.

Concernant **le nombre de tumeurs**, l'information est manquante pour 11/298 (4%) cas. Pour 165/298 cas (55%) la tumeur est unique et 122/298 cas (41%) rapportent des tumeurs multiples (2 à 20 tumeurs par patient). Le nombre de tumeurs semble corrélé à la dose cumulée puisque plus celle-ci est importante plus le nombre de méningiomes est élevé (significativité non démontrée).

Le siège des tumeurs à l'imagerie est précisé en terme anatomique pour 123 patient(e)s ayant 1 à 5 tumeurs (soit un total de 184 tumeurs). Il est sur la base du crâne pour 124/184 (67%) tumeurs, sur la « convexité » pour 45/184 (25%) et « médian » pour 15/184 (8%).

Au total 151 patient(e)s ont été opérés. **Le pourcentage de patient(e)s opérés** 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).

Le grade OMS est connu pour 62 patient(e)s opérés : Grade I pour 40, Grade II pour 20, Grade I et II chez une même patiente et Grade III pour 1. Pour 89 patient(e)s le grade est inconnu. Ces résultats ne correspondent pas à la répartition des fréquences rencontrée dans la littérature (grade I dans environ 92% des cas). Cette différence peut s'expliquer premièrement par un biais de notification (tendance pour une déclaration des cas les plus graves) et deuxièmement par une modification récente de la classification OMS des grades en 2016 conduisant à une surreprésentation des grades II. A noter qu'il n'est pas forcément possible d'associer avec certitude un grade à un pronostic.

L'évolution de la tumeur est inconnue pour 155 cas (52%). Lorsque l'évolution est renseignée, il s'agit d'une régression tumorale dans 51 cas, d'une stabilisation de la tumeur dans 35 cas ou d'une absence de récurrence dans 42 cas.

Au total 215 personnes sur 298 ont arrêté l'AC. Parmi ces 215 patient(e)s, 75 n'ont pas été opérés (vs 113 opérés). Parmi ces 75 cas, la tumeur a régressé dans la moitié des cas renseignés (23 cas sur 41).

Une des limites de cette enquête concerne les données d'imagerie permettant de caractériser le nombre de tumeurs, leur localisation et leur évolution. Les pourcentages retrouvés pour chacun des paramètres mentionnés précédemment ne correspondent pas à la pratique clinique car l'interprétation des images d'IRM peut varier d'un centre à l'autre. De plus les comptes-rendus d'anatomopathologie, de radiologie ou les clichés d'IRM n'étaient pas toujours disponibles pour une relecture.

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.

Conclusion

Cette étude vient en complément de l'étude descriptive des cas de la BNPV présentée en 2014.

Elle permet de confirmer certains résultats de l'étude épidémiologique menée par la CNAM en 2018 ayant permis de quantifier le risque de méningiome sous AC.

Ainsi, les résultats suivants ont été mis en évidence :

- La spécialité reste prescrite pour plus de la moitié des cas dans des indications hors AMM (acné et contraception)
- La localisation préférentielle des méningiomes sous AC est sur la base du crâne

Cette enquête permet de préciser certains éléments :

- 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 (**Bernat et al, 2015**). Il faut préciser qu'il n'y a pas eu de relecture centralisée des données d'imagerie et cela justifierait une étude se focalisant sur des données radiologiques pour répondre avec précision à la question du taux de régression des méningiomes en cas d'arrêt de l'AC.

- **Le pourcentage de patient(e)s opérés** 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.

- Dans plus de la moitié des cas, **un non-respect des recommandations d'utilisation du RCP** est observé (surtout indications hors AMM et plus rarement : non association à un estrogène, non-respect de la contre-indication, poursuite du traitement malgré le diagnostic d'un méningiome).

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.

Concernant les quelques cas de tumeurs atypiques (ex : prolactinome, gliome) rapportées sous AC, une revue de sécurité a été demandée aux laboratoires et sera analysée ultérieurement par l'ANSM. Une corrélation entre ces tumeurs et la prise d'AC n'a pas été établie à ce stade.

Propositions du CRPV :

- Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous acétate de cyprotérone, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.
- Reconvoquer le CSST afin de discuter de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC.
- 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 afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

ANNEXES

Annexe 1: Références bibliographiques

Publications

Adams EF, Schrell UM, Fahlbusch R, Thierauf P. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor on growth of meningiomas. *J Neurosurg.* 1990 Nov;73(5):750-5.

Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. *Consult Pharm.* 2016 Sep;31(9):500-4.

Anda T, Honda M, Ishihara T, Kamei T. Progression of intracranial meningioma during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(4):327-30.

Bergoglio MT, Gómez-Balaguer M, Almonacid Folch E, Hurtado Murillo F, Hernández-Mijares A. Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-to-female transsexual. *Endocrinol Nutr.* 2013 May;60(5):264-7.

Bernat AL, Bonnin S, Labidi M, Aldahak N, Bresson D, Bouazza S, Froelich S. Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate. *Ophthalmic Vis Res.* 2018 Jul-Sep;13(3):355-358.

Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, George B, Froelich S. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Oct;157(10):1741-6.

Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids.* 2000 Oct-Nov;65(10-11):795-800.

Boer M; Moernaut L; De Cuypere G; Van Calenbergh F; Lapauw B; T'Sjoen GG. Reduction of a meningioma in response to stopping oral cyproterone acetate in a trans woman. *Endocrine Reviews*, 37 (2), ABSTR FRI-155, 2016; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016; Boston, MA, United States; 2016-04-01 - 2016-04-04.

Botella C, Coll G, Lemaire JJ, Irthum B. Intra cranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with a conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal. *Neurochirurgie.* 2015 Oct;61(5):339-42.

Boyle-Walsh E, Shenkin A, White MC, Fraser WD. Effect of glycoprotein and protein hormones on human meningioma cell proliferation in vitro. *J Endocrinol.* 1995 Apr;145(1):155-61.

Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodríguez LA. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol.* 2012a Apr;36(2):198-205.

Cea-Soriano L, Wallander MA, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology.* 2012b ;39(1):27-34.

Cebula H, Pham TQ, Boyer P, Froelich S. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Nov;152(11):1955-6.

Champagne PO, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and norgestrel acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochir (Wien).* 2019 Mar;161(3):589-592.

Cheserem J, Zebian B, Macdonald M, Hardwidge C. Regression of Multiple Meningiomata after Cessation of Cyproterone Acetate Treatment. *J Neurol Surg B* 2012; 73 - A314.

- Ciccarelli E, Razzore P, Gaia D, Todaro C, Longo A, Forni M, Ghè C, Camanni F, Muccioli G, Faccani G, Lanotte MM.** Hyperprolactinaemia and **prolactin** binding in benign intracranial tumours. *J Neurosurg Sci.* 2001 Jun;45(2):70-4.
- Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A et al.** Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077-80.
- Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M** The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Research International.* Volume 2015, 11 pages.
- De Angelis LM.** Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001 Jan 11;344(2):114-23.
- Deipolyi AR, Han SJ, Parsa AT.** Development of a symptomatic intracranial meningioma in a male-to-female transsexual after initiation of hormone therapy. *J Clin Neurosci.* 2010 Oct;17(10):1324-6.
- Ei Rahal A; Eddy C; May A; Schaller K; Murek M.** Abrupt regression of multiples meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate (CPA) treatment: a case report and literature review. 17th European Congress of Neurosurgery: Controversies and Solutions in Neurosurgery - European Association of Neurosurgical Societies (EANS); 1/10/2017-5/10/2017; Venice; Italy : ABSTR EP398 (2017).
- Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P, et al.** Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocr Abstr* 10th European Congress of Endocrinology. Berlin. Germany., 16;2008. p. 105.
- Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G.** Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen/progestin therapy. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2411-2.
- Gonçalves AM, Page P, Domigo V, Méder JF, Oppenheim C.** Abrupt regression of a meningioma after discontinuation of cyproterone treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Sep;31(8):1504-5.
- Han XY, Wang W, Wang LL, Wang XR, Li G.** Genetic variants and increased risk of meningioma: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 Mar 28;10:1875-1888.
- Keilani C, Abada S.** An uncommon case of symptomatic multiple meningiomas with bilateral compressive optic neuropathy rapidly induced under cyproterone acetate treatment. *Curr Drug Saf.* 2017 May 23.
- Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, Hruby W, Tragl KH.** Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1208-12.
- Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H.** Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Journal of Neuro-Oncology.* 2006 Sep 25;80(1):1-7.
- Lavrador JP, Pinto MV, Lemos LM, Ribeiro C, Santos AP.** Meningioma and breast cancer: survival of patients with synchronous and metachronous meningioma and breast cancer. *J Neurooncol.* 2018 Jan;136(1):163-171.
- Li Q, Coulson H, Klaassen Z, Sharma S, Ramalingam P, Moses KA, Terris MK.** Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Dec;16(4):387-90.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al.** The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica.* juin 2016;131(6):803-20.

- Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, Perry A.** Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery*. 2012 Nov;71(5):951-61.
- Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC.** Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jun;34(6):456-459.
- Miyai M, Takenaka K, Hayashi K, Kato M, Uematsu K, Murai H.** Effect of an oral anti-estrogen agent (mepitiostane) on the regression of intracranial meningiomas in the elderly Brain Nerve. 2014 Aug;66(8):995-1000.
- Muccioli G, Ghè C, Faccani G, Lanotte M, Forni M, Ciccarelli E.** Prolactin receptors in human meningiomas: characterization and biological role. *J Endocrinol*. 1997 Jun;153(3):365-71.
- Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, den Heijer M.** The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):2047-2054.
- Ostrom, Q. T. et al.** CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology* 19, v1–v88 (2017).
- Papadopoulou S, Chambre C, Baudry C, Bihan H, Reach G, Froelich S, Fysekidis M.** *Une complication rare de l'acétate de cyprotérone chez une patiente acromégale*. *Annales d'Endocrinologie*, Volume 76, Issue 4, September 2015, Pages 388-389.
- Perry A.** 13 - Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, éditeurs. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 12 juin 2019]. p. 259-98. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449410000138>
- Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, Boch AL, Loiseau H, Baussart B, Cazabat L, Raffin-Sanson ML, Sanson M, Kalamarides M.** Progesterin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):681-686.
- Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M.** Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006 Aug;105(2):163-73.
- Raj R, Korja M, Koroknay-Pál P, Niemelä M.** Multiple meningiomas in two male-to-female transsexual patients with hormone replacement therapy: A report of two cases and a brief literature review. *Surg Neurol Int*. 2018 May 25;9:109.
- Shaikh N, Dixit K, Raizer J.** Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):490 Last updated: 24 APR 2018
- Schmutz JL.** Cyproterone acetate and meningioma: The latest findings. *Ann Dermatol Venereol*. 2018 May;145(5):390-391.
- Sys C, Kestelyn P.** Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate. *GMS Ophthalmol Cases*. 2015 Jun 17;5:Doc05.
- Wengel PV, Martin E, Gooren L, Den Heijer M, Peerdeman SM.** Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia*. 2016 Dec;48(10):1130-1137.
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB.** Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep;99(3):307-14.
- Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y.** Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2017 Aug 8;9(8).

Zairi F, Aboukais R, LE Rhun E, Marinho P, Maurage CA, Lejeune JP. Close follow-up after discontinuation of cyproterone acetate: a possible option to defer surgery in patients with voluminous intracranial meningioma. *J Neurosurg Sci.* 2017 Feb;61(1):98-101.

Sites internet

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiquesacetate-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> (consulté le 10/11/2018)

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2655917/fr/androcur (consulté le 10/11/2018)

<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/meningioma> (consulté le 17/06/2019)

Annexe 2 : Recommandations du CSST d'octobre 2018

Recommandations à destination des professionnels de santé :

Ces recommandations s'appliquent à l'ensemble des indications de la spécialité Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques [2] .

- Recommandations générales :
 - Les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire ;
 - L'utilisation de l'acétate de cyprotérone 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 (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à posologie de 50 mg/j sur un cycle).

- 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 acétate de cyprotérone 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.

Annexe 3 : Abaque correspondance posologie / durée d'utilisation / dose cumulée

Calcul de conversion pour les doses de 25 et 50 mg : L'AMM précise que la prise doit s'effectuer sur 20 jours/ mois pour les indications chez la femme et sur 30 jours pour les indications chez l'homme.

- 50 mg /jour pendant 20 jours sur 12 mois ($20 \times 12 \times 50$) soit 12 000 mg par an/femme
- 25 mg / jour pendant 20 jours sur 12 mois ($20 \times 12 \times 25$) soit 6 000 mg par an/femme
- 100 mg/ jour pendant 30 jours sur 12 mois ($30 \times 12 \times 100$) soit 36 000 mg par an/homme

dose cumulée (en mg)	nb d'années à 25 mg/j	nb d'années à 50 mg/j	nb d'années à 100 mg/j
50 000	8,3	4,2	1,4
100 000	16,7	8,3	2,7
150 000	25,0	12,5	4,1
200 000	33,3	16,7	5,5
250 000	41,7	20,8	6,8
300 000	50,0	25,0	8,2
350 000	58,3	29,2	9,6
400 000	66,7	33,3	11,0
450 000	75,0	37,5	12,3
500 000	83,3	41,7	13,7
550 000	91,7	45,8	15,1
600 000	100,0	50,0	16,4
650 000	108,3	54,2	17,8
700 000	116,7	58,3	19,2
750 000	125,0	62,5	20,5
800 000	133,3	66,7	21,9
850 000	141,7	70,8	23,3
900 000	150,0	75,0	24,7
950 000	158,3	79,2	26,0
1 000 000	166,7	83,3	27,4

Annexe 4 : Détection automatisée du signal issue de la BNPV du 24 avril 2019 portant sur la période du 01/01/2000 au 02/01/2019 pour l'AC

IDX	ATC5	PT_CODE	ATC_NAME	PT_NAME_FR	COUNT	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
85	G03HA01	10027191	CYPROTERONE	Méningiome	390	Liste en 4.4 et 4.8		
2438	G03HA01	10037377	CYPROTERONE	Embolie pulmonaire	46	Listé en 4.4		
7001	G03HA01	10008138	CYPROTERONE	Thrombose veineuse cérébrale	12	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.3 : Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques 4.4 : risque thromboembolique augmenté 4.8 : événements thromboemboliques
8011	G03HA01	10051055	CYPROTERONE	Thrombose veineuse profonde	17	Listé en 4.4		
8775	G03HA01	10006131	CYPROTERONE	Tumeur maligne du cerveau	5	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : tumeur bénignes, malignes et non précisées
8804	G03HA01	10019211	CYPROTERONE	Céphalée	53	Liste en 4.4 et 4.8		
10148	G03HA01	10027599	CYPROTERONE	Migraine	17	Listé en 4.8		
10325	G03HA01	10015037	CYPROTERONE	Épilepsie	13	Non listé	Signal potentiel clos	symptômes liés au méningiome ou à une thrombose cérébrale : déjà listés
10440	G03HA01	10061256	CYPROTERONE	Accident ischémique cérébral	14	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : accidents thromboemboliques veineux ou artériels,
10961	G03HA01	10047531	CYPROTERONE	Baisse de l'acuité visuelle	11	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine)
12036	G03HA01	10043570	CYPROTERONE	Thrombophlébite	8	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.3 : Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques 4.4 : risque thromboembolique augmenté 4.8 : événements thromboemboliques
12491	G03HA01	10019717	CYPROTERONE	Hépatite	27	Listé en 4.8		
13367	G03HA01	10008190	CYPROTERONE	Accident cérébrovasculaire	10	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		En 4.4 : accidents thromboemboliques veineux ou artériels
13645	G03HA01	10034879	CYPROTERONE	Phlébite	8	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.3 : Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques 4.4 : risque thromboembolique augmenté 4.8 : événements thromboemboliques
14280	G03HA01	10047249	CYPROTERONE	Thrombose veineuse	7	Listé en 4.4		
15077	G03HA01	10053765	CYPROTERONE	Chirurgie de méningiome	3	Autre (préciser dans commentaires)		pas un effet indésirable
15546	G03HA01	10031282	CYPROTERONE	Ostéoporose	6	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		En 4.8 : perte osseuse
15985	G03HA01	10047571	CYPROTERONE	Défauts visuels	11	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		En 4.4 : perte de vision
16195	G03HA01	10061538	CYPROTERONE	Tumeur bénigne de l'hypophyse	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		En 4.8 : Tumeurs bénignes, malignes et non précisées
18716	G03HA01	10019663	CYPROTERONE	Insuffisance hépatique	7	Listé en 4.8		

19019	G03HA01	10001443	CYPROTERONE	Troubles affectifs	8	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome ou troubles des règles déjà listés, ou cas peu documentés
19251	G03HA01	10019772	CYPROTERONE	Hépatite fulminante	7	Listé en 4.4		
19402	G03HA01	10002653	CYPROTERONE	Anosmie	5	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome déjà listé , ou cas peu documenté
19846	G03HA01	10047555	CYPROTERONE	Défaut du champ visuel	5	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : perte de vision
22233	G03HA01	10015683	CYPROTERONE	Exophtalmie	3	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome déjà listé et 1 cas de rétraction palpébrale

24887	G03HA01	10012378	CYPROTERONE	Dépression	14	Listé dans une autre rubrique (préciser dans commentaires)		4.3
27101	G03HA01	10000523	CYPROTERONE	Neurinome de l'acoustique	2	Non listé	Signal potentiel clos	Cas peu documentés
29179	G03HA01	10001928	CYPROTERONE	Aménorrhée	4	Listé en 4.8		
29855	G03HA01	10024870	CYPROTERONE	Perte de la libido	6	Listé en 4.8		
30262	G03HA01	10061019	CYPROTERONE	Tumeur du cerveau	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : Tumeurs bénignes, malignes et non précisées
32291	G03HA01	10020737	CYPROTERONE	Hyperprolactinémie	4	Non listé	Autre (préciser dans le commentaire)	1 cas de régression après arrêt d'Androcur et Provames ; plausibilité biologique .
32292	G03HA01	10027514	CYPROTERONE	Métrorragie	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : troubles des règles
32470	G03HA01	10044390	CYPROTERONE	Accident ischémique transitoire	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.3 : Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques 4.4 : risque thromboembolique augmenté 4.8 : événements thromboemboliques
33123	G03HA01	10046910	CYPROTERONE	Hémorragie vaginale	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : troubles des règles du type saignements intercurrents (spottings)
33278	G03HA01	10005186	CYPROTERONE	Cécité unilatérale	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : perte de vision
33620	G03HA01	10018800	CYPROTERONE	Gynécomastie	6	Listé en 4.8		
33794	G03HA01	10005169	CYPROTERONE	Cécité	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : perte de vision
35210	G03HA01	10049848	CYPROTERONE	Trouble de l'équilibre	7	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome déjà listé
36451	G03HA01	10046901	CYPROTERONE	Pertes vaginales	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : saignements intercurrents
36763	G03HA01	10000084	CYPROTERONE	Douleur abdominale basse	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.

