



HAL
open science

Acétate de cyprotérone et méningiomes : point bibliographique, réglementaire et étude rétrospective de patients pris en charge à l'hôpital neurologique du CHRU de Nancy

Robin Lantz

► **To cite this version:**

Robin Lantz. Acétate de cyprotérone et méningiomes : point bibliographique, réglementaire et étude rétrospective de patients pris en charge à l'hôpital neurologique du CHRU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042736

HAL Id: hal-04042736

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042736v1>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juillet 2022, sur un sujet dédié à :

**Acétate de cyprotérone et méningiomes : point bibliographique,
réglementaire et étude rétrospective de patients pris en charge à
l'hôpital neurologique du CHRU de Nancy**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Robin Lantz

né le 03/04/1995

Membres du Jury

| | | |
|-------------|-------------------------|--|
| Président : | M. Jean-Louis MERLIN, | Pharmacien-biologiste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier |
| Juges : | Mme. Nadine PETITPAIN, | Pharmacien, Praticien Hospitalier |
| | M. Luc TAILLANDIER, | Neurologue, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier |
| | M. Jean-Louis KURZMANN, | Médecin généraliste |

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSALA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

| ENSEIGNANTS | Section CNU * | Discipline d'enseignement |
|---|----------------------|---|
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Alexandre HARLE | 82 | Biologie cellulaire oncologique |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique et Epidémiologie |
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES | | |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Igor CLAROT | 85 | Chimie analytique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique, Audioprothèse |
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Hématologie, Biologie cellulaire |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Frédéric JORAND | 87 | Eau, Santé, Environnement |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |
| MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Alexandre HARLE ^H | 82 | Biologie cellulaire oncologique |
| Julien PERRIN | 82 | Hématologie biologique |
| Loïc REPPEL | 82 | Biothérapie |
| Marie SOCHA | 81 | Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique |
| MAITRES DE CONFÉRENCES | | |
| Xavier BELLANGER ^H | 87 | Parasitologie, Mycologie médicale |
| Emmanuelle BENOIT ^H | 86 | Communication et Santé |
| Isabelle BERTRAND ^H | 87 | Microbiologie |
| Michel BOISBRUN ^H | 86 | Chimie thérapeutique |
| Cédric BOURA ^H | 86 | Physiologie |
| Sandrine CAPIZZI | 87 | Parasitologie |
| Antoine CAROF | 85 | Informatique |
| Frédérique CHANGEY | 87 | Microbiologie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Natacha DREUMONT ^H | 87 | Biochimie générale, Biochimie clinique |
| Florence DUMARCAÏ ^H | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS ^H | 86 | Pharmacologie |
| Reine EL OMAR | 86 | Physiologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Anthony GANDIN | 87 | Mycologie, Botanique |
| Caroline GAUCHER ^H | 86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD ^H | 86 | Pharmacie clinique |
| Jérémy Gouyon | 85 | Chimie analytique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Olivier JOUBERT ^H | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire |
| ENSEIGNANTS (suite) | Section CNU * | Discipline d'enseignement |

| | | |
|------------------------------------|-------|--|
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Julie LEONHARD ^H | 86/01 | Droit en Santé |
| Balbine MAILLOU | 85 | Biophysique, Acoustique, Audioprothèse |
| Christophe MERLIN ^H | 87 | Microbiologie environnementale |
| Maxime MOURER ^H | 86 | Chimie organique |
| Coumba NDIAYE | 86 | Epidémiologie et Santé publique |
| Arnaud PALLOTTA | 85 | Bioanalyse du médicament |
| Marianne PARENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Sophie PINEL ^H | 85 | Informatique en Santé (e-santé) |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Guillaume SAUTREY | 85 | Chimie analytique |
| Rosella SPINA | 86 | Pharmacognosie |
| Sabrina TOUCHET | 86 | Pharmacochimie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER ^H | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT ^H | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU ^H | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|------------------|----|--------------------|
| Julien GRAVOULET | 86 | Pharmacie clinique |
|------------------|----|--------------------|

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

| | | |
|----------------|----|---------------------------------|
| Pauline GILSON | 82 | Biologie cellulaire oncologique |
|----------------|----|---------------------------------|

PROFESSEUR AGREGE

| | | |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À Madame Nadine PETITPAIN, ma directrice de thèse,

Pour son accompagnement et son soutien infaillibles pendant toute la durée de cet exercice, ainsi que pour son implication personnelle cruciale dans le projet, que je ne saurais assez remercier.

À Monsieur Jean-Louis MERLIN, Monsieur TAILLANDIER, et Monsieur Jean-Louis KURZMANN,

Pour avoir accepté de juger cette thèse et de s'être rendus disponibles pour assister à sa soutenance.

À l'équipe du CRPV de Nancy,

Qui m'a accueilli avec bienveillance pour ma première expérience en pharmacovigilance, qui aura été déterminante pour la suite de mon parcours ainsi que pour cette thèse.

À mes amis,

Armeen, Jean-Baptiste, Margaux, Agathe, Thomas B, Théophile, Emmanuel, Thomas M, Youssef, Laura, Clément, Louis, Trystan, Hadrien, Charles, Pierre, Auriane, et tous les autres, si nos chemins s'éloignent, les souvenirs demeurent.

À Jean-Louis mon oncle, Patricia ma tante, mes cousins Arthur, Antonin, Martin et Chloé, et bien sûr Marie-Thérèse ma grand-mère et Gilbert mon grand-père,

Pour vos encouragements précieux.

Et particulièrement à Frédéric, Nathalie et Jules, mes parents et mon frère,

Dont le soutien immuable a permis la genèse de cet ouvrage, et bien plus encore.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Table des tableaux | 3 |
| Table des illustrations | 4 |
| Liste des abréviations | 5 |
| Introduction générale | 6 |
| I. Les méningiomes | 7 |
| 1. Caractéristiques anatomo-pathologiques..... | 7 |
| 2. Epidémiologie | 11 |
| 3. Facteurs de risque | 12 |
| 4. Prise en charge du méningiome..... | 14 |
| 4.1. Traitement conservateur | 14 |
| 4.2. La chirurgie | 14 |
| 4.3. La radiothérapie | 15 |
| 4.4. Les traitements systémiques..... | 17 |
| II. Le point sur l'acétate de cyprotérone | 18 |
| 1. Histoire | 18 |
| 2. Pharmacologie..... | 18 |
| 2.1. Pharmacodynamie | 20 |
| 2.1.1. Activité anti-androgénique | 20 |
| 2.1.2. Activité progestative | 21 |
| 2.1.3. Activité glucocorticoïde..... | 22 |
| 2.2. Pharmacocinétique | 22 |
| 3. Focus sur ANDROCUR®, médicament princeps de l'acétate de cyprotérone..... | 24 |
| 3.1. « La saga » des mesures réglementaires face au risque de méningiome..... | 25 |
| 3.2. Médias et grand public..... | 28 |
| 3.3. Implication de Bayer dans le scandale sanitaire : | 29 |
| 3.4. Pour résumer..... | 29 |

| | |
|---|----|
| III. Partie expérimentale | 30 |
| 1. Matériel et méthodes..... | 30 |
| 1.1. Informations sur le patient..... | 30 |
| 1.2. Informations sur le méningiome..... | 30 |
| 2. Résultats..... | 32 |
| 2.1. Caractéristiques des patientes..... | 32 |
| 2.2. Exposition au CPA et à d’autres traitements hormonaux..... | 32 |
| 2.3. Antécédents à risque et autres..... | 33 |
| 2.4. Antécédents familiaux..... | 34 |
| 2.5. Méningiomes..... | 34 |
| 2.5.1. Symptômes..... | 34 |
| 2.5.2. Diagnostic du/des méningiomes(s)..... | 35 |
| 2.5.3. Catégorisation du/des méningiomes..... | 36 |
| 2.6. Prise en charge..... | 38 |
| 2.7. Evolution des quatorze femmes non opérées..... | 38 |
| 2.7.1. Evolution clinique..... | 38 |
| 2.7.2. Sur le plan de l’imagerie :..... | 38 |
| IV. Discussion | 39 |
| 1. Caractéristiques des patient(e)s..... | 39 |
| 2. Caractéristiques des méningiomes..... | 41 |
| 3. Prise en charge et évolution..... | 43 |
| 4. Limites de notre étude..... | 44 |
| Conclusion | 45 |
| Références bibliographiques | 46 |
| Annexes | 55 |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Qualité de la résection selon SIMPSON..... | 14 |
| Tableau II : répartition de l'exposition au CPA + LUTENYL® | 32 |
| Tableau III : nombre de patientes par catégorie de traitement | 32 |
| Tableau IV : répartition des indications | 33 |
| Tableau V : Catégorisation des antécédents..... | 34 |
| Tableau VI : nombre de symptômes par catégorie..... | 35 |
| Tableau VII : méthode de diagnostic des méningiomes | 35 |
| Tableau VIII : répartition de la localisation des méningiomes..... | 36 |
| Tableau IX : localisation et taille des méningiomes | 36 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Imagerie de méningiome (IRM) (1)..... | 7 |
| Figure 2 : Coupes de méningiome avec coloration hématoxyline/éosine (4)..... | 9 |
| Figure 3 : Caractéristiques histologiques des méningiomes de grade I à III (5) | 10 |
| Figure 4 : incidence pour 100 000 individus selon l'âge et le sexe aux USA entre 2002 et 2006 (6) | 11 |
| Figure 5 : CyberKnife du CHU de Poitiers..... | 16 |
| Figure 6 : Schéma thérapeutique des méningiomes d'après l'association européenne de neuro-oncologie (23)..... | 17 |
| Figure 7 : Acétate de Cyprotérone..... | 17 |
| Figure 8 : 17 α -hydroxyprogestérone | 18 |
| Figure 9 : acétate de chlormadinone | 19 |
| Figure 10 : caproate d'hydroxyprogestérone | 19 |
| Figure 11 : l'acétate de médroxyprogestérone..... | 19 |
| Figure 12 : l'acétate de mégestrol | 19 |
| Figure 13 : anti-androgènes non stéroïdiens | 20 |
| Figure 14 : Niveaux de testostérone et de LH après administration de CPA chez l'homme (54) | 22 |
| Figure 15 : Concentration de CPA après administration orale chez l'homme (61) | 23 |
| Figure 16 : Concentration de CPA après administration orale quotidienne chez la femme ... | 23 |
| Figure 17 : RCP modifié pour la prise en compte du risque de méningiomes | 25 |
| Figure 18 : Notice modifiée pour la prise en compte du risque de méningiomes | 25 |
| Figure 19 : Processus de traitement des données et de l'anonymat | 31 |
| Figure 20 : incidence par âge de méningiome chez les femmes ayant procréé et chez les femmes restées nullipares(89)..... | 40 |
| Figure 21 : Distribution des 470 symptômes rapportés dans les 235 déclarations de méningiomes de l'enquête de pharmacovigilance (65)..... | 42 |

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
USA : United States of America
SNP : Single Nucleotide Peptide
OS : Observed Survival
HLA : Human Leukocyte Antigen
RT : Radiothérapie
VEGF : Facteur de Croissance Vasculaire Endothélial
CPA : Acétate de Cyprotérone/Cyproterone Acetate
AR : Récepteur des Androgènes
DHT : Dihydrotestostérone
LH : Hormone Lutéinisante
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
SHBG : Testosterone-Estradiol Binding Globulin
GR : Récepteur aux Glucocorticoïdes
ACTH : Hormone Adrénocorticotrope
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
EMA : Agence Européenne du Médicament
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
AMAVEA : Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
TDM : Tomodensitométrie
SOP : Syndrome des Ovaires Polykystiques
HT : Hypertension (artérielle)
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

Introduction générale

Les méningiomes sont les tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central (SNC) les plus fréquentes. Ils se développent aux dépens des méninges, notamment des cellules arachnoïdiennes. Environ 80% des méningiomes sont bénins, mais ils restent fréquemment associés à des déficits neurologiques focaux, des crises d'épilepsie et une qualité de vie amoindrie. Les méningiomes sont classés en trois grades selon l'OMS, le grade I étant réservé aux méningiomes bénins tandis que les grades II et III correspondent à des méningiomes rares et agressifs, potentiellement métastatiques.

Les principaux facteurs de risque des méningiomes sont les radiations ionisantes et les hormones. Chez la femme, les hormones endogènes sont modulées par la ménopause et la parité, mais ce sont les hormones exogènes qui nous intéresseront ici, avec les médicaments hormonaux, dont l'acétate de cyprotérone. Depuis une dizaine d'années, les données de pharmacovigilance se multiplient sur cette molécule et son princeps ANDROCUR®, menant à des actions des autorités de santé.

Notre travail s'articulera en trois parties.

- La première sera une partie bibliographique présentant d'une part les caractéristiques générales des méningiomes et d'autre part, la relation entre acétate de cyprotérone et méningiomes avec un focus sur les mesures réglementaires.
- La deuxième partie présentera un travail d'analyse d'une série de méningiomes diagnostiqués au CHRU de Nancy chez des patientes traitées par acétate de cyprotérone, à partir des dossiers médicaux hospitaliers de ces dernières.
- La troisième partie sera une discussion, où nous comparerons nos données avec celles de la littérature et des enquêtes de pharmacovigilance.

I. Les méningiomes

1. Caractéristiques anatomo-pathologiques

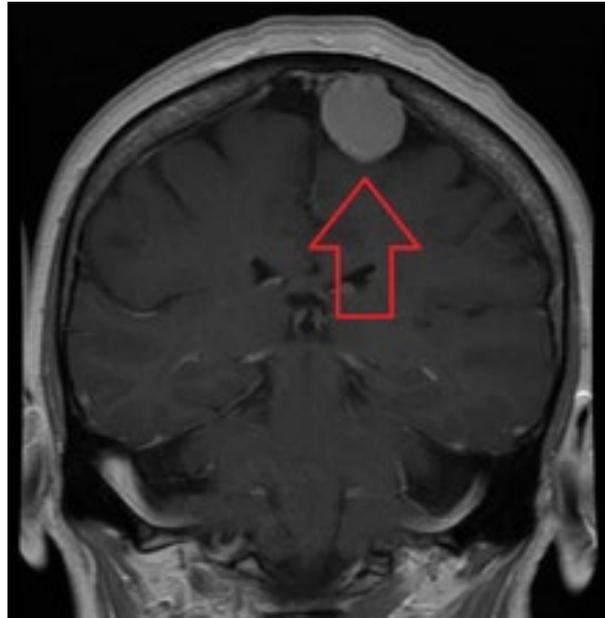


Figure 1 : Imagerie de méningiome (IRM) (1)

Les méningiomes dérivent des cellules méningothéliales arachnoïdiennes. Ils peuvent se développer sur la surface externe du cerveau (convexité) ou au sein du système ventriculaire (2).

Habituellement, il s'agit d'une tumeur unique, mais parfois on observe des tumeurs multiples, voire de véritables méningiomatoses avec de nombreuses tumeurs de taille variable et, dans ce cas, possiblement familiales.

Leur taille dépend de la précocité de leur diagnostic clinique. Elle varie de quelques millimètres de diamètre pour certains méningiomes développés au contact d'un nerf crânien et rapidement diagnostiqués, à plusieurs centimètres de diamètre (parfois jusqu'à 10 cm) pour certains méningiomes frontaux qui restent longtemps asymptomatiques. Leur vitesse de croissance est généralement lente et progressive, mais ce processus peut s'accélérer, notamment au cours de la grossesse.

La physiopathologie des méningiomes permet de les catégoriser en 3 grades selon l'OMS (3) regroupant 15 sous-types histologiques qui témoignent d'une grande hétérogénéité clinique et génétique.

Les méningiomes de grade I sont considérés comme bénins et comprennent neuf sous-types dont les caractéristiques anatomopathologiques sont les suivantes :

- Méningothélial : noyaux ronds ou ovales, comportant des inclusions, chromatine fine, membranes cellulaires non délimitées.
- Fibroblastique : faisceaux de cellules allongées ressemblant aux fibroblastes. Le stroma est souvent riche en collagène et en réticuline.
- Transitionnel : association des caractères des méningiomes méningothéliaux et fibroblastiques. On note en plus la présence de nombreux enroulements cellulaires (*whorls*) centrés sur des calcifications concentriques, les calcosphérites.
- Psammomateux : présence de forte quantité de corps psammomateux (calcosphérites). Le stroma peut contenir une substance amyloïde.
- Angiomateux : multiples vaisseaux à paroi hyalinisée.
- Microkystique : surface luisante macroscopiquement, avec de possibles formations kystiques. Le cytoplasme est éosinophile et vacuolisé.
- Sécrétant : forme rare de méningiomes de type méningothélial ou transitionnel dans lequel on trouve une différenciation pseudo épithéliale avec des cellules en « bague à châton » contenant du matériel sécrétoire éosinophile.
- Méningiome riche en lymphoplasmocytes : caractérisé par la présence de lymphocytes et de cellules, il est souvent associé à d'autres pathologies comme une gammopathie monoclonale et une anémie.
- Métaplasique : les différents variants (méningothéliaux, fibroblastiques) peuvent être associés à une transformation métaplasique (os, cartilage, lobules adipeux).

