



**HAL**  
open science

# Méningiomes induits par les médicaments progestatifs : étude rétrospective des cas déclarés en pharmacovigilance au CHRU de Nancy

Taghla Ahmed-Khalifa

► **To cite this version:**

Taghla Ahmed-Khalifa. Méningiomes induits par les médicaments progestatifs : étude rétrospective des cas déclarés en pharmacovigilance au CHRU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04517101

**HAL Id: hal-04517101**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517101v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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.



## 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 : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## 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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2021**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 25 Novembre 2021

par Taghla AHMED-KHALIFA

née le 12 Octobre 1991

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

**Méningiomes induits par les médicaments progestatifs : étude  
rétrospective des cas déclarés en pharmacovigilance au CHRU de Nancy**

---

Membres du Jury

Président	Pr. Béatrice DEMORE	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Directeur	Dr. Nadine PETITPAIN	Praticien Hospitalier
Juges	Pr. Luc TAILLANDIER	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
	Dr. Romain GILLET	Praticien Hospitalier
	Dr. Sophie GAUTIER	Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**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**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**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**

Aline BONTEMPS

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référente dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

**Référent vie associative**

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Luc FERRARI

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

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

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Thérèse GIRARD  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

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

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU  
\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE <sup>H</sup>	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 <sup>H</sup>	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Caroline LAROYE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémie GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

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

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

**MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE**

Pauline GILSON 82 *Biologie cellulaire oncologique*

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

<sup>H</sup> *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(e) 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

**A Madame le Professeur Béatrice DEMORE, Professeur des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy, Chef de service de la PUI du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy**

*Présidente du jury et co-directrice de la thèse*

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury et de co-diriger ce travail.

Je vous remercie pour les connaissances que m'avez transmises durant ces études en pharmacie, pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon internat.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Nadine PETITPAIN, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy**

*Directrice de la thèse*

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, de m'accompagner et m'encadrer tout au long de ce travail. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce sujet, pour vos conseils et votre disponibilité durant ce travail. Ce fut un véritable enrichissement et un réel plaisir de travailler avec vous. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

**A Monsieur le Docteur Romain GILLET, Praticien Hospitalier, Service d'Imagerie médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy**

*Juge*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir pris part à ce travail.

Je vous remercie pour votre contribution et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy, Chef du service de neuro-oncologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy**

*Juge*

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Sophie GAUTIER, Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.**

*Juge*

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

**A mes parents,**

Je vous remercie pour votre soutien depuis le début et d'avoir toujours cru en nous. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et votre éducation qui me permet d'être ce que je suis aujourd'hui. Il y'aurait tant à dire encore, mais tout simplement, merci.

**A Fatis, Moona et Abbe,**

Vous m'avez toujours soutenue et encouragée dans tout ce que j'entreprenais. Merci pour votre présence, votre patience et de me suivre dans tous mes délires. Merci pour tout la Franginerie.

**A Lemine,**

Tu as toujours cru en moi et m'a toujours soutenue dans toutes les situations. Merci pour tes encouragements et ta patience ces derniers mois.

**A mes neveux et nièces, Mariame, Sidi, Sara, Mohamdi et Ahmed,**

**A mes grands-parents Boude, Aichettou, Abbe et Dede**

**A mes beaux-frères, Mine et Brahim**

**A toute ma famille,**

Merci !

**A mes amies, Gaelle, Marie-Claire et Ilhem**

Merci pour votre amitié depuis toutes ces années, pour votre présence, nos séances de sport (jadis...), nos délires, nos fous-rires.

**A mes copines de pharma, Oumayma, Cécile, Latifa, Gaelle (*eh oui encore toi*)**

Merci pour ces belles années passées à la fac !

*A tous ceux que ma route a croisé durant cet internat,*

**A toutes les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler à la PUI du CHRU de Nancy,**

Merci pour votre accueil et pour les connaissances que vous m'avez transmises durant ces deux ans passés à Brabois.

**A toute l'équipe de la PUI du CH de Bel-Air,**

Merci pour votre accueil et toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant ce semestre passé à Thionville. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté quand j'en ai eu besoin.

**A toute l'équipe de la PUI de la Maternité Régionale de Nancy,**

Merci pour votre accueil, votre bonne humeur et toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant ce semestre un peu particulier de 7 mois.

**A toute l'équipe du CRPV du CHRU de Nancy,**

Merci pour votre accueil et toutes les précieuses connaissances que vous m'avez apportées. Ce fut un semestre très enrichissant aussi bien sur le plan professionnel que sur le plan humain.

**A toute l'équipe d'Hygiène du CHRU de Nancy,**

Merci pour votre accueil durant ce semestre et de m'avoir fait découvrir et aimer l'hygiène hospitalière. Je vous remercie pour votre encadrement et votre bonne humeur à toute épreuve.

**A mes co-internes, sans qui cet internat n'aurait pas été le même,**

J'ai rencontré de très belles personnes durant cet internat. Merci pour les pauses café entre deux validations, pour les délires le midi, pour votre bonne humeur, vos conseils, nos échanges (sérieux, et moins sérieux). Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous !

**A François.**

# Table des matières

Liste des figures .....	3
Liste des tableaux .....	4
Liste des annexes.....	5
Liste des abréviations .....	6
1 Introduction.....	7
2 Les méningiomes .....	8
2.1 Rappels d’anatomie : .....	8
2.2 Méningiomes .....	9
2.2.1 Définition et épidémiologie.....	9
2.2.2 Symptomatologie .....	10
2.2.3 Facteurs de risques .....	10
2.2.4 Diagnostic.....	11
2.2.5 Classification des méningiomes .....	12
2.2.6 Prise en charge : .....	13
3 Les progestatifs .....	14
3.1 La progestérone .....	14
3.1.1 Synthèse et sécrétion .....	14
3.1.2 Rôle de la progestérone .....	15
3.2 Les progestatifs de synthèse .....	16
3.2.1 Classification.....	16
3.2.2 Actions .....	16
3.2.3 Indication et utilisation des progestatifs.....	17
4 Méningiomes et progestatifs .....	20
4.1 L’ACP (ANDROCUR®).....	20
4.2 L’ACH (LUTERAN®) et l’ANM (LUTENYL®).....	22
5 Pharmacovigilance .....	26
6 Etude pratique des méningiomes après exposition progestative diagnostiqués au CHRU de Nancy jusque juin 2021 .....	27
6.1 Contexte.....	27
6.2 Matériels et méthodes .....	27
6.2.1 Type d’étude et recueil .....	27
6.2.2 Sélection des patients .....	28
6.2.3 Exposition aux progestatifs .....	28

6.2.4	Variables cliniques étudiées .....	28
6.2.5	Volumétrie (contourage) des méningiomes .....	29
6.2.6	Statistiques .....	29
6.3	Résultats.....	29
6.3.1	Résultats de la requête et de la sélection .....	29
6.3.2	Caractéristiques des 51 patientes.....	31
6.3.3	Symptômes cliniques.....	32
6.3.4	Traitements progestatifs .....	32
6.3.5	Imagerie au diagnostic .....	35
6.3.6	Prise en charge .....	36
6.3.7	Données anatomopathologiques des méningiomes opérés .....	36
6.3.8	Evolution des méningiomes .....	37
7	Discussion .....	54
8	Conclusion .....	59
9	Annexes.....	60
10	Références .....	70
	<b>RESUME</b> .....	<b>75</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Les méninges (4).....	8
Figure 2 : 2a) La faux du cerveau (6) et 2b) la tente du cervelet (7).....	9
Figure 3: Localisation des méningiomes (14) .....	10
Figure 4: Sécrétion hormonale en absence (4a) et en cas de grossesse (4b) (20,21) .....	14
Figure 5: Synthèse de la progestérone (Taieb et al., 2011) (23) .....	15
Figure 6: Les classes de progestatifs (Rodrigues et al., 2018) (22).....	16
Figure 7: Recommandations ANSM de lors de traitement par ACP, ACP ou ANM (10).....	25
Figure 8: Sélection des cas et catégorisation des patientes .....	30
Figure 9: Description des symptômes décrits au diagnostic .....	32
Figure 10: Répartition des modalités de prise des progestatifs .....	33
Figure 11 : Indications de traitement par progestatifs retrouvées (n=56) .....	34
Figure 12: Délai d'arrêt du traitement par rapport au diagnostic.....	35
Figure 13: Répartition des patientes avec IRM disponibles.....	38
Figure 14: Evolution des volumes des méningiomes suivis par IRM (n =98).....	39
Figure 15: Evolution clinique chez les patientes après traitement conservateur (n=27).....	40
Figure 16: Evolution des méningiomes asymptomatiques après surveillance simple (n=22) .	41
Figure 17: Evolution des lésions surveillées chez les patientes devenant symptomatiques ....	42
Figure 18: Evolution des lésions surveillées chez les patientes devenues asymptomatiques ..	43
Figure 19: Evolution des lésions surveillées chez les patients restants symptomatiques .....	44
Figure 20: Evolution clinique après prise en charge interventionnelle (n=24) .....	44
Figure 21: Evolution des lésions non opérées/récidives chez les patientes symptomatiques ..	47
Figure 22: Evolution des lésions non opérées chez les patientes devenues asymptomatiques	48
Figure 23: Evolution des lésions chez la patiente p34 .....	49
Figure 24: Evolution des lésions en fonction du type de progestatif (n=98) .....	50
Figure 25: Evolution des lésions uniques et multiples (n=98) .....	51
Figure 26 : Evolution des lésions avec croissance ou récidive .....	53

## Liste des tableaux

Tableau I: Classification des méningiomes selon l'OMS (2016) .....	12
Tableau II: Classification de Simpson, déterminant la qualité de l'exérèse chirurgicale (7) ...	13
Tableau III: Affinités des progestatifs pour les récepteurs hormonaux (Rodrigues et al) (22)	17
Tableau IV: Progestatifs utilisés dans le TSH (Rodrigues et al) (22) .....	20
Tableau V : Posologies d'ANDROCUR <sup>®</sup> utilisées dans les indications AMM .....	21
Tableau VI: Posologies de LUTERAN <sup>®</sup> et LUTENYL <sup>®</sup> en fonction des indications.....	23
Tableau VII: Caractéristiques de la population (n=51) .....	31
Tableau VIII: Localisation des méningiomes à l'imagerie de diagnostic (n=110).....	36
Tableau IX: Histologie des méningiomes opérées (n=27) .....	37
Tableau X: Evolution globale des 98 lésions avec suivi .....	39
Tableau XI: Patientes restant asymptomatiques avec surveillance simple .....	40
Tableau XII : Patientes asymptomatiques devenant symptomatiques au cours du suivi .....	41
Tableau XIII: Caractéristiques des patientes devenant asymptomatiques après suivi simple .	42
Tableau XIV: Caractéristiques des patientes restantes symptomatiques au cours du suivi .....	43
Tableau XV: Caractéristiques des patientes avec prise en charge interventionnelle, restant symptomatiques.....	46
Tableau XVI: Caractéristiques des patientes opérées ou traitées par radiothérapie devenues asymptomatiques .....	47
Tableau XVII : Patientes prises en charge chirurgicalement, asymptomatiques au diagnostic et devenant symptomatiques au cours du suivi .....	48
Tableau XVIII: Evolution des lésions en fonction du traitement.....	50
Tableau XIX: Evolution des lésions en fonction de la localisation (n=78) .....	52
Tableau XX: Caractéristiques des patientes ayant une lésion avec croissance ou récurrence .....	52