36925	G03HA01	10033307	CYPROTERONE	Surcharge pondérale	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : variation de poids.
37558	G03HA01	10001551	CYPROTERONE	Alanine aminotransférase augmentée	11	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : élévation des transaminases 4.8 : hépatites cytolytiques
37603	G03HA01	10022773	CYPROTERONE	Pression intracrânienne augmentée	3	Non listé	Signal potentiel clos	symptômes liés au méningiome ou à une thrombose cérébrale : déjà listés
39231	G03HA01	10058319	CYPROTERONE	Dysgraphie	2	Non listé	Signal potentiel clos	peu documenté
40939	G03HA01	10000496	CYPROTERONE	Acné	5	Non listé	Signal potentiel clos	cas d'aggravation d'acné
41055	G03HA01	10043607	CYPROTERONE	Thrombose	3	Listé en 4.4		
41762	G03HA01	10019465	CYPROTERONE	Hémi-parésie	3	Non listé	Signal potentiel clos	cas de thrombose cérébrale
42665	G03HA01	10012374	CYPROTERONE	Humeur dépressive	4	Listé en 4.8		
42918	G03HA01	10006298	CYPROTERONE	Douleur mammaire	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : tension mammaire
43492	G03HA01	10046788	CYPROTERONE	Hémorragie utérine	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : troubles des règles du type saignements intercurrents (spottings)
44024	G03HA01	10003481	CYPROTERONE	Aspartate aminotransférase augmentée	9	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : élévation des transaminases
46290	G03HA01	10038907	CYPROTERONE	Occlusion de la veine rétinienne	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : lésions vasculaires de la rétine

46738	G03HA01	10013774	CYPROTERONE	Sécheresse oculaire	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : troubles oculaires
47532	G03HA01	10037410	CYPROTERONE	Infarctus pulmonaire	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : embolie pulmonaire
47739	G03HA01	10013908	CYPROTERONE	Métrorragies fonctionnelles	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : troubles des règles
47967	G03HA01	10006448	CYPROTERONE	Bronchiolite	2	Non listé	Signal potentiel clos	Cas peu documentés
48753	G03HA01	10027951	CYPROTERONE	Sauts d'humeur	3	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : états d'agitation, humeur dépressive
50040	G03HA01	10040767	CYPROTERONE	Syndrome de Sjögren	2	Non listé	Signal potentiel clos	Cas peu documentés
50255	G03HA01	10047513	CYPROTERONE	Vision trouble	7	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : troubles oculaires
51199	G03HA01	10027566	CYPROTERONE	Impériosité mictionnelle	2	Non listé	Signal potentiel clos	1 cas avec vessie neurogène et 1 cas avec cancer de prostate
51655	G03HA01	10048962	CYPROTERONE	Oedème cérébral	2	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome déjà listé
53391	G03HA01	10047899	CYPROTERONE	Poids augmenté	12	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : variation de poids.
55906	G03HA01	10064899	CYPROTERONE	Infection mycotique vulvovaginale	2	Non listé	Signal potentiel clos	cas peu documentés
56215	G03HA01	10023126	CYPROTERONE	Ictère	6	Liste en 4.4 et 4.8		listé en 4.3
56945	G03HA01	10015218	CYPROTERONE	Érythème polymorphe	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4,8 : éruption (rash)
58194	G03HA01	10019641	CYPROTERONE	Cirrhose hépatique	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 et 4.8 : toxicité hépatique

58993	G03HA01	10008118	CYPROTERONE	Infarctus cérébral	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : accidents cérébro-vasculaires
65080	G03HA01	10074667	CYPROTERONE	Purpura thrombopénique immunologique	2	Non listé	Signal potentiel clos	cas d'évolution non concluante
67113	G03HA01	10043595	CYPROTERONE	Thrombophlébite superficielle	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.4 : thrombose veineuse
67385	G03HA01	10002942	CYPROTERONE	Apathie	2	Non listé	Signal potentiel clos	1 cas lié au méningiome et 1 cas non concluant (homme de 94 ans)
67505	G03HA01	10043882	CYPROTERONE	Acouphène	4	Non listé	Signal potentiel clos	symptôme lié au méningiome ou hypothèse vasculaire
68817	G03HA01	10019754	CYPROTERONE	Hépatite cholestatique	5	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.3, 4.4 et 4.8 : ictère(s)

Annexe 5 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018

n° de dossier	Date de notification	confirm. médicale : oui/non	sexe, âge	ACTD (G = grossesse)	indication	AC et autres traitements hormonaux	AC posologie	Date de Diagnostic	AC début /arrêt /diminution	MG siège (si multiple : siège du plus gros)	Chir : oui/non /nd si oui grade OMS = I, II, III ou nd	Evolution codée par la BNPV
	10/11/2017	Non	F, 43	tabagisme, Hypercholestérolémie, Apnée du sommeil	Hirsutisme + contraception	Androcur, Estreva	50 mg/j	/04/2009	15/06/1993-//2009	nd	non	en cours de rétablissement
	06/09/2018	Oui	F, 50	céphalées	acné, chute de cheveux	Androcur	50 mg/j	18/04/2017	//1985- /08/2018	convexité pariéto-temporale + au niveau de la clinioïde antérieure (sphénoïde) et du sinus caverneux droit en contact avec nerf optique droit.	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	14/09/2018	Oui	F, 42	nd	Hirsutisme + contraception	Androcur, Diane 35, Cérazette, Mirena, Provames	50 mg/j	19/07/2017	15/02/2012-15/07/2017	frontal droit avec effet de masse et frontal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	02/10/2018	Oui	F, 54	diabète de type 2, hypercholestérolémie, hémochromatose	Hirsutisme + contraception + acné	Androcur	50 mg/j	15/09/2015	01/01/1996-15/09/2015	fronto-temporal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	05/10/2018	Oui	F, 39	nd	alopécie androgénique	Androcur, Provames	50mg/j 21j /mois	01/08/2017	01/01/1995-27/09/2018	frontal gauche	nd	non rétabli
	22/10/2018	Oui	F, 43	hyperprolactinémie	hirsutisme	Androcur, Dostinex	nd	/05/2018	nd - /05/2018	convexité frontale G.	non	non rétabli

	20/07/2018	Oui	F, 30	panhypopituitarisme, craniopharygiome, irradiation cérébrale, méningiome de la faux	panhypopituitarisme	Androcur, Femsept Provames Oestrodose	0,5 cp/j 21j/mois	22/05/2017	//07-//2017	temporal gauche	nd	en cours de rétablissement
--	------------	-----	-------	---	---------------------	---------------------------------------	----------------------	------------	-------------	-----------------	----	----------------------------

	04/09/2018	Oui	F, 46	Rhinite allergique, Gastrite chronique	acné, Disménorrhée	Androcur, Provames	nd	29/11/2017	//1990- /12/2017	masse clinoidienne antérieure, comprimant le nerf optique droit	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	24/09/2018	Oui	F, 35	nd	hirsutisme	Androcur, Provames	50 mg/j	22/08/2017	28/08/2009- 10/09/2018	arrière gauche de la tête + 1 petit au niveau du jugum sphénoïdal	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	28/09/2018	Oui	F, 43	HTA	hirsutisme	Androcur	nd	04/07/2018	//1993- 04/07/2018	jugum sphénoïdal, processus clinoidie antérieur gache	oui, OMS = II	en cours de rétablissement
	05/10/2018	Oui	F, 66	dépression	nd	Androcur, Oromone	50 mg/j	/04/2018	//2006- 27/09/2018	sphéno-orbitaire gauche en plaque avec envahissement musculaire et osseux ;	oui, OMS = I	en cours de rétablissement
	10/10/2018	Oui	F, 42	ostéochondrite	acné	Androcur, Provames	50mg/j 21j /mois	13/03/2013	nd-13/03/2013	étage antérieur	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	29/06/2017	Oui	F, 49	nd	hyperandrogénie idiopathique	Androcur	50 puis 25 mg/j	01/04/2017	01/01/1990- 01/04/2017	fronto-ptérioro-temporal et clinoidien	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	10/10/2017	Oui	F, 35	nd	alopécie androgénique et contraception	AC Teva, Oestrogel	50 mg/j	07/07/2017	01/12/2012- 12/07/2017	angle ponto-cérébelleux droit	oui, OMS = I	en cours de rétablissement
	25/06/2018	Oui	F, 45	nd	hyperplasie congénitale des surrénales	Androcur	1 cp/j 20j/mois	/09/2011	nd-12/2011	apophyse clinoidie antérieure gauche	oui, OMS = nd	rétabli

	29/06/2018	Oui	F, 53	nd	hyperandrogénie	Androcur	nd	/03/2016	//2005- /10/2015	frontal gauche	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	29/06/2018	Oui	F, 62	glaucome, polyarthrite rhumatoïde, phlébite	nd	Androcur	50 mg/j	30/03/2006	nd	jugum volumineux, comprimant nerfs optiques + petite aile du sphénoïde	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	29/06/2018	Oui	F, 52	obésité, thyroïdectomie, migraine,	hirsutisme	Androcur	1 cp/j 20j/mois	/06/2017	//2000- /06/2017	frontal droit et pariétal gauche + multiple lésions centimétriques	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	03/07/2018	Oui	F, 55	HTA, dépression	nd	Androcur	1cp/j 15j/mois	/06/2009	nd	étage antérieur de la base du crâne : méningiome olfactif avec compression des nerfs optiques	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	03/07/2018	Oui	F, 46	HTA, hypercholestérolémie, obésité	contraception	Androcur	nd	13/07/2012	nd-/07/2012	frontale gauche	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	24/07/2018	Oui	F, 43	HCS, cancer de la thyroïde	hirsutisme	Androcur, Oesclim	nd	/06/2012	//1984-nd	selle turcique extension à droite comprimant le nerf optique droit, le chiasma optique et la tige pituitaire, refoulant la tige pituitaire en arrière et l'hypophyse vers le bas	oui, OMS =I	rétabli
	24/07/2018	Oui	F, 53	adénome à prolactine, ménopause précoce	tumeur à prolactine	Androcur, Estreva	nd	/04/2014	//2001-//2002	frontal antérieur droit inséré sur le lame criblée de l'ethmoïde	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	25/07/2018	Oui	F, 48	nd	contraception	Androcur	nd	/06/2015	//1995-nd	convexité région occipitale gauche qui s'appuie sur la tente du cervelet et entre en contact avec la paroi supérieure du sinus latéral gauche	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles

	25/07/2018	Oui	F, 56	oesophagite	hyperandrogénie	Androcur, Oestrogel	1 cp/j	16/04/2006	nd	région temporale droite	nd	non rétabli
	27/07/2018	Oui	F, 66	méningiome postérieur de la faux	alopécie	Androcur	nd	/05/2008	nd	récidive du méningiome postérieur de la faux + seconde lésion de la faux + le long de la tente du cervelet	oui, OMS = nd	non rétabli
	31/07/2018	Oui	F, 37	Diabète type 1, mucoviscidose, Basedow	acné	Androcur, estrogène	nd	//2014	nd-//2014	nd	nd	non rétabli
	31/07/2018	Oui	M, 66	obésité, cancer de prostate	cancer de la prostate	Androcur	nd	20/01/2014	13/03/2012-//2014	suprasellaire refoulant le nerf optique	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	31/07/2018	Oui	F, 33	méningiome	Hirsutisme + contraception	Androcur	nd	09/07/2012	nd-/11/2012	récidive du méningiome plus antérieur(région sphéno-orbitaire droite)	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	21/08/2018	Oui	M, 91	cancer de la prostate, HTA	cancer de la prostate	Androcur	nd	/04/2012	//2000-//2012	nd	non	non rétabli
	22/08/2018	Oui	F, 51	méningiome	hirsutisme	Androcur, Provames	nd	31/07/2013	//2010-nd	récidive du méningiome rolandique droit avec hyperostose en regard et œdème péri-lésionnel	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	22/08/2018	Oui	M, 79	nd	nd	Androcur	nd	/06/2008	nd	fronto-basal avec œdème péri-lésionnel	oui, OMS = nd	inconnue
	22/08/2018	Oui	M, 83	cancer de la prostate	cancer de la prostate	Androcur	150 mg/j	29/07/2005	//2000-//2006	frontale droite	non	inconnue
	05/09/2018	Oui	F, 44	dépression	endométriose	Androcur	50 mg/j	/09/2016	//1997- /09/2016	petite aile du sphénoïde droit ; petite aile du sphénoïde gauche ; jugum	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	10/09/2018	Oui	F, 65	tabagisme, ménopause précoce	hirsutisme	Androcur	25 mg/j	/07/2016	nd-20/09/2016	lésion sellaire étendue en supra-sellaire avec compression du chiasma et du nerf optique	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles

	20/09/2018	Oui	F, 53	nd	acné	Androcur	nd	19/04/2016	//1993- /04/2016	région temporo-occipitale gauche + région frontale gauche + occipital gauche + pariétale droite + jugum sphénoïdal	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	20/09/2018	Oui	F, 41	nd	nd	Androcur	nd	03/06/2014	nd-03/06/2014	frontal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	20/09/2018	Oui	F, 38	nd	hirsutisme	Androcur	nd	/03/2014	//1994- /03/2014	sphéno-orbitaire gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	25/09/2018	Oui	F, 45	obésité, syndrome d'apnée du sommeil, kyste thyroïdien, HTA	nd	Androcur, Oestrodose	1 cp/j	12/10/2012	nd-12/10/2012	fronto-temporal gauche	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	22/09/2018	Oui	F, 45	nd	pilosité faciale augmentée	DIANE 35, Mirena	1 cp/j 20j/mois	/06/2018	//2013-nd	frontal gauche	oui, OMS = nd	non rétabli

	04/10/2018	Oui	M, 93	cancer de la prostate,	cancer de la prostate	Androcur, Zoladex	nd	/03/2011	nd-13/04/2005	extra axial occipital droit reposant sur la tente du cervelet + un autre millimétrique parafalcique antérieur gauche	non	non rétabli
	04/10/2018	Oui	M, 68	cancer de la prostate, DNID	cancer de la prostate	Androcur, Firmagon, Eligard	100 mg/j	30/04/2017	/08/2014- /11/2014	fronto-pariétal droit de 51 mm + pariéto-occipital droit + pariétal gauche de 29 mm + partie postérosupérieur de l'orbite droit	non	non rétabli
	15/10/2018	Oui	F, 52	nd	hyperandrogénie	Androcur	50mg/j 21j /mois	21/09/2016	01/01/1988- 01/07/2016	sphéno-orbitaire droit avec éfféet de masse et début d'engagement temporal interne	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	09/10/2018	Oui	F, 40	nd	hirsutisme	Androcur, Provames	50mg/j 21j /mois	05/10/2018	//1997- 20/09/2018	fronto-temporal antérieur droit = 15x6mm + temporale antérieure gauche = 25x15mm + toit de l'orbite gauche = 13mm	nd	non rétabli

	15/10/2018	Oui	F, 43	nd	contraception, acné, pilosité	Androcur	50 mg/j	22/09/2018	01/05/2011-01/10/2018	nd	non	non rétabli
	11/10/2018	Oui	F, 69	nd	nd	Androcur	1 cp/j 20j/mois	/05/2018	09/03/2003-01/05/2018	nd	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	11/02/2015	Oui	F, 42	HTA, obésité	SOPK	Androcur, Provames	25 mg/j	20/01/2015	//1990-30/01/2015	frontal droit (37 x 16 x 33 mm), basifrontal gauche (29 x 19 x 28 mm), sphénoorbitaire gauche (24 x 13 x 19 mm)	non	non rétabli
	16/09/2015	Non	F, 51	obésité	contraception	Androcur	25 mg/j	/09/2015	/11/2011-nd	ostéoméningiome ; siège non précisé	nd	non rétabli
	23/09/2015	Oui	F, 34	obésité	hirsutisme	Androcur	50mg/j 21j/mois	01/08/2013	01/01/2013-01/08/2013	temporal	oui, OMS = nd	rétabli
	11/09/2018	Non	F, 47	obésité	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	12/09/2013	//1990-07/09/2018	bi-frontal de la faux	oui, OMS =l	non rétabli
	12/09/2018	Oui	F, 49	nd	acné	Androcur, Oestrodose	1cp	27/10/2015	//2000-11/2015	frontal gauche	oui	en cours de rétablissement
	17/09/2018	Oui	F, 44	G1	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/11/2015	02/01/1995-01/2016	gouttière olfactive gauche (17 mm dans son grand axe)	non	non rétabli
	02/10/2018	Non	F, 60	nd	kystes ovariens	Androcur	50mg/j 21j/mois	//2014	17/03/1986-19/05/2004	grande aile du sphénoïde droit	non	non rétabli