Les méningiomes de grade II sont plus agressifs que ceux de grade I et ont une plus grande probabilité de récidiver. Les trois sous-types correspondant à ce grade sont :

- Chordoïde : formés de travées de cellules épithélioïdes, éosinophiles et vacuolisées au sein d'une trame myxoïde. Ils présentent une architecture lobulée, où les lobules sont séparés par de fins septa fibreux.
- A cellules claires : empilements de cellules polygonales, au cytoplasme optiquement vide résultant d'une accumulation de glycogène. Les cellules s'agencent en nappes sans formation architecturale spécifique. Des plages de remaniements hyalins semblent apparaître au sein des lésions les plus anciennes.
- Atypique : dérive des tumeurs bénignes décrites ci-dessus. Le diagnostic repose sur la base d'une augmentation de l'activité mitotique (4 mitoses pour 10 champs (x400)) ou si 3 des 5 critères suivants sont présents : cellularité élevée, rapport nucléocytoplasmique élevé, nucléoles proéminents, perte de l'organisation de l'architecture tissulaire, nécrose.

Les méningiomes de grade III ont un taux de récurrence particulièrement élevé et une évolution agressive soit avec une croissance locale maligne, soit avec une dissémination métastatique. Ils comprennent les trois sous-types suivants :

- Rhabdoïde : volumineux noyau excentré avec un nucléole proéminent, cytoplasme éosinophile abondant.

- Papillaire : prolifération monomorphe de cellules d'aspect méningothélial pourvues d'un noyau plus rond et uniforme, dont la disposition périvasculaire, pseudo-papillaire ou en rosettes, est caractéristique.
- Anaplasique : anaplasie cellulaire ayant une activité mitotique supérieure au sous-type atypique. Les critères d'inclusion de l'OMS sont : plus de 20 mitoses pour 10 champs (x400), présence de caractéristiques histologiques malignes avec des caractères pseudo sarcomateux, pseudo carcinomateux, ou pseudo-mélaniques.

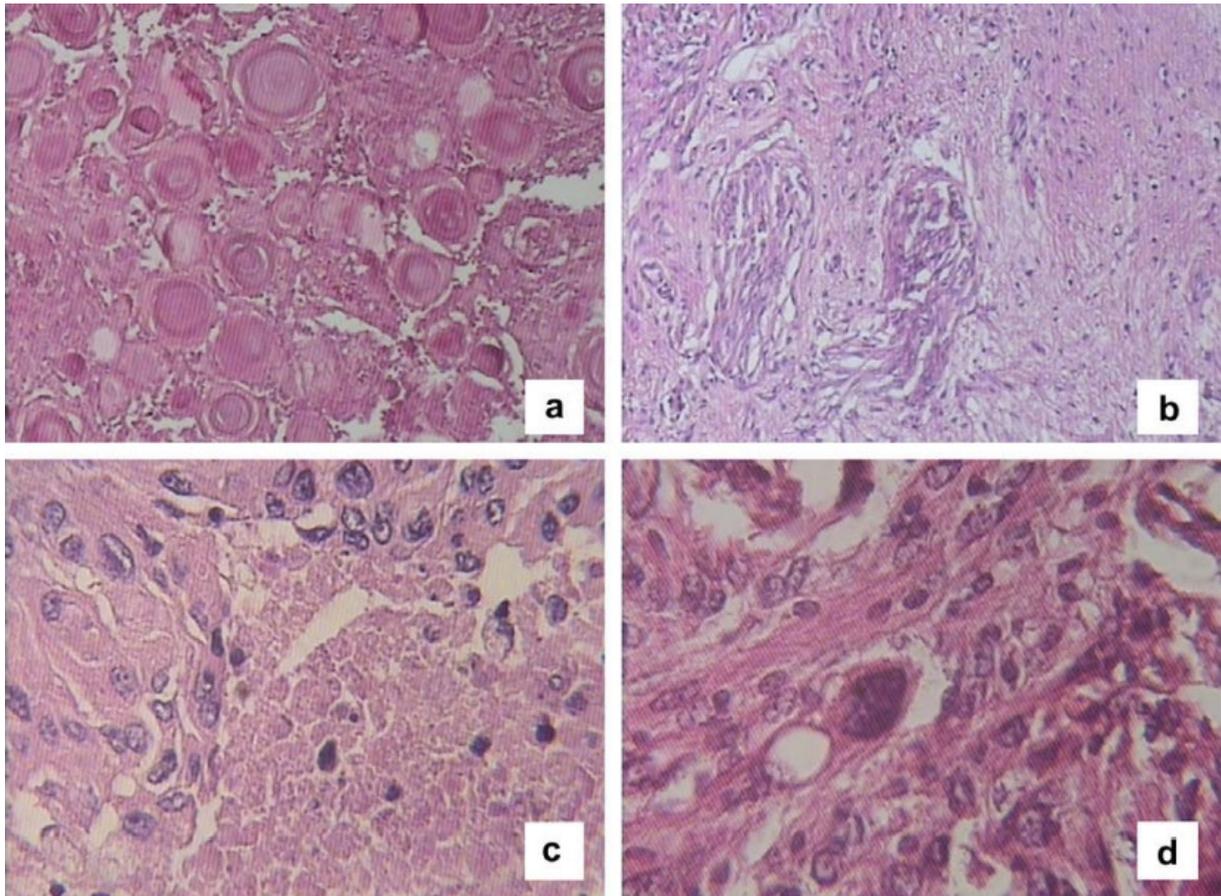


Figure 2 : Coupes de méningiome avec coloration hématoxyline/éosine (4)

La figure 2 de Moradi *et al.* (4) illustre les caractéristiques histologiques de méningiomes atypiques (grade III) avec :

- Des corps psammomateux ;
- Une invasion cérébrale avec gliose ;
- Une nécrose multifocale ;
- Un noyau caractéristique de ce type de méningiomes.

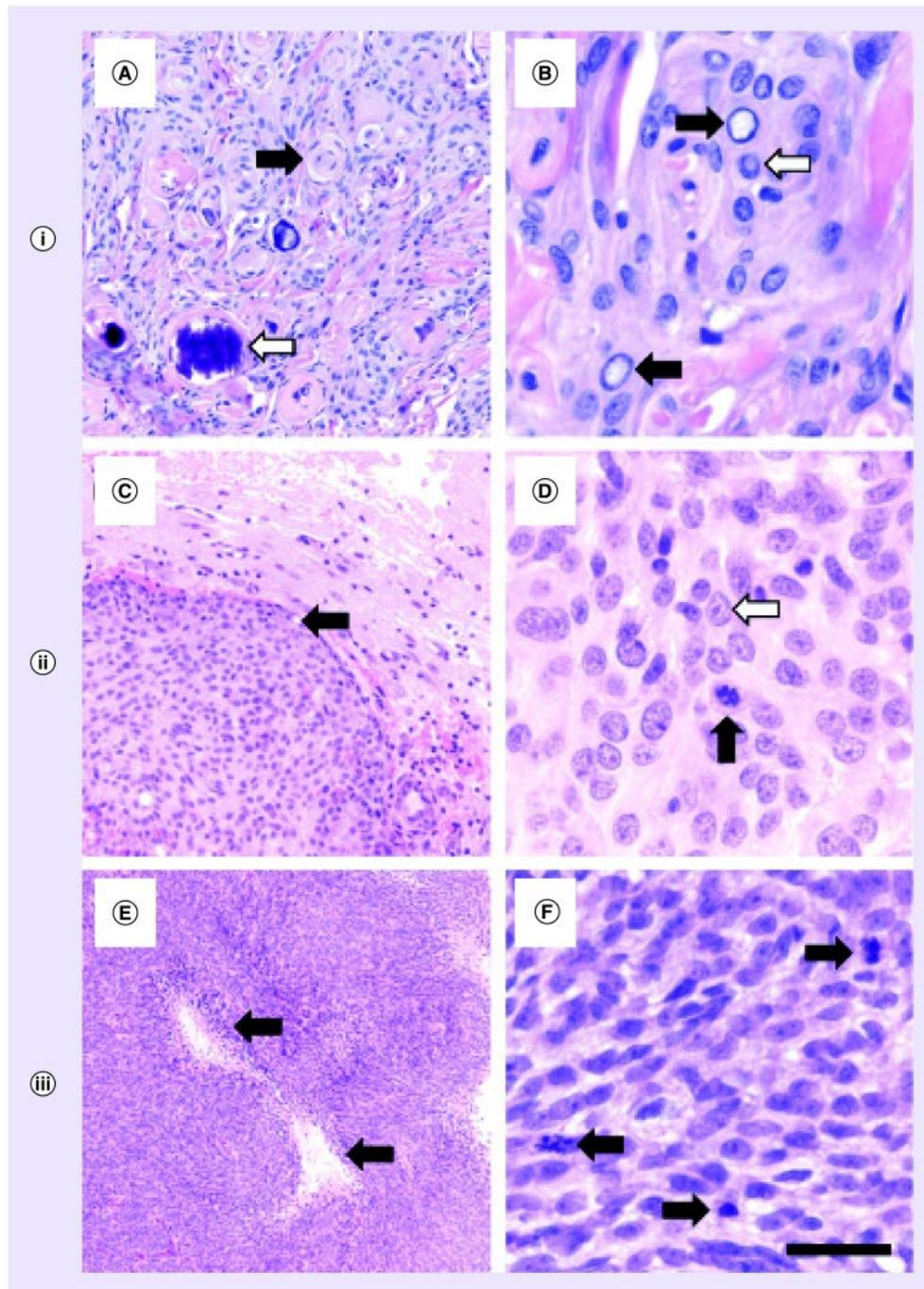


Figure 3 : Caractéristiques histologiques des méningiomes de grade I à III (5)

La figure 3 illustre les caractéristiques selon le grade du méningiome :

A : les tumeurs de grade I peuvent contenir de nombreux cercles de cellules méningothéliales (flèche noire), avec des stades variables de maturation en corps psammomateux minéralisés (flèche blanche).

B : éclaircissement des noyaux (flèche noire) et pseudo-inclusions cytoplasmiques intranucléaires (flèche blanche).

C : invasion du cerveau sous-jacent.

D : mitoses caractéristiques des méningiomes de grade II (flèche noire) et nucléoles proéminents (flèche blanche).

E : cellularité accrue et foyers micronécrotiques (flèches noires) caractéristiques des méningiomes de grade III.

F : zones de densité de mitoses accrues (flèches noires) associées à un méningiome de grade III.

2. Epidémiologie

Un méningiome étant une pathologie parfois silencieuse et donc sous diagnostiquée, la plupart des données chiffrées issues des études épidémiologiques sont considérées comme sous-estimées.

Aux Etats Unis d'Amérique, la prévalence est estimée à 97,5 pour 100 000 personnes, avec un total de 170 000 individus diagnostiqués (6). Les méningiomes atypiques et malins sont minoritaires (5%), avec une prédominance masculine.

Dans le monde, la prévalence (incluant les nouveaux patients) est estimée entre 50,4 et 70,7 pour 100 000 personnes. L'incidence est estimée d'après les données disponibles entre 1,28 et 7,80 nouveaux cas pour 100 000 individus(6).

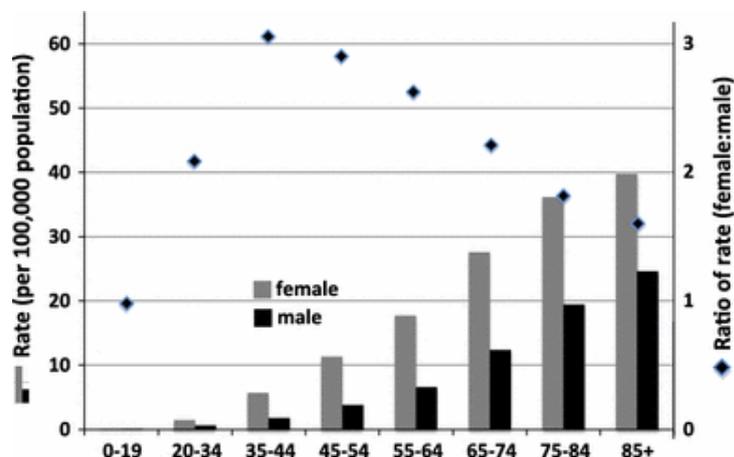


Figure 4 : incidence pour 100 000 individus selon l'âge et le sexe aux USA entre 2002 et 2006 (6)

L'âge est un des principaux facteurs de risque, avec une augmentation proportionnelle de l'incidence chez les hommes et les femmes (figure 4). L'incidence des méningiomes atteint 22,2 pour 100 000 entre 75 et 89 ans.

L'incidence globale a augmenté au cours des dernières décennies, de manière plus marquée chez les populations âgées. Cette tendance s'observe notamment aux USA, dans les pays scandinaves, au Japon, en France, en Australie, en Italie (6).

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette augmentation, comme le vieillissement de la population, l'amélioration des capacités de diagnostic des méningiomes avec l'apparition de la tomodensitométrie dans les années 70 et de l'IRM dans les années 80, ainsi que les modifications de classification dans les registres « générant » de nouveaux cas (7).

Il existe une forte variabilité selon le genre et les méningiomes représentent 38% des tumeurs intra crâniennes chez les femmes contre 20% chez les hommes (6).

D'après une étude à large échelle menée aux USA, le ratio femme/homme est maximal, dans la tranche d'âge 35-44 ans, atteignant 3,15. Dans les tranches d'âge supérieures, ce ratio est atténué par l'âge qui devient un facteur de risque homogène, mais il reste « en faveur » du genre féminin (4).

Pour l'ensemble des grades OMS, la survie observée à 10 ans (OS) est de 72% tandis que la survie relative est de 91% (8). La survie relative correspond à l'excès de mortalité et tient compte de la survie estimée à sexe et âge équivalents pour la population générale. La survie diminue drastiquement avec le grade et la sévérité des méningiomes : la survie médiane des patients atteints de méningiomes malins est de 4 ans (8). En comparaison, les méningiomes bénins dont l'exérèse est complète, ont un taux de récurrence à cinq ans d'environ 20 % (6).

3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de méningiome ont été identifiés lors des études, certains étant intrinsèques et d'autres extrinsèques.

Les facteurs intrinsèques sont :

- Le genre, comme évoqué précédemment avec les femmes qui sont atteintes plus de deux fois plus souvent que les hommes et ce à partir de la puberté
- L'ethnicité, l'incidence étant plus élevée dans les populations noires alors que les populations blanches sont généralement plus souvent touchées par la plupart des sous-types histologiques de tumeurs cérébrales. Ainsi, l'incidence des méningiomes varie de 5,10/100 000 personnes chez les Indiens d'Amérique et les autochtones d'Alaska, à 8,81/100 000 dans les populations noires.
- Les maladies concomitantes : certaines pathologies sont statistiquement associées aux méningiomes. C'est le cas des neurofibromatoses type 1 et 2, du syndrome de Turner, du syndrome de Werner, des tumeurs cérébrales, et de certains cancers : thyroïde, vessie, sein ainsi que les leucémies et les mélanomes. Par ailleurs, les allergies ont été évoquées comme facteur de risque mais les résultats des études ne sont pas unanimes.
- Les facteurs génétiques : la survenue de méningiome est influencée par le polymorphisme génétique, notamment au niveau de la réparation de l'ADN, du cycle cellulaire, de la réponse inflammatoire et de l'angiogenèse. Une étude portant sur le polymorphisme nucléotidique a montré que 17 « polymorphismes d'un seul nucléotide » (single nucleotide polymorphism = SNP) répartis dans 12 régions génétiques sont significativement associés à un risque plus élevé de méningiome (9).

Les méningiomes sont également impactés par le polymorphisme des gènes de l'immunité. Une étude menée sur le système d'histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) a montré que les patients porteurs de l'allèle HLA-A*02 étaient 2,5 fois plus susceptibles de développer un méningiome ($p = 0,02$) et ceux porteurs de l'allèle HLA-DQB1*05 étaient 1,8 fois plus susceptibles d'en développer également ($p = 0,05$). Réciproquement, les porteurs des allèles HLA-A*01, -B*08, et -DRB1*03 étaient respectivement 0,4, 0,5 et 0,5 fois moins susceptibles de développer un méningiome (10).

Une autre piste de polymorphisme génétique provient d'une étude dont les résultats ont montré une association entre un polymorphisme spécifique de l'acide δ -aminolévulinique déshydratase et une augmentation de 1,6 à 3,5 fois du risque de méningiome selon le sexe (11).

A la sensibilité individuelle s'ajoutent de nombreux facteurs environnementaux, avec des combinaisons dont l'impact réel reste encore à démontrer.

Les facteurs extrinsèques sont :

- Les radiations ionisantes, principal risque environnemental avec une augmentation de l'incidence multipliée jusqu'à 10 en cas d'exposition. Une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales, dont les méningiomes, liée aux fortes doses de radiation a été démontrée chez les survivants des bombes atomiques de Hiroshima et de Nagasaki, notamment chez les enfants exposés.

Les irradiations médicales comme certaines radiothérapies augmentent également l'incidence des méningiomes, jusqu'à 10 fois chez les enfants (14).

- Les maladies hormonales, avec une association entre méningiomes et cancer du sein, fibrome utérin et endométriose. Une exacerbation des symptômes de méningiome a par ailleurs été montrée avec les implants contraceptifs, lors de la phase lutéale du cycle menstruel ou lors de la grossesse.

L'hormonodépendance des méningiomes repose sur des observations cliniques : la prévalence est plus importante chez la femme, l'accélération de leur croissance pendant la grossesse ou la deuxième phase du cycle, et l'association, encore controversée, entre méningiome et cancer du sein. Ces données suggèrent principalement une dépendance à la progestérone (12). La plupart (80%) des méningiomes possèdent des récepteurs à la progestérone, tandis que 40% ont des récepteurs aux œstrogènes et 40% des récepteurs aux androgènes. Si le rôle des récepteurs à la progestérone est bien établi, celui des récepteurs aux œstrogènes l'est beaucoup moins, d'autant moins que le traitement des méningiomes par le tamoxifène s'avère peu efficace (12). Les traitements substitutifs de la ménopause sont également impliqués dans la survenue de méningiome.