## Liste des annexes

Annexe I : Principaux progestatifs de synthèse et leurs indications (1/2) .....	60
Annexe II : Principaux progestatifs de synthèse et leurs indications (2/2) .....	61
Annexe III: Note d'information destinée aux patients traités par ANDROCUR (1/2).....	62
Annexe IV: Note d'information destinée aux patients traités par ANDROCUR (2/2).....	63
Annexe V; Accord de soins des traitements par ANDROCUR .....	64
Annexe VI: Formulaire national de déclaration de pharmacovigilance (1/2) .....	65
Annexe VII: Formulaire national de déclaration de pharmacovigilance (2/2).....	66
Annexe VIII : Evolution des lésions localisées au niveau frontal.....	67
Annexe IX: Evolution des lésions localisées au niveau temporal.....	68
Annexe X: Evolution des lésions avec localisation autre que frontale ou temporale .....	69

## Liste des abréviations

ACH	Acétate de chlormadinone
ACP	Acétate de cyprotérone
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANM	Acétate de nomégestrol
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BNPV	Base nationale de Pharmacovigilance
BPPV	Bonnes pratiques de Pharmacovigilance
CFG	Champs à fort grossissement
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRPV	Centre Régionale de Pharmacovigilance
CSP	Code de la santé publique
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
DIU	Dispositifs intra-utérin
FSH	Hormone folliculo-stimulante
HCG	Hormone chorionique gonadotrope
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDL	Lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoprotein )
LH	Hormone lutéinisante
NF2	Neurofibromatose de type 2
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RT	Radiothérapie
SNC	Système nerveux central
SNDS	Système national des données de santé
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TDM	Tomodensitométrie
TSH	Traitement substitutif hormonal

# 1 Introduction

De nombreux cas de méningiomes associés aux progestatifs ont été rapportés depuis 2007 et principalement chez des patientes traitées pendant des années et à forte dose avec l'acétate de cyprotérone (ACP, ANDROCUR®). Les méningiomes sont des tumeurs bénignes mais leurs symptômes peuvent être invalidants et leur évolution sévère. Ce signal de risque de méningiome a conduit à des modifications du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à l'émission par l'ANSM de recommandations en 2018 encadrant les prescriptions d'ANDROCUR®.

Plus récemment, des cas de méningiome ont été rapportés chez des patientes traitées par d'autres progestatifs, notamment l'acétate de chlormadinone (ACH, LUTERAN®) ou l'acétate de nomégestrol (ANM, LUTENYL®). Les rapports de pharmacovigilance et les études publiés en 2018 concernant l'ACP et, en 2021, concernant LUTERAN® et LUTENYL®, confirment l'augmentation du risque de survenue de méningiomes chez les patientes exposées aux progestatifs. Les patientes exposées aux progestatifs sont désormais invitées à faire un examen IRM de dépistage, notamment si elles présentent des symptômes neurologiques.

L'exposition prolongée aux progestatifs, la localisation majoritaire à la base du crâne, l'absence de localisation spinale, le fort taux de mutation PI3K, le faible taux de mutation NF2 et la forte présence de récepteurs aux progestatifs sont actuellement considérées comme des arguments forts en faveur du rôle tumorigène des progestatifs (1).

Ainsi, le diagnostic et la prise en charge des méningiomes se sont adaptés, à une meilleure identification de l'origine médicamenteuse des méningiomes, à leur diagnostic plus précoce, avec notamment recours dès que possible à un suivi par simple surveillance clinique et par imagerie.

C'est dans ce contexte sanitaire que nous avons mené notre travail. La première partie sera de nature bibliographique avec un rappel sur les méningiomes, les progestatifs, la chronologie du contexte sanitaire actuel et le rôle de la pharmacovigilance. La seconde partie présentera l'étude que nous avons menée en collaboration avec les services de neuro-oncologie, neurochirurgie et imagerie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle en « vie réelle », réalisée à partir des données disponibles lors d'un suivi médical et chirurgical de soin courant. L'objectif principal était de décrire les caractéristiques et l'évolution clinique et par imagerie des cas de méningiomes associés aux progestatifs diagnostiqués au CHRU de Nancy et déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy.

Nos résultats seront discutés en parallèle des données de la littérature, dans la perspective d'une utilisation sécurisée des progestatifs, notamment dans le domaine en expansion de la prise en charge des patients transgenres.

## 2 Les méningiomes

### 2.1 Rappels d'anatomie :

Les méninges sont les enveloppes recouvrant le système nerveux central, composé de l'encéphale et de la moelle épinière (2). Elles sont au nombre de trois :

- Un feuillet superficiel, épais, appelé dure-mère
- Deux feuillets fins et plus profonds, l'arachnoïde et la pie-mère, regroupées sous le nom de leptoméninge (3).

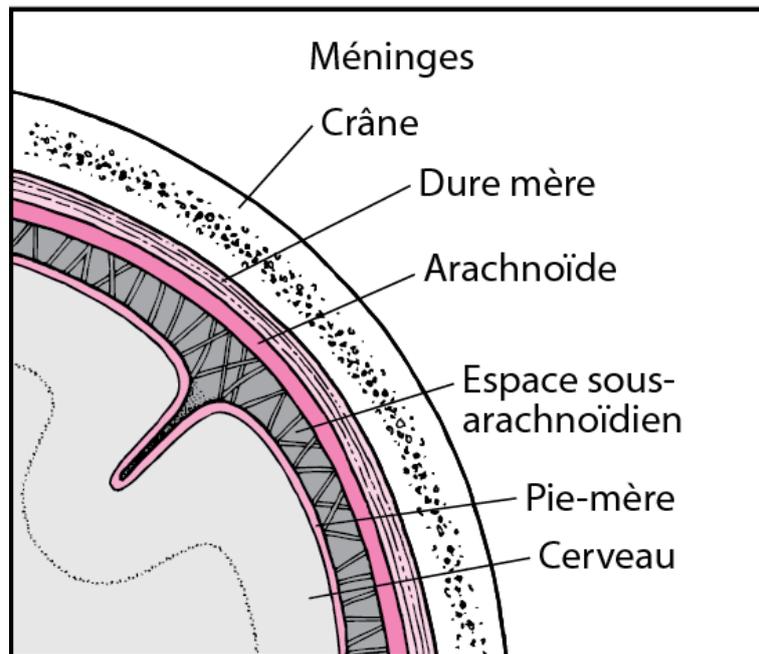


Figure 1 : Les méninges (4)

La dure mère est un feuillet épais, résistant, non extensible, recouvrant l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière. Elle est séparée de l'os du crâne par un espace virtuel, l'espace extra-dural. Elle adhère fortement à la base du crâne, faiblement à la voûte et pas du tout au niveau vertébral.

L'arachnoïde est un feuillet situé au niveau de la face intérieure de la dure-mère. Elle adhère à la face interne de la dure-mère. Ce feuillet n'est ni vascularisé ni innervé.

La pie-mère, feuillet le plus interne, est une enveloppe fine et peu résistante, adhérant directement à l'encéphale.

Les espaces autour des méninges sont au nombre de trois :

- L'espace épidual ou extra-dural, situé entre l'os et la dure-mère. Il est virtuel au niveau du crâne et contient des artères méningées. Au niveau rachidien, l'espace extra-dural contient de la graisse épidurale ainsi que des plexus veineux.
- L'espace sous-dural, situé entre la dure-mère et l'arachnoïde. Cet espace contient des veines cérébrales.

- L'espace sous-arachnoïdien, situé entre la pie-mère et l'arachnoïde. Il contient du liquide céphalorachidien (LCR) et est également traversé par les artères cérébrales ainsi que les nerfs crâniens.

La dure-mère émet deux extensions principales : la faux du cerveau et la tente du cervelet (5)

- La faux du cerveau : cloison médio-sagittale située entre les deux hémisphères cérébraux, elle s'insère à la base, sur le faîte de la tente du cervelet.
- Tente du cervelet : il s'agit d'une cloison de dure-mère, transversale, séparant le volume intracrânien en deux étages :
  - Sus-tentorial : contient le diencephale et télencéphale
  - Sous-tentorial : contient le tronc cérébral et le cervelet

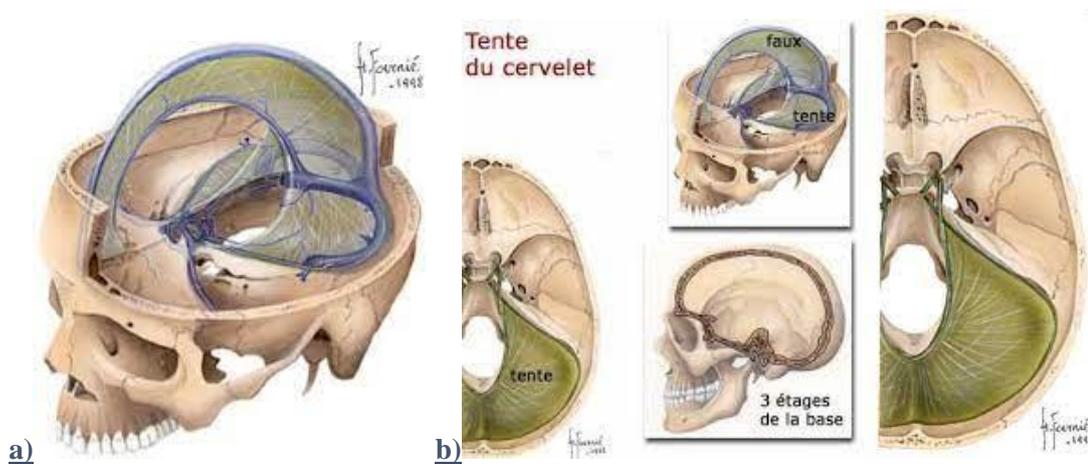


Figure 2 : 2a) La faux du cerveau (6) et 2b) la tente du cervelet (7)

## 2.2 Méningiomes

### 2.2.1 Définition et épidémiologie

Les méningiomes sont des tumeurs du système nerveux central, se développant à partir des cellules méningothéliales arachnoïdes (8). Elles sont en général bénignes et de découverte fortuite. Il s'agit des tumeurs cérébrales les plus fréquentes et elles représentent 37,6% des tumeurs du système nerveux central (1). On note une prédominance féminine (9) avec un sexe ratio homme/femme de 1/2,33 (1). Ce ratio diminue avec l'augmentation de l'agressivité du méningiome pouvant aller jusqu'à un sex ratio femme/homme de 1,12/1 (1). Les méningiomes chez les femmes représentent 60 à 75% des cas de méningiomes (10).