	17/10/2018	Oui	F, 43	G2	contraception	Diane 35, éthinysetradinol, gestodène	2 mg/j 21j/mois	13/10/2017	01/09/1993-01/09/2000	nd	non	non rétabli
	24/10/2018	Oui	M, 80	cancer de la prostate	cancer de la prostate	Androcur	300 mg/j	25/09/2018	nd-/10/2018	basifrontal médian	non	non rétabli
	25/01/2016	Oui	F, 45	nd	alopécie	Acétate de cyprotérone BIOGARAN, Provames	25 mg/j	/08/2014	//2000-05/08/2014	jugum sphénoïdal (le plus gros), temporal droit, sinus caverneux gauche, région frontale	oui, OMS =l	non rétabli

	25/01/2016	Oui	F, 41	nd	contraception , acné	Acétate de cyprotérone BIOGARAN, Oromone	25 mg/j	04/12/2014	03/05/2014-15/12/2014	occipito-temporal ; (hématome sous-dural droit, hémorragie occipito-temporale droite sur probable méningiome)	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	25/01/2016	Oui	F, 35	LEAD	endométriose (adénomyose), contraception	Androcur	25 mg/j	04/04/2002	//1993-01/2012	tente du cervelet puis fronto-pariétal gauche ; clinoiide droite ; frontal droit ; para-sagittale gauche.	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	01/10/2018	Oui	F, 44	nd	contraception , acné	Androcur	25 mg/j	13/06/2016	//2009-13/06/2016	<u>IRM en 2016</u> : paramédian gauche accolé au sinus longitudinal supérieur (12,8 mm)+ <u>IRM en 2017</u> : occipital paramédian gauche (10 mm)	nd	non rétabli
	11/02/2015	Oui	F, 46	G3P2, tabagisme	pilosité anormale	AC Sandoz	25 mg/j 20 j/mois	30/12/2014	/05/2007-30/12/2014	<u>IRM décembre 2014</u> : région rolandique droite (38x41x41) <u>IRM juin 2015</u> : ethmoidal	oui, OMS = nd	non rétabli
	10/12/2015	Oui	F, 44	cancer thyroïde opéré ; obésité ; HTA, tabagisme ; incidentalome surrénalien suspicion de phacomatose	nd	Androcur, Provames	50 mg/j	07/12/2015	nd	temporal droit	nd	non rétabli
	20/09/2018	Non	F, 42	maladie de Verneuil	contraception	Androcur	50 mg/j	17/05/2018	10/01/2012-17/02/2018	sphéno-orbitaire + occipital gauche +sinus caverneux gauche	non	non rétabli

	01/10/2018	Non	F, 52	céphalées	nd	Androcur	50 mg/j	08/08/2014	//94-/08/14	frontale droite	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	13/10/2018	Non	F, 34	nd	SOPK, hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/05/2000	03/04/1984-/08/2000	nerf optique	oui, OMS = nd	rétabli

	07/05/2015	Oui	M, 85	cancer de la prostate , HTA, dyslipidémie, anévrisme aorte tabagisme, primo infection tuberculeuse, démence mixte, insuffisance rénale chronique	cancer de la prostate	Androcur	50 mg/j	16/04/2015	//2006- /04/2015	frontal gauche avec engagement sous-falcoriel	non	non rétabli
	02/12/2015	Oui	F, 43	leucémie, irradiation cérébrale	nd	Androcur	50 mg/j	/04/2012	//2003-nd	avril 2012 : rolandique gauche volumineux + parasagittal central droit millimétrique ;	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	16/09/2018	Non	F, 34	nd	SOPK, hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/01/2015	01/02/2002- 31/12/2012	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	22/09/2018	Oui	F, 32	obésité	alopécie androgénique	Androcur	52 mg/j	/04/2011	nd	étage antérieur	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	20/09/2018	Oui	F, 32	kyste pinéal, thalassémie mineure, psoriasis, tabagisme	SOPK, hirsutisme	Androcur, COC	500 mg / mois	/11/2017	//1999- 27/12/2017	ostéoméningiome postérieur médian (> 30 mm)+ olfactif postérieur droit (partie postérieure de la lame criblée droite) 8 x 5 x 3 mm	non	rétabli avec séquelles
	02/10/2018	Oui	F, 59	nd	chute des cheveux , ménopause	Androcur, Provames	50 mg/j	/08/2017	/12/03-/07/08	fosse postérieure tendue entre la fente nerveuse du foramen jugulaire et le porus du CAI à droite	non	non rétabli

	19/05/2015	Oui	F, 41	G2, hyperprolactinémie	contraception	Diane 35, COC, désogestrel, cabergoline	2 mg/j 21j/mois	26/01/2015	//1999- /04/2001	pariéto-occipital sans effet de masse, avec envahissement du sinus sagittal supérieur en regard	non	non rétabli
	30/03/2015	Oui	F, 66	vertiges	alopécie androgénique	Androcur	25 mg de 1992 à 1997 puis 50 mg de 1997 à 2015	/02/2015	//1992- /01/2015	lésion principale : jugum à extension supra-sellaire ; compression du chiasma optique	oui, OMS =I	non rétabli
	25/09/2015	Oui	F, 33	nd	SOPK, hirsutisme	Androcur, Provames	nd	/06/2015	//1999- /02/2013	en plaque , sphéno-orbitaire gauche ; envahissement osseux assez étendu envahissant l'écaille temporale, la base temporale jusqu'au V3 (trijumeau) + la 2ème branche du V + la partie latérale de l'orbite et du toit de l'orbite	non	non rétabli
	17/06/2016	Oui	F, 59	obésité	nd	Androcur	100 mg pdt 25 ans puis 50 mg pdt 5 ans	01/06/2016	//1986-//2016	nd	nd	inconnue
	15/12/2016	Oui	F, 48	nd	acné	Androcur, COC	25 mg/j	//2015	13/11/2009- //2015	temporal postérieur gauche	oui, OMS = II	inconnue
	16/08/2018	Oui	F, 49	nd	alopécie androgénique	Androcur, Diane 35	50 mg/j	/07/2018	//1998- 04/07/2018	temporale externe droite + temporale externe gauche + fronto-basale droite	nd	non rétabli
	11/09/2018	Oui	F, 31	obésité	SOPK, hirsutisme	Androcur, Estrapatch	50mg/j 21j /mois	/07/2018	01/01/2010- 04/08/2018	fosse temporale gauche	non	non rétabli
	05/10/2018	Oui	F, 32	nd	SOPK	Androcur	25 mg/j	/04/2016	01/01/2005- 01/05/2016	au niveau du nerf optique et olfactif	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles

	10/10/2018	Oui	F, 50	nd	contraception	Androcur	50 mg/j	24/09/2018	//2013-//2017	temporal	nd	non rétabli
--	------------	-----	-------	----	---------------	----------	---------	------------	---------------	----------	----	-------------

	18/10/2018	Non	F, 28	nd	hirsutisme	Androcur, Diane 35	1 cp/j 20j/mois	/06/2006	//1995-//2006	nd	oui, OMS = nd	rétabli
	11/06/2017	Oui	F, 46	obésité, endométriose	nd	Androcur, trophicreme, Duphaston, Lutényl	nd	/11/2014	nd-/06/2016	frontal gauche	nd	non rétabli
	05/05/2018	Oui	F, 47	fibrome utérin, hypothyroïdie, hypercholestérolémie	fibromatose utérine	Androcur, Oromone	25 mg/j	/04/2017	01/04/2005- 08/03/2017	sphéno-orbitaire gauche ; processus expansif de la pointe temporale antérieure ; sténose débutante du canal optique	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	07/09/2018	Oui	F, 49	nd	acné, hyperpilosité	Androcur	50 mg/j	03/03/2018	//2000- 12/03/2018	1 volumineux de 50x60x50 : de la <u>fosse temporale droite</u> revenant sur l'étage antérieur, englobant complètement le nerf optique droit + un méningiome <u>frontal</u> <u>gauche</u> de plus petite taille + 2 autres frontaux <u>temporaux droits</u>	oui, OMS = nd	en cours de rétablissem ent
	11/09/2018	Oui	F, 41	céphalées, nodule du foie	acné et kyste ovarien	Androcur	50 mg/j	27/08/2014 puis le 31/01/2015	//1999-//2009	2014 : HTIC ,hypoplasie du sinus transvasant gauche ; 3 lésions extra axiales dont une en <u>temporal</u> <u>droit en plaque</u> sans thrombose veineuse associée. Janvier 2015 : 4ème (siège non précisé) . <u>Fosse</u> <u>postérieure</u> et <u>étage sus-tentorial</u>	non	non rétabli

	21/09/2018	Oui	F, 47	hyperprolactinémie	alopécie	Androcur	nd	/11/2014	nd-/11/2014	tubercule sellaire	oui, OMS =	rétabli avec séquelles
	21/09/2018	Oui	F, 66	cavernomatose familiale, radiothérapie cérébrale pour méningiome	chute de cheveux androgénique testostérone élevée	Androcur, Provamès	nd	14/08/2015	//2005-//2015	1 est dans la gaine du nerf optique gauche	non	rétabli avec séquelles

	24/09/2018	Oui	F, 55	mélanome opéré ; hypothyroïdie , calculs rénaux	contraception , acné	Androcur, Provames	50 mg/j	11/07/2018	//1991- /06/2018	1 est couché sur les deux <u>nerfs optiques</u> ; un semble engainer l' <u>artère carotide interne droite</u> avec effet de masse sur l' <u>artère cérébrale antérieure droite</u> et la <u>sylvienne droite</u> ; <u>clinoïdien droit</u> ; <u>jugum sphénoïdal</u> ; <u>clinoïdien gauche</u>	oui, OMS = nd	non rétabli
	11/10/2018	Oui	F, 39	Facteur V Leiden	hirsutisme	Androcur, Oesclim	0,5 cp/j 21j/mois	12/07/2011	//2007-//2012	clinoïde antérieure droite	non	non rétabli
	11/10/2018	Oui	F, 57	diabète	Comportement sexuel compulsif	Androcur	nd	/05/10	nd-//11	temporal droit	non	inconnue
	14/10/2018	Non	F, 43	adénofibrome sein	SOPK, hirsutisme	Androcur	nd	/07/2005	//1995- /07/2005	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	08/10/2018	Oui	F, 47	nd	acné	Androcur, Progyna	nd	/10/07	//97-/10/07	sphéno-caverneux gauche + vertex frontal droit para-sagittal	oui, OMS = nd	rétabli

	08/10/2018	Oui	F, 33	nd	hyperandrogénie	Androcur, Diane 35	nd	/04/2011	//2001- /06/2011	l'étage antérieur et de la clinioïde antérieure, en sus tentorial, prédominant du côté gauche, développé à partir de la faux du cerveau	oui, OMS = II	rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 45	nodule thyroïdien, réduction mammaire	SOPK, acné hyperpilosité, chute de cheveux	Androcur, Estreva	50 puis 40 mg/j parfois arrêt	/12/2014	//1988- /12/2014	olfactif : étage antérieur à prédominance gauche étendu au tubercule de la selle et à la région inter-optico-chiasmatique + 2ème méningiome : fosse temporale gauche.	oui, OMS = I	rétabli
	12/09/2018	Oui	F, 48	nd	contraception	Androcur, Oromone	25 mg/j	07/02/2018	01/01/1993- 01/09/2018	sphénoïdal temporal	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles

	13/09/2018	Oui	F, 43	nd	contraception	Androcur	50 mg/j	01/05/2012	//2002- 01/05/2012	tente du cervelet	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	14/09/2018	Oui	F, 32	G pendant l'épisode de méningiome	contraception	Androcur	50mg/j 21j /mois	04/04/2002	01/01/1995- 01/09/2000	pariéto-occipital droit et sphéno-caverneux orbitaire	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	17/09/2018	Oui	F, 48	maladie de Willebrand,	SOPK, hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/08/2003	01/09/1985- 01/10/2003	tubercule supra-sellaire avec extension (sans précision)	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	25/09/2018	Oui	F, 51	nd	dysménorrhées	Androcur	50 mg/j	/06/2018	//1989- /06/2018	temporal + préfrontal (OMS=I) + fronto-basal (OMS=II)	oui, OMS I et II	rétabli avec séquelles
	28/09/2018	Oui	F, 33	nd	SOPK, hirsutisme	Androcur, Diane 35	50 mg/j + cycle pour Diane (42 mg/mois)	/01/1995	//1986-//1994	paroi externe sinus caverneux droit	non	en cours de rétablissement

	28/09/2018	Oui	F, 54	dyslipidémie, Diabète de type 1, obésité, HTA	acné	Androcur	50 mg/j	01/10/2017	//1997-//2017	certaines en interoptique, frontal droit, planum : méningiome diffuse	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	02/10/2018	Oui	F, 41	nd	alopécie androgénique	Androcur	50 mg/j	27/09/2018	02/03/1999-03/09/2018	région frontale	nd	non rétabli
	11/10/2018	Oui	F, 36	nd	SOPK	Androcur	50mg/j 21j /mois	/03/15	/07/09-/03/15	orbito-sphénoïdal gauche + 2 cavernomes fronto-basal et postérorolandique.	non	non rétabli
	17/10/2018	Oui	F, 65	nd	acné, hyperpilosité	Androcur	25 mg/j	02/06/2017	02/04/2008-02/04/2011	temporal gauche + cavernome du centre semi-oval droit	nd	non rétabli

	14/09/2018	Oui	F, 60	G2	hyperpilosité	Androcur, Estreva	50 mg/j	29/06/2008	//1997-//2015	2008 : siège non précisé ; 2012 : nd ; 2014 : paroi externe sinus caverneux (13 mm) +cérébelleux gauche (25 mm) stable + frontal gauche infracentimétrique ; 2016 : frontal (16 mm), sphénoïde augmenté (de 35x28 à 50x33), clinodien droit (16x10), nouveau - basifrontal (4 mm) ; 2017 : stabilité des lésions	non	non rétabli
	11/09/2018	Oui	F, 31	nd	acné	Androcur, Estreva, Provamès	50 mg/j	28/08/2017	01/01/2008-01/08/2017	temporal gauche	non	non rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 36	G3, cancer de thyroïde	hirsutisme	Androcur	25 mg/j	03/05/2013	//2002-/10/2018	sphéno-orbital	oui, OMS = nd	non rétabli
	25/09/2018	Oui	F, 32	G pendant l'épisode de méningiome	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	15/04/2013	01/01/1995-01/01/2012	sinus caverneux droit avec prolongement vers la tente du cervelet	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	19/10/2018	Oui	M, 64	nd	transsexualité	Androcur, Estreva	50 mg/j	/01/14	18/10/1990-10/03/2016	un frontal antérieur droit (7mm) et un frontal antérieur gauche de (19.x8x13,5 mm)	non	non rétabli

	26/10/2018	Oui	F, 45	nd	chute de cheveux	Androcur, Diane 35	nd	03/12/2013	//2001-//2013	sinus saggital fronto falcique droit.	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	08/12/2015	Oui	F, 42	nd	SOPK	Androcur, Estreva	nd	//2015	//2000-//2015	aile sphénoïde gauche et frontobasal	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	18/01/2018	Oui	F, 45	HCS, HTA	déficit en 21 hydroxylase	Androcur	50 mg/j	/01/2018	//1998- /01/2018	sphéno-orbitaire droit avec extension intra-caverneuse intra- orbitaire	nd	inconnue
	27/09/2018	Non	F, 38	nd	nd	Androcur	nd	/09/2018	01/09/2009- 01/09/2019	nd	non	non rétabli

	28/09/2018	Oui	F, 43	nd	trouble endocrinien (sans précision)	Androcur, Diane 35	nd	août-13	//1990-//2013	grande aile du sphénoïde gauche avec composante tumorale compacte temporo-polaire gauche et endo-orbitaire postéro-externe gauche, englobement de la clinoïde antérieure gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	21/07/2016	Oui	F, 50	nd	acné	Androcur	50 mg/j	01/01/2014	01/01/1991- 31/12/2012	2 ostéo-méningiomes plans : convexité frontale droite + région mastoiïdienne et occipitale gauche ; 1 petit en frontal gauche ; petit en région coronale droite ; petit en parasagittal gauche	non	non rétabli
	12/09/2018	Oui	F, 45	HT, asthme, lipomatose	SOPK	Androcur, Oromone	nd	28/04/2008	//1986- /11/2010	2008 : sphéno-orbitaire droit avec extension en fosse temporale droite ; sphéno-orbitaire gauche	oui, OMS = nd	non rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 49	nd	SOPK	Androcur	50 mg/j	/04/2018	01/01/1986- 31/01/2018	méningiome du sinus caverneux d'extension au sinus sphénoïdal, à la fosse infratemporale, à la fosse temporale.	oui, OMS = nd	non rétabli

	18/10/2018	Oui	F, 50	dépression	hirsutisme	Androcur, Provames	50 mg/j	15/10/2018	//2000- 15/10/2018	frontal	non	non rétabli
	11/07/2016	Oui	F, 55	G2	alopécie	Androcur	25 mg/j 20 j/mois	07/01/2015	//1995- 07/01/2015	janvier 2015 : fronto-ptérial droit (51 mm) ; juillet 2015 : deux autres de siège non précisé	oui, OMS =I	rétabli
	09/06/2017	Oui	F, 36	nd	hyperpilosité	Androcur	25 mg/j 20 j/mois	15/09/2015	10/10/1995- 01/10/2015	les trois principaux : temporal droit, parafalcotiel droit et frontal droit	non	non rétabli
	21/06/2017	Oui	F, 63	tabagisme HTA	dermite séborrhéique	Androcur, Utrogestan	25 mg/j	01/11/2016	//1996- 27/11/2016	frontal droit	non	non rétabli
	10/09/2018	Oui	F, 38	obésité	Déséquilibre hormonal ; Pilosité augmentée	Androcur	50 mg/j 10j/mois	29/06/2018	/01/1996- 29/06/2018	olfactif et des clinoides droite et gauche	non	non rétabli