- Les champs électromagnétiques à très basse fréquence sont suspectés, sans qu'il y ait de consensus à ce sujet (13).
- Les aliments contenant des composés de type nitrosamines, sont classés potentiellement inducteurs de tumeurs cérébrales. Toutefois, il n'y a aucune donnée reliant un régime alimentaire à la survenue de méningiomes.

- Les pesticides : s'il est notoire que les pesticides sont cancérigènes, une étude française menée en Gironde sur 94 personnes ayant une tumeur cérébrale n'a toutefois pas montré d'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et une augmentation du risque de méningiomes, contrairement au risque de gliomes qui est augmenté (14).

4. Prise en charge du méningiome

Lors du dépistage d'un méningiome, plusieurs attitudes thérapeutiques sont envisagées en fonction de la clinique, de l'imagerie et de la localisation de la tumeur.

4.1. Traitement conservateur

Dans le cas de méningiome asymptomatique, sans effet de masse, d'un diamètre suffisamment petit (2,5 cm) et absence de calcification à l'imagerie par scanner, une simple surveillance de la tumeur est possible (15). Cette surveillance, appelée traitement conservateur, est à la fois clinique et par imagerie et peut inclure un traitement symptomatique notamment à base de corticostéroïdes.

Dans les autres cas, ou parfois à la demande du patient, une tentative de traitement curatif est envisagée (Fig. 4). Il existe alors plusieurs possibilités.

4.2. La chirurgie

L'exérèse chirurgicale est le principal traitement. Cette méthode s'est améliorée au cours des dernières décennies avec le développement de techniques moins invasives et endoscopiques. L'exérèse est limitée par les caractéristiques de la tumeur, à savoir sa localisation, sa taille et son envahissement osseux notamment. La qualité possible de l'exérèse est représentée par la classification de SIMPSON en 5 grades (établie en 1957) (tableau I) :

Tableau I : Qualité de la résection selon SIMPSON

| Résection Simpson | Description |
|-------------------|--|
| Grade 1 | Résection totale de la tumeur, de l'attache durale et de l'os impliqué (extension extradurale). |
| Grade 2 | Résection totale de la tumeur, coagulation de l'attachement durale. |
| Grade 3 | Résection totale brute de la tumeur sans résection de la coagulation des composants durs et extradursaux |
| Grade 4 | Résection partielle (subtotale) de la tumeur |
| Grade 5 | Biopsie uniquement |

Les types de méningiomes suivants bénéficient d'une qualité d'exérèse propre :

- Méningiomes de la convexité → Grade SIMPSON 1 et 2 : il s'agit du type de méningiomes bénéficiant de la meilleure exérèse possible car le plus simple à opérer.

Toutefois ils ne représentent qu'un cinquième à un sixième des méningiomes rencontrés. (5)

- Méningiomes de la base → Grade SIMPSON 2 à 4 : ces méningiomes sont plus difficiles à opérer car le risque d'atteinte du cerveau en accédant à ces régions est plus important. Une réparation à la suite de la résection est parfois nécessaire.
- Méningiomes intraventriculaires : également difficiles à opérer et n'observent pas vraiment de règles générales.
- Méningiomes envahissant les sinus duremériens : leurs rapports vasculaires compliquent l'exérèse. Les méningiomes parasagittaux envahissant le tiers antérieur du sinus sagittal peuvent être ôtés avec résection du sinus sans conséquence clinique (16).

4.3. La radiothérapie

La radiothérapie (RT) est indiquée lorsque l'ablation du méningiome est incomplète et que la tumeur récidive, ou lorsqu'il y a un risque important qu'elle progresse après chirurgie (méningiome de grade II ou III), ou lorsque le méningiome est inopérable du fait de sa localisation ou de la fragilité du patient en raison de son état de santé ou de son âge, ou enfin lorsque le méningiome est de petite taille et se prête bien à un traitement par radiochirurgie (17).

Il existe plusieurs méthodes de radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes :

- La radiothérapie externe, la plus utilisée, dirige précisément les rayonnements sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants (18).
- La radiochirurgie, où la dose d'irradiation est délivrée de manière unique, focalisée, et à forte dose. Elle est également appelée radiothérapie stéréotaxique du fait de sa composante tridimensionnelle et repose sur une capacité technique et physique à délivrer une dose d'irradiation importante au niveau du volume cible, tout en préservant le tissu normal adjacent. Cette méthode a été mise au point par le neurochirurgien Lars Leksell en 1967, avec le Gamma Knife, qui utilisait un faisceau convergent de photons gamma. Cette technique a permis de générer d'autres technologies plus performantes, comme les accélérateurs linéaires qui émettent des photons X. Les accélérateurs linéaires comprennent notamment le système CyberKnife (Fig. 5), commercialisé par la société Accuray, permettant l'administration de doses élevées de radiations avec une précision inframillimétrique. Cette précision est primordiale pour la prise en charge des méningiomes en raison de leur accès difficile et de la sensibilité des structures voisines.



Figure 5 : CyberKnife du CHU de Poitiers

En radiothérapie externe, les tumeurs de grade OMS I sont irradiées à une dose d'environ 50 Gy par session, tandis que les tumeurs de grade OMS II et III sont irradiées par 60 Gy par session pendant 5 à 6 semaines, à raison de 4 à 5 sessions consécutives par semaine. Il n'existe cependant pas de consensus sur la dose à appliquer (5).

Les autres méthodes de radiothérapie ne sont pas utilisées pour la prise en charge du méningiome. La curiethérapie, qui contrairement à la radiothérapie externe, repose sur une source radioactive à l'intérieur du patient, est surtout utilisée pour les cancers de l'utérus (19). La radiothérapie métabolique ou vectorielle, avec administration par voie injectable de médicaments radioactifs, est principalement utilisée dans les cancers thyroïdiens (20).

Cependant, à l'inverse de certains autres types de cancer, la radiothérapie est assez peu efficace sur les méningiomes du fait de leur faible radiosensibilité et la chirurgie reste donc le meilleur traitement curatif (21). De plus, la radiothérapie peut provoquer une alopecie, une fatigue, des œdèmes locaux et, à long terme, des effets tels qu'une endocrinopathie, une atteinte cognitive, des événements vasculaires cérébraux, ainsi qu'un risque de malignité secondaire.

En conséquence, l'indication de la radiothérapie reste limitée aux patients pour lesquels la chirurgie est compliquée, ou en cas de méningiomes malins (selon grades OMS, voir Figure 4). Son efficacité est controversée (22) mais elle peut améliorer les signes cliniques et, plus rarement, diminuer le volume tumoral (5).

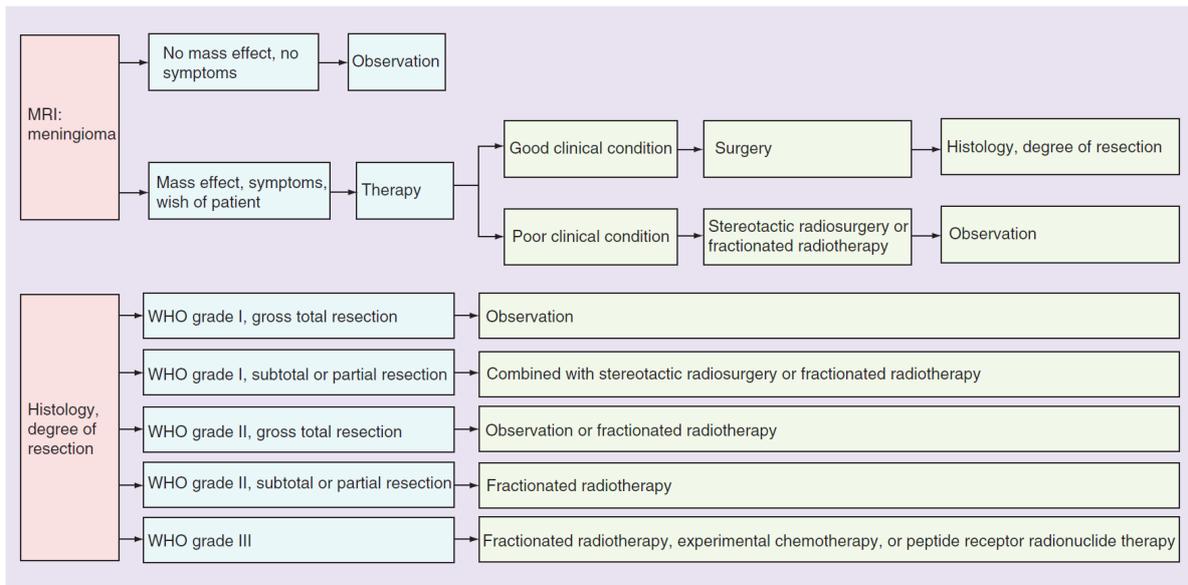


Figure 6 : Schéma thérapeutique des méningiomes d'après l'association européenne de neuro-oncologie (23)

4.4. Les traitements systémiques

Dans le cas où la chirurgie et la radiothérapie n'ont pas montré assez d'efficacité ou en cas de récurrence, un traitement médicamenteux peut être envisagé.

Les traitements antiangiogéniques sont de plus en plus utilisés dans la pratique clinique. Certaines molécules ciblant le récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, comme le sunitinib et le vatalanib, prolongent les intervalles sans progression chez les patients atteints de méningiomes récurrents de grade II ou III. Le bécacizumab fait également l'objet d'études cliniques et pourrait améliorer la survie sans progression de la tumeur (24).

Les inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase ont également montré des effets sur les méningiomes comme par exemple le ponatinib (25) ou regorafenib/sorafénib (26).

Les chimiothérapies habituelles des tumeurs cérébrales (témozolomide, irinotécan, doxorubicine, ifosfamide) ne sont en revanche pas efficaces dans le méningiome (27). L'hydroxyurée a montré une activité stabilisatrice mais sans confirmation suffisante (15).

L'interféron-alpha aide à stabiliser ou à diminuer les méningiomes récidivants (28). Les analogues de la somatostatine ont un effet similaire (27). En revanche, ces traitements ne peuvent pas être utilisés à long terme (15).

Des traitements hormonaux, tels que la mifépristone et le tamoxifène, ont entraîné des réponses mineures chez certains patients, mais sans aucun impact sur la progression ou la survie (29). La bromocriptine, un agoniste dopaminergique qui avait auparavant montré des effets antiprolifératifs (30), a également fait l'objet d'une étude, maintenant ancienne, qui concluait qu'elle pourrait avoir un rôle dans le traitement médical des méningiomes (31).

II. Le point sur l'acétate de cyprotérone

1. Histoire

La cyprotérone est un anti-androgène stéroïdien étudié dans les années 1960 et 1970 mais sans être alors commercialisée pour un usage médical (32).

L'acétate de cyprotérone (*cyproterone acetate*, CPA), son analogue, a été synthétisé pour la première fois en 1961 par Rudolf Wiechert, un employé de la firme Schering. Avec Friedmund Neumann à Berlin, ils ont déposé en 1962 un brevet pour le CPA en tant qu'"agent progestatif" pour la prévention des fausses couches (33).

L'activité anti-androgène du CPA a été découverte par hasard par Hamada, Neumann et Junkmann en 1963. Dans le cadre de son développement en tant que progestatif, son activité androgène avait été évaluée pour s'assurer qu'elle ne produirait pas d'effet tératogène sur les fœtus femelles. Le médicament avait alors été administré à des rates en gestation pour étudier ses effets sur les fœtus et il avait été observé que tous les rats nouveau-nés (20 à la suite) semblaient être des femelles alors que l'analyse de leur caryotype montrait une parité mâle/femelle parmi les progénitures, signifiant que les rats mâles avaient été « féminisés » (34).

2. Pharmacologie

Le CPA, également appelé 1 α ,2 α -méthylène-6-chloro-17 α -acétoxy- δ^6 -progestérone ou 1 α ,2 α -méthylène-6-chloro-17 α -hydroxypregna-4,6-diène-3,20-acétate de dione (Fig. 7), est un stéroïde synthétique et un dérivé acétylé de 17 α -hydroxyprogestérone (35) (Fig. 8).

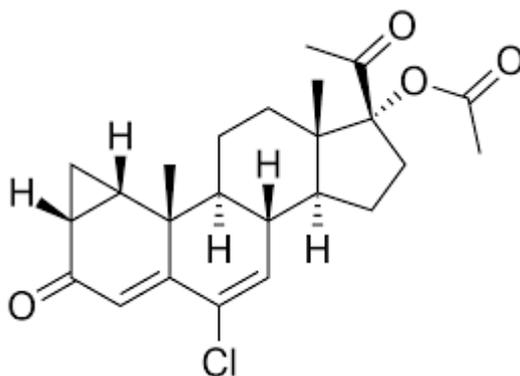


Figure 7 : Acétate de Cyprotérone

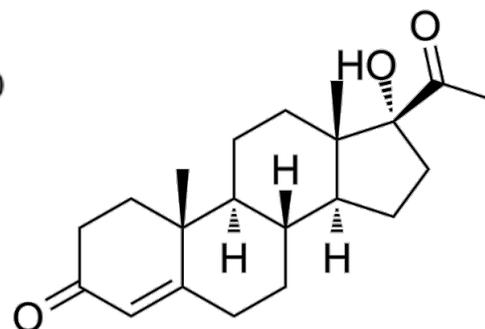


Figure 8 : 17 α -hydroxyprogestérone

Il est structurellement apparenté à d'autres dérivés de 17 α -hydroxyprogestérone tels que l'acétate de chlormadinone, le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de mégestrol. Ces substances appartiennent également à la classe des anti-androgènes et sont indiquées notamment comme contraceptifs, contre le cancer de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, en prévention de l'accouchement prématuré, de l'hyperplasie endométriale ou encore en traitement substitutif de la ménopause.

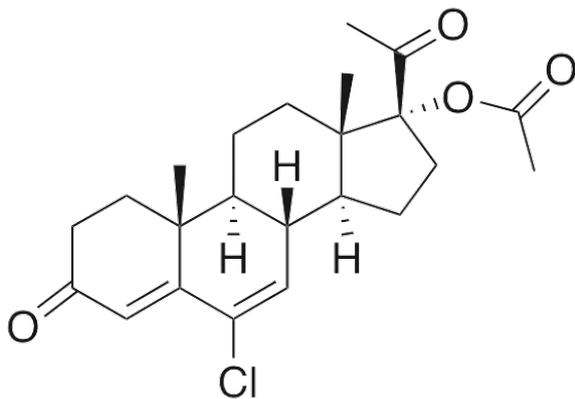


Figure 9 : acétate de chlormadinone

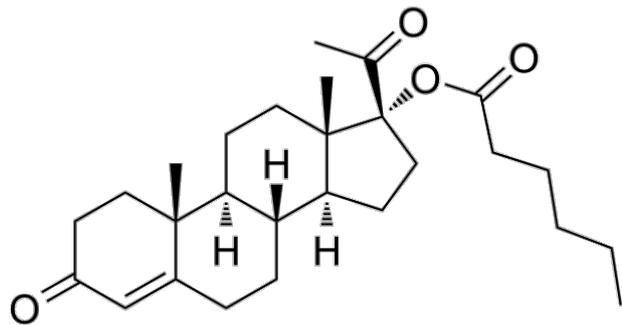


Figure 10 : caproate d'hydroxyprogestérone

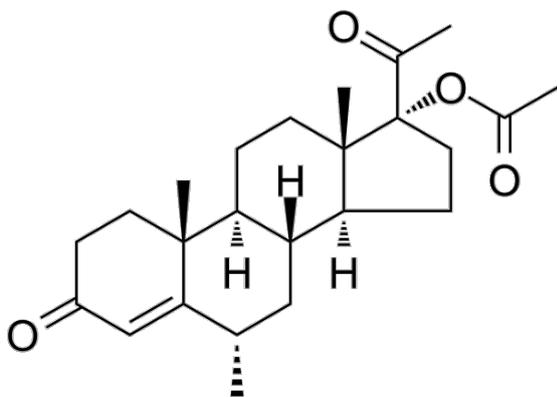


Figure 11 : l'acétate de médroxyprogestérone

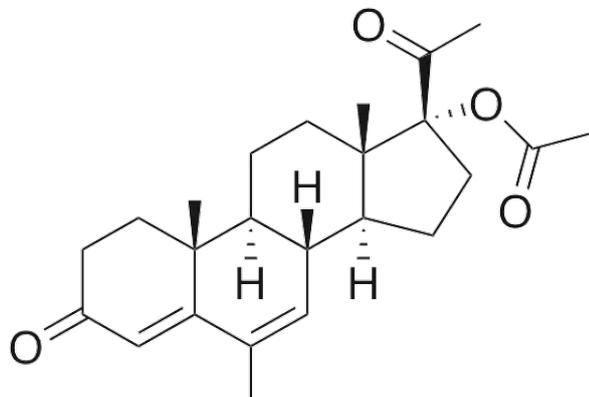


Figure 12 : l'acétate de mégestrol

Il existe d'autres médicaments anti-androgènes utilisés dans les traitements anti-cancéreux mais qui ne partagent pas la structure stéroïdienne des substances précédentes : les anti-androgènes non stéroïdiens. Parmi elles, le flutamide, qui est le premier médicament de cette famille, et dont le métabolite actif est un antagoniste sélectif des récepteurs des androgènes. Le bicalutamide et le nilutamide en sont deux autres exemples. Cette classe est notamment indiquée dans le traitement du cancer de la prostate.