La prévalence des méningiomes varie de 1 à 9 pour 100 000 habitants (11). L'incidence des méningiomes augmente avec l'âge avec une majorité de cas après 60 ans (12,13). La moyenne de survenue est de 61 ans dans la population générale (10). Celle-ci est sous-évaluée du fait de nombreux méningiomes asymptomatiques (10).

### 2.2.2 Symptomatologie

Les méningiomes sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite. Lorsqu'ils sont symptomatiques, la présentation clinique dépend de la localisation et de la taille de la tumeur. En fonction de ces différents éléments, les symptômes peuvent se présenter sous la forme de simples céphalées ou divers autres symptômes neurologiques de type cognitifs, sensitifs ou moteurs, voire de troubles psychiatriques (13). Il n'y a donc pas de symptomatologie spécifique.

La localisation des méningiomes peut être classée en six grandes localisations (8) :

- les méningiomes de la convexité hémisphérique
- les méningiomes de la base du crâne
- les méningiomes parasagittaux
- les méningiomes de la faux du cerveau
- les méningiomes de la tente du cervelet
- les méningiomes de la fosse cérébrale

La symptomatologie s'exprimera en fonction de la structure atteinte et de la richesse de son expression clinique (8)

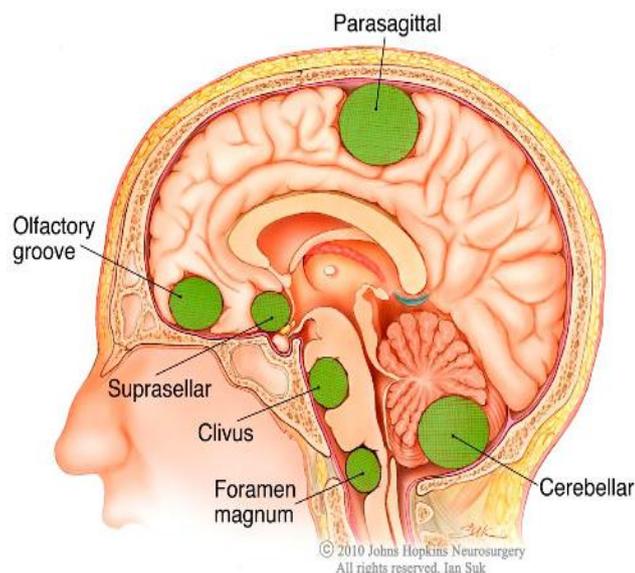


Figure 3: Localisation des méningiomes (14)

### 2.2.3 Facteurs de risques

Le premier facteur de risque de méningiome est l'exposition aux **radiations ionisantes**, que ce soit à faible dose, utilisées dans la prise en charge (historique) de teigne du cuir chevelu, ou à forte dose en radiothérapie cérébrale pour traiter un gliome ou des métastases cérébrales. Un antécédent d'exposition aux radiations augmente 6 à 10 fois le risque de développer un méningiome (10,12). Les lésions radio-induites sont en général multiples et impliquent des sous-types histologiques plus agressifs que ceux rencontrés dans la population non-exposée (8).

Un autre facteur identifié est la **neurofibromatose de type 2**, maladie autosomique dominante due à une délétion du gène NF2. On note chez les personnes atteintes de cette pathologie, la

survenue de tumeurs du SNC et notamment de méningiomes, par un mécanisme encore mal connu (10). Environ 50% des patients atteints de cette pathologie présenteront un méningiome au cours de leur vie (1). Les lésions sont alors multiples et surviennent généralement vers l'âge de 30 ans. D'autres syndromes familiaux peuvent être associés au développement de méningiomes, tels que les syndromes de « Protée, Cowden, Li-Fraumeni, Gardner, Turcot, Rubinstein-Taybi ou encore la néoplasie multiple endocrine de type 1 » (1).

**L'exposition hormonale** est également associée au risque de développer un méningiome. En effet, une expression de récepteurs hormonaux a été mise en évidence dans certains méningiomes, principalement la surexpression de récepteurs à la progestérone, identifiée dans plus de 70 à 80% des cas de méningiomes (9,10,12). L'expression des récepteurs oestrogéniques et androgéniques est également identifiée dans 30% à 40 des méningiome (1,9,10).

Par ailleurs, dans la littérature ont été rapportés des cas de croissance de méningiome durant des situations où la production d'hormones est augmentée chez la femme telles que les menstruations ou la grossesse (9). En cas de grossesse, de ménopause ou en phase lutéale, on remarque ainsi chez les femmes atteintes de méningiome, des décompensations cliniques ou radiologiques avec augmentation de volume (1,10). Chez les femmes enceintes, la tumeur régresse à l'accouchement avec la diminution de la concentration hormonale, notamment de la progestérone (1).

Enfin, une augmentation du risque de méningiome est décrite chez des patientes recevant un traitement substitutif hormonal (TSH), notamment lié à la présence de progestatif (1,9).

#### **2.2.4 Diagnostic**

Les méningiomes peuvent se révéler par des symptômes ou être découverts fortuitement lors d'une imagerie cérébrale. Comme évoqué plus haut, la clinique est très variable en fonction de la localisation, du nombre et de la taille des lésions, mais également de la richesse clinique des structures à proximité.

Le diagnostic radiologique peut se faire soit par tomodensitométrie (TDM) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). La TDM se fait avec ou sans injection de produit de contraste iodé. La TDM permet de déterminer la taille, la localisation mais également de visualiser l'envahissement osseux, ainsi que la présence ou non d'un effet de masse et d'un œdème péri-lésionnel.

L'IRM permet de préciser les données de la TDM, notamment dans le cas des méningiomes de la base du crâne, où elle détermine les rapports entre la lésion et les vaisseaux et nerfs crâniens. Cet examen permet un meilleur contraste entre la lésion, l'os et le parenchyme cérébral adjacent, ainsi qu'une analyse plus fine quant à la présence ou non d'un œdème péri-lésionnel (8).

Le diagnostic histologique avec détermination du grade et du sous-type histologique est possible en cas de prise en charge chirurgicale

### 2.2.5 Classification des méningiomes

Les méningiomes sont classés selon les grades de l'OMS depuis 2000. Cette classification a été revue une première fois en 2007 puis dernièrement en 2016. Elle est basée sur les critères histologiques des lésions tumorales opérées, du caractère invasif ainsi que du nombre de mitoses par 10 champs. Elle prend également en compte le caractère anaplasique ou non de la tumeur.

Il existe en tout 16 sous-types histologiques classés dans les différents grades. On distingue ainsi, trois grades de méningiomes selon cette classification.

- Le grade I de l'OMS regroupe les tumeurs bénignes. Il concerne neuf sous-types histologiques et regroupe les tumeurs présentant moins de 4 mitoses par 10 champs à fort grossissement (CFG).
- Le grade II regroupe les tumeurs atypiques, présentant 4 à 19 mitoses par 10 champs ou encore les lésions ayant un caractère invasif.
- Le grade III concerne les tumeurs anaplasiques, présentant plus de 20 mitoses/ 10 champs en général (15–17).

La majorité des méningiomes (80-85%) sont de grade I (13).

Tableau I: Classification des méningiomes selon l'OMS (2016)

Grade OMS	Description
<b>Grade I</b> <b>Méningiomes bénins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins de 4 mitoses par 10 CFG ou /1.6 mm<sup>2</sup></li> <li>- Pas de caractère invasif</li> </ul> <p><u>Sous-types histologiques</u> : méningothélial, fibroblastique, transitionnel ou mixte, psammomateux, angiomateux, microkystique, sécrétoire, riche en lymphoplasmocytes, métaplasique</p>
<b>Grade II</b> <b>Méningiomes atypique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 4 mitoses pour 10 champs à fort grandissement (CFG)</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractère invasif</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins trois caractères parmi : hypercellularité, petites cellules, nécrose tumorale, perte d'architecture, nucléole volumineux</li> </ul> <p><u>Sous-types histologiques</u> : méningiome atypique, méningiome à cellules claires, méningiome chordoïde</p>
<b>Grade III</b> <b>Méningiomes néoplasiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus de 20 mitoses pour 10 CFG</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractère de malignité</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sous-types histologiques</u> : méningiome papillaire, méningiome rhabdoïde</li> </ul>

### 2.2.6 Prise en charge :

La prise en charge d'un méningiome dépend des symptômes présentés par le patient, mais aussi du grade et de la localisation de la tumeur. Ainsi, lorsque la tumeur est de découverte fortuite et asymptomatique, elle ne va pas nécessiter de traitement et une simple surveillance radio-clinique peut suffire. Cette surveillance est indiquée à six mois puis de façon annuelle pendant cinq ans puis tous les deux ans par la suite (1).

Si la tumeur est symptomatique, ou que la localisation ou le grade semblent menaçants, une prise en charge chirurgicale est alors indiquée (1). Il est recommandé pour les méningiomes de grade II de faire tout d'abord une exérèse avec sans radiothérapie, selon l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les méningiomes de grade III sont traités par chirurgie complétée par une radiothérapie, que l'exérèse soit complète ou non (18). La chirurgie peut être compliquée par des troubles neurologiques liés à l'intervention.

Lorsqu'une prise en charge chirurgicale est décidée et que l'exérèse est complète, elle permet une guérison totale dans la plupart des cas. Si la tumeur envahit les tissus, les sinus ou si elle est située à la base du crâne, l'exérèse peut être difficile à réaliser (1). La qualité de l'exérèse tumorale est définie par la classification de SIMPSON comprenant cinq niveaux, le grade I correspondant une exérèse macroscopiquement complète (Tableau II) (19).