	25/09/2018	Oui	F, 40	nd	contraception , acné	Androcur, Provames	25 mg/j	30/05/2009	01/01/1990- 01/01/2009	temporal droit	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	26/09/2018	Oui	F, 41	nd	contraception , acné	Androcur	25 mg/j 20 j/mois	29/08/2018	02/02/2002- 06/06/2013	temporal gauche antérieur	non	non rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 47	nd	acné	Androcur	50 mg/j	/11/2016	01/01/1999- /05/2016	<u>fronto-temporal gauche (70 mm), petit méningiome frontal antérieur et début de méningiome au niveau fronto-basal paramédian droit</u>	oui, OMS = nd	non rétabli
	10/10/2018	Oui	F, 24	nd	SOPK, pilosité et testostérone excessive).	Androcur, Provames	50 mg/j	11/02/2015	/06/1987- 26/06/2015	temporal gauche (volume de 19,8 mL), frontal gauche et temporal postérieur gauche.	non	non rétabli
	12/10/2015	Oui	F, 38	nd	acné, Dysménorrhée	Androcur	50 mg/j	12/10/2011	//2002- /01/2012	angle pontocérébelleux droit avec . + un tout petit méningiome de la fosse temporale droite juste en avant de la fissure orbitaire supérieure	non	en cours de rétablisse- ment

	09/12/2015	Oui	F, 61	nd	hyperpilosité, avec hyperandrogénie	Androcur	nd	//2013	//1990- /12/2013	base du crâne, localisés surtout au niveau fronto-basal	non	en cours de rétablissement
	09/12/2015	Oui	F, 56	nd	ménopause	Androcur	nd	/06/2014	//2006- /06/2014	de la fosse temporale et au niveau de l'angle sphéno-orbitaire ; tapis méningiomateux temporo-basal droit qui infiltre la région de la trompe d'Eustache	non	non résolu
	09/12/2015	Oui	F, 55	nd	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/03/2014	//1984- /03/2014	fronto-pariétal	non	en cours de rétablissement
	09/12/2015	Oui	F, 48	obésité	alopécie	Androcur, Oestrodose	nd	/03/2014	//1994- /09/2014	clivus latéralisé du côté gauche	non	en cours de rétablissement

	09/12/2015	Oui	F, 48	hémochromatose ; goitre multinodulaire	hyperandrogénie surrénalienne.	Androcur, Provames	nd	08/08/2014	//1989- 08/08/2014	nd	non	inconnue
	27/11/2015	Oui	F, 41	nd	transsexualité	Androcur, Estreva	100 mg/j	/12/2013	//2005- /01/2014	nd	non	inconnue
	27/11/2015	Oui	F, 45	nd	hirsutisme	Androcur, Provames	50 mg/j	/01/2015	//1992- /01/2015	frontal	non	inconnue
	28/12/2015	Oui	F, 41	hyperprolactinémie, selle turcique vide , hypothyroïdie migraines, obésité	hirsutisme	Androcur, Estreva	50 mg/j	26/02/2010	//2004-//2010	planum d'environ légèrement latéralisé à gauche	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	28/01/2016	Oui	F, 51	nd	hyperandrogénie	Androcur	25 mg /j 25 jours par mois	11/02/2015	//1983- /05/2015	nd	non	non rétabli

	16/08/2016	Oui	F, 25	nd	contraception , acné	DIANE 35	2 mg /j	/06/2011	01/01/1999-01/01/2011	jugum, étendue sur toute la base du crâne avec base d'implantation au niveau du clivus et du trou occipital, englobant le bulbe et la moelle cervicale + pétro-clival, pétro-clival gauche, autre au niveau du jugum et des clinoides antérieures	oui, OMS =	non rétabli
	21/09/2016	Oui	F, 46	HTA, nodule thyroïdie, carcinome épidermoïde, fibroadénome mammaire	hyperandrogénie	Androcur, estrogène	nd	03/05/2016	//1991-nd	loge caverneuse droite s'étendant vers la fosse temporale droite	non	inconnue
	28/05/2018	Non	F, 43	nd	contraception	Androcur, Oromone	25 mg/j 20 j/mois	/03/2016	//1998-05/2016	olfactif	nd	en cours de rétablissement
	07/09/2018	Oui	F, 38	G1	endométriose postaccouchement	Androcur, Estreva	50 mg/j	/11/2008	01/01/1986-01/12/2009	clinoïde antérieure gauche, olfactif, temporo-mandibulaire, toit de l'orbite gauche	oui, OMS = nd	non rétabli
	11/09/2018	Oui	F, 40	G1	contraception	Androcur	50 mg/j	07/12/2012	03/02/1999-01/12/2012	olfacto-jugal	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	11/09/2018	Oui	F, 36	Wolff-Parkinson-White	SOPK	Androcur	nd	/10/2011	//2003-10/2011	en plaque sphéno-orbitaire gauche associé à une tumeur de l'orbite	oui, OMS = nd	non rétabli
	13/09/2018	Oui	F, 47	nd	SOPK	Androcur	nd	22/09/2008	//1995-//2008	méningiomatose diffuse en plaque avec avec compression du nerf optique gauche , orbitosphénoïdale	oui, OMS = nd	non rétabli

	17/09/2018	Oui	F, 49	nd	hyperandrogénie	Androcur, Estreva / Oestrodose	50 mg/j	04/07/2018	01/06/2009-04/07/2018	frontal droit, parasagittal gauche, toit de l'orbite gauche, sphénoorbitaire en plaque, plaque temporale interne, plaque orbitaire, hyperostose ptériale	non	non rétabli
	17/09/2018	Oui	F, 27	nd	acné	Androcur, Oromone	50 mg/j	07/01/2018	01/06/2008-07/01/2018	olfactif gauche	nd	non rétabli
	24/09/2018	Non	F, 45	Rhumatisme articulaire aigu, Asthme, Allergie	chute de cheveux	Androcur, Provames	50 mg/j	02/04/2014	19/02/2005-01/02/2014	sinus caverneux, le long de la tente du cervelet, loge hypophysaire refoulant la tige pituitaire, clinoidien antérieur, et un tout petit au niveau de la convexité pariétale gauche	non	non rétabli
	28/09/2018	Oui	F, 38	nd	contraception	Androcur	50 mg/j	04/01/2018	//2001-15/01/2018	2 méningiomes en situation frontopariétale mesurant 6cmx2,5cm (tumeur droite) et 3,5cmx3,5cm (tumeur gauche), convexité frontale gauche, infracentimétrique	oui, OMS = II	en cours de rétablissement
	01/10/2018	Oui	F, 50	nd	hyperandrogénie	Androcur, Estreva	50 mg/j	14/07/2017	//2006-//2017	fronto-temporal en plaque avec atteinte intra-orbitaire et grande aile sphénoïdale droite	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	05/10/2018	Oui	F, 55	G2, Polypose nasale	pilosité, chute de cheveux	Androcur, Provamès	50 mg/j	17/01/2012	/12/1997-12/2009	temporal de la grande aile du sphénoïde	non	non rétabli
	08/10/2018	Non	F, 40	nd	alopécie androgénique	Androcur, Oromone	75 mg/j	//2018	01/01/1998-nd	nd	nd	non rétabli
	19/10/2018	Oui	F, 48	G2	endométriose	Androcur	nd	29/11/2016	nd-29/11/2016	jugum comprimant le nerf optique droit	non	en cours de rétablissement
	22/10/2018	Oui	F, 58	nd	hyperandrogénie	Androcur	50 mg/j	/04/2015	//2000-04/2015	méningiome olfacto-jugal	non	en cours de rétablissement

	22/10/2018	Oui	F, 43	dissection carotidienne, céphalées	hirsutisme, alopecie, acné	Androcur, Estreva	50 mg/j	//2011	//1991- /05/2014	ptérioral droit, sphénoïdal gauche, pariétal gauche, éthmoïdal	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 43	nd	hyperandrogénie	Androcur	50 mg/j	/01/2015	//2000- /03/2015	jugum sphénoïdal	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 31	nd	nd	Androcur	50mg/j 21j /mois	04/07/2018	//2005- 17/07/2018	planum sphénoïdal	non	non rétabli
	23/10/2018	Oui	F, 46	migraines, allergie latex, polykystose mammaire	kyste du sein	Androcur	75 mg/j	//2015	//2010-//2013	faux et tubercule sellaire	non	non rétabli
	23/10/2018	Oui	F, 48	G3	dysménorrhées	Androcur	nd	31/07/2015	//2002- /08/2015	frontal antérieur droit, sinus caverneux droit, fronto-insulaire droit, frontal antérieur gauche	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 40	nd	acné	Androcur	50 mg/j	18/04/2016	//2002- /08/2016	ptérior droit	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 33	dépression	acné	Androcur, COC	25 mg/j	08/04/2010	//1994- /11/2010	olfactif	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 34	nd	contraception	Androcur	nd	31/05/2017	nd-/05/2017	fronto-pariétal droit	non	en cours de rétablissement
	23/10/2018	Oui	F, 53	G1, Syndrome d'apnée du sommeil, Fibromyalgie	SOPK	Androcur	nd	25/05/2016	//1985-//2012	nd	non	non rétabli
	23/10/2018	Oui	F, 49	nd	Hirsutisme(Hirsutisme), mastodynies	Androcur	1/2 puis 1/4 cp/j	21/10/2017	//1997-nd	fosse temporale gauche, grande aile du sphénoïde	non	en cours de rétablissement

	24/10/2018	Oui	F, 51	nd	hirsutisme	Androcur, Estreva	50 mg/j	08/04/2014	//2009- /12/2015	toit du rocher droit	non	en cours de rétablissement
	24/10/2018	Oui	F, 50	Allergie pénicilline, obésité, cancer de la thyroïde,	endométriose	Androcur, Estreva	nd	26/08/2017	nd-/09/2017	frontal gauche avec hyperostose de l'os frontal en regard	non	en cours de rétablissement
	24/10/2018	Oui	F, 44	Maladie de Willebrand	acné, chute de cheveux	Androcur	25 mg/j	19/02/2018	//1998- 19/02/2018	frontaux bilatéraux	non	en cours de rétablissement
	24/10/2018	Oui	F, 58	nd	alopécie	Androcur, Lutényl	nd	/01/2014	//2006-/01/14	péto-clival gauche (17x14x18 mm), ptériorial droit(13,5x7mm)	non	en cours de rétablissement
	24/10/2018	Oui	F, 45	G2, HTA	contraception	Androcur	nd	/05/2016	//2011- 01/06/2016	paroi latérale du sinus caverneux droit	non	non rétabli
	24/10/2018	Oui	F, 62	nd	nd	Androcur	nd	//2014	nd-/2014	nd	non	non rétabli
	24/10/2018	Oui	F, 68	G2, Cancer du sein, HTA, Nodule thyroïdien, Migraine	bouffées de chaleur	Androcur, Femara, tamoxifène	25 mg/j	16/02/2014	//2002-//2012	planum, sphénoïdal antérieur droit	non	en cours de rétablissement
	24/10/2018	Oui	F, 52	nd	acné	Androcur	1987 à 2013=25 mg/j puis 2015 à ?= 12,5 mg/j	/10/2013	//1987-nd	frontal droit	non	non rétabli
	25/10/2018	Oui	F, 53	Diabète type 2 , HTA	hirsutisme	Androcur, Estreva	12,5 mg/j	/07/2015	//1997- /11/2016	partie antérieure et inférieure de la faux du cerveau frontal , à base d'implantation supra ethmoïdale parasagittale gauche	non	non rétabli
	25/10/2018	Oui	F, 39	épendymome	SOPK, bouffées de chaleur	Androcur	nd	06/09/2010	//2000-//2013	au niveau temporal droit de la base du crâne, et clinioïdien gauche	non	en cours de rétablissement

	25/10/2018	Oui	F, 51	nd	hirsutisme	Androcur	nd	//2014	//1995-//2015	tubercule sellaire latéralisé à droite	non	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 43	nd	nd	Androcur	nd	//2016	//1996-//2016	étage antérieur dont l'un pas très loin du nerf optique	non	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 46	G1	contraception	Androcur	1/4 de cp	//2016	//1995-nd	frontal droit en arrière du sinus frontal ; frontal gauche sue le toit de l'orbite ; frontal droit prérolandique	non	non rétabli
	25/10/2018	Oui	F, 46	nd	nd	Androcur	nd	//2014	//1994-//07/2014	convexité gauche	non	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 67	nd	alopécie, acné et hirsutisme , hyperandrogénie	Androcur, Utrogestan	nd	24/03/2014	//1994-//2014	petite aile du sphénoïde à droite	non	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 51	G4, Kyste hydatique	hirsutisme	Androcur, Provames	50 mg/j	/05/2012	//1996-//05/2012	frontal droit (12 mm), face postérieure du rocher gauche	non	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 59	myélodysplasie, greffe de moelle osseuse	alopécie	Androcur	1/4 cp	//2016	//2004-//2017	ethmoïde	non	non rétabli
	25/10/2018	Oui	F, 43	obésité, Hashimoto	alopécie	Androcur, Chibroproscar	50 mg/j	01/10/2018	//1992-//04/2018	arêt sphénoïdale gauche ; paroi latérale du sinus caverneux	non	non rétabli
	25/10/2018	Oui	F, 33	nd	acné , hirsutisme	Androcur, Diane 35	50 mg/j puis arrêt et reprise	//2007	//1991-//2010	ostéoméningiome pétreux droit	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	25/10/2018	Oui	F, 56	G2, coliques néphrétiques, HTA	endométriose	Androcur	50 mg/j	//2014	//2005-//2016	temporal gauche et paroi latérale du sinus caverneux	non	non rétabli

	26/10/2018	Oui	F, 43	nd	hyperandrogénie	Androcur	50 mg/j	//2013	//2006-//2013	olfacto-jugal	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	30/10/2018	Oui	F, 46	nd	SOPK	Androcur	25 mg/j	/09/2018	//2009-nd	nd	nd	non rétabli
	14/02/2014	Oui	F, nd	nd	acné , hirsutisme	Androcur, Estreva	nd	nd	//2003-//2013	petite aile du sphénoïde à droite ; frontal antérieur gauche ;	nd	inconnue

	22/09/2016	Oui	F, 48	Spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn	contraception	Androcur	0,5 cp/j	15/06/2015	nd-15/06/2015	un méningiome gauche (opéré) et un plus petit à droite	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	08/03/2017	Oui	F, 51	nd	acné	Androcur	25 mg/j 20 j/mois	08/03/2017	/09/2011- /12/2013	postérieur droit	non	non rétabli
	10/09/2018	Non	F, 38	nd	contraception , acné	Androcur	50mg/j 21j /mois	27/05/2017	nd	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	13/09/2018	Oui	F, 49	nd	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/04/2010	nd-01/05/2010	orbito-clinoïdien droit	oui, OMS = II	non rétabli
	17/09/2018	Oui	F, 40	HTA	acné	Androcur	50 mg/j/j jusqu'au /10/2012 puis cycle 25mg/j 21j sur 28 jusqu'en /04/2014	/11/2013	/01/1997- /04/2014	supra-sellaire	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	19/09/2018	Non	F, 39	hyperprolactinémie	SOPK, hyperandrogénie, hyperprolactinémie	Androcur	50 mg/j	/09/2012	/09/1998- /09/2012	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	22/09/2018	Non	F, 37	nd	prévention d'acné	Androcur	12,5 mg/j	//2018	nd	nd	nd	non rétabli

	24/09/2018	Non	F, 22	hyperprolactinémie	hirsutisme, hyperprolactinémie	Androcur, Diane 35 / Holgyème, Provames, Dostinex	25mg/j 21j/mois puis 50mg/j 21j/mois	/02/2017	<2007- /07/2017	2 méningiomes frontaux	non	non rétabli
	26/09/2018	Non	F, 63	thyroïdite d'Hashimoto	trouble endocrinien (sans précision)	Androcur, Estreva	50mg/j 21j /mois	//2015	//1997-//2015	nd	nd	non rétabli
	26/09/2018	Oui	F, 49	nd	acné, chute de cheveux	Androcur	50 mg/j	26/09/2013	15/02/1999-01/12/2011	fronto-temporal G et occipital gauche	nd	inconnue
	02/10/2018	Non	F, 35	nd	SOPK , acné , hirsutisme	Androcur, Provames	50mg/j 21j /mois	/09/2017	//2002- /09/2017	nd	non	non rétabli
	02/10/2018	Non	F, 32	hypothyroïdie	hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/06/2011	//1999- /06/2011	APC zone du nerf auditif	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	03/10/2018	Oui	F, 50	nd	SOPK	Androcur	12,5 mg/j	05/03/2014	//1989-05/03/2014	fronto-temporale (temporopariétal) gauche	oui, OMS =	rétabli avec séquelles
	08/10/2018	Oui	F, 54	nd	contraception	Androcur	50mg/j 21j /mois	06/12/2017	28/05/2007- /05/2015	intr-osseux frontal droit ; ptérior droit	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	19/10/2018	Non	F, 27	nd	Hirsutisme + contraception	Androcur	50 mg/j	01/11/2012	01/01/2001-01/11/2012	frontal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	13/09/2017	Oui	F, 55	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	07/12/2015	nd	supra sellaïre	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	27/11/2017	Oui	F, 48	nd	acné	Androcur	50 mg/j	25/11/2017	01/01/2000-25/11/2017	2 gros : région fronto-basale médiane et au niveau de la loge temporale droite	nd	inconnue
	10/09/2018	Non	F, 40	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	10/10/2017	nd	nd	nd	non rétabli