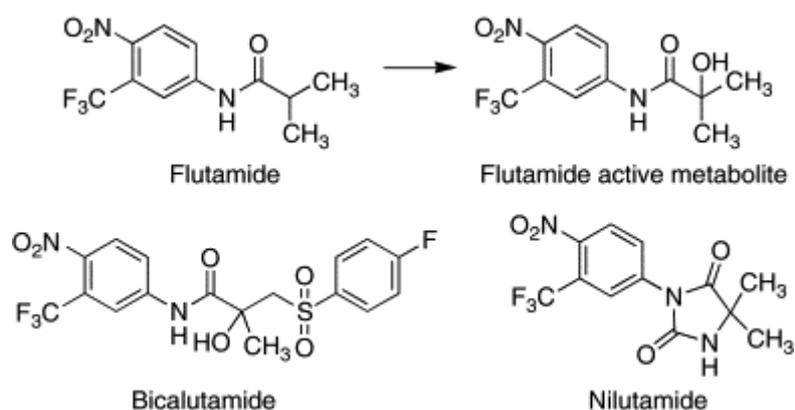


Figure 13 : anti-androgènes non stéroïdiens

2.1. Pharmacodynamie

Le CPA a deux principales activités : progestative et anti-androgénique. Il possède également une faible activité glucocorticoïde (36) et d'inhibition de la stéroïdogenèse (37). Il n'a pas d'activité oestrogénique (38).

2.1.1. Activité anti-androgénique

Le CPA est un antagoniste compétitif du récepteur des androgènes (AR), aussi appelé NR3C4 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 4). Ce récepteur est un récepteur nucléaire activé par la liaison des hormones androgènes telles que la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) (39).

Le CPA est le progestatif ayant l'activité anti-androgénique la plus puissante et, par son action sur NR3C4, cette activité est dose-dépendante (40).

Le CPA a aussi un effet catabolique sur les tissus, en particulier la masse maigre, surtout chez les jeunes hommes avec un effet plus modéré chez les hommes âgés et un effet nul chez les femmes sans problème nutritionnel (41).

Des études d'affinité du CPA aux récepteurs aux androgènes ont montré que celle-ci est 20 fois inférieure à celle de la DHT et donc en théorie il faudrait un excès de CPA de 20 à 30 fois par rapport à la DHT pour obtenir une neutralisation du signal androgénique (42). Ainsi, une dose minimale par voie orale de CPA de 300mg/j est nécessaire pour obtenir un blocage androgénique combiné à l'inhibition de la production d'androgènes (43).

Chez l'homme, le CPA empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate. À une dose de 100 mg/j de CPA chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, les niveaux de CPA circulants (par exemple 350 ng/mL) sont environ 200 fois plus élevés que les niveaux de testostérone en circulation (de l'ordre de 100 ng/dL). Chez les hommes qui ont subi une orchidectomie, une dose de 50 mg/jour de CPA par voie orale entraîne un excès de CPA 500 fois supérieur au taux de testostérone circulante (44).

Au niveau de la spermatogénèse et malgré une forte suppression du niveau de testostérone par le CPA, la suppression de la spermatogénèse reste peu marquée et une azoospermie ne survient qu'occasionnellement (45). Les effets du CPA sur la fertilité sont complètement réversibles d'après des études cliniques sur des sujets mâles adolescents et des sujets adultes traités par CPA en continu pendant 6 à 7 ans (34).

Le CPA réduit les lésions d'acné inflammatoire de façon dose dépendante avec une efficacité conduisant à une réduction de 15% pour une posologie à 5 mg/jour, de 45% avec une posologie à 25 mg/jour et de 73% à la dose de 100 mg/jour (46). Ce seuil de 5mg/jour a été confirmé par d'autres études comme dose seuil pour la réduction de sébum chez les hommes (47).

Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite par le CPA, de même que l'hyperfonctionnement des glandes sébacées (48). Pour les hirsutismes sévères, et avec un protocole de 100 mg de CPA quotidien pendant les jours 5 à 14 de la période menstruelle en combinaison avec l'éthinylestradiol (50 µg du jour 5 à 24 de la période menstruelle), il est observé une amélioration drastique des symptômes en 8 semaines pour l'acné et en 6 à 9 mois pour l'hirsutisme (49,50).

2.1.2. Activité progestative

Le CPA est un progestatif puissant, dont l'activité est estimée comme étant 1000 fois plus puissante que la progestérone elle-même chez l'animal (41). La posologie efficace de CPA nécessaire pour inhiber l'ovulation chez les femmes, donc pour agir comme contraceptif, est de 1 mg/jour (38). Le CPA est commercialisé comme contraceptif, combiné avec de l'éthinylestradiol à faible posologie (2 mg/jour) (47).

Le CPA augmente les niveaux de prolactine, seul ou en combinaison avec un œstrogène (51).

Le CPA a aussi une activité antigonadotrope. Il bloque la sécrétion d'hormone gonadotrope médiée par l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) ce qui réduit les niveaux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH). En conséquence les niveaux des hormones suivantes sont abaissés : progestérone, androstènedione, testostérone (baisse de 80%) (Fig. 6), DHT et oestradiol ; tandis que les niveaux des globulines liant les hormones sexuelles (SHBG) et de prolactine sont augmentés (52,53).

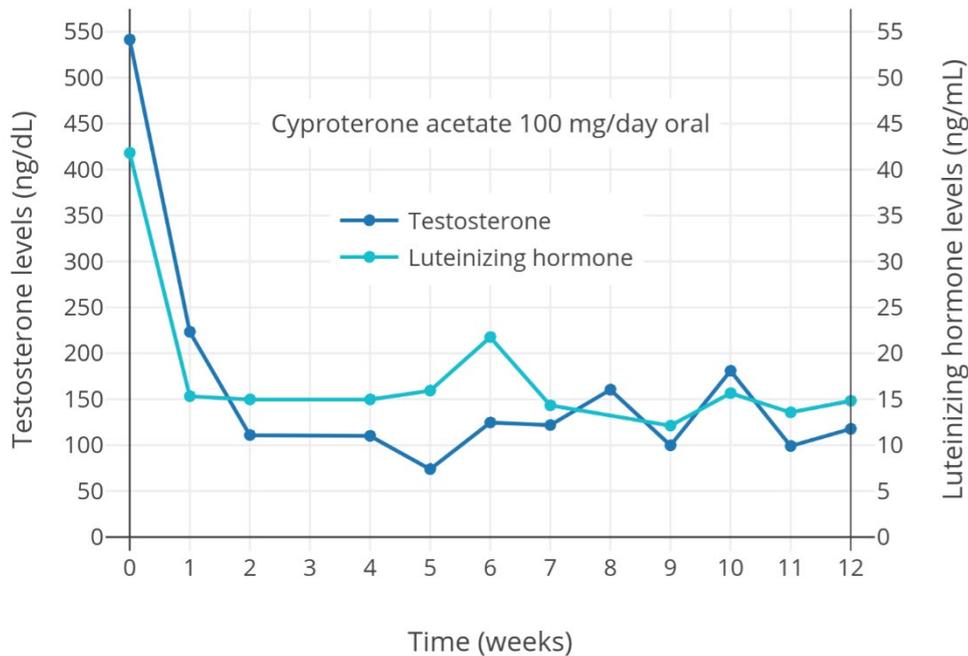


Figure 14 : Niveaux de testostérone et de LH après administration de CPA chez l'homme (54)

Cette activité antigonadotrope explique l'inhibition de l'ovulation chez la femme, la dose orale effective étant de 1 mg/j (38), mais est également une piste pour la contraception chez l'homme, à des posologies allant de 5 à 20 mg/j par voie orale (55).

L'activité du CPA varie selon la dose utilisée. Le CPA doit être administré à une dose de 50mg à 100mg par jour pour bénéficier de ses effets anti-androgéniques, mais cette dose est 2 à 3 fois supérieure à celle correspondant à l'utilisation progestative (56).

2.1.3. Activité glucocorticoïde

Le CPA est un agoniste du récepteur des glucocorticoïdes (GR), avec une activité glucocorticoïde faible et partielle (38). Cette activité n'apparaît qu'à partir de posologies importantes chez l'homme (100 mg/j) (57) et induit un rétrocontrôle avec diminution de la sécrétion d'hormone corticotrope (ACTH) et de cortisol (58). Certaines études ont aussi montré que le CPA est un antagoniste du GR *in vitro* (36).

2.2. Pharmacocinétique

La biodisponibilité du CPA varie de 68 à 100% (59)(38). Son absorption, bien que lente, est complète et ne subit pas d'effet de premier passage hépatique important (60).

Deux méthodes d'administration prévalent : la voie orale (Voir Fig. 5 et 6) et la voie intramusculaire.

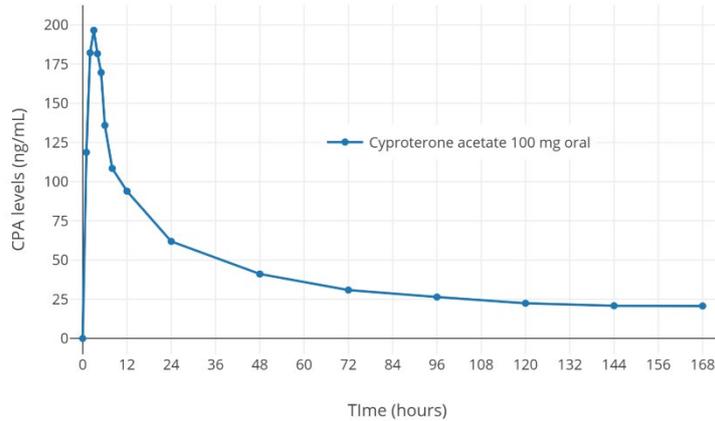


Figure 15 : Concentration de CPA après administration orale chez l'homme (61)

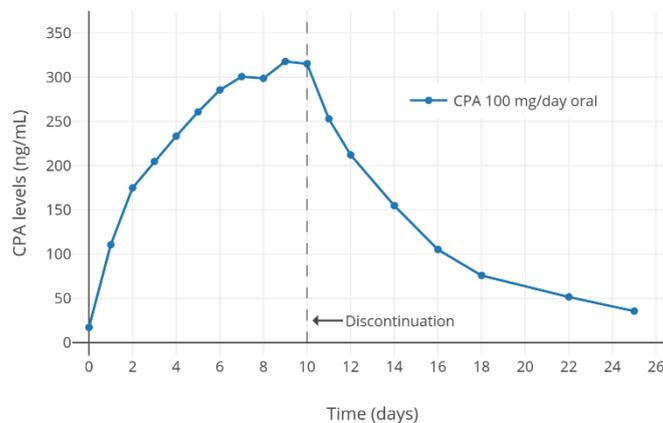


Figure 16 : Concentration de CPA après administration orale quotidienne chez la femme

Par voie orale, il y a une probable phase de distribution du CPA dans les tissus, durant environ 12 heures avec une demi-vie d'élimination de 3 heures. Le CPA est très lipophile et se stocke dans les tissus adipeux, provoquant un effet de dépôt (49). Le CPA passe également la barrière hématoencéphalique.

Concernant la liaison aux protéines plasmatiques, le CPA se lie exclusivement à l'albumine (93%) (38).

Le CPA est métabolisé principalement au niveau du foie (62) par hydroxylation via le CYP3A4, formant un métabolite : le 15 β -hydroxycyproterone acetate. Ce métabolite actif a une activité anti-androgénique similaire à celle du CPA, mais une activité progestative diminuée (10%) (38,63). Une partie du CPA est hydrolysée en cyprotérone et en acide acétique. La cyprotérone est également active et montre une activité anti-androgénique trois fois moins puissante que le CPA, mais aucune activité progestative (41).

Le stockage du CPA dans les tissus adipeux influence son élimination, la durée de vie d'élimination étant prolongée chez les patients obèses (49). Cette augmentation est aussi observée chez les patients âgés, jusqu'à deux fois plus longue que chez les sujets jeunes (61).

La clairance totale du CPA est d'environ 2.32 mL/min/kg (59). Le CPA est excrété à 60% dans la bile et à 33% via les reins (62). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 38 heures après administration par voie orale et 96 heures après administration par voie intramusculaire (62).

3. Focus sur ANDROCUR®, médicament princeps de l'acétate de cyprotérone

Le 8 avril 1980, les laboratoires Bayer obtenaient l'autorisation de mise sur le marché du médicament ANDROCUR® 50 mg en procédure nationale pour les indications suivantes :

- 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 du cancer de la prostate

Puis le 26 février 1996, Bayer obtenait une autorisation de mise sur le marché, également en procédure nationale, pour ANDROCUR® 100 mg pour le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Le 21 juillet 2005, une extension d'indication pour ANDROCUR® 100 mg incluait désormais la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

Le dosage à 50 mg est uniquement autorisé chez la femme pour la prise en charge d'un hirsutisme majeur avec une posologie de 1 comprimé de 50 mg par jour du 1^{er} au 20^{ème} jour de cycle (pas de traitement du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle), en association avec de l'œstradiol et une contraception locale complémentaire au cours des deux premiers cycles. La HAS a cependant signalé de nombreux cas d'usage hors-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans des indications comme la contraception, le traitement de l'acné, des dysfonctionnements ovariens, l'hyperpilosité, les hyperandrogénies cliniques modérées et l'alopecie androgénique (64).

ANDROCUR® 100 mg est en arrêt de commercialisation depuis avril 2018 pour raison commerciale, mais des génériques sont toujours commercialisés pour ce même dosage. Le dosage de 100 mg est utilisé chez l'homme dans le cadre du traitement du cancer de la prostate avec une posologie de 200 à 300 mg par jour sans interruption et sans dépasser 300 mg. Dans le cadre des paraphilies, la dose standard est 100 mg par jour mais peut évoluer en fonction des résultats. La dose minimum efficace sera constamment recherchée et un arrêt du traitement doit se faire progressivement.

D'après les données de l'assurance maladie, en France en 2017, 90 000 femmes étaient exposées au CPA, contre seulement 3000 hommes.

Il existe aujourd'hui sept médicaments génériques, dont le premier, commercialisé par les laboratoires MYLAN, a obtenu une AMM le 22 avril 1996.

3.1. « La saga » des mesures réglementaires face au risque de méningiome

Depuis le début des années 2000, le rôle des hormones sexuelles dans la survenue de méningiomes, notamment la progestérone, est reconnu en raison de la plus grande fréquence chez la femme et du rôle aggravant de la grossesse (65).

A partir de 2007, la littérature scientifique s'est penchée sur l'ascension des cas de méningiomes survenant après l'exposition prolongée (plusieurs années) à de fortes doses d'ANDROCUR® (25 à 100 mg/j). Le doigt s'est alors pointé sur la présence connue de récepteurs hormonaux sur les méningiomes avec, ainsi, une explication pharmacologique possible du lien entre méningiome et CPA et en 2008, lors du congrès européen d'endocrinologie, le professeur Sébastien FROELICH présentait ses premiers travaux sur le lien entre ANDROCUR® et méningiomes.

Ce n'est qu'en 2011 que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice d'ANDROCUR® étaient modifiés (Fig. 17 & 18), avec l'ajout de la contre-indication en cas de méningiome et l'arrêt nécessaire du traitement en cas de diagnostic de méningiome.

| 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). |

Figure 17 : RCP modifié pour la prise en compte du risque de méningiomes

| 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 »). |

Figure 18 : Notice modifiée pour la prise en compte du risque de méningiomes

A partir de cet évènement et jusqu'en 2016, les autorités de santé et en particulier les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ont surveillé avec grande attention toutes les données de pharmacovigilance sur cette problématique. La littérature était également scrutée, plusieurs études fournissant de plus en plus de données confirmant ce risque (66) et plusieurs « cas marquants » identifiés par les CRPV. La série de cas publiée par Bernat *et al.* rapportait par ailleurs en 2018 une réduction de la tumeur chez 11 patientes sur 12 dans un délai moyen de 5 mois (amplitude 2 à 11 mois) après arrêt du traitement (67).

Lors de la question du maintien du remboursement, l'HAS, via la commission de transparence, a rendu en 2016 un avis sur le Service Médical Rendu d'ANDROCUR® et l'a considéré comme « important » avec les mentions suivantes :

- « 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 » (68).

Mais le 17 avril 2018, la spécialité ANDROCUR® 100mg était finalement retirée de la commercialisation par le laboratoire.

Le 13 juin 2018, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) mis en place par l'Agence Nationale (française) de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) discutait les premiers résultats de l'étude menée en 2018 par la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie). Cette étude incluant 250 000 femmes permettait de quantifier le risque de survenue de méningiome chez les patientes traitées par CPA, en comparant une dose faible versus une dose forte sur une période de 7 ans. Les résultats montraient :

- ➔ Une augmentation du risque (x7) 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) (65,69).

A l'issue du CSST, les actions suivantes étaient entreprises :

- ➔ Repréciser les indications du CPA chez la femme
- ➔ Saisir les associations de patientes concernées par les méningiomes
- ➔ Saisir les sociétés savantes concernées et les neurochirurgiens afin d'élaborer des recommandations concernant le suivi des patientes traitées par CPA
- ➔ Elaborer un point d'information par l'ANSM sur ce risque de survenue de méningiomes lié à la prise de CPA

En Aout 2018, l'ANSM publiait une information officielle sur le risque de méningiomes avec le CPA. Un mois plus tard, une lettre était envoyée aux médecins concernés, aux pharmaciens hospitaliers et d'officine, indiquant des recommandations sur la conduite à tenir.

Le 21 septembre 2018, une enquête nationale de pharmacovigilance était officiellement ouverte et confiée au CRPV de Fernand Widal de Paris, avec le CRPV de Strasbourg comme relecteur.