Tableau II: Classification de Simpson, déterminant la qualité de l'exérèse chirurgicale (7)

<b>Grade Simpson</b>	<b>Qualité de l'exérèse</b>
<b>1</b>	Exérèse macroscopiquement complète incluant la dure-mère et éventuellement l'envahissement osseux
<b>2</b>	Exérèse macroscopiquement complète avec thermocoagulation de l'insertion durale
<b>3</b>	Exérèse macroscopiquement complète - SANS thermocoagulation de l'insertion durale OU - SANS résection de l'envahissement osseux
<b>4</b>	Exérèse incomplète
<b>5</b>	Biopsie ou simple décompression

### 3 Les progestatifs

#### 3.1 La progestérone

##### 3.1.1 Synthèse et sécrétion

La progestérone est une hormone endogène, sécrétée par le corps jaune au moment de la phase lutéale, deuxième partie du cycle menstruel féminin, sous l'action de l'hormone lutéinisante (LH). En absence de grossesse, la sécrétion diminue à la fin du cycle féminin avec survenue des menstruations (Figure 4). En cas de grossesse, le corps jaune se maintient et continue à sécréter la progestérone sous l'action de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) jusqu'au 2ème mois de grossesse (20). A partir du troisième mois de grossesse, la sécrétion de la progestérone est assurée par le placenta, toujours sous l'action de l'HCG jusqu'à la fin de la grossesse (figure 4b) (21).

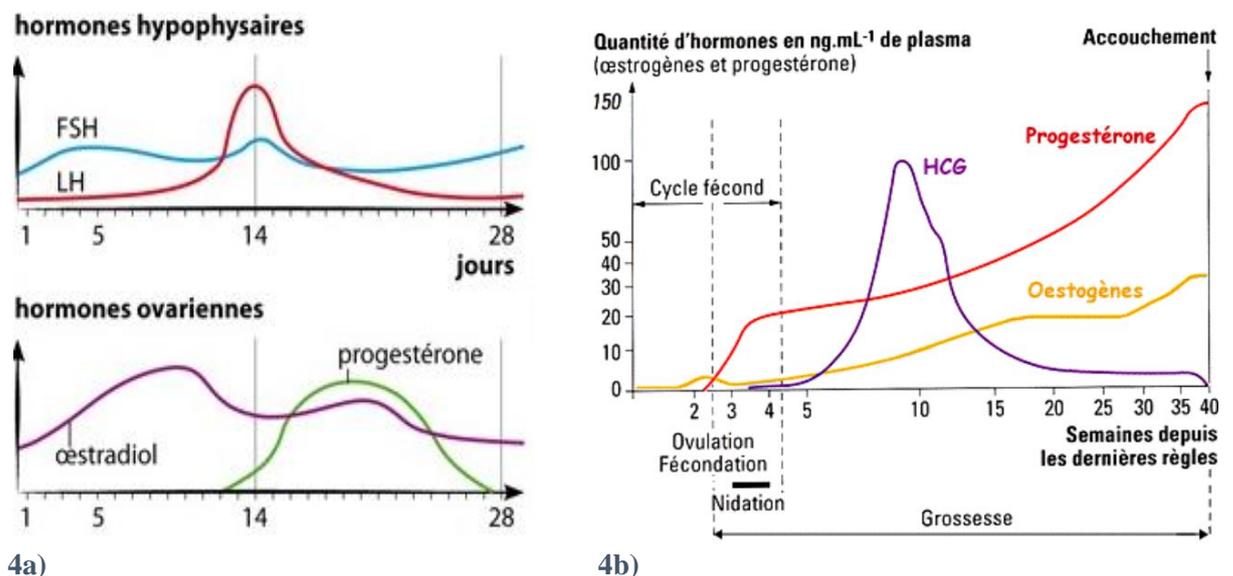


Figure 4: Sécrétion hormonale en absence (4a) et en cas de grossesse (4b) (20,21)

La synthèse de progestérone se fait à partir du cholestérol provenant des lipoprotéines de basse densité, appelées LDL (Low Density Lipoprotein). La première étape se déroule au niveau des mitochondries où le cholestérol subit l'action d'une hydroxylase et d'une desmolase qui permettent sa transformation en prégnénolone. La prégnénolone est ensuite transformée, en dehors des mitochondries, en progestérone. La progestérone et la prégnénolone peuvent toutes les deux être ensuite hydroxylées pour donner le cortisol ou encore les androgènes (Figure 5) (22,23).

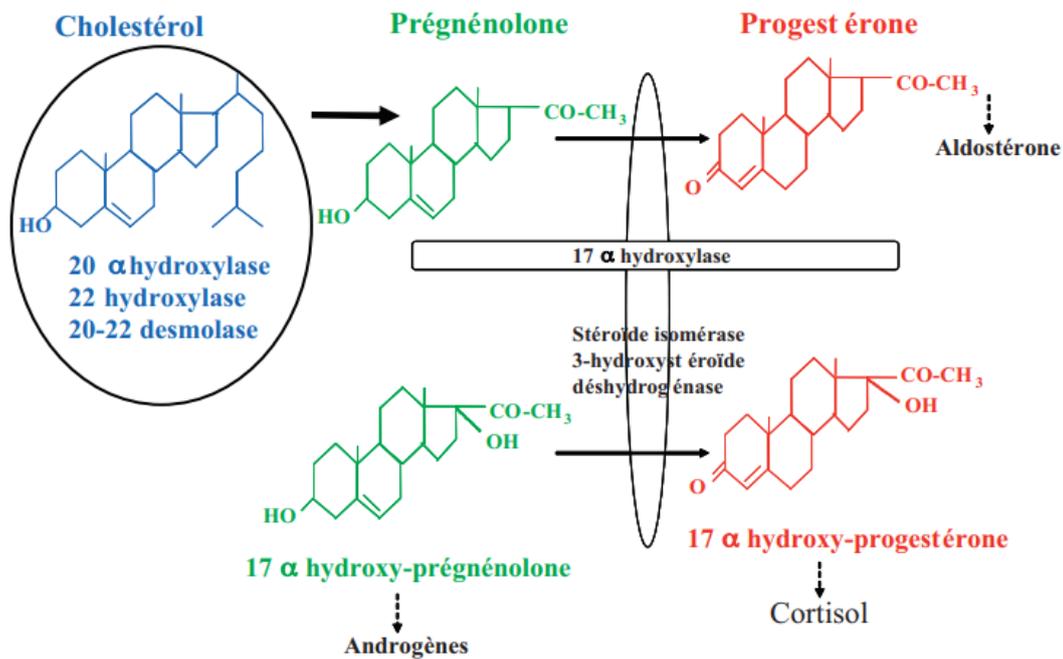


Figure 5: Synthèse de la progest érone (Taieb et al., 2011) (23)

### 3.1.2 Rôle de la progest érone

La progest érone exerce une action au niveau des organes hormono-dépendants tels que l'endomètre ou le tissu mammaire, mais également au niveau du système nerveux central où elle exerce un effet sédatif, ou encore du système cardio-vasculaire (19).

En dehors de la grossesse, la progest érone agit au niveau des organes génitaux, comme l'utérus ou l'endomètre, dont elle modifie la sécrétion de glaire cervicale (23). Au niveau utérin, la progest érone, en synergie avec l'œstradiol, prépare l'endomètre à la nidation, puis maintient la grossesse en cas de fécondation. Elle agit également au niveau mammaire où elle contribue au développement des lobules alvéolaires et à l'inhibition de la prolactine durant la grossesse. La chute de la concentration de progest érone en fin de grossesse induit ainsi la lactation. Durant la phase lutéale du cycle menstruel, la progest érone augmente la température corporelle (23).

Parmi ses autres actions, la progest érone présente un effet anti-oestrogénique, un effet natriurétique par action anti-minéralocorticoïde et à forte dose un effet anti-androgénique (23,24).

Lorsque la sécrétion de progest érone est insuffisante, comme dans certains cas de grossesse ou durant la ménopause, un apport exogène de progest érone peut être indiqué. Dans le cas de la ménopause, on parle de TSH (24).

## 3.2 Les progestatifs de synthèse

### 3.2.1 Classification

Les progestatifs de synthèse peuvent être classés selon leur structure chimique ou leur génération. La première classification distingue les progestatifs dont la structure se rapproche de la progestérone, de ceux associés à la testostérone ou à la spironolactone. Les molécules de la famille des PREGNANES et les NORPREGNANES sont dérivées de la 17-hydroxyprogestérone. Les progestatifs de la famille des ESTRANES et des GONANES sont dérivés de la norméthyltestostérone. On trouve également dans cette classification, la diénogest, molécule hybride, dérivant à la fois des norstéroïdes et des pregnanes. Enfin, on trouve une molécule structurellement proche de la spironolactone : la drospirénone (22)

Les progestatifs de synthèse peuvent également être classés en quatre générations (22):

- Les progestatifs de 1<sup>ère</sup> génération : norethistérone et dérivés
- Les progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération : norgestel et lévonorgestrel
- Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération : désogestrel, gestodène et norgestimite
- Les progestatifs de 4<sup>ème</sup> génération : acétate de chlormadinone et acétate de cyprotérone.

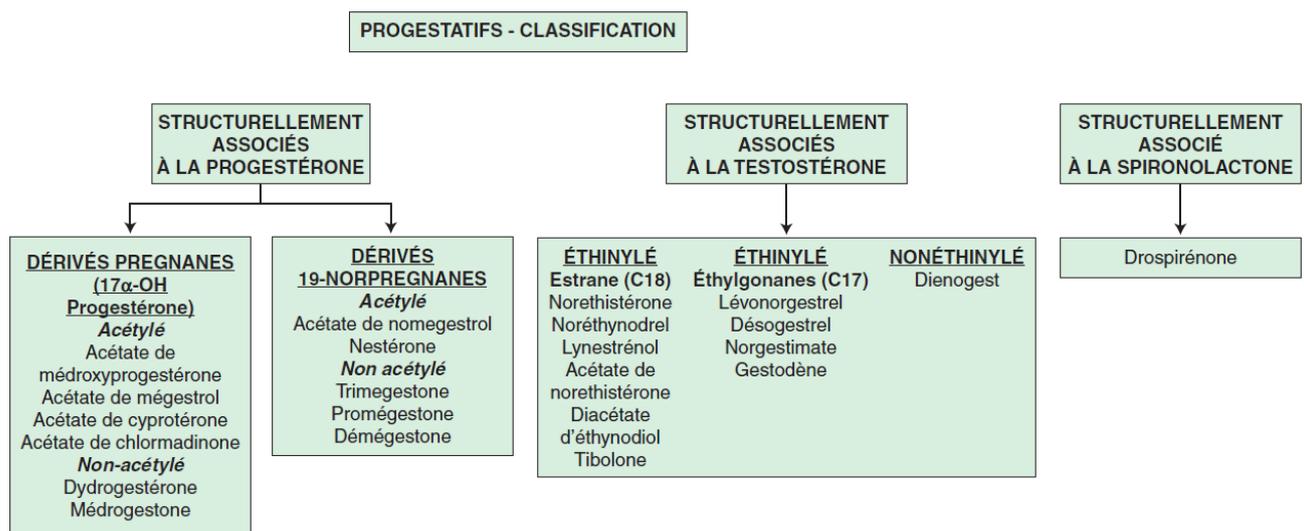


Figure 6: Les classes de progestatifs (Rodrigues et al., 2018) (22)

### 3.2.2 Actions

Les progestatifs de synthèse ont été développés pour mimer l'action de la progestérone endogène en ayant une affinité plus importante pour le récepteur de la progestérone. Ils possèdent tous un effet progestatif et peuvent avoir d'autres actions selon les molécules et les récepteurs auxquelles elles se lient, ainsi que de l'affinité de liaison. On peut citer comme effets des progestatifs :

- une action androgénique, notamment des molécules dérivées de la testostérone,
- une action anti-androgénique,

- un effet anti-minéralocorticoïde,
- un effet glucocorticoïde.