	07/09/2018	Oui	F, 42	dyslipidémie	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	30/04/2012	01/01/2002-01/05/2012	1 méningiome temporal et 2 méningiomes frontaux.	oui, OMS = nd	non rétabli
	12/09/2018	Oui	F, 43	nd	nd	Androcur	50 mg/j	01/01/2009	01/01/2001-23/04/2011	l'étage antérieur en variété olfactif (frontale)	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	07/09/2018	Non	F, 46	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	//2006	//1990-nd	nd	oui, OMS = nd	non rétabli
	15/09/2018	Non	F, 49	nd	chute de cheveux	Androcur	50 mg/j	/11/16	01/01/2010-28/11/2016	olfacto-jugal.	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	17/09/2018	Oui	F, 48	nd	contraception	Androcur	50 mg/j	22/03/2017	//2000-03/2017	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	24/09/2018	Non	F, 42	nd	Contraception	Androcur	50 mg/j	08/09/2016	31/01/2009-08/09/2016	nd	oui, OMS = nd	non rétabli
	25/09/2018	Non	F, 50	nd	acné	Androcur	50 mg/j	//2015	01/01/2002-01/01/2015	nd	non	non rétabli

	11/10/2018	Oui	F, 54	nd	contraception	Androcur	50 mg/j	08/01/2018	//1992-21/04/2018	frontal gauche	oui, OMS = II	en cours de rétablissement
	12/10/2015	Oui	F, 43	nd	nd	Androcur	50 mg/j	31/08/2015	//1995-08/2015	ptérioro-frontal droit, au-dessus du toit de l'orbite	oui, OMS = nd	rétabli
	03/09/2018	Oui	F, 37	nd	contraception	Androcur	1 cp/j 20j/mois puis en continu de 2009 à 2016 A vérifier	08/12/2015	//1999-01/11/2016	sphéno temporal gauche	nd	non rétabli
	17/09/2018	Oui	F, 32	G pendant l'épisode de méningiome	contraception	Androcur, Diane 35	1 cp/j	/06/2015	//1997-//2010	temporal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	01/10/2018	Oui	F, 37	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	12/03/2018	//2003-12/03/2018	région antérieure de la fosse temporale gauche et partie antérieure de la fosse temporale droite	non	non rétabli
	23/10/2015	Oui	F, 48	nd	alopécie androgénique et contraception	Androcur	25 mg/j	07/09/2010	//1995-03/09/2014	olfacto-jugal	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	23/10/2015	Oui	F, 51	nd	nd	Androcur	nd	04/09/2008	//1983-11/09/2008	sinus caverneux droit , ainsi qu'un petit du ptéryon controlatéral associé.	non	en cours de rétablissement
	11/02/2016	Oui	F, 33	nd	acné	Androcur	nd	22/12/2014	//2000-12/2014	ethmoïdale antérolatérale droite, sphénoïdal droit	non	non rétabli
	10/09/2018	Oui	F, 29	dystonie généralisée ; famille : Dystonie généralisée (sœur), SEP (mère, cousine de la mère), thalassémie mineure (mère)	trouble des règles, contraception	Androcur	25 mg/j 20 j/mois	27/08/2018	/09/2007-27/08/2018	temporal droit	oui, OMS = nd	rétabli
	13/09/2018	Oui	F, 23	nd	hyperandrogénie	Androcur, Diane 35, Provames	50mg/j 21j /mois	24/10/2017	01/01/2007-05/12/2017	supra-sellaire	oui, OMS = I	rétabli

	05/10/2018	Oui	F, 29	nd	acné, SOPK	Androcur, Diane 35	50 mg/j pour Androcur ,	/06/2015	01/11/2001-01/02/2005	para-sagittal pariétal gauche	oui, OMS = II	rétabli
	12/10/2018	Oui	F, 45	narcolepsie	SOPK	Androcur	nd	/07/2014	//1995-06/2015	nd	non	rétabli avec séquelles
	17/04/2014	Oui	F, 40	acromégalie , HTA, migraine	Hirsutisme	Androcur, Estreva	50 mg/j	/06/2010	1987-/01/2014	latéro-sellaire à gauche ; basifrontales gauche et droite	nd	inconnue

	16/03/2017	Non	F, 54	nd	SOPK	Androcur	100 puis 50 puis 25 mg/j	//2016	//1991-20/06/2016	nd	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	10/09/2018	Oui	F, 53	mélanome, asthme	acné, SOPK	Androcur	50 mg/j	10/11/2017	01/01/1998-09/09/2018	nd	nd	inconnue
	18/09/2018	Non	F, 58	nd	dérèglement hormonal, acné légère,	Androcur	50 mg/j	15/12/2014	01/07/1998-15/12/2014	nd	nd	inconnue
	18/09/2018	Non	F, 29	nd	SOPK	Androcur	50 mg/j	//2017	01/01/2012-29/12/2017	nd	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	18/09/2018	Oui	F, 39	nd	contraception	Androcur, Oromone	50mg/j 21j /mois	01/06/2018	/03/2000-06/2018	frontal droit	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	01/10/2018	Oui	F, 50	nd	pilosité, SOPK	Androcur	50mg/j 21j /mois	09/12/2014	01/01/1992-01/12/2014	clinoïde antérieure gauche, médian du clivus , arrière de la grande aile du sphénoïde.	nd	non rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 45	nd	alopécie androgénique	Androcur	50 mg/j	nd	01/01/2001-06/09/2018	nd	nd	inconnue
	23/10/2018	Oui	F, 63	nd	contraception, acné, THS	Androcur	50 mg/j	01/10/2018	01/09/1995-19/02/2018	para-falcorielle gauche frontal	nd	non rétabli
	02/05/2014	Oui	F, 48	G1P1, hyperprolactinémie, drépanocytose, hétérozygote	fibromatose utérine	Androcur	1 cp/j 50 mg/j supposé	30/10/2013	/01/2013-31/10/2013	frontal postérieur droit	non	non rétabli
	21/04/2015	Oui	F, 41	G pendant l'épisode de méningiome	endométriose	Androcur	50 mg/j	//2013	/09/2002-//2013	TEMPORAL DROIT	oui, OMS = II	non rétabli
	10/12/2015	Oui	F, 39	Hyperthyroïdie, Epilepsie, obésité	hyperpilosité, hyperandrogénie	Androcur, Provames	nd	16/11/2015	//1995-16/11/2015	clinoïde gauche	nd	non rétabli

	10/09/2018	Oui	F, 42	Diabète, s. de Sjögren,	SOPK	Androcur, Estreva	50 mg ou cycle	16/04/2014	18/06/2005-25/04/2014	tente du cervelet	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	10/09/2018	Non	F, 27	HCS	hirsutisme, HCS	Androcur	50 mg/j	//2004	10/07/1998	nd	nd	non rétabli

	10/09/2018	Oui	F, 48	tabagisme	SOPK, hyperpilosité	Androcur	50 puis 25 mg/j	22/06/2015	02/06/1986-01/06/2015	frontale descendant au niveau de la base avec atteinte ethmoïdale ; convexité temporale	oui, OMS = II	non rétabli
	10/09/2018	Oui	F, 56	GEU	Hirsutisme + contraception	Androcur, Estreva	50 mg : 1/3 de cp 21j/mois (?)	/01/2016	01/12/2001-01/01/2016	fronto-temporal droit	oui, OMS = II	rétabli
	13/09/2018	Oui	F, 40	chir. réduction mammaire	chute de cheveux	Androcur, Provamès	50 mg/j	//2012	/05/1999	sphéno-orbitaire gauche	oui, OMS = nd	rétabli
	10/10/2018	Oui	F, 38	irradiation pour épédyome	Hirsutisme	Androcur, Oesclim	1 cp/j	//2008	//1996-//2012	nd	non	en cours de rétablissement
	11/10/2018	Oui	F, 47	G2	acné, hirsutisme	Androcur, Progyna	50mg/j 21j /mois	22/09/2018	//1994-25/09/2018	sphéno-orbitaire gauche envahissant le sinus caverneux et le canal orbitaire gauche.	non	non rétabli
	22/10/2018	Oui	F, 45	névrite optique rétrobulbaire	contraception	Androcur	50 mg/j	28/11/2011	/06/2001	jugo-ethmoïdal au niveau basi frontal	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	11/09/2018	Non	F, 36	G pendant l'épisode de méningiome, HCS	hirsutisme, HCS	Androcur	50mg/j 21j /mois	21/12/2015	//1999-21/12/2015	bulbe olfactif	non	non rétabli
	10/09/2018	Non	F, 48	Migraines Rectocolite hémorragique	contraception, acné	Androcur	1cp/j	14/06/2018	01/01/1993-18/06/2018	temporal droit	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	13/09/2018	Non	F, 44	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	14/07/2009	01/01/1992	sinus caverneux gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	17/09/2018	Non	F, 40	nd	contraception, acné	Androcur	50 mg/j	/11/2015	nd	nd	nd	non rétabli
	22/09/2018	Non	F, 48	nd	hyperandrogénie	Androcur	50 mg/j	//2010	//2001-//2010	temporal droit ; pariétal droit ; ptériorial gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	26/09/2018	Oui	F, 44	allergies (pollens,)	acné, hirsutisme, SOPK	Androcur	50mg/j 21j /mois	19/03/2018	01/06/1991-19/03/2018	ptériorion droit , hémisphériques gauches + cavernome temporal droit ?	nd	non rétabli
	04/10/2018	Non	F, 44	nd	Hirsutisme	Androcur	nd	/07/2011	01/01/1999-01/01/2011	partie antérieure de la faux du cerveau , tubercule de la selle droite, convexité frontale gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	09/10/2018	Oui	F, 35	nd	Hirsutisme	Androcur	50mg/j 21j /mois	04/10/2018	01/07/2004-01/06/2014	tubercule de la selle turcique	nd	non rétabli
	27/10/2018	Non	F, 36	troubles des règles	Hirsutisme	Androcur, Provames	25 mg/j 20 j/mois	28/09/2018	15/10/2006-27/09/2018	processus clinioïde de l'os sphénoïde droit	nd	non rétabli
	30/09/2016	Oui	F, 44	HTA, Migraine, Diabète,Hypercholestérolémie ;Hypothyroïdie;	SOPK, hirsutisme	Androcur	50 mg/j	23/09/2016	01/01/1992-01/01/2016	frontaux bilatéraux	non	non rétabli
	28/04/2016	Oui	F, 42	LEAD	contraception	Androcur	1cp/j	11/03/2016	//1991-13/03/2016	ptériorion droit, l para-sagittal pariétal droit, tente du cervelet à droite	non	inconnue
	14/11/2016	Oui	F, 58	ostéochondrite	Contraception	Androcur, Provames	50mg/j 21j /mois	14/10/2016	//2007-14/10/2016	frontale droite	non	non rétabli
	30/07/2018	Oui	F, 38	DID, polyarthrite	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	15/11/2017	//2005-05/12/2017	convexité à gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	22/09/2018	Non	F, 39	nd	nd	Androcur	1 cp/j	nd ; non informatif	29/10/2010-20/07/2012	nd	nd	non rétabli
	27/09/2018	Non	F, 36	nd	acné	Androcur	nd	06/06/2016	01/02/1999-31/07/1999	nd	oui, OMS =l	rétabli
	07/10/2018	Non	F, 29	nd	contraception , acné	Androcur	50 mg/j	28/12/1997	//1990-01/01/1998	nd	oui, OMS = nd	non rétabli
	09/10/2018	Non	F, 43	nd	contraception	Androcur	nd	//2015	01/09/2004-01/09/2015	sphéno orbitaire	nd	non rétabli
	25/06/2018	Oui	F, 47	Grossesse gémellaire, migraine, RAA, tabagisme	contraception , acné	Androcur	25 mg/j	28/12/2017	01/12/2002-29/12/2017	fronto-rolandique	oui, OMS =l	non rétabli

	07/09/2014	Oui	F, 51	G2, nodule thyroïde opéré	dysménorrhées	Androcur, Oromone	12,5 mg/j	04/06/2013	01/09/1991-19/09/2013	canal optique droit , clinoïde antérieure, nerf optique gauche	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	11/01/2015	Oui	F, 48	Thrombophlébite, Pyélonéphrite aiguë, Migraine	Hirsutisme	Androcur	50 mg/semaine	03/09/2014	nd-03/09/2014	niveau frontal, temporal et sphénoorbitaire	oui, OMS = nd	non rétabli
	27/04/2015	Oui	M, 63	nd	Paraphilie	Androcur	50 puis 300 mg/j	23/02/2015	//2011	Frontale olfacto-jugale	oui, OMS =	non rétabli
	24/05/2016	Oui	F, 46	G1	nd	Androcur, Estreva	25 mg 20j/28 puis 50 mg20j/28 puis 50 mg/j	06/10/2015	//2006-09/06/2015	fronto-spheno-orbitaire droit (60mm)+ temporo-occipitale droite (19)	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	10/07/2017	Oui	M, 79	Cancer de la prostate	cancer de la prostate	Androcur, Zoladex	100 mg/j	/08/2015	18/05/2008-24/08/2016	fronto-basal du sillon olfactif	non	en cours de rétablissement
	15/12/2017	Oui	F, 47	G1, HTA	nd	Androcur, Luteryl	nd	06/07/2017	nd	fronto-insulaire gauche ;sphénoïdale gauche, 2 petites frontales antérieures droites et 1 rolandique gauche sur la convexité	oui, OMS = nd	non rétabli
	09/02/2018	Oui	F, 44	G1, Hypercholestérolémie	contraception	Androcur, Oestrodose	nd	/02/2017	//1997-21/05/2017	occipito-temporal gauche (23x17mm) ; fronto-polaire droit (7mm)	non	non rétabli
	12/09/2018	Non	F, 35	G1	SOPK	Androcur, Oromone	25 mg/j	/01/11	01/10/1998-01/06/2004	temporo-fronto-orbital gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	12/09/2018	Non	F, 46	nd	Contraception	Androcur	25 mg/j	//2015	01/06/2012-11/09/2015	frontale antérieure médiane débordant au-dessus du diaphragme sellaire	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

	14/09/2018	Oui	F, 45	G2P1	contraception , acné	Androcur, estrogène	25 mg/j 20 j/mois	/04/2017	01/01/1992-04/05/2017	sphéno-orbitaire, ostéome osseux de la <u>grande aile du sphénoïde</u> , <u>canal optique droit</u> ; intra-orbitaire refoulant le muscle oculaire commun externe ; petit <u>rétro rolandique gauche</u> , de la faux antérieure de 15 mm, petite plaque <u>frontale droite</u> , micro méningiome antérieur au niveau de la <u>faux</u> , petit méningiome de la jonction <u>fronto-orbitaire</u> à droite , petit méningiome du <u>ptérior droit</u> .	non	en cours de rétablissement
	17/09/2018	Oui	F, 47	Hypertension artérielle, Hémi-thyroïdectomie	migraine menstruelle	Androcur, Estreva	50 mg/j	/08/2018	//1998-08/2018	olfactif et volumineux sphénoïdal moyen gauche	oui, OMS = II	non rétabli
	26/09/2018	Oui	F, 39	Pollakiurie, troubles des règles	contraception, hirsutisme avec testotérone élevée	Androcur, éthinyloestradiol	12,5 mg 21j sur 28 jours pendant 13 ans puis 12,5 mg/j.	08/02/2018	01/12/1999-05/2017	sphénoïdal gauche de	non	non rétabli
	28/09/2018	Non	F, 46	Fécondation <i>in vitro</i> , oedème de Quincke, HTA, Diabète de type 2 , Mutation du facteur V de Leiden, kyste colloïde du IIIème ventricule	SOPK	Androcur	nd	//2012	nd	jugum sphénoïdal	non	non rétabli
	02/10/2018	Oui	F, 43	G1	endométriose	Androcur, estrogène	50 mg/j	08/10/2014	//04	sphéno-orbitaire gauche , la convexité rolandique droite, pariétal gauche	oui, OMS = I	en cours de rétablissement

	30/09/2018	Non	F, 37	nd	contraception	DIANE 35	SO	01/06/2003	1986 -2010	fronto-sylvienne et temporale droite hyperostose dans la région sphéno-temporale et la paroi externe de la cavité orbitaire droite (méningiome ostéoblastique)	oui, OMS = nd	non rétabli
	14/10/2018	Oui	F, 37	G2, Epilepsie généralisée idiopathique, photosensibilité	Hirsutisme	Androcur, Estreva	25 mg/j	10/10/2018	02/01/2006-17/09/2018	nd	nd	non rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 44	G3P2, endométriose	contraception	Androcur, Provames	50 mg/j	/04/2016	15/03/2000-27/04/2016	ligne médiane, dans le tiers postérieur, à l'union du tiers moyen et tiers postérieur de la faux du cerveau	nd	non rétabli
	13/02/2014	Oui	F, 61	nodule du sein, annexectomie, Dépression suicidaire	alopécie androgénique	Androcur, Oestrodose	50 puis 25 mg/j	/05/2013	//1993-//2013	rétro orbitaire droit de la glande aile du sphénoïde avec une infiltration du sinus caverneux et des méninges en temporal.	oui, OMS = nd	non rétabli
	14/01/2015	Oui	F, 42	nd	alopécie androgénique	Androcur	nd	/02/2014 ; aggravation	/07/2013-13/02/2014	fosse temporale avec une extension à l'oreille moyenne	oui, OMS = nd	rétabli
	27/04/2016	Oui	F, 45	thyroïdectomie	acné	Androcur	50 mg/j	30/12/2015	//1997-//12/2015	fronto temporal	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	10/02/2017	Oui	F, 43	Hypothyroïdie Hypotension	hyperandrogénie	Androcur, Estreva	nd	/08/2016	nd-/09/2016	nd	non	non rétabli
	05/04/2017	Oui	F, 46	nd	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	24/02/2017	//1989-16/03/2017	l'étage antérieur droit , frontal gauche inséré sur la faux du cerveau	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement

	24/04/2017	Oui	F, 52	nd	Kyste ovarien	Androcur	25 mg/j	/02/2017	//2007- /04/2017	occipital gauche + temporopariétal gauche	oui, OMS = II	en cours de rétablissement
--	------------	-----	-------	----	---------------	----------	---------	----------	---------------------	---	---------------	----------------------------

	09/06/2018	Oui	F, 45	Nodule thyroïdien	nd	Androcur	0,5 cp 13j/mois	/07/2016	//1990- /07/2016	jugum sphénoïdal	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	16/07/2018	Oui	F, 39	Allergie à la pénicilline, Hypothyroïdie, Atopie.	Hirsutisme + contraception	Androcur, Oromone Provames	50 mg/j	21/03/2018	//1994- 21/03/2018	clinoïdien gauche	oui, OMS = nd	rétablie avec séquelles
	08/10/2018	Oui	F, 49	nd	acné	Androcur, Oromone	50 mg/j	/04/2012	//1999- 01/05/2017	jugum	oui, OMS = nd	rétabli
	08/10/2018	Oui	F, 41	hypothyroïdie	alopécie androgénique	Androcur, COC	50mg/j 21j /mois	15/06/2015	//1992- 20/06/2015	frontal gauche + un plus petit de la faux du cerveau	oui, OMS = I	rétabli avec séquelles
	08/10/2018	Oui	F, 40	Chirurgie bariatrique Hypothyroïdie substituée Allergie aux pénicillines et au tramadol	endométriose	Androcur, Lutényl, Lutéran	50 mg/j	16/03/2017	//2000-//2003	cérébelleuse droite	oui, OMS = II	rétabli avec séquelles
	12/10/2018	Oui	F, 35	nd	Hirsutisme	Androcur	nd	//2003	//1990-//1995	temporal gauche.	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles
	17/10/2018	Oui	F, 51	Adénofibrome sein, Kyste ovarien opéré, Photosensibilisation aux cyclines	Hirsutisme, Hyperandrogénie	Androcur	50 mg/j	/10/2015	//1986- /02/2016	un dans sinus caverneux droit (envahissant:canal optique, sinus sphénoïdal et siphon carotidien droit),un dans sinus caverneux contro-latéral deux autres basi-frontaux	oui, OMS = I	non rétabli

	07/10/2018	Oui	F, 56	carcinomes basocellulaires multiples et cancer du sein hormonodépendant	hyperandrogénie	Androcur	50mg/j 21j /mois	/09/2005 puis /12/2010	//1988-30/07/2008	en 2005 frontoorbitaire intraosseux et fosse temporale gauche ; puis en 2010 : ostéofibrome de voute crânienne	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	17/10/2018	Oui	F, 49	nd	acné	Androcur	50 mg/j	27/04/2016	01/03/1997-27/04/2016	sinus caverneux droit, pôle temporal, jugum, fronto-basal droit, frontal droit supérieur, pariétal antérieur, un autre pariétal postérieur et pariétal gauche	non	non rétabli

	18/10/2018	Oui	F, 46	Obésité, Hirsutisme	Hirsutisme	Androcur	50 mg/j	/02/2014	27/01/1997-2009	temporal gauche touchant l'oreille moyenne et l'apex pétreux jusqu'au sphénoïde	oui, OMS = nd	non rétabli
	12/09/2018	Oui	F, 48	lymphome lymphoblastique T, carcinome du col utérin classé CIN II	acné	Androcur, Provames	25 mg/j 20 j/mois	20/06/2017	01/11/2006-20/06/2017	parasagittal droit , gouttière olfactive	non	en cours de rétablissement
	17/09/2018	Oui	F, 54	hémochromatose hétérozygote, HTA	contraception	Androcur	50 mg/j	04/09/2009	01/01/1986-nd	2 temporaux droits , l'étage antérieur droit, parasagittal gauche , basi frontal gauche	oui, OMS = nd	en cours de rétablissement
	20/09/2018	Oui	F, 57	dépression , troubles thyroïdiens sans précision	endométriose	Androcur	50 mg/j	/09/2016	15/10/1990-15-10-2015 ?	méningiomatose diffuse prédominant de l'hémisphère droit avec volumineux méningiome temporo-polaire insulaire et frontal droit. Extension lésionnelle le long de la grande aile du sphénoïde.	non	non rétabli

	25/09/2018	Oui	F, 49	tumeur bénigne du sein	contraception	Androcur	50 mg/j	06/06/2011	03/03/2004- /06/2012	sphéno-orbitaire typique avec un processus méningiomateux intéressant le ptérior, la petite aile du sphénoïde débordant sur l'écaïlle du temporal.	oui, OMS =I	rétabli avec séquelles
	25/09/2018	Oui	F, 44	nd	SOPK	Androcur	50 mg/j	11/01/2013	28/02/2001- 10/09/2018	toit de l'orbite gauche	non	non rétabli
	10/10/2018	Oui	F, 41	réduction mammaire	acné	Androcur, Provames ou Oromone	25 à 50 mg/j 20j/mois	30/08/2012	11/09/1997- 30/08/2012	jugum sphénoïdal, un sphénoorbitaire gauche, un frontal droit	oui, OMS = nd	non rétabli
	19/10/2018	Oui	F, 39	nd	endométriose	Androcur	50 mg/j	/01/2014	//2002- /01/2014	méningiome temporo-frontale à droite déjà engagé dans le tronc cérébral, jugum sphénoïdal, temporo-frontal gauche	oui, OMS = nd	rétabli avec séquelles

Annexe 6 : Tableau de résumé des références bibliographiques

Auteurs	Titre	Méthodologie	Sexe	Age	Indication	Posologie cyprotérone	Hormonaux associés	Délai de diagnostic	Nombre et localisation du(des) méningiome(s)	Symptômes	TTT (S = surveillance, C = chirurgie et R = radiothérapie)	Si chirurgie, histologie	Dechallenge	Evolution	Commentaires
Alderman, 2016	Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services.	Case report	H	71 ans	troubles du comportement sexuel	25mg 2x/j	non	ND	ND	céphalées, troubles visuels	ND	ND	Arrêt	ND	Patient décédé d'une autre pathologie
Bergoglio et al., 2012	Symptomatic meningioma induced by cross-sex hormone treatment in a male-tofemale transsexual	Case report	H vers F	ND	traitement de réattribution sexuelle	50mg 2x/j	oestrogènes 100µg/j	4 ans	1 (tubercule sellaire)	Troubles de la vision, céphalées	C	RcP+ et RcO-	Switch par triptoréline (agoniste GnRH)	Régression	NA
Bernat et al., 2015	Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients	Série de cas (12 patientes)	F	51 ans	dysménorrhée	15mg/j	oestradiol pour 1 des 12 patientes, arrêté en même temps que l'AC	30 ans	3 méningiomes de la convexité	Troubles de la vision	C	RcP+	Arrêt pour les 12 patientes	Régression	NA
				47 ans	syndrome des ovaires polykystiques	25mg/j		15 ans	2 méningiomes de la base frontale	Troubles de la vision	C	RcP+		Stable	NA
				43 ans	contraception	50mg/j		12 ans	6 méningiomes de la convexité de la base frontale et de la base temporale	Troubles de la vision, céphalées	S	NA		Régression	NA
				39 ans	acné	50mg/j		10 ans	1 méningiome de l'angle cérébelleuxpontique	Céphalées	S	NA		Régression	NA
				61 ans	hyperandrogénisme	25mg/j		24 ans	6 méningiomes de la base antérieure du crâne et de la convexité	asymptomatique	S	NA		Régression	NA
				38 ans	acné	25mg/j		10 ans	1 méningiome du sillon olfactif	Céphalées	S	NA		Régression	NA
				45 ans	hyperandrogénisme	50mg/j		20 ans	4 méningiomes de la convexité, de la base antérieure du crâne et ptérioral	Céphalées	S	NA		Régression	NA
				53 ans	hyperandrogénisme	50mg/j		20 ans	3 méningiomes de la convexité et de l'os pétreux	Céphalées	S	NA		Régression	NA

				56 ans	ménopause	50mg/j		8 ans	10 méningiomes de l'os pétreux, du sphénoïde et de la convexité	Hypoaccousie	S	NA	Régression	NA	
				55 ans	hirsutisme	50mg/j		30 ans	3 méningiomes de la convexité et du sphénoïde	Aphasie	S	NA	Régression	NA	
				49 ans	alopécie	50mg/j		20 ans	2 méningiomes temporaux et de l'angle cérébelleux pontique	Céphalées	S	NA	Régression	NA	
				49 ans	contraception	50mg/j		25 ans	4 méningiomes ptérial, clinioïde et de la faux temporale	asymptomatique	S	NA	Régression	NA	
Bernat et al., 2018	Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate	Case report	F	65 ans	hyperandrogénisme	50mg/j	non	15 ans	1 méningiome olfactif et 1 méningiome du planum sphénoïdal	Troubles de la vision, asthénie, troubles de l'attention	S	NA	Arrêt	régression 5 semaines après arrêt	NA
Boer et al., 2016	Reduction of a meningioma in response to stopping oral cyproterone acetate in a trans woman	Case report	H vers F	53 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg/j	oestradiol 50µg/24h 2x/semaine en patch	7 ans	progression du méningiome temporal et apparition de 6 autres méningiomes	céphalée ophtalmique	S	NA	Arrêt	régression 3 mois après arrêt	ATCD de méningiome temporal ; TTT consiste en : arrêt de l'AC + gonadectomie
Botella et al., 2013	Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement	Série de cas (2 patientes)	F	58 et 37 ans	ND	50mg/j	non	18 et 11 ans	1 méningiome sphéno-orbitaire droit et 1 méningiome paramédian (1ère patiente) et un méningiome du tubercule antérieur de la selle turcique et un méningiome de la convexité frontale (2ème patiente)	céphalée (patiente 1) et signes de compression chiasmatiques (patiente 2)	S (patiente 1) et C sur 1 seul des 2 méningiomes (patiente 2)	ND	Arrêt (patiente 1) et poursuite (patiente 2)	1 régression et 1 stable (patiente 1). Pour la patiente 2 : Récidive du méningiome excisé et progression du méningiome surveillé.	Concernant la patiente 2 : Dans un second temps, C du second méningiome et arrêt du TTT : 1 régression et 1 stable

Cebula et al., 2010	Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient	Case report	H vers F	48 ans	traitement de réattribution sexuelle	100mg/j	oestradiol	10 ans	1 méningiome de la convexité temporale gauche	céphalées depuis 2 ans avant le diagnostic	S	NA	Poursuite	accroissement du premier méningiome et apparition d'un second méningiome après 39 mois	Décision de switcher l'AC par flutamide : après 10 ans, régression des 2 méningiomes
Champagne et al., 2019	Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report	Case report	F	46 ans	contraception	5mg/j	non	15 ans	1 méningiome parasagittal postérieur	asymptomatique	S	NA	switch par nomegestrol	régression après 6 mois puis récidive après 1 ans (suivant le switch)	Prise en charge : arrêt nomegestrol : régression à 10 mois

Cheserem et al., 2012	Regression of Multiple Meningiomata after Cessation of Cyproterone Acetate Treatment	Case report	H	59 ans	hypersexualité	ND	non	ND	méningiomatose dont 1 méningiome de l'aile sphénoïdale droite	céphalées, exophtalmie, œdème du nerf optique droit	S	NA	Arrêt	régression clinique et radiologique 3 mois après arrêt de l'AC	NA
El Rahal et al., 2017	Abrupt regression of multiples meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate (CPA) treatment: a case report and litterature review	Case report et revue de la littérature	F	36 ans	ND	ND	non	15 ans	méningiomatose	céphalées, douleurs abdominales	C 3 mois après arrêt	ND	Arrêt	régression de 50% 3 mois après arrêt	NA
Gazzeri et al., 2007	Growth of a Meningioma in a Transsexual Patient after Estrogen-Progestin Therapy	Case report	H vers F	28 ans	traitement de réattribution sexuelle	100mg/j	ethinyl-oestradiol 100µg/j	5 ans	1 méningiome olfactif	céphalées, troubles de la visoin, euphorie, confusion, troubles de la personnalité	C	RcP inconnu ; RcO -	Switch AC par spironolactone 100mg/j et diminution ethinyl-oestradiol à 50µg/j	Pas de récidive 1 an après la chirurgie	NA
Gonçalves et al., 2010	Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment	Case report	F	46 ans	alopécie androgénique	50mg/j	non	10 ans	1 méningiome frontal	troubles neurologiques dont paresthésie du membre supérieur gauche	S	NA	Arrêt du traitement hormonal	Régression	NA

Keilani et al., 2017	An uncommon case of symptomatic multiple meningiomas with bilateral compressive optic neuropathy rapidly induced under cyproterone acetate treatment	Case report	H	83 ans	cancer de la prostate	100mg 2x/j	non	7 mois	3 méningiomes du planum sphénoïdal	troubles de la vision	S	NA	switch par acétazolamide et predinone (arrêtés après 10 jours)	Stabilité 12 mois après arrêt de l'AC	NA
Mancini et al., 2018	Compressive Optic Neuropathy Rapidly Induced under Cyproterone Acetate Treatment	Case report	H vers F	41 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg/j	oestradiol 1mg puis 2mg et 3mg (gel)	13 ans	1 méningiome occipital	difficultés de lecture, prosopagnosie (après 8 ans de TTT), paresthésie et hyposthénie (après 5 ans de TTT)	C	RcP+ et RcO+	Switch par acétate de leuproréline	Pas de récurrence 1 an après la chirurgie	Premier diagnostic de gangliogliome après 9 ans de TTT. Exérèse incomplète. Diagnostic de méningiome 4 ans après.
				45 ans		10mg/j	oestradiol 20mg/4 mois (implant)	4,9 ans	1 méningiome suprasellaire	troubles de la vision	C	ND	poursuite	NA	NA
				65 ans		10mg/j	oestrogènes 1,25mg/j	19,2 ans	méningiomatose avec localisations multiples	troubles de la vision	C	ND	arrêt	NA	NA
Nota et al., 2018	The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment	Etude rétrospective (8 cas)	H vers F	51 ans	traitement de réattribution sexuelle	20mg/semaine	oestradiol 100µg/j (patch)	10,8 ans	1 méningiome frontal	crises d'épilepsie	C	ND	poursuite	NA	NA
				66 ans		10mg/j	NA	39,7 ans	1 méningiome temporal	céphalées, vertigo, tremblements	S	NA	poursuite	NA	NA
				58 ans		50mg/j	oestradiol 100µg/j (patch)	6,2 ans	1 méningiome frontobasal	diplopie, céphalées, hyperprolactinémie	S	NA	poursuite	NA	NA
				49 ans		100mg/j	ethinylestradiol 100µg/j	16 ans	1 méningiome frontal	hyperprolactinémie	S	NA	poursuite	NA	NA
				59 ans		50mg/j	ethinylestradiol 100µg/j	10,3 ans	1 méningiome pariéto-temporal	céphalées, asthénie	C	ND	poursuite	NA	NA
				51 ans		ND	valérate d'oestradiol 2mg/j	25,6 ans	1 méningiome pariéto-temporal	dépression, apathie	C	ND	poursuite	NA	NA
Papadopoulou et al., 2015	Une complication rare de l'acétate de cyproterone chez une patiente acromégale	Case report	F	44 ans	hirsutisme	50mg/j	oestrogènes transcutanés	19 ans	méningiomatose et acromégalie	céphalées, nausées, photophobie	C	ND	poursuite	progression de 4 méningiomes 7 ans après la chirurgie.	Par la suite : arrêt de l'AC et stabilité des méningiomes 1 an après.