Le 1^{er} octobre 2018, une deuxième réunion du CSST proposait des recommandations supplémentaires, notamment de proscrire des usages prolongés et hors-AMM, et demandant la réalisation d'une IRM au début du traitement, puis au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans, ainsi qu'un arrêt immédiat du traitement en cas de diagnostic de méningiome.

Le 8 octobre 2018, l'ANSM publiait le point d'information : « ANDROCUR® et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiomes : recommandations pour la prise en charge des patient(e)s » (70). En parallèle, une lettre aux professionnels de santé était envoyée et publiée sur le site de l'ANSM, reprenant les recommandations du CSST.

En novembre 2018, l'ANSM réunissait des utilisateurs d'ANDROCUR® et des professionnels de santé afin d'optimiser les informations à donner aux patients et aux prescripteurs sur les risques de méningiomes. Plusieurs actions étaient 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 aux utilisateurs et aux prescripteurs de CPA (65). Cette réunion donna lieu à une publication par l'ANSM sur son site internet, un point d'information reprenant l'ensemble des actions proposées par la réunion avec les utilisateurs (71).

Un an plus tard, le 12 juin 2019, l'ANSM publiait à nouveau un point d'information (mis à jour le 02/07/2019) intitulé « 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 méningiomes - Point d'Information » (72). Cette publication était accompagnée de la fiche d'information à destination des patients (Annexe 1) et de l'attestation d'information. Des consignes étaient données aux prescripteurs, notamment de remettre aux patients la fiche d'information sur ANDROCUR® et ses génériques et, en pharmacie, de réserver la délivrance de ces médicaments au détenteur de l'attestation cosignée par le patient et le prescripteur.

Au total, 110 000 courriers étaient envoyés à des femmes traitées par ANDROCUR® et à des médecins libéraux. Ce dispositif mis en place par l'ANSM n'avait comme précédents que les « affaires » MEDIATOR® et DEPAKINE®...

Et au niveau européen ?

Le 24 mai 2013 L'EMA (Agence Européenne du Médicament) publiait sur son site une information quant aux restrictions d'usage du CPA liées aux risques de méningiomes. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommandait que les médicaments dont la dose est supérieure à 10 mg ou plus de CPA soient réservés uniquement aux pathologies « androgènes-dépendantes » comme l'hirsutisme, l'alopécie, l'acné et la

séborrhée une fois que les autres pistes thérapeutiques aient été épuisées, et de minimiser la dose de CPA dans la mesure du possible.

L'EMA rappelait à cette occasion les conclusions des différentes enquêtes menées ces dernières années (73), à savoir :

- Les données épidémiologiques (1 à 10 patients touchés tous les 10 000 patients).
- L'absence de données en faveur d'un risque avéré avec le CPA à faible dose (1 ou 2 mg)
- Les recommandations pour les prescripteurs (similaires à celles de l'ANSM décrites ci-dessus).
- Une partie s'adressant aux patients, les informant et les mettant en garde des risques possibles, et de la marche à suivre en cas de traitement par CPA.

Par ailleurs, chaque pays publiait sur le site de leur autorité de santé leurs recommandations. De façon intéressante, le Royaume Uni reprenait dans sa communication du 11 décembre 2014 les données épidémiologiques françaises (74).

3.2. Médias et grand public

La problématique d'ANDROCUR® concerne de nombreuses femmes de tous âges et, si de nombreuses actions ont été menées, certaines l'ont été à l'initiative des patientes elles-mêmes et des associations de consommateurs.

Un exemple récent est la création de l'association AMAVEA (Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules) en 2019 pour soutenir les victimes d'ANDROCUR®, mais aussi de deux autres progestatifs, LUTERAN® (acétate de chlormadinone) et LUTENYL® (acétate de nomégestrol). Cette association part du constat que les risques de méningiomes du CPA sont connus depuis « longtemps » par les médecins mais que le grand public et en particulier les patientes traitées par ces molécules ne sont pas suffisamment informées et alertées (75). La présidente de l'association, Emmanuelle HUET-MIGNATON et sa secrétaire Annie ROBERT ont, elles-mêmes, contracté un méningiome après un traitement par CPA ou apparentés. Le site internet de l'association contient de nombreux témoignages, outils juridiques, données épidémiologiques, et sources variées pour informer au mieux.

D'après l'association AMAVEA, les chiffres de ventes d'ANDROCUR® n'auraient pas baissé en 2008 lorsque les premières données inculquant le médicament ont été publiées, mais seulement en 2019 lorsque l'ANSM et l'Assurance Maladie ont contacté directement les patientes et les médecins. Ainsi, de nombreuses patientes présentant des symptômes de méningiome (vomissements, troubles du sommeil) se sont alors fait dépister.

Plus d'une centaine de femmes se sont tournées vers la justice pour exiger réparation et l'avocat Maître Charles JOSEPH-LOUDIN, spécialiste de la défense des victimes de médicaments (MEDIATOR®, DEPAKINE®) les représente et soutient que le simple changement de la notice d'ANDROCUR® par Bayer était une mesure largement insuffisante au vu des données disponibles à l'époque (76).

De nombreux médias (France Info, Le Parisien, Libération, Médiapart, L'express, The Huffington Post, Le Figaro, Télégramme, etc...), ont publié ou diffusé, surtout à partir de 2018, des témoignages de patientes opérées pour méningiome après avoir été traitées par ANDROCUR® depuis plusieurs années, jugeant qu'elles n'ont pas été suffisamment informées des risques de ce médicament et témoignant des répercussions sur leur santé et leur vie.

3.3. Implication de Bayer dans le scandale sanitaire :

Certains experts, dont des médecins, reprochent aux laboratoires Bayer leur attitude et leurs réactions face à la remontée d'information sur leur médicament. C'est le cas du Pr. Sébastien FROELICH, neurochirurgien à l'hôpital Lariboisière à Paris. Il fait partie des premiers médecins à avoir pointé les risques d'ANDROCUR® dès 2008. Il soutient que Bayer n'a pas suffisamment réagi alors que les données de sécurité étaient suffisantes pour nécessiter des actions d'envergure et que seule la CNAM et son étude sur 500 000 patientes a (enfin) proposé une mesure adéquate (76).

Dans sa réponse dans la revue Télégramme (76), Bayer déclare avoir collaboré immédiatement et en toute transparence avec les autorités de santé. Par ailleurs, Bayer refuse de transmettre au journal et au public le courrier que le laboratoire aurait envoyé aux professionnels de santé à la suite des découvertes du Pr. FROELICH, ainsi que les données de vente d'ANDROCUR® en France.

3.4. Pour résumer

Il y a un peu plus de 10 ans, les données de sécurité concernant le risque de méningiome induit par ANDROCUR® et le CPA en général relevaient de l'hypothèse, mais aujourd'hui le consensus médical s'accorde unanimement sur un risque significatif. Du point de vue de la pharmacovigilance, l'imputabilité du CPA est élevée reposant sur un effet dose-dépendant mis en évidence dans différentes études et souvent une stabilisation ou une régression à l'arrêt du traitement (déchallenge positif).

Ces données fiables peuvent encore être complétées notamment en termes de prise en charge et, plus particulièrement, en termes de suivi du traitement conservateur, souvent proposé dans ce contexte de méningiome induit par les progestatifs et qui repose sur une simple surveillance après dépistage d'un méningiome.

Ce travail comporte donc une partie expérimentale dont l'objectif était d'évaluer l'évolution d'une série de méningiomes diagnostiqués au CHRU de Nancy après arrêt du CPA chez les patientes et de comparer les résultats obtenus à des données publiées.

III. Partie expérimentale

1. Matériel et méthodes

Notre étude est une étude descriptive rétrospective monocentrique basée sur l'analyse des cas de méningiomes observés dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy chez des patients traités par CPA (ANDROCUR® ou autre médicament à base d'acétate de cyprotérone) et signalés au CRPV.

Le recueil initial des données a été enrichi avec des éléments d'évolution par consultation des dossiers informatisés selon une trame permettant le recueil des données (Annexe 2).

1.1. Informations sur le patient

L'imprégnation hormonale était évaluée par les antécédents gynécologiques et de traitements hormonaux. Parmi les principaux antécédents notables nous avons systématiquement recueilli les antécédents de méningiomes, d'irradiations cérébrospinales, de neurofibromatoses et de tous types de cancer.

Les autres antécédents personnels ont été catégorisés en cardiovasculaires, métaboliques, allergies, interventions chirurgicales, pulmonaires et autres.

Les antécédents familiaux de méningiomes et d'autres cancers ont aussi été collectés.

L'exposition au CPA a été documentée par la posologie, la durée du traitement et son indication. Bien que l'hirsutisme soit un trouble hyperandrogénique, il a été individualisé pour l'analyse. Nous avons inclus également une patiente traitée par LUTENYL® compte tenu des données récentes qui impliquent d'autres progestatifs.

1.2. Informations sur le méningiome

Le questionnaire comportait trois circonstances de diagnostic de méningiome : l'imagerie d'un patient symptomatique (IRM ou TDM), le dépistage systématique, ou la découverte fortuite.

Les principaux symptômes cliniques (troubles de la mémoire, céphalées, troubles visuels, troubles psychiatriques, déficits moteur, déficits sensitifs, crises d'épilepsie, troubles du langage, vertiges, nausées/vomissements) ont été collectés.

Nous avons recueilli :

- La localisation des méningiomes, catégorisée en trois catégories :
 - de la base → sillons olfactifs, région parasellaire, os sphénoïde, foramen magnum, sinus caverneux
 - médian → sinus longitudinal supérieur, faux du cerveau
 - de la convexité → lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux (77).
- Le type de prise en charge (chirurgie, radiothérapie, traitement conservateur)

- La date d'arrêt du progestatif.
- Les résultats des différentes imageries (IRM ou scanners) de suivi.
- Les données anatomopathologiques en cas de prise en charge chirurgicale.

Un numéro d'anonymisation a été attribué à chaque patient dans le fichier Excel ayant servi à l'exploitation des données, pour préserver la confidentialité des données. La complétion des questionnaires a été réalisée au cours du mois de mars 2019. Les données de 21 patientes ont ainsi été analysées.

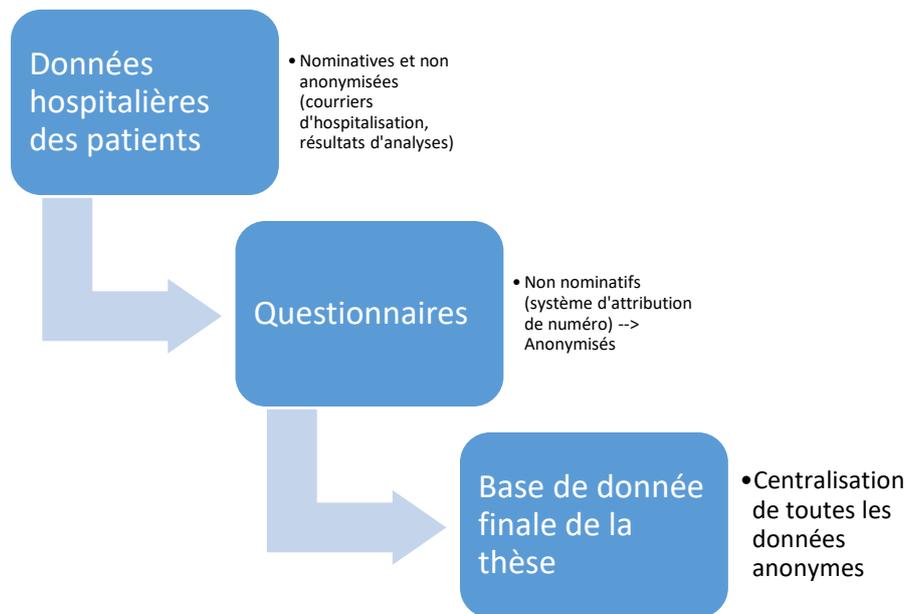


Figure 19 : Processus de traitement des données et de l'anonymat

L'échantillon de patients n'étant que de 21, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, leur médiane et les valeurs extrêmes. Nous avons tenté de dégager des profils d'évolution des méningiomes en fonction de la modification ou non du traitement.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques des patientes

La totalité des patients inclus dans l'enquête étaient des femmes nées entre 1957 et 1980. Leur âge au diagnostic a pu être calculé pour 21 d'entre elles et variait de 36 à 61 ans, avec une moyenne de 49,8 ans.

Le poids des patientes, connu pour 11 d'entre elles variait de 43,5 kg à 110 kg pour une moyenne de 72,6 kg (+/- 20,2) La taille des patientes, également renseignée pour 11 d'entre elles, variait de 156 cm à 172 cm pour une moyenne de 162,8 cm (+/- 4,8). L'indice de masse corporelle variait de 17,9 à 41,4 pour une moyenne de 27,4 (+/- 7,7).

L'âge des premières règles n'était renseigné que pour une seule patiente et était de 18 ans. L'antécédent de grossesse était renseigné pour 10 patientes. Deux n'avaient pas d'antécédents de grossesse, trois étaient primipares, quatre avaient eu 2 grossesses et une femme avait eu une grossesse. Aucune interruption volontaire de grossesse (IVG) ou fausse couche n'était mentionnée dans les dossiers. Une femme était ménopausée à l'âge du diagnostic, nous ne savons pas si elle l'était déjà lors de l'exposition au CPA.

2.2. Exposition au CPA et à d'autres traitements hormonaux

Vingt patientes avaient été exposées au CPA et une patiente à l'acétate de chlormadinone (LUTENYL®) pendant plus de 20 ans. La distribution de la durée de l'exposition est détaillée dans le tableau II :

Tableau II : répartition de l'exposition au CPA + LUTENYL®

| Durée (ans) | 0 à 5 | 6 à 10 | 11 à 15 | 16 à 20 | + 20 | Inconnue | Total |
|---------------------|-------|--------|---------|---------|------|----------|-------|
| Nombre de patientes | 0 | 2 | 5 | 5 | 5 | 4 | 21 |

L'exposition était majoritairement par CPA seul (81%) :

Tableau III : nombre de patientes par catégorie de traitement

| Traitement | Nombre de patientes |
|--|---------------------|
| CPA non précisé, seul | 1 |
| ANDROCUR® seul | 16 |
| ANDROCUR® + Diane | 1 |
| LUTENYL® seul | 1 |
| DIANE® seul | 0 |
| ANDROCUR® + DIANE® + OROMONE® + VARNOLINE® | 1 |
| PROGYNOVA® + PROVAMES® + ANDROCUR® | 1 |

Un antécédent de contraception avant CPA était mentionné dans le dossier médical de deux patientes (10%), le contraceptif utilisé n'étant pas précisé. L'une d'elle avait une durée totale de contraception de 7 ans sur deux périodes différentes.

Quatre patientes recevaient d'autres médicaments de façon concomitante : inhibiteurs de la pompe à protons (n= 1), bêtabloquants (n= 1), corticoïdes (n= 2), paracétamol (n= 1), latanoprost (n=1), aliskirène (n=1), lercadinipine (n=1), lévétiracétam (n=1), anti-inflammatoire (n=1).

L'indication du CPA était renseignée pour 17 patientes (81%). L'hirsutisme était l'indication la plus fréquente. Le tableau IV récapitule le nombre d'occurrences de chaque indication, plusieurs étant possibles pour une personne, trois patientes ayant par exemple une indication simultanée d'hirsutisme et de SOP. Ainsi, 46 % des indications correspondaient à un usage hors-AMM. Le détail des indications par patiente est précisé en annexe 3.

Tableau IV : répartition des indications

| Indication | Nombre d'occurrences |
|---|-----------------------------|
| Hirsutisme | 9 |
| Syndrome des ovaires polykystiques | 5 |
| Contraception | 3 |
| Dermatologique | 3 |
| Alopécie | 2 |
| Fibrome utérin | 1 |
| Métrorragies | 1 |
| Hyperandrogénie | 1 |
| Endométriose | 1 |

2.3. Antécédents à risque et autres

Aucune patiente de notre échantillon n'avait d'antécédent de méningiome, d'irradiation cérébrospinale, de neurofibromatose ou de cancer mentionné dans le dossier médical. Le tableau V regroupe les autres antécédents identifiés chez 13 patientes.

Tableau V : Catégorisation des antécédents

| Pathologie | Nombre d'occurrences | Verbatim |
|---|-----------------------------|---|
| Cardiovasculaire | 4 | HT Artérielle ; HT Oculaire ; Infarctus pulmonaire droit ; |
| Affection métabolique et hormonale | 5 | Hypercholestérolémie ; Diabète non-insulinodépendant ; Obésité ; Troubles métaboliques ; Polypes utérus |
| Allergies | 2 | Pénicilline ; Latex |
| Interventions | 3 | Dysplasie bilatérale des hanches ; Appendicectomie ; Drainage transtympanique |
| Pulmonaire | 2 | Asthme ; Embolie pulmonaire bilatérale |
| Autre | 3 | Ptosis œil gauche ; Migraines ; Sinusites |

2.4. Antécédents familiaux

Aucun antécédent familial de méningiome n'était mentionné dans le dossier médical des patientes, cependant cette absence n'était confirmée que pour deux patientes. Quatre patientes avaient des antécédents néoplasiques familiaux :

- Tumeur cérébrale (non spécifiée) (sœur)
- Leucémie chronique + carcinome prostatique (père), cancer du sein (demi-sœur)
- Mélanome (oncle)
- Lymphome ORL (père), dysthyroïdie sévère (sœur).