La biodisponibilité des progestatifs de synthèse administrés par voie orale est en général meilleure que celle de la progestérone. Le récepteur de la progestérone est exprimé dans l'appareil reproducteur féminin, la glande mammaire, le cerveau et l'hypophyse. Le récepteur androgénique est exprimé dans la glande mammaire, le muscle, la prostate, la peau, le vagin, la moelle osseuse ou encore les testicules (22). L'affinité des progestatifs de synthèse pour les différents récepteurs est récapitulée dans le Tableau III

Tableau III: Affinités des progestatifs pour les récepteurs hormonaux (Rodrigues et al) (22)

Progestatif	Antigonadotrope	Antiœstrogénique	œstrogénique	Androgénique	Antiandrogénique	Glucocorticoïde	Anti-minéralo-corticoïde
Progestérone	+	+	-	-	+	+	+
Dydrogestérone	-	+	-	-	(+)	-	-
Pregnanes							
Acétate de chlormadinone	+	+	-	-	+	+	-
Acétate de cyprotérone	+	+	-	-	++	+	-
Acétate de mégestrol	+	+	-	(+)	+	+	-
AMP	+	+	-	(+)	-	+	-
Médrogestone	+	+	-	-	(+)	-	-
19-norpregnanes							
Acétate de nomégestrol	+	+	-	-	(+)	-	-
Promégestone	+	+	-	-	-	+	-
Trimégestone	+	+	-	-	(+)	-	(+)
Nestorone		+	-	-	-	-	
Dérivés de la 19-nortestostérone							
Norethistérone	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrénol	+	+	+	+	-	-	-
Norethynodrel	+	(+)	+	(+)	-	-	-
Lévonorgestrel	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	-	+	-	-	-
3Kéto-désogestrel	+	+	-	+	-	-	-
Gestodène	+	+	-	+	-	+	+
Tibolone		+	+	++	-	-	-
Métabolites							
Dienogest	+	(+)	(+)	-	+	-	-
Dérivé de la spironolactone							
Drospirénone	+	+	-	-	+	-	+

++ : fortement efficace ; + : efficace ; (+) : faiblement efficace ; - : non efficace.  
AMP : acétate de médroxyprogestérone.

### 3.2.3 Indication et utilisation des progestatifs

Les progestatifs sont indiqués dans l'insuffisance lutéale, la contraception ou encore dans la prise en charge de certaines tumeurs. La majorité d'entre eux ont une action androgénique et une action œstrogénique et ne doivent donc pas être administrés durant la grossesse (22,24). Les différents progestatifs avec leurs indications et les posologies utilisées sont rappelés en Annexe I. et Annexe II.

### 3.2.3.1 Utilisation dans la contraception :

L'action contraceptive des progestatifs provient de leur effet antigonadotrope par inhibition de la FSH et de la LH. L'inhibition des hormones FSH et LH va conduire au blocage de la maturation folliculaire et de l'ovulation. Par ailleurs, les progestatifs ont une action contraceptive par épaissement de la glaire cervicale empêchant la progression des spermatozoïdes (22).

La contraception progestative orale peut se faire selon deux méthodes par utilisation de progestatifs macrodosés ou microdosés. Dans le premier cas, il s'agit de l'administration orale de progestatifs à fortes doses en traitement discontinu de J5 à J25 du cycle ; soit 20 jours par mois. L'administration de ce type de médicaments progestatifs agit par action antigonadotrope. Ce type de contraception doit être associé à l'administration d'œstrogènes pour pallier aux effets indésirables induits par l'hypoestrogénie, secondaire au blocage de l'axe gonadotrope. L'acétate de cyprotérone et l'acétate de nomégestrol notamment sont utilisés dans cette indication, en hors AMM. Dans le cas des progestatifs microdosés, il s'agit de l'administration orale de progestatifs à faible dose de façon continue induisant un effet antigonadotrope variable. Cela peut conduire à des effets indésirables de type « spotting » ou saignement anarchiques. Ces progestatifs agissent également en modifiant la glaire cervicale (25).

Les progestatifs, plus particulièrement le lévonorgestrel, sont utilisés dans la contraception d'urgence, c'est-à-dire dans les 72 heures suivant un rapport non protégé (25).

Par ailleurs, la contraception par progestatifs seuls peut être utilisée par d'autres voies d'administration que la voie orale. Il s'agit tout d'abord des dispositifs intra-utérin (DIU) à base de progestatifs notamment de lévonorgestrel, efficaces pendant 5 ans. Ce type de DIU permet la diffusion quotidienne de 15 à 20µg de lévonorgestrel.

Certains progestatifs, tels que la médroxyprogestérone, peuvent être également injectés par voie intramusculaire, et sont indiqués chez les femmes ne pouvant bénéficier ni d'une contraception orale, ni de la pose d'un DIU. L'injection a lieu tous les trois mois.

Enfin, la voie sous-cutanée, sous forme d'un implant en place pour 3 ans, est utilisée pour libérer une quantité d'étonogestrel variant de 25 à 70µg/jour (25).

### 3.2.3.2 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK est une pathologie pour laquelle il n'y a pas encore de consensus sur la définition. Certains auteurs le définissent comme une pathologie primitive associant des irrégularités menstruelles et une hyperandrogénie. Les experts du Consensus de Rotterdam proposent de définir le SOPK comme la présence d'au moins deux critères parmi les suivants :

- Oligoaménorrhée (moins de 8 cycles par an) ou aménorrhée ;
- Hyperandrogénie et/ou symptômes cliniques d'hyperandrogénisme (par augmentation de la conversion des androgènes en testostérone) ;
- Ovaires polykystiques visualisés à l'échographie.

Les principaux symptômes du SOPK comprennent l'hyperandrogénisme mais également des troubles du cycle et la présence d'une infertilité. L'hyperandrogénie s'exprime par la présence d'acné, d'une séborrhée et/ou d'un hirsutisme. D'autres symptômes peuvent être rencontrés dans ce syndrome tels que l'obésité, le syndrome d'apnée du sommeil, ou un syndrome métabolique avec insulino-résistance (26).

La prise en charge du SOPK consiste tout d'abord en une perte de poids lorsque la patiente est en surpoids. Les progestatifs à base d'ACP (ANDROCUR<sup>®</sup>, DIANE<sup>®</sup>) sont indiqués dans la prise en charge médicamenteuse du SOPK pour leur action antiandrogène et antigonadotrope. Ils inhibent ainsi la production ovarienne d'androgène et exercent en parallèle une action contraceptive. S'ils ne peuvent être utilisés, il est possible d'administrer la spironolactone qui a également une action anti-androgénique à forte dose (100 à 200 mg/jour), avec co-prescription d'un contraceptif oral. D'autres médicaments, tels que le finastéride ou le chlorhydrate d'eflornithine (VANIQA), peuvent être utilisés pour diminuer l'hirsutisme (22,26).

### **3.2.3.3 Endométriose :**

L'endométriose est une maladie chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Elle est fréquente et concerne 10 à 15% des femmes. Le tissu, dit « ectopique » peut se trouver au niveau pelvien, rectal, péricardique, cérébral ou pleural. C'est une pathologie hormonodépendante, faisant intervenir les estrogènes (27). Elle pourrait également s'expliquer par les menstruation rétrogrades, c'est-à-dire un reflux endométrial vers le péritoine (28). La prise en charge médicamenteuse comporte des médicaments hormonaux et non hormonaux. Parmi les médicaments hormonaux, sont utilisés notamment les progestatifs en monothérapie ou en association avec des œstrogènes. La contraception oestroprogestative est utilisée en priorité dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose. Elle agit en réduisant le flux menstruel et donc le risque de reflux vers le péritoine mais également en inhibant l'ovulation.

Par ailleurs, les progestatifs peuvent également être utilisés seuls et vont agir par action anti-inflammatoire, mais également par un effet antiestrogénique direct et par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par effet anti-gonadotrope. Les progestatifs utilisés principalement sont macrodosés. Cinq molécules ont l'AMM dans l'endométriose (28).:

- quatre administrées par voie orale ; dydrogestérone, médrogestone, acétate de chlormadinone, diénogest
- une molécule administrée par voie intra-musculaire, l'acétate de médroxyprogestérone.

### **3.2.3.1 Myomes :**

Les myomes (classiquement appelés fibromes) sont les tumeurs utérines bénignes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Lorsqu'ils sont symptomatiques, les patientes présentent des douleurs pelviennes associées à des métrorragies. Les progestatifs sont utilisés dans la prise en charge symptomatique, soit sous forme orale, soit à l'aide d'un DIU libérant du lévonorgestrel. Lorsqu'ils sont administrés en période pré-opératoire, les progestatifs permettent de diminuer la taille des myomes ainsi que les saignements (29).

### 3.2.3.2 Traitement substitutif hormonal (TSH)

Les progestatifs sont indiqués dans le TSH pour la prise en charge des troubles vasomoteurs associés à la ménopause. Chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie, les oestrogènes peuvent être utilisés seuls. En revanche, chez les femmes non opérées, les progestatifs sont prescrits soit seuls, soit en association avec des estrogènes (Tableau IV) (22).