Raj et al., 2018	Multiple meningiomas in two male-to-female transsexual patients with hormone replacement therapy: A report of two cases and a brief literature review	Série de cas (2 cas)	H vers F	43 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg/j	oestradiol 0,6mg/g (crème) 2x/j	plusieurs années	4 méningiomes frontaux	troubles de la vision	C	RcP + et RcO +	Poursuite	Stabilité des méningiomes opérés ; croissance d'un méningiome non opéré et d'un nouveau méningiome	NA
				48 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg/j	oestradiol 1mg/g (crème) 3x/j	21 ans	4 méningiomes frontaux	troubles de la vision	C	RcP + et RcO -	Inconnu	régression à un délai inconnu	NA
Sys et al., 2015	Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate	Case report	H	42 ans	hypersexualité	100mg/j	non	23 ans	11 méningiomes dont 1 localisé dans le lobe temporal antérieur	troubles de la vision, exophtalmie	S	NA	arrêt	régression 11 mois après arrêt de l'AC	NA
Wengel et al., 2016	Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature	Série de cas (3 cas)	H vers F	46 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg 2x/j pendant 2 ans puis 10mg 1x/j pendant 3 ans	oestradiol 50µg 2x/j pendant 2 ans puis implant d'oestrogènes 20mg pendant 3 ans	5 ans	1 méningiome de la clinode antérieur	troubles de la vision	C	RcP + et RcO -	switch par 17 bêtaoestradiol	Absence de récurrence 2 ans après le switch	NA
				51 ans	traitement de réattribution sexuelle	50mg 2x/j	éthyniloestradiol 50µg 2x/j	25 ans	2 méningiomes de la tente droite	dépression, apathie, perte de la conscience, trouble délirant	C	RcP + et RcO +	switch par oestradiol 2mg/j	Absence de récurrence 5 ans après le switch	NA
				65 ans	traitement de réattribution sexuelle	10mg/j	oestrogènes 1,25mg/j	19 ans	1 méningiome du sphénoïde et 2 méningiomes non localisés	troubles de la vision	C	RcP - et RcO +	Arrêt	Absence de récurrence 3 ans après arrêt de l'AC	NA
Zairi et al., 2016	Close follow-up after discontinuation of cyproterone acetate: a possible option to defer surgery in patients with voluminous intracranial meningioma	Case report	F	64 ans	hirsutisme	ND	non	8 ans	méningiomatose dont 1 méningiome de la région pariétale parasagittale gauche et 1 méningiome de la convexité frontale gauche	céphalées, troubles de la marche	C	RcP + et RcO -	Arrêt	Stable à 2 mois, régression moyenne à 4 mois, régression spectaculaire à 6 mois	NA

Annexe 7 : Analyse des cas du laboratoire BAYER

L'analyse globale donne les résultats suivants :

- 46 cas ont été notifiés entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018 dont 13 ont été notifiés en 2018
- Âge :
 - inconnu pour 18 cas ;
 - 47,4 ans \pm 10.8 (médiane : 46.5, minimum = 24, maximum = 76)
- Sexe : Femme : 44 ; homme : 1 et NC : 1
- Antécédents :
 - Inconnus : 29 patient(e)s
 - Sœur jumelle porteuse d'un méningiome chez 1 patiente
 - SOPK chez 1 patiente
 - Grossesse chez 3 patientes
 - Endométriose chez 2 patientes
 - Thrombose iliaque sous DIANE 35 : 1 patiente
 - Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) chez 3 patientes
 - Dysthyroïdie chez 3 patientes
 - Syndrome de Sjögren (1 patiente), LEAD (1 patiente), SEP (1 patiente)
 - Diabète chez 1 patiente
- Indication d'Androcur :
 - Inconnue : 20 patientes
 - Acné : 3 patientes
 - Acné et hypertrichose : 1 patiente
 - Acné/hyperséborrhée et contraception : 2 patientes
 - Alopécie : 3 patientes
 - Hyperandrogénie/hirsutisme/ virilisme : 14 dont 2 avec contraception
 - SOPK : 1 patiente
 - HCS : 2 patientes
- Posologie :
 - Inconnue : 22 patientes
 - 50 mg/j : 15 patientes
 - 25 mg/j : 3 patientes
 - 12.5 mg/j : 1 patiente
 - 1 cp/j : 1 patiente
 - 0.5 cp/j : 2 patientes
 - 50mg/j 20 jours par mois : 1 patiente
 - 12.5 mg/j 7 jours par mois : 1 patiente
- Autre traitement hormonal :
 - Inconnu : 33 patientes
 - Contraception orale combinée (COC) : 1
 - Diane 35 (2), Diane 35 + Lutéran (1), Diane 35 + Lutéran+ COC (1) ○ Lutényl(1)
 - Lutéran+Estrogène (1)
 - Estrogène (6)
- Signes cliniques :
 - Inconnus : 28 patientes
 - Aucun signe clinique : 2 patientes
 - 1 à 7 signes cliniques ; les plus fréquents : céphalées (8 patientes), troubles visuels (3 patientes), exophtalmie (3 patientes), anosmie (3 patientes), troubles de mémoire (3 patientes), trouble de l'équilibre (2 patientes), syndrome frontal (1 patiente), paralysie faciale (1 patiente), épilepsie (1 patiente), acouphènes (1 patiente) douleurs orbitaires (1 patiente).

- Tumeur unique / multiple :
 - Inconnu : 27 patientes
 - Unique : 4
 - Multiple : 15
- Prise en charge :
 - Chirurgie :
 - Inconnu : 34 patientes
 - Pas de chirurgie : 4 patientes
 - Chirurgie : 9
 - Grade OMS :
 - Inconnu : 8 sur les 9 patientes opérées
 - Grade I : 1 patiente
 - Arrêt / poursuite :
 - Inconnu : 21 patientes
 - Arrêt : 24
 - Poursuite : 1, pendant une période non précisée
- Evolution :
 - Globale : Inconnue (42 patientes) ; favorable/régression/stabilité (4)
Si arrêt : évolution inconnue (21), favorable /régression/stabilité (3), Si poursuite : évolution inconnue.

L'analyse de ces cas n'apporte pas plus d'informations que les cas de la BNPV, ces cas étant souvent mal documentés.

Annexe 8 : Indications rapportées dans les cas BNPV

Prescriptions avec au moins une utilisation respectant l'AMM (total = 84)

Indications AMM	Nombre de cas
cancer de la prostate	8
hirsutisme	46
paraphilie	1
SOPK	19
SOPK, hirsutisme	9
SOPK, pilosité et testostérone excessive.	1
Total général	84

AMM + hors AMM dermatologie (n = 11) : essentiellement acné

AMM + hors AMM dermatologie	Nombre de cas
acné, hirsutisme	3
acné, hirsutisme, SOPK	1
acné, SOPK	2
hirsutisme, alopécie, acné	1
SOPK, acné, hirsutisme	1
SOPK, acné hyperpilosité, chute de cheveux	1
SOPK, hyperpilosité	2
Total général	11

AMM + hors AMM endocrinologie (n = 11): essentiellement contraception

AMM + hors AMM endocrinologie	Nombre de cas
contraception, hirsutisme avec testotérone élevée	1
hirsutisme + contraception	6
hirsutisme(Hirsutisme), mastodynies	1
hirsutisme, hyperprolactinémie	1
SOPK, bouffées de chaleur	1
SOPK, hyperandrogénie, hyperprolactinémie	1
Total général	11

AMM + hors AMM endocrinologie et hors AMM dermatologie (n = 2)

AMM et hors AMM dermato + endocrinologie	Nombre de cas
alopécie grade II, acné et hirsutisme, hyperandrogénie	1
hirsutisme + contraception + acné	1
Total général	2

Prescriptions hors AMM (total = 165) :

59 avec indication dermatologique seule : essentiellement acné et alopécie ou chute des cheveux.

Hors AMM dermatologie	Nombre de cas
acné	25
acné, chute de cheveux	3
acné, hyperpilosité	2
alopécie	8
alopécie androgénique	10
chute de cheveux	4
dermite séborrhéique	1
hyperpilosité	2
pilosité anormale	1
pilosité faciale augmentée	1
pilosité, chute de cheveux	1
prévention d'acné	1
Total général	59

81 avec indication endocrinologique seule : essentiellement contraception et hyperandrogénie

Hors AMM endocrinologie	Nombre de cas
bouffées de chaleur	1
Comportement sexuel compulsif	1
contraception	34
déficit en 21 hydroxylase	1
dysménorrhées	3
endométriose	11
fibromatose utérine	2
hyperandrogénie	15

hyperandrogénie surrénalienne	1
hyperandrogénie idiopathique	1
hypoplasie congénitale des surrénales	1
kyste du sein	1
Kyste ovarien	1
ménopause	1
migraine menstruelle	1
panhypopituitarisme	1
changement d'identité sexuelle	1
trouble des règles, contraception	1
trouble endocrinien (sans précision)	2
tumeur à prolactine	1
Total général	81

25 patientes associent au moins une indication hors AMM endocrinologie (essentiellement contraception) et une indication hors AMM dermatologie (essentiellement acné).

Hors AMM endocrinologie + dermatologie	Nombre de cas
dérèglement hormonal, acné légère,	1
acné et kyste ovarien	1
acné, dysménorrhée	2
alopécie androgénique et contraception	2
chute de cheveux androgénique avec testostérone élevée	1
chute des cheveux, ménopause	1
contraception, acné	12
contraception, acné, pilosité	1
contraception, acné puisTHS	1
Déséquilibre hormonal ; pilosité augmentée	1
hyperpilosité,avec hyperandrogénie	2
Total général	25

Annexe 9 : détail du siège des tumeurs selon le grade

Concernant les 39 patient(e)s ayant des tumeurs multiples (total 100 tumeurs)

- 23 patient(e)s ont 2 tumeurs : (total de tumeurs = 46 ; basal = 24 convexité = 15, median = 7)
 - 11 de siège identique : basal (B+B : 7) convexité (C+C : 3) median (M+M : 1)
 - 12 de sièges différents : basal+convexité (7), basal+median (3), convexité+median (2)
- 12 patient(e)s ont 3 tumeurs : (total de tumeurs = 36 ; basal = 23 convexité = 11, median = 2)
 - 3 de siège identique : basal : (B+B+B)
 - 9 de sièges différents : B+B+C (5), B+C+C (3) et B+M+M (1)
- 2 patient(e)s ont 4 tumeurs : (total de tumeurs = 8; basal = 5 convexité = 3, median = 0)
 - 1 de siège identique : basal : B+B+B+B
 - 1 de sièges différents : B+C+C+C
- 2 patient(e)s ont 5 tumeurs : (total de tumeurs = 10 ; basal = 5 convexité = 4, median = 1)
 - 1 de siège identique : basal : B+B+B+B+B
 - 1 de sièges différents : C+C+C+C+M

Répartition des sièges par patient et en fonction du grade OMS chez les patient(e)s opérés :

Grade OMS Siège *	Grade I (40 patient(e)s)	Grade II (20 patient(e)s)	Grade III (1 patient)	2 Grade I ; 1 Grade II (1 patient)	Grade inconnu (89 patient(e)s)	Total (151 patient(e)s)
B	19	4			19	42
C	4	2			1	7
M	1	1			1	3
B, B	1				3	4
B, C	1				3	4
B, M					1	1
C, C		1			1	2
C, M		1				1
B, B, B	1					1
B, B, C					2	2
C, C, B				1	1	2
B, M, M					1	1
B, B, B, B,					1	1
B, B, B, B, B					1	1
Siège connu**	27	9	0	1	35	72
Siège ** inconnu (nombre de patient(e)s)	13	11	1	0	54	79

* B = basal, C = convexité, M = médian,

** siège connu : renseigné dans le commentaire et classé en B/C/M ; siège inconnu : siège non renseigné dans le commentaire et /ou non classé en B/C/M

Annexe 10 : Evolution des cas BNPV selon le statut chirurgical et la modification du traitement

	Chirurgie oui	Chirurgie non	Chirurgie non précisée	Total
Arrêt : N Evolution si arrêt	(n = 91) Régression : 3 Stabilité : 6 Pas de récurrence : 29 Récurrence : 1 Résidu : 2 Inconnu : 50	(n = 54) Régression : 21 Stabilité : 7 Augmentation : 2 Inconnu : 24	(n = 22) Régression : 2 Stabilité : 1 Inconnu : 19	(N = 167) Régression : 26 Stabilité : 15 Pas de récurrence : 29 Récurrence : 1 Résidu : 2 Augmentation : 2 Inconnu : 93
Arrêt avant diagnostic : N Evolution si arrêt avant diagnostic	(n = 22) Régression : 1 Stabilité : 1 Pas de récurrence : 5 Inconnu : 15	(n = 21) Régression : 2 Stabilité : 9 Inconnu : 10	(n = 5) Inconnu : 5	(N = 48) Régression : 3 Stabilité : 10 Pas de récurrence : 5 Inconnu : 30
Diminution : N Evolution si diminution	(n = 0)	(n = 5) Régression : 3 Stabilité : 1 Augmentation : 1 Inconnu : 0	(n = 0)	(N = 5) Régression : 3 Stabilité : 1 Augmentation : 1 Inconnu : 0
Poursuite de 2 à < 12 mois : N Evolution si poursuite de 2 à < 12 mois	(n = 11) Régression : 2 Stabilité : 1 Pas de récurrence : 2 Inconnu : 6	(n = 11) Régression : 9 Stabilité : 2 Inconnu : 0	(n = 3) Régression : 1 Inconnu : 2	(N = 25) Régression : 12 Stabilité : 3 Pas de récurrence : 2 Inconnu : 8
Poursuite de ≥ 12 mois : N Evolution si poursuite de ≥ 12 mois	(n = 15) Régression : 2 Stabilité : 3 Pas de récurrence : 3 Récurrence : 4 Augmentation : 1 Inconnu : 2	(n = 11) Régression : 5 Stabilité : 3 Augmentation : 2 Inconnu : 1	(n = 2) Augmentation : 1 Inconnu : 1	(N = 28) Régression : 7 Stabilité : 6 Pas de récurrence : 3 Récurrence : 4 Augmentation : 4 Inconnu : 4
Temps de poursuite inconnu : N Evolution si temps de poursuite inconnu	(n = 2) Inconnu : 2	(n = 1) Inconnu : 1	(n = 2) Inconnu : 2	(N = 5) Inconnu : 5
Notion d'arrêt et/ou poursuite inconnu : N Evolution si arrêt et/ou poursuite inconnu	(n = 10) Pas de récurrence : 3 Récurrence : 1 Inconnu : 6	(n = 2) Stabilité : 1 Inconnu : 1	(n = 8) Inconnu : 8	(N = 20) Stabilité : 1 Pas de récurrence : 3 Récurrence : 1 Inconnu : 15
Total général (N)	(N = 151)	(N = 105)	(N = 42)	(N = 298)
Evolution : total des patient(e)s	Régression : 8 Stabilité : 12 Pas de récurrence : 42 Récurrence : 6 Résidu : 2 Augmentation : 1 Inconnu : 80	Régression : 40 Stabilité : 23 Augmentation : 5 Inconnu : 37	Régression : 3 Stabilité : 1 Augmentation : 1 Inconnu : 37	Régression : 51 Stabilité : 35 Pas de récurrence : 42 Récurrence : 6 Résidu : 2 Augmentation : 7 Inconnu : 155

Annexe 11 : Descriptif des cas de méningiomes sous Diane35 seule

Femme âgée de 43 ans, ayant pris Diane35 pour contraception pendant 7 ans (dose cumulée d'AC = 3528 mg) puis éthinyloestradiol, gestodène pendant 1 an. 17 ans après arrêt de Diane35, un méningiome asymptomatique a été découvert lors d'une IRM effectuée pour une rupture d'anévrisme cérébral chez la sœur. La taille était stable d'après les IRM de surveillance tous les 6 mois. Evolution « non rétabli », sans précision sur le recul.

Femme âgée de 25 ans, ayant pris Diane35 pendant 12 ans (jusqu'en 2011, dose cumulée d'AC = 8766 mg), initialement pour de l'acné puis comme contraception. Une IRM effectuée pour troubles visuels et auditifs révèle : une méningiomatose à raison de 5 à 8 tumeurs. La patiente a subi 2 interventions à un an d'intervalle. Sièges des tumeurs : jugum, étendue sur toute la base du crâne avec base d'implantation au niveau du clivus et du trou occipital, englobant le bulbe et la moelle cervicale + pétro-clival droit + pétro-clival gauche + un autre au niveau du jugum et des clinoides antérieures. La patiente a été opérée à 3 reprises, en 2011 une exérèse par voie endonasale laissant un lambeau naso-septal qui restera stable, en 2012 une décompression de la fosse cérébrale postérieure et en 2018 une décompression du nerf optique. Le résultat d'examen anatomopathologique : grade I de la classification OMS. L'évolution est : « non rétabli ».

Femme âgée de 37 ans, ayant pris Diane35 pendant 17 ans (jusqu'en 2003 ; dose cumulée d'AC = 8568 mg) pour contraception et acné. Une IRM effectuée devant céphalées, troubles visuels, et palpation d'une bosse de la tempe par la patiente, révèle un méningiome de région fronto-sylvienne et temporale droite avec ostéoméningiome sphéno-temporal et de la cavité orbitaire droite. La patiente a subi une exérèse en 2004. Elle poursuit son traitement par Diane35 pendant encore 5 ans (jusqu'en 2010). 1 an après arrêt de Diane35 (2011), l'IRM ne montre pas de récurrence mais des anomalies de la substance blanche. 2 ans après l'arrêt de Diane35, l'IRM ne montre pas de récurrence. 4 ans après arrêt de Diane35 (2014), l'IRM révèle une récurrence méningiomateuse, et anomalies de la substance blanche. Le diagnostic de SEP est établi. L'évolution est « non rétabli ».

Femme âgée de 45 ans ayant pris le progestatif Mirena (lévonorgestrel) pour contraception pendant 15 ans (jusqu'en 2013), puis Mirena + Diane35 pour contraception et pilosité faciale augmentée, pendant 5 ans (de 2013 à 2018 ; dose cumulée d'AC = 2520 mg). En 2018, Mirena seul est arrêté ; une IRM effectuée pour crise d'épilepsie, a révélé : un méningiome frontal gauche. Une exérèse chirurgicale a été pratiquée. L'évolution est « non rétabli ».

Femme âgée de 41 ans, ayant eu une contraception orale pendant 16 ans et 2 grossesses. Cette patiente a pris une contraception par : Diane35 pendant 2 ans (1999 à avril 2001 : dose cumulée d'AC = 504 mg), puis COC (Trinordiol puis Daily) pendant 4 ans (2004 à 2005 puis 2008 à 2011) en discontinu en raison de deux grossesses pendant cette période, puis Cérazette (désogestrel 75 µg) pendant 1 an. En été 2013 : diagnostic d'hyperprolactinémie. La patiente prend Dostinex (cabergoline) tout en poursuivant sa contraception orale par Trinordiol 1 an puis Optimizette (désogestrel 75 µg) 1 an (2014 à 2015). L'IRM faite pour surveillance de son hyperprolactinémie a mis en évidence un méningiome pariéto-occipital (siège : médian de petite taille avec envahissement du sinus sagittal supérieur). La patiente n'a pas été opérée, une surveillance simple a été préconisée. L'évolution est « non rétabli ».