2.5. Méningiomes

2.5.1. Symptômes

Le trio de symptômes récurrents est constitué par les troubles de la mémoire, les troubles visuels, ainsi que les céphalées (tableau VI).

Tableau VI : nombre de symptômes par catégorie

| Symptôme | Nombre d'occurrences | Verbatim |
|-------------------------|----------------------|--|
| Troubles de la mémoire | 4 | Troubles de la mémoire |
| Céphalées | 6 | Céphalées |
| Troubles visuels | 5 | Baisse de l'acuité visuelle œil droit 2/10 ; Baisse de l'acuité visuelle G + scotome œil gauche ; Diplopie ; Flou visuel latéralisé D ; Hallucinations |
| Troubles psychiatriques | 1 | « Se sent perdue » |
| Déficits moteurs | 2 | Déficits moteurs ; Déficits moteurs membre inférieur gauche |
| Déficits sensitifs | 1 | Paralysie faciale |
| Crises d'épilepsie | 2 | Crises d'épilepsie |
| Troubles du langage | 1 | Troubles du langage |
| Vertiges | 2 | Vertiges |
| Nausées/vomissements | 1 | Nausées, vomissements (graves) |
| Asymptomatique | 4 | Asymptomatique |
| Non renseigné | 1 | / |

Chez les 17 patientes symptomatiques, le nombre de symptômes (mentionnés dans le dossier médical) par patiente variait d'un à quatre.

2.5.2. Diagnostic du/des méningiome(s)

L'IRM était l'examen de choix pour le diagnostic (Tableau VII). La notion de découverte fortuite ou lors d'un dépistage n'était pas disponible dans les dossiers médicaux.

Tableau VII : méthode de diagnostic des méningiomes

| Circonstance de diagnostic | IRM | TDM | Non précisée |
|----------------------------|-----|-----|--------------|
| Nombre d'occurrences | 12 | 9 | 5 |

2.5.3. Catégorisation du/des méningiomes

Le nombre total de méningiomes identifiés était de 49. Il variait de 1 à plus d'une dizaine par patiente avec :

- Sept patientes (33%) ayant un méningiome unique
- Quatorze patientes ayant plusieurs méningiomes :
 - Neuf patientes (43%) ayant 2 à 5 méningiomes
 - Cinq patientes (24%) ayant plus de 5 méningiomes.

La localisation était majoritairement au niveau de la convexité (tableau VIII).

Tableau VIII : répartition de la localisation des méningiomes

| Catégorie de localisation | Nombre de méningiomes | Pourcentage |
|---------------------------|-----------------------|-------------|
| Convexité | 32 | 65 % |
| Basal | 13 | 27 % |
| Médian | 4 | 8 % |

La répartition et les volumes mesurés par imagerie sont détaillés par patiente dans le tableau IX.

Tableau IX : localisation et taille des méningiomes

| Patient | Localisation du/des méningiomes | Tailles (mm) |
|----------|---|--|
| 1 | - Temporal droit - Parafalcoriel droit - x2 Frontaux droit - x3 Frontaux gauche - Temporal droit - Clinoidien antérieur gauche | - 37 x 36 x 31 - 34 x 35 x 32 - 12 |
| 2 | - Méningiome fronto-temporal gauche ^a - Temporal droit - x2 petits frontaux | - 70 (diamètre) |
| 3 | - Méningiome ^b | N/A |
| 4 | - Gouttière olfactive gauche | - 8 x 8 x 5 |
| 5 | - Frontal gauche - Temporal gauche | N/A |
| 6 | - "Processus expansif d'allure extra-axial comprimant le lobe frontal droit évoquant un méningiome" | - 25 x 36 |
| 7 | - Temporal gauche - Frontal gauche | - 19,8 cc |

| Patient | Localisation du/des méningiomes | Tailles (mm) |
|-----------|--|------------------|
| | - Temporal postérieur gauche | |
| 8 | - Temporal droit - Clinoïde antérieur | - 25 - 10 |
| 9 | - Angle ponto cérébelleux (APC) | N/A |
| 10 | - Polylobé, clinoïde antérieure, - Sphéno-orbitaire gauche - Tubercule de la selle, - Plusieurs petits à la gouttière olfactive et étage antérieur gauche | N/A |
| 11 | - Frontal gauche antérieur - Fronto temporal gauche - Temporal droit | - 7 - 35 x 15 |
| 12 | N/A | - < 10 |
| 13 | - Méningiome sphéno-orbitaire - Méningiome du ptériorion gauche | N/A |
| 14 | - Occipital droit - Fronto-temp droit - x2 frontaux gauche - Sinus sagittal supérieur - Frontal - Pariétal | N/A |
| 15 | - Sinus caverneux droit | - 7,9 cc |
| 16 | - Olfactif - Temporal droit | - « volumineux » |
| 17 | - Frontal droit | N/A |
| 18 | - Olfactif - Clinoïde droit - Clinoïde gauche | N/A |
| 19 | - Temporal droit | - « volumineux » |
| 20 | - Temporal droit | - « volumineux » |

(a) avec net effet de masse sur les structures avoisinantes

(b) le plus volumineux à droite au contact du nerf optique droit, engaine la carotide et sa bifurcation

2.6. Prise en charge

Quatorze patientes (67%) ont eu un traitement conservateur initial, cinq patientes (24%) ont été opérées dans les 3 mois suivant le diagnostic et deux patientes (10%) ont été opérées plus de 3 mois après le diagnostic.

Cinq patientes ont été opérées. Les comptes rendus d'opération étaient disponibles pour quatre patientes et n'indiquaient pas de complications post-opératoires. Les résultats d'anatomopathologie de deux patientes montraient la présence à 100% de récepteurs à la progestérone (détail de ces comptes-rendus et des résultats d'anatomopathologie disponible en annexe). Deux patientes ont eu une amélioration de leurs symptômes dans les visites qui ont suivi, tandis que deux patientes ont eu une aggravation clinique, l'évolution de la dernière patiente n'étant pas disponible.

Deux patientes (10%) ont également eu une prise en charge radiothérapique sans chirurgie avec administration d'une dose totale de 54 Gy.

Dans notre échantillon, une patiente avait poursuivi le traitement par CPA jusque trois mois après le diagnostic. Pour les autres patientes, le traitement a été suspendu (absence d'information pour une patiente).

2.7. Evolution des quatorze femmes non opérées

2.7.1. Evolution clinique

L'évolution des 14 patientes est répartie de la manière suivante :

- Six patientes gardaient leurs symptômes, sans aggravation ou amélioration ;
- Deux patientes avaient une amélioration d'au moins un symptôme ;
- Une patiente s'aggravait cliniquement ;
- L'évolution clinique n'est pas précisée pour les cinq autres.

A noter que la patiente avec aggravation clinique avait bien arrêté le traitement par CPA et suivi une radiothérapie avec une réponse complète, jugée inhabituellement rapide selon le médecin (réponse complète cependant confirmée).

2.7.2. Sur le plan de l'imagerie :

- Trois patientes n'ont pas eu de régression ou d'aggravation de leur méningiome lors de leurs différentes visites, puis ont été perdues de vue ;
- Une patiente a eu une régression dès la première visite ;
- Une patiente a eu une régression à partir de la troisième visite seulement ;
- Deux patientes ont eu une augmentation initiale de la taille de leur méningiome, mais suivie d'une diminution avec, en parallèle, une amélioration de leurs symptômes. L'une de ces patientes a reçu une radiothérapie mais avait continué le traitement par CPA pendant cette période.

IV. Discussion

Il est important de rappeler que les premiers cas de méningiomes associés à un traitement par CPA relatés dans la littérature concernaient des personnes transgenres) « en voie de féminisation » (*male to female* avec des posologies élevées de CPA (en général 100 mg/jour) avec une prévalence de 126 cas pour 100 000 (64). Une étude menée en 2016 aux Pays-Bas sur personnes transgenres (*male to female*) révélait que trois d'entre elles avaient développé au moins un méningiome, les trois étant traités par CPA. D'autres séries de cas concernaient les hommes, avec les indications de cancer de la prostate et de paraphilie (78,79), mais à ce jour, les séries de méningiomes rapportés chez des femmes restent nettement plus nombreuses (80).

Notre étude, bien que très limitée sur le plan de l'effectif, visait à explorer la régression des méningiomes après l'arrêt du traitement par ANDROCUR®. Ce « déchallenge » positif est un argument fort en faveur du rôle du progestatif dans l'enquête de Pharmacovigilance des CRPV de Paris et de Strasbourg de 2018-2019 (65).

1. Caractéristiques des patient(e)s

Toutes étaient des femmes non-transgenres (*cisgenres*), avec des similarités d'âge au diagnostic (moyenne de 49,8 ans) ce qui est comparable à la moyenne de 48,3 ans dans la série de cas de Bernat et al.(67), ou de 46 ans dans celle de Froelich et al. (80), ou des moyennes de 46,1 ans (hommes + femmes) et de 44,9 ans (femmes uniquement) dans l'enquête des CRPV (65).

Sur le plan de l'exposition hormonale endogène, nos données sont certes très incomplètes mais nous n'avons noté aucune interruption volontaire de grossesse (IVG) ou fausse couche et les mentions de grossesse étaient antérieures au premier diagnostic d'au moins 10 ans. Le CPA provoque un effet féminisant chez le fœtus (81) et si une exposition accidentelle ne semble pas remettre en cause la grossesse, le CPA est clairement déconseillé lors de la grossesse dans les RCP actuels.

Dans notre série, huit patientes avaient eu au moins une grossesse avant le diagnostic de méningiome. Pour rappel, la progestérone augmente de 6 à 8 fois au cours de la grossesse par rapport à un cycle menstruel normal et les œstrogènes de 60 à 300 fois par rapport à la phase folliculaire d'un cycle normal (82). La plupart des méningiomes expriment des récepteurs à la progestérone (83) et des cas cliniques d'augmentation brutale de la taille des méningiomes sont rapportés lors de la grossesse (84). Ces observations cliniques ont été récemment appuyées par des études montrant que les méningiomes sont susceptibles d'augmenter en volume au cours de la grossesse sous l'influence des changements hormonaux (85)(86). Bien que la grossesse soit considérée comme facteur de risque de méningiome depuis plusieurs décennies dans la littérature (87,88), cette théorie est désormais controversée. Pettersson-Segerlind *et al.* dans une étude de cohorte menée en Suède entre 1973 et 2015 sur la population féminine (n = 2,204,126), a montré que non seulement les femmes non-nullipares

n'avaient pas un risque supérieur de méningiome, mais qu'à l'inverse le taux d'incidence était inférieur (Fig. 14).

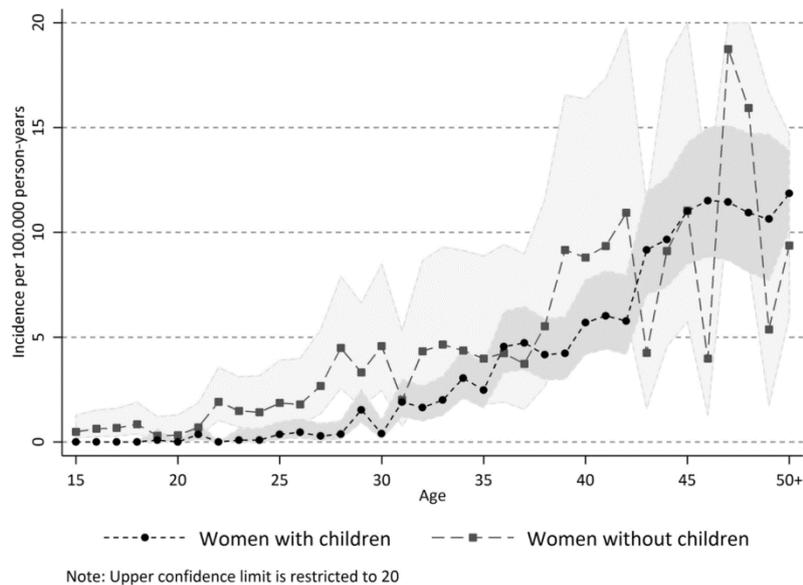


Figure 20 : incidence par âge de méningiome chez les femmes ayant procréé et chez les femmes restées nullipares(89)

Toutefois le problème de la grossesse reste préoccupant. Dans l'enquête des CRPV, quatre cas de méningiome correspondaient à une poussée au cours ou au décours d'une grossesse et deux des patientes avaient dû être opérées pendant leur grossesse, ce qui constitue évidemment un risque supplémentaire pour la mère et le fœtus (65). La survenue de méningiome après un traitement par CPA pose donc la question de l'intention de grossesse lors d'une initiation d'un traitement par CPA et incite pour le moins à rechercher la présence d'un méningiome avant le début d'une grossesse en cas de traitement antérieur par CPA.

Hormis les grossesses, les autres antécédents de nos patientes étaient principalement cardiovasculaires (notamment hypertension), ou métaboliques et hormonales, dont le seul en lien avec les hormones sexuelles serait des polypes utérins chez une patiente. Nous n'avons donc pas relevé d'antécédents notables en lien avec l'apparition de méningiomes. Plusieurs antécédents familiaux de tumeurs ont été relevés, mais jamais de méningiomes. L'enquête des CRPV n'avait d'ailleurs relevé aucun antécédent familial non plus.

La durée moyenne d'exposition au CPA est généralement longue avant le diagnostic de méningiome. Dans l'enquête des CRPV elle était de 14,7 ans en moyenne et de 16,8 ans pour notre échantillon, avec seulement deux patientes traitées pendant moins de 11 ans. Mais ces données pourraient évoluer vers un délai plus court avec la mise en place des recommandations de dépistage systématique depuis octobre 2018. Pour rappel, il s'agit de réaliser une surveillance par IRM au début de chaque traitement afin de vérifier l'absence de méningiome puis, au plus tard, 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans en cas de poursuite du traitement(70). Il sera donc très intéressant de mesurer l'impact de ces mesures sur le délai de diagnostic des méningiomes et d'autres caractéristiques comme leur sévérité.

Les mesures à prendre chez la femme en âge de procréer pourraient éventuellement évoluer également.

Les principales indications dans notre série étaient l'hirsutisme et le syndrome des ovaires polykystiques, qui est une cause potentielle d'hirsutisme non-tumoral. De la même manière, l'hyperandrogénie peut être également assimilée à l'indication d'hirsutisme, donc dans le cadre de l'AMM. Onze indications (42%) étaient hors-AMM, ce qui est légèrement plus faible que le taux de 56% dans l'enquête des CRPV, mais de façon non significative au vu de la taille réduite de notre échantillon.

La majorité de nos patientes avaient suivi un traitement par ANDROCUR® seul, ce qui nous permet d'imputer « confortablement » ce médicament. Mais nous avons noté que les antécédents de contraception étaient peu documentés (10%). Il est donc impossible d'exclure totalement un autre apport hormonal exogène, mais l'effet contraceptif du CPA écarte en principe une autre contraception pendant le traitement d'hirsutisme notamment. Ce recueil d'exposition hormonale médicamenteuse, voire non médicamenteuse par des plantes ou des compléments alimentaires, reste donc un travail important à réaliser pour continuer à préciser les facteurs de risque des patientes.

Concernant les autres médicaments concomitants (non hormonaux), aucun de ceux identifiés dans notre série n'a été considéré comme interagissant avec les médicaments hormonaux. Néanmoins, leur recueil reste primordial pour n'écarter aucune hypothèse.

2. Caractéristiques des méningiomes

Parmi les symptômes de nos patientes, trois représentaient à eux seuls plus de la moitié des symptômes. Il s'agissait des troubles de la mémoire, des céphalées et des troubles visuels bilatéraux. Les deux derniers étaient également de loin les plus présents dans l'enquête des CRPV (Figure 15). Notre proportion importante de troubles de la mémoire n'a pas d'explication particulière, hormis éventuellement un interrogatoire mieux ciblé sur ce point.