Tableau IV: Progestatifs utilisés dans le TSH (Rodrigues et al) (22)

Classe	Molécules	Nom commercial et dosages
Progestérone	Progestérone naturelle micronisée	Utrogestan® 100 et 200 mg et génériques
Isomère de la progestérone	Dydrogestérone	Duphaston® 10 mg
Dérivés pregnanes de la progestérone	Médrogestone	Colprone® 5 mg
	Acétate de chlormadinone (ACM)	Lutéran® 5, 10 mg et génériques
	Acétate de médroxyprogestérone (AMP)	Associé aux estrogènes oraux (Divina®, Duova®)
	Acétate de cyprotérone (ACP)	Associé aux estrogènes oraux (Climène®)
Dérivés norpregnanes	Acétate de nomégestrol	Lutényl® 5 et 3,75 mg
	Promégestone	Surgestone® 0,125, 0,25, 0,5 mg
Dérivés de la testostérone (norstéroïdes)	Acétate de norethistérone (NETA)	Associé aux estrogènes oraux (Kliogest®, Activelle®)
Dérivés de la testostérone (gonanes)	Lévonorgestrel	Associé aux estrogènes cutanés (Femseptevo®, Femsept Combi®)

## 4 Méningiomes et progestatifs

De nombreux cas de méningiomes associés aux progestatifs ont été rapportés depuis 2007 et principalement chez des patientes traitées pendant plusieurs années par acétate de cyprotérone (ACP) (30–32). D'autres cas de méningiomes ont été rapportés avec d'autres progestatifs comme l'acétate de nomégestrol (ANM) et l'acétate de chlormadinone (ACH) (33–35,35–37). Dans la plupart des cas, les méningiomes ont régressé ou se sont stabilisés à l'arrêt des progestatifs

Par ailleurs, il a été rapporté la présence de récepteurs progestatifs dans les méningiomes opérés, mais également d'autres récepteurs hormonaux. Ainsi, dans une étude de 239 cas de méningiomes opérés, 67.8% (162) des cas présentaient des récepteurs à la progestérone seuls, 7.5% des patientes présentaient des méningiomes avec récepteurs oestrogéniques positifs, soit 18 patients (deux patients avec récepteurs oestrogéniques seuls et 16 avec à la fois des récepteurs progestatifs et oestrogéniques). Enfin 59 patients (24.7%) ne présentaient pas de récepteurs hormonaux (38).

C'est dans ce contexte de nombreux cas de méningiomes associés aux progestatifs décrits que l'ANSM a émis des recommandations concernant l'acétate de cyprotérone, l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone.

### 4.1 L'ACP (ANDROCUR®)

L'acétate de cyprotérone à 50 mg a une AMM validée dans deux indications : le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate et les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) ayant un retentissement

important sur la vie du patient. Le dosage à 100 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate mais également dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en complément d'une psychothérapie. Les posologies utilisées dans ces indications sont rappelées dans le Tableau V. Plusieurs utilisations hors AMM sont par ailleurs recensées par l'ANSM tels que la contraception, l'acné, les troubles ovariens, l'hyperpilosité, l'hyperandrogénie ou encore l'alopécie androgénique(22,30).

Tableau V : Posologies d'ANDROCUR® utilisées dans les indications AMM

<b>Dosage</b>	<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>
<b>50 mg</b>	Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, SOPK) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale	(en association avec un estrogène) A l'instauration : de J1 à J20 : 50 mg/J En entretien : diminution de la posologie si possible à 25mg/J pendant 20jours/mois
<b>50 mg</b>	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate	200 à 300 mg par jour en continue
<b>100 mg</b>	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate	200 à 300 mg par jour en continue
<b>100 mg</b>	Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies	100 mg par jour (posologie maximale à 300 mg/J)

Depuis 2007, plusieurs cas de méningiomes associés à l'ACP ont été rapportés chez des patientes traitées au long cours par cette molécule à forte dose. Ces cas ont conduit à la modification du RCP de l'ACP en 2011 avec ajout de la mention de survenue méningiome pour des doses au moins égales à 25 mg/jour, ainsi que de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de survenue d'un méningiome et de la contre-indication absolue de ce traitement en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome (30). En 2015, la posologie a été modifiée par le laboratoire avec une posologie unique à 50 mg/jour, 20 jours dans le mois en association avec l'estradiol. Le rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) de 2018 souligne que le risque de méningiome n'a pas été démontré avec l'acétate de cyprotérone dosé à 2 mg tel que dans la spécialité Diane® (en association avec estradiol).

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a mené une étude de cohorte entre 2007 et 2014 dont le rapport a été publié en 2019. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque de méningiome chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (au moins 3 grammes/boîtes lors des 6 premiers mois) comparativement aux femmes faiblement exposées (1 à 2 boîtes les 6 premiers mois). Cette étude conclut en une augmentation du risque de méningiome avec l'augmentation de la dose cumulée d'ACP. Le risque chez les femmes fortement exposées était multiplié par sept. Ainsi, ce risque passe à 20 au-delà de cinq ans d'utilisation à 50 mg/jour par cycle.

De même il semble qu'un âge d'instauration élevé augmente le risque de développer un méningiome. Par ailleurs, une interruption du traitement d'au moins un an a permis de montrer que le risque de méningiome diminuait tout en restant supérieur au risque sans exposition (30). Dans ce rapport, la CNAM recense chez les patientes traitées au long cours par acétate de cyprotérone à forte dose, au moins 500 méningiomes pris en charge chirurgicalement ou par radiothérapie entre 2006 et 2015. Il est à noter que les méningiomes avec surveillance simple n'ont pas été inclus dans ce travail (30).

Concernant les localisations de tumeurs, cinq localisations étaient le plus souvent retrouvées chez les patients traités par acétate de cyprotérone :

- Etage antérieur de la base du crâne, qui semble plus souvent retrouvés chez les patientes exposées au long cours ;
- Convexité du cerveau sans atteinte sinusal ;
- Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne ;
- Région optochiasmatique, ophthalmique ;
- Etage moyen de la base du crâne (30).

Suite à cette étude, l'ANSM a émis des recommandations en 2018 afin d'encadrer l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. L'ANSM rappelle ainsi que les indications hors AMM (acné, séborrhée et hirsutisme modéré) doivent être proscrites. De même, il n'est pas recommandé d'utiliser l'acétate de cyprotérone chez la femme enceinte, ni chez l'enfant. Par ailleurs, il est recommandé de faire le choix de la posologie minimale efficace avec une réévaluation annuelle de la prescription et du bénéfice/risque en fonction de l'amélioration des symptômes chez le patient. Enfin, les utilisations prolongées et à hautes doses doivent être proscrites (30).

Sur le plan de la surveillance radiologique durant la période d'exposition au traitement, l'ANSM recommande chez tous les patients :

- une imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) en début de traitement,
- une IRM à cinq ans de traitement puis tous les deux ans si le traitement est poursuivi et si l'IRM à cinq ans est normale.

Concernant les patientes déjà traitées au moment de ces recommandations, il a été demandé aux médecins de les contacter pour réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement et prévoir un contrôle par IRM si le traitement est poursuivi.

#### **4.2 L'ACH (LUTERAN®) et l'ANM (LUTENYL®)**

Les spécialités LUTENYL®, LUTERAN® et leurs génériques sont indiqués dans les hémorragies fonctionnelles, les ménorragies liées aux fibromes en per-opératoire et la mastopathie sévère. L'AMM de LUTERAN® comporte également une indication dans l'endométriose (39). Les posologies de LUTERAN® et de LUTENYL® sont rappelées dans le Tableau VI.

Ces médicaments sont également utilisés pour leur action antigonadotrope dans des indications hors AMM et notamment la contraception orale (22).

Tableau VI: Posologies de LUTERAN® et LUTENYL® en fonction des indications

<b>LUTERAN® et génériques</b>	
<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>
Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune	10 mg par jour en une ou deux prises, du 16 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle inclus
Cycle artificiel en association avec un estrogène	10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique
Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes	4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour
Endométriose	10 mg par jour (traitement continu)
Dysménorrhée	10 mg par jour en une ou deux prises, du 16 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle inclus
<b>LUTENYL® et ses génériques</b> <i>(mêmes indications que LUTERAN®, hormis endométriose)</i>	
3,75 à 5 mg par jour pendant 12 à 14 jours par mois	
La posologie et la durée de traitement peuvent être adaptés en fonction de l'indication et de la symptomatologie	

Plusieurs cas de méningiomes intracrâniens ont été rapportés lors d'expositions prolongées à l'ACH pendant plusieurs années avec pour certains une réduction de volume de la tumeur lors de l'arrêt du traitement.

Deux études observationnelles de cohorte ont été menées par l'EPI-PHARE (groupement regroupant l'ANSM et la CNAM) sur l'ACH et l'ANM à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) de 2007 à 2017. Les patientes incluses avaient été prises en charge par chirurgie ou radiothérapie pour un ou plusieurs méningiomes et étaient traitées soit par ACH soit par ANM. Un antécédent de méningiome, de neurofibromatose de type 2, ou de traitement par ACP étaient des critères d'exclusion. Dans le cas de la cohorte de l'ACH, les patientes n'avaient jamais été traitées par ANM et inversement. Dans les deux cohortes, le groupe de patientes fortement exposées aux progestatifs d'intérêt a été comparé à un groupe contrôle, faiblement exposé. Les patientes étaient considérées comme fortement exposées lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée d'au moins 150 mg d'ANM ou d'au moins 360 mg d'ACH durant les 6 premiers mois.

Dans les deux études, une association forte et dose-dépendante était mise en évidence entre le méningiome et le progestatif d'intérêt. Le risque était ainsi multiplié par 12 pour une exposition cumulée de 6 grammes d'ANM et multiplié par 6.6 pour une exposition cumulée de 8.64 grammes d'ACH.

Ces rapports concluent que «pour les populations les plus exposées le risque de méningiome associé à l'ACH était élevé, mais un peu inférieur à celui lié à l'ANM et nettement inférieur à celui lié à l'ACP »(10). Dans les deux cas, la population concernée était plus importante et plus âgée que pour l'ACP. Le risque de méningiome était diminué à l'arrêt des traitements dans tous les cas.

Suite à ces deux études, un comité d'experts a été constitué et des recommandations ont été publiées par l'ANSM début 2021.

Ainsi l'ACH et l'ANM sont désormais contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome. Cette mention a été ajoutée aux RCP des deux médicaments. De même, si un méningiome est découvert durant le traitement, ce dernier doit être arrêté. Les patientes doivent également être informées du risque de méningiomes et signes pouvant évoquer un méningiome

De même que pour l'ACP, la dose minimale efficace doit être prescrite, sur la durée la plus courte possible et dans le respect des indications de l'AMM. Une évaluation du bénéfice/risque doit être faite de manière annuelle.

Les autres mesures mises en place sont similaires à celles mises en place pour l'ACP avec :

- une fiche pour les patientes informant sur le risque, les recommandations sur le traitement, le suivi par imagerie et les symptômes devant alerter,
- une attestation annuelle d'information, co-signée par le médecin et la patiente, indispensable pour la dispensation au-delà d'un an de traitement,
- des courriers d'information ciblés (co-signés par l'Assurance Maladie et l'ANSM), adressés aux professionnels de santé et aux patientes ayant reçu les traitements.