Tableau récapitulatif des cas sous Diane 35

N° de dossier	Age de la patiente	Indication de Diane 35	Médicaments en plus de Diane 35	Dose cumulée d'AC (mg) / nombre d'années d'exposition	Tumeur : siège / <u>histologie : grade OMS</u>
	43	contraception	éthinyloestradiol, gestodène	3528 mg en 7 ans	Siège non précisé/ découverte fortuite / pas de chirurgie
	25	Acné, contraception	Non mentionné	8766 mg en 12 ans	Méningiomatose 5 à 8 tumeurs : base du crâne : jugum, trou occipital, pétro-clival, clinoides antérieures / Grade I,
	37	Acné, contraception	Non mentionné	8568 mg en 17 ans	fronto- sylvien et temporal droite+ ostéoméningiome sphéno-temporal et cavité orbitaire droite / chirurgie/ pas de résultat histologique / diagnostic de SEP
	45	pilosité faciale augmentée, contraception	Mirena (lévonorgestrel)	2520 mg en 5 ans	frontal gauche/ chirurgie/ pas de résultat histologique
	41	contraception	Trinordiol, Daily (éthinyloestradiol, lévonorgestrel), Cérazette (désogestrel 75 µg), puis Optimizette (désogestrel 75 µg)	504 mg en 2 ans	pariéto-occipital / pas de chirurgie

Annexe 12 : Descriptif des cas de méningiomes sous Climène

(Cas notifié le 09/11/2018) : femme de 79 ans traitée, pour une indication non précisée, par Climène pendant une période non précisée. En mars 2011 : chutes à répétition, anxiété majeure, maintien à domicile difficile. Diagnostic de méningiome frontal calcifié en regard du cortex frontal supéro-externe gauche de 32 mm. La patiente n'a pas été opérée.

(Cas notifié le 28/05/2004 déjà analysé lors du point de 2014). Femme âgée de 58 ans ; ayant pour antécédent : une insuffisance surrénalienne ; ayant pris pour hirsutisme : Androcur+ Oestrodose pendant 13 ans puis Climène pendant 2 mois (jusqu'en mai 2003). 1 an après arrêt (mai 2004) : diagnostic de sphéno-temporal de petite taille. La patiente n'a pas été opérée. 5 ans après arrêt de ce traitement hormonal : méningiome stable.

(Cas notifié le 06/11/2018 par un patient) : femme âgée de 62 ans, ayant pour antécédent un cancer de la thyroïde traité par chirurgie et radiothérapie. Traitée pour SOPK, hirsutisme et endométriose, par Androcur 15 ans, puis Climène 1 an (jusqu'en 2008). Les signes cliniques à type troubles du langage, de mémoire et d'écriture ont commencé à la fin de prise d'Androcur et se sont aggravés l'année de la prise de Climène avec, en plus une difficulté à la marche liée à l'atteinte d'un membre inférieur. Une IRM faite en 2018 a révélé : un méningiome fronto-pariétal gauche de 47x30mm. La patiente a été opérée. Résultat d'anatomopathologie : méningiome chordoïde de grade II. Pas de radiothérapie complémentaire.

(Cas notifié le 02/10/2003 déjà analysé lors du point de 2014). Femme âgée de 37 ans, traitée par Androcur et Climène pendant une durée non précisée. Diagnostic de méningiome infiltrant l'orbite. La patiente n'a pas été opérée. Une régression de 50% a été constatée au bout de 16 mois d'arrêt de traitement.

(Cas notifié le 27/10/2008 déjà analysé lors du point de 2014). Femme âgée de 68 ans, ayant pris pour traitement hormonal substitutif : Androcur pendant 9 ans, avec oestrogènes pendant 7 ans, Diane 35 pendant 2 ans et Climène pendant 4 mois. IRM : méningiome du tubercule sellaire de 30 mm. La patiente a été opérée, avec exérèse complète. Le grade OMS n'est pas précisé ; RP+ ; index **mitotique = 10 à 20%**.

Annexe 13 : Descriptif des cas de méningiomes chez les hommes

Homme âgé de 66 ans traité pendant 2 ans (jusqu'en 2014) par Androcur et Firmagon (degarelix), pour adénocarcinome de la prostate, sans précision sur la posologie. En 2014, une IRM effectuée pour amputation du champ visuel à 75%, a révélé un méningiome suprasellaire refoulant le nerf optique. Le patient a subi une intervention chirurgicale, compliquée d'une pneumocéphalie. L'évolution a été « rétabli avec séquelles », sans précision sur le recul.

Homme âgé de 91 ans, traité par Androcur et Enantone (leuproréline) pendant 12 ans (jusqu'en 2012) pour adénocarcinome de la prostate, sans précision sur la posologie. En 2012, une IRM a révélé de multiples méningiomes. Le patient n'a pas été opéré. L'évolution, non connue est codée « non rétabli ».

Homme âgé de 79 ans, traité pour adénocarcinome de la prostate, par Androcur dont période de prise et posologie ne sont pas renseignées. En 2008, une IRM pratiquée pour troubles du comportement a révélé un méningiome fronto-basal de 37 x 35 mm. Le patient a subi une exérèse chirurgicale, mais le traitement par Androcur a été poursuivi. L'évolution est inconnue.

Homme âgé de 83 ans, traité pour adénocarcinome de la prostate par Androcur pendant 5 ans (jusqu'en 2005, dose cumulée d'AC = 280 500 mg). Un scanner pratiqué pour monoparésie brachiale et paralysie faciale droite transitoire, a révélé un méningiome frontal droit sans autre précision. L'évolution est inconnue.

Homme âgé de 93 ans ayant pris Androcur et Zoladex (goséréline) pour adénocarcinome de la prostate pendant un nombre d'années et une posologie non précisés. En 2005, un scanner cérébral effectué pour une aphasia a révélé deux méningiomes : occipital droit de 19 mm et parafalcique antérieur gauche (sièges : convexité et médian). Ce patient est décédé mais son décès n'a pas été rapporté aux méningiomes. Evolution : « non rétabli ».

Homme âgé de 68 ans ayant pris, pour adénocarcinome de la prostate : Firmagon (degarelix) puis Eligard (leuproréline) associé à Androcur pendant 3 mois en 2014 (dose cumulée d'AC = 9 200 mg) à raison de 100 mg/j puis Taxotère. 2 ans après arrêt d'Androcur, un scanner effectué pour crises convulsives, a révélé une méningiomatose avec 4 tumeurs : fronto-pariétal droit (51mm), pariéto-occipital droit (39 mm), pariétal gauche (29 mm), partie postéro-supérieure de l'orbite droite. Le patient n'a pas été opéré en raison du mauvais pronostic de son cancer de la prostate. Evolution « non rétabli ». Temps de traitement et posologie de Firmagon et Eligard ne sont pas précisés.

Homme âgé de 80 ans, traité par Androcur pour adénocarcinome de la prostate à la posologie de 300 mg/j pendant un nombre d'années non précisé. En septembre 2018, une IRM effectuée a révélé un méningiome basi-frontal médian de 14 mm. Il n'est pas mentionné d'intervention chirurgicale pour ce patient. L'évolution est « non rétabli ».

Homme âgé de 85 ans, traité par Androcur pour adénocarcinome de la prostate 100 mg/j pendant 9 ans (jusqu'en 2015 ; dose cumulée d'AC = 322 600 mg). En 2015, un scanner cérébral pratiqué pour un trouble de la marche, a révélé un volumineux méningiome frontal gauche avec engagement sous-falcorien. Il n'est pas fait mention d'intervention chirurgicale. L'évolution est « non rétabli ».

Patient transgenre âgée de 64 ans, ayant pris Androcur pour abaisser son taux de testostérone 50 mg/j pendant 24 ans (jusqu'en 2014 ; dose cumulée d'AC = 424 500 mg), associé à Estreva 0,1 % gel (estradiol hémihydraté). Une IRM effectuée pour des céphalées a révélé 2 méningiomes : 1 frontal antérieur droit de 7 mm et 1 frontal antérieur gauche de 19x8x13.5 mm. Une simple surveillance a été effectuée, avec diminution de posologie d'Androcur à 1 cp 1 jour sur 2 pendant deux ans et poursuite d'ESTREVA 0,1 % gel. L'évolution est « non rétabli ».

Homme âgé de 63 ans, ayant pris Androcur pendant 3 ans (de 2011 à 2014) : 2 ans à 50 mg/j puis 1 an à 300 mg/j (dose cumulée d'AC = 200 950 mg) pour conduite pédophile. Début 2015, une IRM effectuée pour confusion avec perte d'autonomie et troubles visuels, a révélé un volumineux méningiome frontal. Le patient a subi une intervention chirurgicale avec complications hémorragiques, ayant pour séquelles un locked-in syndrome incomplet. Résultat de l'examen anatomopathologique : méningiome fibroblastique de grade I de l'OMS, récepteurs Progestérone positifs dans 100% des cellules, Ki67 : 3 à 5%. L'évolution est « non rétabli ».

Homme âgé de 79 ans, ayant pris Androcur pour adénocarcinome de la prostate, 100 mg/j pendant 7 ans (jusqu'en 2016 ; dose cumulée d'AC = 264 500 mg) associé à Zoladex (goséréline). En 2016, un scanner pratiqué pour troubles de l'humeur (agressivité/apathie) et tremblements de main droite, a révélé un méningiome olfactif. L'évolution a été favorable au simple arrêt d'Androcur avec réduction de 40 % en 1 an, et le patient a récupéré toutes ses fonctions cognitives. L'évolution a été codée « en cours de rétablissement ».

Tableau récapitulatif des cas de méningiomes chez les hommes :

N° de dossier	Age du patient	Indication	Médicaments	Exposition à l'AC	Tumeur : siège/chirurgie / <u>histologie : grade OMS</u>
	66	Adénocarcinome de prostate	Androcur Firmagon (degarelix)	Inconnue	Suprasellaire / chirurgie mais pas de résultat histologique
	91	Adénocarcinome de prostate	Androcur Enantone (leuproréline)	12 ans à une posologie non déterminée	Méningiomes multiples ; siège sans précision/ pas de chirurgie
	79	Adénocarcinome de prostate	Androcur	Inconnue	fronto-basal / chirurgie mais pas de résultat histologique
	83	Adénocarcinome de prostate	Androcur	280 500 mg en 5 ans	Frontal droit / pas d'autre précision
	93	Adénocarcinome de prostate	Androcur , Zoladex (goséréline)	Inconnue	occipital droit et parafalcique antérieur gauche / pas de chirurgie mentionnée ; décès lié à son adénocarcinome
	68	Adénocarcinome de prostate	Androcur Firmagon (degarelix) Eligard (leuproréline)	9 200 mg en 3 mois	4 tumeurs : fronto-pariétal droit, pariéto-occipital droit, pariétal gauche, partie postéro-supérieure de l'orbite droite /pas de chirurgie

	80	Adénocarcinome de prostate	Androcur	300 mg/j plusieurs années	basi-frontal médian (14 mm)/ pas de chirurgie mentionnée
	85	Adénocarcinome de prostate	Androcur	322 600 mg en 9 ans	frontal gauche avec engagement sous-falcoriel/ pas de mention de chirurgie
	64	Transgenre	Androcur Estreva 0,1 % gel (estradiol hémihydraté)	424 500 mg en 24 ans	frontal antérieur droit (7 mm) et frontal antérieur gauche (19x8x13.5 mm)/pas de chirurgie
	63	Paraphilie	Androcur	200 950 mg en 3 ans	frontal volumineux/ chirurgie/ grade I ; RP+ ; Ki67=3 à 5 %
	79	Adénocarcinome de prostate	Androcur Zoladex (goséréline).	264 500 mg en 7 ans	Olfactif / simple arrêt d'Androcur ; réduction de 40 % de taille en 1 an

Annexe 14 : Descriptif des cas avec un diagnostic d'adénome à prolactine ou une hyperprolactinémie

Femme âgée de 43 ans, avec antécédent d'adénome à prolactine depuis 2008 traité par Dostinex (cabergoline) pendant 3 ans (dates non précisées). Pour hirsutisme, la patiente a pris :

Diane35 jusqu'en 2016 relayé par Androcur pendant 2 ans (2018). En mai 2018, lors d'une surveillance systématique de son adénome, l'IRM a retrouvé un méningiome infra-centimétrique de découverte fortuite de la convexité frontale gauche. L'arrêt d'Androcur avec simple surveillance a été préconisé. L'évolution est « non rétabli » sans recul.

Femme âgée de 53 ans traitée pendant 1 an par Androcur pour adénome à prolactine, puis pendant 12 ans par Lutényl et Estreva pour ménopause précoce. A la 13^{ème} année (en 2014) : survenue de céphalées ; à l'IRM, diagnostic d'un volumineux méningiome frontal antérieur droit inséré sur la lame criblée de l'ethmoïde. Androcur est arrêté. La patiente a subi une exérèse de type Simpson 2. Pas de résultat histologique. Evolution « rétabli avec séquelles » sans précision sur le recul.

Cas sous Diane 35 seule. Cf « cas sous Diane 35 »

Femme âgée de 47 ans, sans précision sur son adénome à prolactine. A pris, pour alopécie, Androcur avec un début non connu. La patiente a eu des troubles visuels pendant 1 an jusqu'à une cécité unilatérale en novembre 2014, date de l'IRM qui a révélé un méningiome du tubercule sellaire (siège : basal). Androcur est arrêté. La patiente a eu une exérèse chirurgicale ; Résultat histologique : grade I de l'OMS. L'évolution est « rétabli avec séquelles » avec 18 mois de recul.

Diagnostic d'hyperprolactinémie :

Femme âgée de 41 ans suivie pour hyperprolactinémie traitée par Dostinex (cabergoline). A pris, pour hirsutisme : Androcur pendant 6 ans (dose cumulée d'AC = 109550 mg). L'IRM faite pour des céphalées avec vomissements révèle : un méningiome du planum avec kyste arachnoïdien déjà présent 2 ans auparavant. Androcur est arrêté. La patiente subit une exérèse. Résultat histologique : méningiome méningothélial de grade I de l'OMS. Evolution « rétabli avec séquelles ».

Femme âgée de 53 ans au moment du diagnostic. A pris, pour hirsutisme, Androcur pendant 18 ans (dose cumulée d'AC = 82550 mg). Un traitement par Estreva gel a été instauré à une date inconnue. L'IRM faite pour bilan d'hyperprolactinémie a révélé un méningiome de la partie antérieure de la faux du cerveau frontal à base d'implantation supra-ethmoïdale para-sagittale gauche. Androcur est arrêté. La patiente n'est pas opérée. On observe une nette diminution du volume de 36% en 1 an.

Femme âgée de 39 ans, traitée pour hyperandrogénie et hyperprolactinémie par Androcur pendant 14 ans (dose cumulée d'AC = 255700 mg). Une IRM faite pour symptômes d'hypertension intra-crânienne a révélé un méningiome, de siège non précisé. Androcur est arrêté. La patiente est opérée. L'évolution est : « rétabli avec séquelles », sans précision sur le recul.

Femme âgée de 22 ans, ayant pris Androcur pour hirsutisme et hyperprolactinémie, pendant l'adolescence, ensuite, pour contraception, prise de Holgyème puis Diane 35 (acétate de cyprotérone 2 mg, éthinylestradiol 35µg), pendant 4 ans (2008 à 2012) puis toujours pour contraception : Androcur associé à Provames et Dostinex pendant 5 ans (2012 à 2017). En février

2017 : l'IRM confirme l'adénome à prolactine et révèle 2 méningiomes frontaux non vus aux IRM de surveillance précédentes. Androcur et Provames sont arrêtés. A l'IRM de 2018 : l'adénome n'était plus visible, les méningiomes sont restés stables. Dostinex a pu être arrêté.

Femme âgée de 48 ans, ayant eu un macroadénome à prolactine traité par Dostinex puis opéré, laissant un reliquat hypophysaire stable. 3 mois après cette intervention, cette patiente a pris Androcur pour fibrome utérin, arrêté au bout de 9 mois (octobre 2013) devant la constatation, à l'IRM d'un méningiome postérieur droit de 9x6mm. L'évolution non connue est codée « non rétabli ».

Tableau récapitulatif des neuf cas avec hyperprolactinémie :

N° de dossier	Age de la patiente	Indication	Médicaments	Dose cumulée d'AC au moment du diagnostic en mg ±années	Tumeur : siège / <u>histologie : grade OMS</u>
	43	Hirsutisme	Diane 35, Androcur	Inconnue	Convexité frontale gauche ; <u>pas de chirurgie</u>
	53	Ménopause	Androcur + estrogène + progestatif	1 an à posologie non précisée	Frontal antérieur droit ; <u>pas de résultat histologique</u>
	41	Contraception	Diane35 estrogène + progestatif	504 mg en 2 ans	Pariéto-occipital ; <u>pas de chirurgie</u>
	47	Alopécie	Androcur	Inconnue	Tubercule sellaire ; <u>grade I</u>
	41	Hirsutisme	Androcur	109 550 mg en 6 ans	Planum + kyste arachnoïdien ; <u>méningiome méningothélial de grade I</u>
	53	Hirsutisme	Androcur + oestrogène	82 550 mg en 18 ans	Faux du cerveau frontal ; <u>pas de chirurgie</u>
	39	Hyperandrogénisme	Androcur	255 700 mg / en 14 ans	Siège non précisé ; <u>pas de résultat histologique</u>
	22	Hirsutisme + hyperprolactinémie + contraception	Androcur + Diane 35 + Holgème + estrogène	Plus de 5 ans à posologies variables	2 méningiomes frontaux ; <u>pas de chirurgie</u>
	48	Fibrome utérin	Androcur	14 450 mg en 9 mois	Postérieur droit ; <u>pas de chirurgie</u>