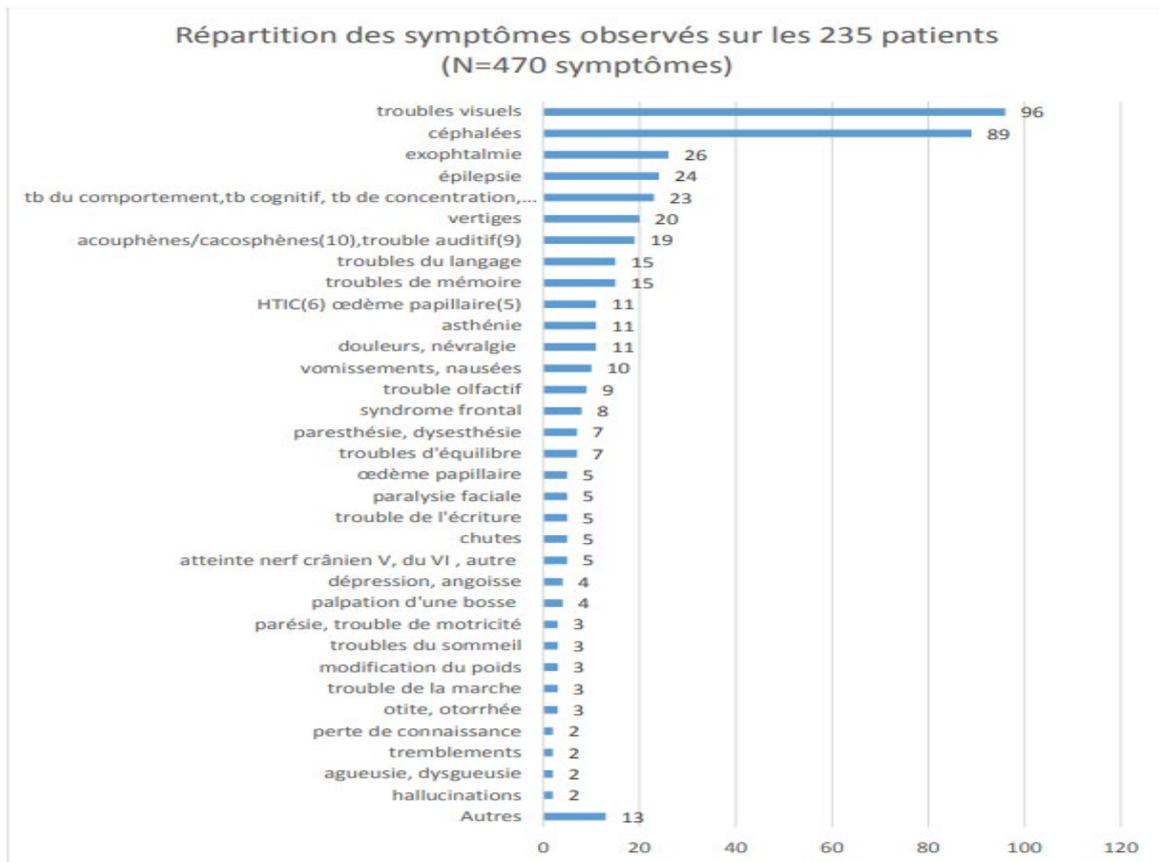


Figure 21 : Distribution des 470 symptômes rapportés dans les 235 déclarations de méningiomes de l'enquête de pharmacovigilance (65)

Dans la littérature, la part des méningiomes asymptomatiques est relativement élevée dans la population générale. Yano et al. rapporte une proportion d'environ un tiers dans un échantillon de 1434 cas au Japon (90). Ils sont généralement décrits comme « fréquemment asymptomatiques » dans plusieurs articles scientifiques ou de vulgarisation (91,92). En revanche, dans notre échantillon, moins d'un méningiome sur cinq était asymptomatique, ce qui était encore supérieur à la proportion de 12% de l'enquête de pharmacovigilance, ceci laissant fortement suspecter un sous-diagnostic des méningiomes asymptomatiques, ainsi qu'une très probable sous notification.

Sur le plan de la localisation, notre échantillon était proche de la répartition rapportée dans la littérature où les méningiomes de la convexité sont les plus répandus (93,94) (77), alors que dans l'enquête de pharmacovigilance, la répartition était 67% basale, 24% de la convexité et 8% médian. Une explication pourrait venir de notre méthode de recueil avec une recherche rétrospective approfondie des données dans le dossier d'imagerie, celle-ci n'étant pas systématique lors de l'enregistrement « classique » des cas de pharmacovigilance qui s'appuient sur les données disponibles au moment de la déclaration. En revanche, un biais de catégorisation ne peut être écarté, d'autres catégories de localisation étant souvent proposées. C'est pourquoi nous avons détaillé les localisations dans nos résultats (tableau IX).

3. Prise en charge et évolution

La principale question au moment de la prise en charge est « doit-on intervenir ou non ? ». En général, le critère décisionnel principal est la présence ou non de symptômes car toute intervention chirurgicale présente un risque à considérer en fonction de la localisation du méningiome.

Dans notre échantillon, la décision majoritaire a été de ne pas intervenir chirurgicalement. Il est aussi important de noter que la quasi-totalité des patientes a arrêté immédiatement le traitement par CPA, ce qui peut paraître normal, mais reste important à souligner. En revanche, dans la littérature, la part de chirurgie est plus importante, voire considérée comme l'attitude principale lors du diagnostic (95) et l'arrêt du traitement par CPA au diagnostic n'est pas systématique (64 poursuites du traitement ou diminutions sur 278 patientes dans l'enquête de pharmacovigilance (65)).

La faible proportion de chirurgie dans notre échantillon pourrait provenir de l'anticipation, maintenant documentée, de la régression rapide des méningiomes à l'arrêt du CPA, dénominateur commun de toutes nos patientes. Parmi nos deux patientes ayant subi un protocole de radiothérapie, l'une a eu une évolution classique avec une diminution satisfaisante de la taille de son méningiome et une amélioration des symptômes, tandis que l'autre a eu une réponse complète malgré une aggravation des symptômes ce qui suggère des mécanismes physiopathologiques différents de la simple corrélation CPA/méningiome ou même méningiome/symptôme. Etant donné que la radiothérapie concerne des pathologies plus graves, il est cohérent d'observer des évolutions moins favorables pour les méningiomes y ayant recours.

Les évolutions de nos patientes à la suite de l'arrêt du CPA sont soit radiologiquement et cliniquement stables, soit montrent une amélioration des symptômes et/ou une régression des méningiomes. Cette tendance est retrouvée dans l'enquête de pharmacovigilance où 52% des patientes de la série ont eu une évolution favorable après l'arrêt du CPA et sans nécessiter de chirurgie.

Ce caractère réversible de la pathologie par le retrait de l'agent progestatif est aujourd'hui largement démontré pour ANDROCUR® mais la question se pose désormais pour les autres médicaments hormonaux, et notamment les autres progestatifs tels que LUTENYL® et LUTERAN®. Une de nos patientes était traitée par LUTENYL®.

Le nombre de cas rapportés avec ces deux progestatifs a augmenté depuis 2015 d'après le réseau français des CRPV(96). Une nouvelle enquête a donc été lancée en Octobre 2018 avec un éventail plus large de progestatifs ciblés (acétate de chlormadinone ou de nomégestrol, progestérone, promégestone, étonogestrel, lévonorgestrel, désogestrel, danazol et norgestrel) (96). Les résultats présentent des similarités avec l'enquête sur le CPA : âge moyen au diagnostic, durée d'exposition assez longue, part de prescription hors-AMM importante, peu souvent opérés et asymptomatiques, à l'exception des cas avec l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol ou les méningiomes étaient symptomatiques (64% et 78% respectivement). Les signes cliniques étaient également similaires (céphalées, migraines,

troubles visuels) et la localisation des tumeurs principalement au niveau de la convexité ou de la base du crâne. Cependant, seulement 27% des cas mentionnaient un arrêt du progestatif plusieurs mois ou années après le diagnostic, reflétant que le rôle du médicament n'était pas ou peu évoqué. Parmi les cas avec arrêt du traitement et sans opération chirurgicale, la stabilisation des tumeurs correspondait à 20 à 25%.

En 2020, une autre étude épidémiologique a montré un risque de méningiome 3,3 fois plus élevé chez les patientes traitées par ces autres progestatifs pendant au moins 6 mois par rapport au risque de base, avec un risque augmentant proportionnellement avec la durée du traitement (96). Ce profil de risque nécessite plus de données, mais les similarités avec les observations et les risques démontrés avec le CPA sont en faveur d'une prudence similaire avec l'ensemble des progestatifs.

4. Limites de notre étude

Notre enquête a certes permis un état des lieux plus exhaustif que de grandes séries ou des études sur bases de données mais la faible taille de l'échantillon en limite considérablement les conclusions. Par ailleurs, l'absence de la gradation effective des méningiomes liée au caractère conservateur de la prise en charge ne nous permet pas d'évaluer en profondeur la nature de ces méningiomes associés au CPA. Le recueil rétrospectif explique les nombreuses données manquantes en termes d'antécédents, notamment familiaux, et d'exposition hormonale pour lesquels il est difficile de différencier l'absence réelle de l'absence de documentation (seulement deux patientes dont l'absence d'antécédents familiaux était vraiment confirmées).

Cependant, malgré ce faible effectif, la plupart de nos résultats coïncident avec les données de la littérature et il nous a été possible d'observer la réversibilité des méningiomes après l'arrêt du CPA, argument de pharmacovigilance important en faveur du rôle de ce dernier.

Notre étude a surtout servi de base à une étude plus large sur le CHRU de Nancy actuellement en cours de publication. Les résultats de cette étude, portant sur 39 patientes et un total de 98 méningiomes, conforte le risque significatif avec l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone, l'intérêt du traitement conservateur et la nécessité de bien insister sur l'arrêt du traitement progestatif, les rares cas d'évolution défavorable étant presque tous associés à la poursuite du traitement malgré recommandations.

Conclusion

Le rôle du CPA comme facteur de risque de méningiome n'est aujourd'hui plus à démontrer, mais les facteurs de risque restent à mieux définir pour permettre la prise en charge sécurisée de différentes pathologies telles que l'hyperandrogénie féminine, la dysphorie du genre ou certaines pathologies malignes ou psychiatriques. Les alternatives sont soit limitées soit inexistantes alors que l'on demande à un patient d'interrompre définitivement son traitement, voire de ne plus prendre cette classe thérapeutique.

La surveillance du risque de méningiome avec le CPA comme avec d'autres progestatifs ou traitements hormonaux doit se poursuivre à la lumière des nouvelles mesures de dépistage et de surveillance de l'évolution de ces tumeurs. Une meilleure connaissance de leurs caractéristiques et de leur prise en charge est primordiale en attendant des alternatives thérapeutiques plus sûres pour ces patients.

La pharmacovigilance est une discipline pleine de rebondissements qui apprend à bénéficier de son passé, de l'expérience multidisciplinaire et des innovations. Les lanceurs d'alertes et le réseau des CRPV français, grâce à son implantation dans les CHU et son réseau territorial, sont notamment des éléments clés pour permettre d'optimiser les choix thérapeutiques et minimiser leurs risques.

Références bibliographiques

1. MRI Meningioma [Internet]. [Operative Neurosurgery]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur:
<https://operativeneurosurgery.com/lib/exe/detail.php?id=meningioma&media=meningioma.png>
2. Kresak J, Anthony Y. CNS tumors : Meningioma [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur:
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormeningiomageneral.html>
3. Harter PN, Braun Y, Plate KH. Classification of meningiomas—advances and controversies. *Chin Clin Oncol*. juill 2017;6(1):3-3.
4. Moradi A, Semnani V, Djam H, Tajodini A, Zali AR, Ghaemi K, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. déc 2008;15(12):1370-5.
5. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. sept 2018;14(21):2161-77.
6. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):307-14.
7. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):5-14.
8. Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol*. 1 oct 2019;62:101562.
9. Rajaraman P, Brenner AV, Neta G, Pfeiffer R, Wang SS, Yeager M, et al. Risk of Meningioma and Common Variation in Genes related to Innate Immunity. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2010;19(5):1356-61.
10. Machulla HKG, Steinborn F, Tschigrjai M, Langner J, Rainov NG. Meningioma: is there an association with human leukocyte antigens? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. déc 2003;12(12):1438-42.
11. Rajaraman P, Schwartz BS, Rothman N, Yeager M, Fine HA, Shapiro WR, et al. δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Polymorphism and Risk of Brain Tumors in Adults. *Environ Health Perspect*. sept 2005;113(9):1209-11.

12. Kaloshi G, Ciccarino P, Rossetto M, Sanson M. Méningiomes et hormonodépendance. :3.
13. Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and the association with use of mobile and cordless phones: a case–control study. *Environ Health*. 19 juill 2013;12(1):60.
14. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case–control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 1 août 2007;64(8):509-14.
15. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(3):241-9.
16. Brunon J. Les méningiomes - [Internet]. Campus de Neurochirurgie. 2020 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article367>
17. Méningiome | Neurochirurgie Lariboisière [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.neurochirurgie-lariboisiere.com/meningiome/>
18. Radiothérapie externe - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Radiotherapie-externe>
19. Curiethérapie - Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Curietherapie>
20. InfoCancer, ARCAGY-GINECO, Traitements - Traitements locorégionaux - Radiothérapie - La radiothérapie métabolique [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/la-radiotherapie-metabolique.html/>
21. Bataini JP, Ponvert D, Gaboriaud G. Radiothérapie des méningiomes récidivants. *Neurochirurgie*. 1986;32(S1):70-7.
22. Haie-Meder C, Brunei P, Cioloca C, Meder J, Borel C, Marsiglia H, et al. Place de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes. *Bull CancerRadiothérapie*. 1 janv 1995;82(1):35-9.
23. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. sept 2016;17(9):e383-391.
24. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol*. août 2012;109(1):63-70.

25. Yu T, Cao J, Alaa Eddine M, Moustafa M, Mock A, Erkut C, et al. Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Ponatinib Inhibits Meningioma Growth In Vitro and In Vivo. *Cancers*. 24 nov 2021;13(23):5898.
26. Tuchen M, Wilisch-Neumann A, Daniel EA, Baldauf L, Pachow D, Scholz J, et al. Receptor tyrosine kinase inhibition by regorafenib/sorafenib inhibits growth and invasion of meningioma cells. *Eur J Cancer*. 1 mars 2017;73:9-21.
27. Chamberlain MC, Barnholtz-Sloan JS. Medical treatment of recurrent meningiomas. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:1425-32.
28. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery*. févr 1997;40(2):271-5.
29. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2015;33(34):4093-8.
30. McGregor AM, Scanlon MF, Hall R, Hall K. Effects of bromocriptine on pituitary tumour size. *Br Med J*. 22 sept 1979;2(6192):700-3.
31. 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*. nov 1990;73(5):750-5.
32. Orfanos CE, Happle R. *Hair and Hair Diseases*. Springer Science & Business Media; 2012. 1472 p.
33. Pucci E, Petraglia F. Treatment of androgen excess in females: Yesterday, today and tomorrow. *Gynecol Endocrinol*. 1 janv 1997;11(6):411-33.
34. Neumann F. Pharmacology of Cyproterone Acetate — A Short Review. In: Denis L, éditeur. *Antiandrogens in Prostate Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1996. p. 31-44. (ESO Monographs).
35. A Review on the Genotoxic Effects of Some Synthetic Progestins [Internet]. *Science Alert*. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://sialert.net/fulltext/?doi=ijp.2008.410.430>
36. Honer C, Nam K, Fink C, Marshall PV, Ksander G, Chatelain R, et al. Glucocorticoid receptor antagonism by cyproterone acetate and RU486. *Mol Pharmacol*. 2003;
37. Ayub M, Levell MJ. Inhibition of rat testicular 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activities by anti-androgens (flutamide, hydroxyflutamide, ru23908, cyproterone acetate) in vitro. *J Steroid Biochem*. 1 juill 1987;28(1):43-7.

38. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric J Int Menopause Soc.* août 2005;8 Suppl 1:3-63.
39. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, et al. Regulation of Androgen Action. In: Litwack G, éditeur. *Vitamins & Hormones* [Internet]. Academic Press; 1998 [cité 5 nov 2020]. p. 309-52. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672908609383>
40. Kuhl H. Pharmacology of Progestogens. :22.
41. Gräf KJ, Brotherton J, Neumann F. Clinical Uses of Antiandrogens. In: Hughes A, Hasan SH, Oertel GW, Voss HE, Bahner F, Neumann F, et al., éditeurs. *Androgens II and Antiandrogens / Androgene II und Antiandrogene* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1974 [cité 4 nov 2020]. p. 485-542. (Handbuch der experimentellen Pharmakologie/Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-80859-3_7
42. Schröder FH. Cyproterone acetate—mechanism of action and clinical effectiveness in prostate cancer treatment. *Cancer.* 1993;72(S12):3810-5.
43. Newling DWW. The palliative therapy of advanced prostate cancer, with particular reference to the results of recent European clinical trials. *Br J Urol.* 1997;79(S1):72-81.
44. Schröder FH, éditeur. *Androgens and anti-androgens: International Symposium, June 5th, 1982.* Weesp, Netherlands: Schering Nederland BV; 1983.
45. Meriggiola MC, Bremner WJ. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *J Androl.* juin 1997;18(3):240-4.
46. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoïn. *Drugs.* 1 juill 1984;28(1):6-37.
47. Hammerstein J. Antiandrogens: Clinical Aspects. In: Orfanos CE, Happle R, éditeurs. *Hair and Hair Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1990 [cité 5 nov 2020]. p. 827-86. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-74612-3_35
48. Résumé des Caractéristiques du Produit - <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199134.htm> [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199134.htm>
49. Miller JA, Jacobs HS. 11 Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate. *Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 1986;15(2):373-89.
50. Claman P. Hirsutism: Evaluation and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* janv 2002;24(1):62-7.

51. Nota NM, Dekker MJHJ, Klaver M, Wiepjes CM, van Trotsenburg MA, Heijboer AC, et al. Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia*. août 2017;49(6).
52. Moltz L, Römmler A, Post K, Schwartz U, Hammerstein J. Medium dose cyproterone acetate (CPA): Effects on hormone secretion and on spermatogenesis in men. *Contraception*. 1 avr 1980;21(4):393-413.
53. Rost A, Schmidt-Gollwitzer M, Hantelmann W, Brosig W. Cyproterone acetate, testosterone, LH, FSH, and prolactin levels in plasma after intramuscular application of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *The Prostate*. 1981;2(3):315-22.
54. Fourcade RO, McLeod D. Tolerability of Antiandrogens in the Treatment of Prostate Cancer. *UroOncology*. 1 mars 2004;4(1):5-13.
55. Nieschlag E, Nieschlag S, Habenicht UF. *Spermatogenesis — Fertilization — Contraception: Molecular, Cellular and Endocrine Events in Male Reproduction*. Springer Science & Business Media; 2013. 517 p.
56. Britain) RC of O and G (Great. *Advances in Gynaecological Endocrinology: Proceedings of the Sixth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 18th and 19th October, 1978*. The College; 1979. 424 p.
57. Eden JA. Progestogens: an occasional review. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. déc 1991;17(4):289-95.
58. Girard J, Baumann JB, Bühler U, Zuppinger K, Haas HG, Staub JJ, et al. Cyproteroneacetate and ACTH Adrenal Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 1978;47(3):581-6.
59. Huber J, Zeillinger R, Schmidt J, Täuber U, Kuhn W, Spona J. Pharmacokinetics of cyproterone acetate and its main metabolite 15 beta-hydroxy-cyproterone acetate in young healthy women. *Int J Clin Pharmacol*. nov 1988;26(11):555-61.
60. Mylan Pharmaceuticals ULC. *Cyproterone Acetate Tablets - PRODUCT MONOGRAPH [Internet]*. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00011374.PDF
61. Kuhn W, Kulmann H, Fuhrmeister A. Investigation into the age-dependence of the pharmacokinetics of cyproterone acetate in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 oct 1997;53(1):75-80.
62. DrugBank. *Cyproterone acetate [Internet]*. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04839>
63. Frith RG, Phillipou G. 15-hydroxycyproterone acetate and cyproterone acetate levels in plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 1 janv 1985;338:179-86.