L'ANSM a également fixé en 2021 une liste de situations où ces deux médicaments ne doivent être utilisés du fait du rapport bénéfice/risque défavorable et de l'existence d'alternatives. Cela concerne cinq utilisations :

- ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène,
- irrégularités du cycle,
- syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles),
- mastodynies non sévères,
- contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé).

Une surveillance par imagerie a également été préconisée selon les mêmes modalités que pour l'ACP (Figure 7).

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

### Patientes initiant ou poursuivant un traitement



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

### Patientes ayant arrêté le traitement

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

Figure 7: Recommandations ANSM de lors de traitement par ACP, ACP ou ANM (10)

## 5 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a comme objectif « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments » et de certains produits déterminés dans le code de la santé publique (CSP) (40). Elle concerne tous les médicaments destinés à une utilisation humaine, comprenant la phytothérapie ou encore l'homéopathie. En France, les déclarations sont recueillies par le réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire géographique (couvrant également les territoires d'Outre-Mer) et hébergés dans des Centres hospitaliers Universitaires (CHU).

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV), mises à jour en février 2018, les CRPV ont comme principales missions de recueillir et d'enregistrer, dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les déclarations de toutes les suspicions d'effets indésirables médicamenteux. Ces effets suspectés ou avérés peuvent être i) graves ou non, ii) connus (listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)) ou non, iii) survenir dans les conditions définies par l'AMM ou non et iv) concerner un usage selon l'AMM ou bien une situation de mésusage, de surdosage, d'abus, d'interaction médicamenteuse ou d'erreur médicamenteuse (40,41). Sont également concernées des situations telles que l'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement, les défauts qualité des médicaments, l'exposition professionnelle ou tout autre situation jugée cliniquement pertinente (42).

Le Code de la Santé Publique précise que « les médecins, les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance, au CRPV » (articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du code de la santé publique). Les effets indésirables peuvent également être déclarés par tous les autres professionnels de santé ou par les patients eux-mêmes.

Les déclarations peuvent se faire par voie électronique sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables ([signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)) ou en utilisant le formulaire CERFA (versions professionnelles de santé et patient en Annexe VI et Annexe VII) transmis par courriel, fax ou courrier postal. Les déclarations spontanées peuvent également avoir la forme d'un double de courrier médical ou d'un simple courrier descriptif, ou enfin par téléphone avec une documentation en direct par un membre de l'équipe du CRPV. Très souvent, le CRPV recontacte le déclarant pour avoir des informations complémentaires. C'est alors l'occasion de répondre à ses questions sur la fréquence, la gravité potentielle, le mécanisme, le délai de survenue et/ou de régression de l'effet indésirable concerné et de lui adresser un courrier documenté sur le plan bibliographique et enrichi des données des bases de pharmacovigilance.

En plus d'être en interaction avec tous les professionnels de santé, les CRPV sont en lien étroit avec l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM) afin de participer à l'échelon national et européen à l'évaluation permanente du rapport bénéfice / risque des médicaments, qu'ils soient récents ou anciens, et permettre, lorsque cela est nécessaire, de modifier les RCP des médicaments et mettre en place les mesures de sécurisation nécessaires.

# 6 Etude pratique des méningiomes après exposition progestative diagnostiqués au CHRU de Nancy jusque juin 2021

## 6.1 Contexte

Les recommandations actuelles de l'ANSM de suivi par imagerie des méningiomes reposent en grande partie sur les signaux émis par l'ensemble des cas enregistrés dans la BNPV et sur les études sur base de données de l'Assurance Maladie. Cependant, ces données ne précisent pas, ou rarement, le volume initial du (ou des) méningiome(s) et son évolution au cours du temps après arrêt du progestatif.

Dans la littérature, de nombreux cas de méningiomes associés aux progestatifs ont été rapportés depuis 2007 et notamment des cas de traitement longs par acétate de cyprotérone (30–32). Récemment, des cas de méningiomes associés à d'autres progestatifs ont également été décrits, et notamment chez les patientes traitées par l'acétate de nomégestrol ou l'acétate de chlormadinone (33–35,35–37).

C'est dans ce contexte de nombreux cas de méningiomes associés aux progestatifs décrits que l'ANSM a émis des recommandations concernant l'acétate de cyprotérone, l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone(10,30)

Dans le cadre d'une collaboration entre le CRPV de Nancy et les services de Neuro-Oncologie (Pr Luc TAILLANDIER, Dr Marie BLONSKI), de Neurochirurgie (Pr COLNAT-COULBOIS, Dr Fabien RECH) et d'imagerie (Dr Romain GILLET) du CHRU de Nancy, nous avons souhaité explorer spécifiquement l'évolution des méningiomes après arrêt de tout traitement progestatif.

**L'objectif** principal de notre étude pragmatique en vie réelle était d'évaluer l'évolution clinique et volumétrique des lésions des méningiomes déclarés au CRPV de Nancy en fonction de l'arrêt du traitement et de la prise en charge.

## 6.2 Matériels et méthodes

### 6.2.1 Type d'étude et recueil

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique s'intéressant aux cas de méningiomes associés aux progestatifs déclarés en pharmacovigilance au CRPV de Nancy et enregistrés dans la BNPV avant le 30/06/2021. Les données ont été recueillies à partir du dossier de pharmacovigilance et du dossier médical informatisé Dxcare® (résultats biologiques, imagerie, comptes-rendus opératoires et de consultation).

### **6.2.2 Sélection des patients**

Les patients qui avaient au moins une consultation de suivi clinique et au moins une imagerie par IRM après le diagnostic étaient retenus dans l'analyse. Les patients opérés et n'ayant eu qu'une surveillance clinique (sans imagerie programmée) ont été également retenus dans l'analyse. En revanche, ont été exclus les patients n'ayant pas bénéficié d'un suivi clinique au CHRU de Nancy. Les patients non opérés, pour lesquels les données d'imagerie étaient disponibles uniquement au diagnostic n'ont pas été prises en compte dans l'étude de l'évolution des lésions à l'arrêt du traitement.

### **6.2.3 Exposition aux progestatifs**

L'exposition au(x) traitement(s) progestatif(s) reposait sur la(les) substance(s) active(s) renseignées, la durée totale d'exposition (en années), les modalités de prises, l'indication du traitement (TSH, contraception, SOPK, hirsutisme, endométriose, etc.) et la date de l'arrêt.

### **6.2.4 Variables cliniques étudiées**

Les paramètres démographiques des patients étaient le genre, l'âge au diagnostic, la taille et le poids avec calcul de l'Indice de masse corporelle (IMC). Ont également été recueillis les antécédents personnels et familiaux de pathologie neurologique ou néoplasique, ainsi que les antécédents gynécologiques des patientes tels que l'âge des premières règles, le nombre de grossesses (à terme et interrompues (fausses couches ou interruption volontaire de grossesse)).

Le suivi clinique (initial et ensuite) reposait sur la présence ou non de symptômes et la description des symptômes rapportés. Les facteurs de risque de méningiome pris en compte étaient un antécédent de neurofibromatose, d'irradiation, et/ou de méningiome.

La prise en charge du/des méningiome(s) a été renseignée en distinguant l'arrêt du traitement avec simple surveillance (traitement conservateur) d'une prise en charge par chirurgie et/ou radiothérapie (traitement interventionnel). Pour les patientes prises en charge chirurgicalement, les données d'anatomopathologie ont été recueillies telles que le grade OMS, l'expression de récepteurs hormonaux et notamment progestatifs, ainsi que de la présence ou non d'autres marqueurs disponibles.

L'évolution clinique a été décrite en fonction du type de prise en charge. De même, l'évolution des volumes lésionnelles ont été évaluée pour un radiologue pour les patientes ayant une imagerie disponible dans le dossier médical.

### **6.2.5 Volumétrie (contourage) des méningiomes**

Les paramètres recueillis étaient le nombre de lésions au diagnostic, leur localisation et leur volume.

Seules les IRM ont été prises en compte pour les mesures de volume, afin de permettre des comparaisons. Les patients ayant uniquement des scanners cérébraux ont donc été écartés pour l'analyse volumétrique.

L'analyse volumétrique de chaque méningiome a été réalisée par un médecin radiologue avec 8 ans d'expérience en imagerie « tête et cou » au diagnostic et sur chaque IRM de suivi. Le volume de chaque lésion a été obtenu par contourage manuel à l'aide d'une séquence millimétriques 3D pondérée en T1 avec injection de gadolinium sur une console de post-traitement (Vitrea console, Vital Solutions-Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, Netherlands), en aveugle du statut médical du patient. Pour chaque patient, à la fin du suivi, le volume de chaque tumeur a été classé comme "diminué", "stable" ou "augmenté". La diminution et l'augmentation correspondaient respectivement à une diminution ou à une augmentation de 10% du volume par rapport au volume de base (IRM initiale). Si la variation de volume était inférieure à 10%, la lésion était considérée comme stable (43).

### **6.2.6 Statistiques**

L'évolution clinique et volumétrique a été recueillie sur la durée maximale disponible au 30/06/2021 pour chaque patiente. L'analyse a été réalisée en tenant compte de la symptomatologie initiale (symptomatique/asymptomatique) et de la nature de la prise en charge (interventionnelle ou simple suivi). Les variables qualitatives ont été exprimées en nombres et en pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, médiane, minimum et maximum.

## **6.3 Résultats**

### **6.3.1 Résultats de la requête et de la sélection**

Soixante cas (correspondant à 60 patients) correspondaient aux critères initiaux de requête dans la BNPV. Le premier cas avait été diagnostiqué en 2009. Parmi ces 60 patients, neuf ont été exclus en raison de l'absence de données de suivi clinique et d'imagerie au CHRU de Nancy. L'analyse a donc porté sur 51 patients pour un total de 125 méningiomes. Les 51 patients étaient répartis en quatre groupes, selon leur prise en charge et la symptomatologie au diagnostic (Figure 8).

Parmi les 51 patients retenus, cinq patients avaient un suivi clinique simple sans imagerie disponible dans le dossier, donc seule l'évolution clinique a été prise en compte dans l'analyse générale mais ils ont été finalement exclus de l'analyse du suivi des lésions. L'analyse de suivi des lésions a donc porté sur un total de 39 patientes (98 lésions) (Figure 13).