64. Weill A, Cadier B, Nguyen P, Coste J. Exposition prolongee a de fortes doses d'acetate de cyproterone et risque de meningiome chez la femme - Etude pharmaco-epidemiologique de cohorte a partir des donnees du SNDS - Juin 2019. juin 2019;106.
65. CRPV Paris. Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone. 2019.
66. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):965-8.
67. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2015;157(10):1741-6.
68. HAS. ANDROCUR - AVIS SUR LES MÉDICAMENTS : SMR [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2655917/fr/androcur
69. CSST meningiome et acetate de cyproterone - 13/06/2018. H À. :6.
70. Actualité - Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - ANSM [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-lansm-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients>
71. ANSM. Acétate de cyprotérone (Androcur) et risque de méningiome : l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-poursuit-ses-actions-pour-renforcer-l-information-des-utilisateurs-Point-d-Information>
72. ANSM. 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 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2019 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimes-doses-a-50-ou-100-mg-Androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-l-information-sur-le-risque-de-meningiome-Point-d-Information>

73. DIMITROVA EK. Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk>
74. High-dose cyproterone acetate: potential risk of (multiple) meningiomas [Internet]. GOV.UK. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/high-dose-cyproterone-acetate-potential-risk-of-multiple-meningiomas>
75. Organisation de l'association AMAVEA AMAVEA [Internet]. AMAVEA. 2019 [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://amavea.org/organisation-de-lassociation-amavea/>
76. Dossier ANDROCUR dans le Télégramme du 6 juillet 2020 [Internet]. AMAVEA. 2020 [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://amavea.org/dossier-androcur-dans-le-telegramme-du-6-juillet-2020-bayer-savait-tres-bien-quil-y-avait-un-probleme-en-france/>
77. Perry A. 13 - Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, éditeurs. Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach (Second Edition) [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 mars 2022]. p. 259-98. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449410000138>
78. Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm. sept 2016;31(9):500-4.
79. Sys C, Kestelyn P. Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate. GMS Ophthalmol Cases. 17 juin 2015;5:Doc05.
80. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrli P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocr Abstr [Internet]. 1 mai 2008 [cité 11 avr 2022];16. Disponible sur: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158>
81. Résumé des caractéristiques du produit - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61255738&typedoc=R>
82. Tal R, Taylor HS. Endocrinology of Pregnancy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/>
83. Baxter DS, Orrego A, Rosenfeld JV, Mathiesen T. An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. mars 2014;21(3):421-6.

84. Lulis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, et al. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery*. nov 2012;71(5):951-61.
85. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 3 févr 2021;n37.
86. Gurcay AG, Bozkurt I, Senturk S, Kazanci A, Gurcan O, Turkoglu OF, et al. Diagnosis, treatment, and management strategy of meningioma during pregnancy. *Asian J Neurosurg*. 1 janv 2018;13(1):86.
87. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1958;21(2):89-91.
88. Michelsen JJ, New PF. Brain tumour and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 1969;32(4):305-7.
89. Pettersson-Segerlind J, Mathiesen T, Elmi-Terander A, Edström E, Talbäck M, Feychting M, et al. The risk of developing a meningioma during and after pregnancy. *Sci Rep*. 28 avr 2021;11(1):9153.
90. Yano S, Kuratsu J ichi. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. 1 oct 2006;105(4):538-43.
91. Maggio I, Franceschi E, Tosoni A, Nunno VD, Gatto L, Lodi R, et al. Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas. *CNS Oncol*. juin 2021;10(2):CNS72.
92. When Should a Meningioma Be Removed? [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://healthcare.utah.edu/the-scope/shows.php?shows=1_e1uo4z4h
93. Sun C, Dou Z, Wu J, Jiang B, Iranmanesh Y, Yu X, et al. The Preferred Locations of Meningioma According to Different Biological Characteristics Based on Voxel-Wise Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [cité 16 avr 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01412>
94. Cucu AI, Costea CF, Turliuc MD, Ghiciuc CM, Costachescu B, Popescu R, et al. Anatomical localization of intracranial grade II meningiomas in North-Eastern Romania: Our 25-years experience. *Romanian Neurosurg*. 2 sept 2019;232-8.
95. Kieffer S. Meningioma Treatment | Johns Hopkins Meningioma Center [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/brain-tumor/specialty-centers/meningioma/treatment.html>

96. boss. Progestatifs et méningiome [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/progestatifs-et-meningiome/>

Annexe 1 : Extrait du courrier de juin 2019 envoyé par l'ANSM : Fiche information patients



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**INFORMATION
POUR LES PATIENTS**

ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES

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

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

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

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

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

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

CONDUITE À TENIR

VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

- Si l'IRM révèle la présence d'un méningiome : votre traitement sera définitivement arrêté.
Plusieurs études montrent que les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser dans de nombreux cas à l'arrêt du traitement.
- Si l'IRM ne révèle rien de particulier :
 - vous pourrez choisir de poursuivre votre traitement, après concertation avec votre médecin.
 - si vous poursuivez votre traitement, votre médecin vous prescrira une nouvelle IRM au plus tard 5 ans après la première, puis tous les 2 ans.

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

VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

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

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

Dans le cadre de votre traitement, **votre médecin vous remettra chaque année une attestation d'information** qui devra être complétée et signée par votre médecin et vous-même. L'objectif de cette attestation est de vous permettre d'échanger avec votre médecin, en particulier sur les bénéfices et les risques de ce médicament. Une copie de ce document devra impérativement être présentée au pharmacien pour toute délivrance du médicament.

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

Restez attentif aux signes ou symptômes pouvant vous faire penser à une atteinte neurologique (voir au verso).

 **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.**

Suivez-nous sur  @ansm  ansm.sante.fr Mai 2019 - Page 1

Annexe 2 : Questionnaire vierge – enquête méningiome

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Nom _____ Prénom _____
Date de naissance / / ; Sexe ; Taille cm ; Poids kg

Vos antécédents personnels gynécologiques

Age des premières règles : _____

Grossesse(s) : oui _____ années(s) _____

Interruption(s) Volontaire(s) de Grossesse : oui _____ années(s) _____

Fausse(s) couche(s) : oui _____ années(s) _____

Ménopause : non oui depuis (mois/année) / /

Antécédents de traitements hormonaux

Contraception (indiquer le nom de la contraception, l'année de début et l'année d'arrêt)

(Exemple : CERAZETTE de mai 2003 à avril 2007 puis DIANE 35 de 2008 à 2012, puis stérilet MIRENA jusque 2015.)

Avez-vous été exposé(e) à un médicament contenant de l'acétate de cyprotérone ?
(ANDROCOUR, DIANE35, acétate de cyprotérone générique, CLIMENE, EVEPAR, ERAPYL, MINERVA, cyprotérone-éthyl estradiol)

non oui de / / à / /

Prise continue 20 jours par mois

Pour l'indication suivante : acné hirsutisme (hyperpilosité) contraception

syndrome des ovaires polykystiques endométriose fibrome utérin alopécie

cancer de la prostate autre indication → si oui préciser : _____

Si vous êtes ménopausée, prenez-vous un traitement hormonal substitutif : non oui Si oui, lequel, depuis quand et s'il est arrêté, précisez à quelle date :

(Exemple : ESTREVA de mai 2016 à maintenant)

Quels sont les autres médicaments qui font actuellement partie de votre traitement ?

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Méningiome / Méningiomatose

Symptômes cliniques

Crise(s) d'épilepsie Déficit moteur Déficit sensitif Céphalées

Vertiges Troubles du langage Troubles de la mémoire

Troubles visuels → diagnostic ophtalmologique:

Troubles psychiatriques → diagnostic psychiatrique:

Autres : préciser :

Diagnostic par

TDM date / / IRM date / /

Découverte fortuite date / / Dépistage date / /

Localisation(s)

Nombre de méningiomes : _____

Taille(s) :

Imagerie avant le diagnostic de méningiome (préciser le motif, la date, et le résultat):

TDM date / / IRM date : / /

Résultats :

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Antécédents neurologiques et néoplasiques

• Antécédent(s) de méningiome(s) : oui non si oui : si oui date(s) de diagnostic et prise(s) en charge

• Irradiation cérébrospinale : non oui date, dose et indication : / / _____ Gy

• Neurofibromatose : oui non

• Cancer(s) : oui non précisez :

• Autres antécédents personnels notables :

Antécédents familiaux :

• Méningiomes : oui non Neurofibromatose : oui non

• Autres _____

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Prise en charge

o **Chirurgicale** : oui non

Si oui, nom du chirurgien _____

Résumé du compte-rendu opératoire:

Résultat d'anatomo-pathologie (si connu): type histologique, classification OMS / index de

prolifération / récepteurs / autre :

o **Radiothérapique** : oui non

Si oui, nom du radiothérapeute _____

Centre : _____

Cible, modalité (IMRT/en condition stéréotaxiques) : _____

Date début / / Date fin / /

Dose totale : _____ Nombre de séances : _____

o **Médicale** :

Arrêt de l'acétate de cyprotérone et surveillance

Arrêt de l'acétate de cyprotérone et switch vers un autre traitement →

Diminution de l'acétate de cyprotérone et surveillance

Poursuite de l'acétate de cyprotérone et surveillance

Autre :

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Suivi / Evolution date __ / __ / ____

o Symptômes cliniques :

| | aggravation | amélioration | stable | Non applicable |
|-------------------------|-------------|--------------|--------|----------------|
| Déficit moteur | | | | |
| Déficit sensitif | | | | |
| Céphalées | | | | |
| Vertiges | | | | |
| Troubles visuels | | | | |
| Troubles psychiatriques | | | | |
| Troubles du langage | | | | |
| Troubles de mémoire | | | | |
| Autres | | | | |

- o Imagerie cérébrale (TDM, IRM, préciser) → dates et résultats (pour chaque imagerie : localisation, nombre, taille, conclusion ; la taille est évaluée soit selon la méthode des trois diamètres (diamètres (antéropostérieur x transverse x craniocaudal) soit selon la méthode de segmentation manuelle)) :

| Type IRM/TDM | Date | Centre | Localisation | Nombre | Taille | Conclusion |
|--------------|------|--------|--------------|--------|--------|------------|
| | | | | | | |

Méningiome - Questionnaire médical

date / /

Suivi / Evolution date __ / __ / ____

o Symptômes cliniques :

| | aggravation | amélioration | stable | Non applicable |
|-------------------------|-------------|--------------|--------|----------------|
| Déficit moteur | | | | |
| Déficit sensitif | | | | |
| Céphalées | | | | |
| Vertiges | | | | |
| Troubles visuels | | | | |
| Troubles psychiatriques | | | | |
| Troubles du langage | | | | |
| Troubles de mémoire | | | | |
| Autres | | | | |

- o Imagerie cérébrale (TDM, IRM, préciser) → dates et résultats (pour chaque imagerie : localisation, nombre, taille, conclusion ; la taille est évaluée soit selon la méthode des trois diamètres (diamètres (antéropostérieur x transverse x craniocaudal) soit selon la méthode de segmentation manuelle)) :

| Type IRM/TDM | Date | Centre | Localisation | Nombre | Taille | Conclusion |
|--------------|------|--------|--------------|--------|--------|------------|
| | | | | | | |

Annexe 3 : détail par patiente des indications du CPA

| Numéro de la patiente | Indications |
|------------------------------|--|
| 1 | Hirsutisme |
| 2 | UNK |
| 3 | Fibrome utérin |
| 4 | Alopécie |
| 5 | Métrorragies |
| 6 | UNK |
| 7 | Hirsutisme, contraception, syndrome des ovaires polykystiques, hyperandrogénie |
| 8 | Prescription dermatologique (non spécifiée) |
| 9 | Endométriose |
| 10 | Hirsutisme Syndrome des ovaires polykystiques |
| 11 | Hirsutisme |
| 12 | Syndrome ovaires polykystiques Alopécie" |
| 13 | UNK |
| 14 | Hirsutisme Acné Contraception |
| 15 | Hirsutisme |
| 16 | Hirsutisme Syndrome des ovaires polykystiques |
| 17 | Hirsutisme |
| 18 | Hirsutisme |
| 19 | Syndrome ovaires polykystiques |
| 20 | Acné Contraception |

N° d'identification :

TITRE

Acétate de cyprotérone et méningiomes : point bibliographique, réglementaire et étude rétrospective de patients pris en charge à l'hôpital neurologique du CHRU de Nancy

**Thèse soutenue le 8 juillet 2022
Par Robin LANTZ**

RESUME :

Les méningiomes sont des tumeurs du système nerveux central, catégorisées en 3 grades regroupant 15 sous-types. Les principaux facteurs de risque sont l'âge, le genre féminin, les radiations ionisantes, l'ethnicité, des facteurs génétiques, des pathologies concomitantes, dont la neurofibromatose et plusieurs pathologies de type hormonal. Les traitements habituels sont la chirurgie, la radiothérapie ou un traitement conservateur par surveillance clinico-radiologique.

L'acétate de cyprotérone, principalement commercialisé sous le nom d'ANDROCUR®, est un stéroïde à l'activité progestative et anti-androgène. Il est principalement indiqué chez la femme pour la prise en charge des hyperandrogénies (notamment l'hirsutisme) et, chez l'homme, en traitement palliatif du cancer de la prostate. La première AMM a été obtenue en 1980.

ANDROCUR® était le premier médicament hormonal à l'origine d'une alerte sur le risque de méningiome dès 2007, sur la base de déclarations de pharmacovigilance et d'articles de la littérature. Les travaux à ce sujet du Pr. S. FROELICH étaient présentés au congrès européen d'endocrinologie en 2008. Depuis, des mesures ont été prises en France et au niveau européen avec notamment la création de recommandations de prescription de l'acétate de cyprotérone et sur la nécessité d'un dépistage par IRM des patient(e)s exposé(e)s à long terme.

Les conséquences médiatiques ont été importantes, impliquant des associations spécifiques au soutien des patients « victimes » d'ANDROCUR® et mettant en cause le rôle du laboratoire Bayer, détenteur de l'AMM d'ANDROCUR®.

Dans le cadre de ce signal maintenant bien établi, nous avons mené un travail d'analyse d'une série de cas de méningiomes de patientes traitées par l'acétate de cyprotérone et diagnostiquées ou suivies par le département de neurologie du CHRU de Nancy. Notre série porte sur 21 patientes toutes ayant été traitées par ANDROCUR®, sauf une traitée par acétate de noméggestrol (LUTENYL®), un autre progestatif. Les principaux symptômes rapportés étaient des troubles de la mémoire, des céphalées et des troubles visuels bilatéraux. La localisation principale des méningiomes était au niveau de la convexité. Une amélioration clinique à l'arrêt du progestatif était majoritairement observée, avec en général une amélioration ou une stabilisation des volumes des méningiomes en imagerie. Nos résultats, bien que provenant d'un échantillon limité, sont en adéquation avec les récentes données de la littérature, notamment celles des enquêtes des CRPV de Paris et Strasbourg sur ce sujet. Depuis l'alerte initiale concernant ANDROCUR®, les données de pharmacovigilance indiquent un risque pour d'autres progestatifs tels que l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone, pris également au long cours. La problématique qui en émerge est de réussir à proposer des solutions thérapeutiques alternatives aussi efficaces et à moindre risque.

MOTS CLES : Méningiomes, acétate de cyprotérone, progestatifs, pharmacovigilance.

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|-----------------------|---|---|
| Mme. Nadine PETITPAIN | Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy | Bibliographique <input type="checkbox"/> Expérimentale <input type="checkbox"/> Travail Personnel <input checked="" type="checkbox"/> |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 8 juillet 2022

| | |
|---|---|
| <p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Robin Lantz</p> <p><u>Sujet</u> : Acétate de cyprotérone et méningiomes : point bibliographique, réglementaire et étude rétrospective de patients pris en charge à l'hôpital neurologique du CHRU de Nancy</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, Pharmacien-biologiste, Professeur des Universités – Praticien hospitalier</p> <p>Directeur : Mme. Nadine PETITPAIN, Pharmacien, Praticien Hospitalier</p> <p>Juges : M. Luc TAILLANDIER, Neurologue, Professeur des Universités – Praticien hospitalier M. Jean-Louis KURZMANN, Médecin généraliste</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le 07 juin 2022</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p><i>M. Jean-Louis MERLIN</i> <i>Mme. Nadine PETITPAIN</i></p> <p align="center">  Nadine PETITPAIN Signature numérique de Nadine PETITPAIN Date : 2022.06.13 11:03:47 +02'00' </p> |
| <p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 14.06.2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUVAL </p> | <p align="center">Vu, Nancy, le 21 JUIN 2022</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Hélène BOULANGER </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 12523 C</p> |