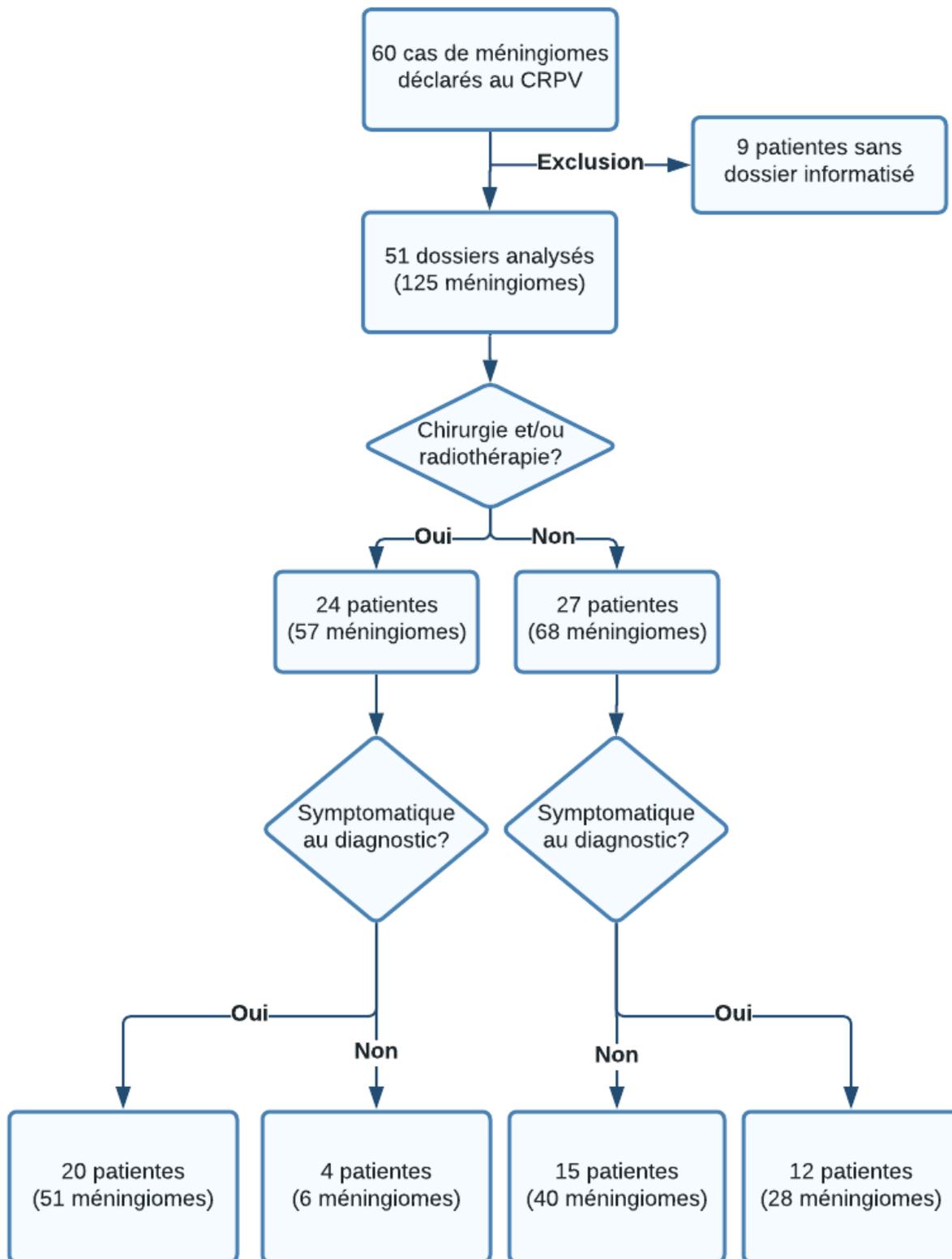


Figure 8: Sélection des cas et catégorisation des patientes

### 6.3.2 Caractéristiques des 51 patientes

Il s'agissait de 50 femmes (98%) et d'une personne transgenre « male to female » (2%)<sup>1</sup>. L'âge au diagnostic variait de 36 à 63 ans avec une moyenne de 48,5 ans et une médiane de 50 ans. Vingt-et-une femmes (41%) avaient eu au moins une grossesse et six femmes (12%) étaient nullipares (l'information était indisponible pour 24 patientes (47%)). La plupart des patientes pour lesquelles un IMC était calculable avaient un indice normal ou montrant un surpoids.

Tableau VII: Caractéristiques de la population (n=51)

Caractéristiques		Moyenne (écart-type)
Age au diagnostic en années		48,5 (6,9)
Durée moyenne d'exposition progestative en années		15,4 (8,3)
Caractéristiques		n (%)
Genre	Femmes	50 (98)
	Transgenre "M to F"	1 (2)
Antécédent de grossesse	Oui	21 (41)
	Non	6 (12)
	Non précisé	24 (47)
Indice de masse corporelle (IMC)	Maigreur (<18.5)	1(2)
	Poids normal (18.5 – 24.9)	16 (31)
	Surpoids (25-29.9)	9 (18)
	Obésité (30 – 34.9)	5 (10)
	Obésité massive (>35)	6 (12)
	Non précisé	14 (27)
Patientes symptomatiques au diagnostic		32 (63)
Nombre de lésions au diagnostic	Lésion unique	24 (47)
	Lésions multiples	27 (53)
Traitement progestatif	ACP seul	33 (65)
	ANM seul	8 (15)
	ACH seul	6 (12)
	Exposition à plusieurs progestatifs	4 (8)
Exposition au médicament progestatif au diagnostic		36 (71)
Durée d'exposition progestative totale en années	Moins de 10 ans	14 (27)
	[11 - 20] ans	22 (43)
	[21 - 30] ans	7 (14)
	Plus de 30 ans	1 (2)
	Non précisé	7 (14)
Prise en charge	Traitement conservateur	27 (53)
	Chirurgie (dont 3 avec RT)	21 (41)
	Radiothérapie seule	3 (6)

<sup>1</sup> Pour des raisons pratiques, le terme « patientes » a été utilisé dans la suite du travail.

### 6.3.3 Symptômes cliniques

Trente-deux patientes (63%) étaient symptomatiques au diagnostic. La répartition des symptômes rapportés est décrite dans la Figure 9. Dix-sept patientes rapportaient l'association de plusieurs symptômes. Le symptôme le plus fréquent était la présence de céphalées (y compris les migraines) chez 56% des patientes, suivi par les troubles visuels (34%) et les troubles psychiatriques (22%).

Les 19 patientes asymptomatiques étaient diagnostiquées soit fortuitement lors d'un examen d'imagerie dans une autre indication, soit dans le cadre du dépistage recommandé par l'ANSM. Parmi ces patientes, 13 avaient été exposées à l'ACP et neuf à l'ANM ou à l'ACH.

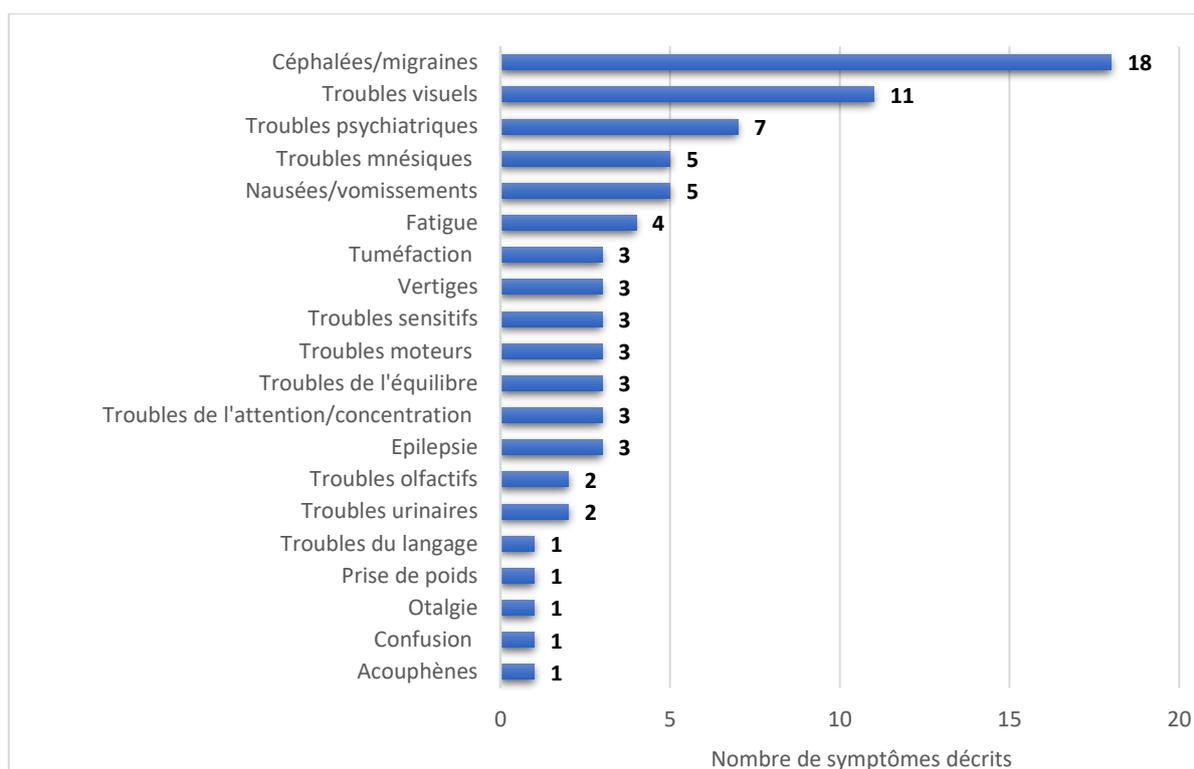


Figure 9: Description des symptômes décrits au diagnostic

### 6.3.4 Traitements progestatifs

#### 6.3.4.1 Molécules

Trente-six patientes (71%) avaient été exposées à l'ACP, dont 33 (65%) par l'ACP seul avec une majorité de traitements par ANDROCUR® (n=28) et le reste par ANDROCUR® + DIANE® (n=4) ou DIANE® seul (n=1).

Huit patientes (15%) avaient été exposées à l'ANM seul (LUTENYL®) et six patientes (12%) à l'ACH seul (LUTERAN®). Quatre patientes avaient eu plusieurs progestatifs parmi l'ACP, l'ACH, l'ANM et la SURGESTONE®.

La durée d'exposition moyenne aux progestatifs était de 15,4 ans avec une médiane à 15 ans [3-40]. La majorité des patientes (71%) était encore en cours de traitement progestatif au moment du diagnostic.

La patiente transgenre avait été exposée à ANDROCUR® pendant sept ans selon un schéma continu à une posologie de 150 mg/jour.

### 6.3.4.2 Modalité de prise

Le mode de prise des progestatifs était discontinu pour 20 patientes (39%), continu pour 13 patientes (25%) et inconnu pour 18 patientes (Figure 10)

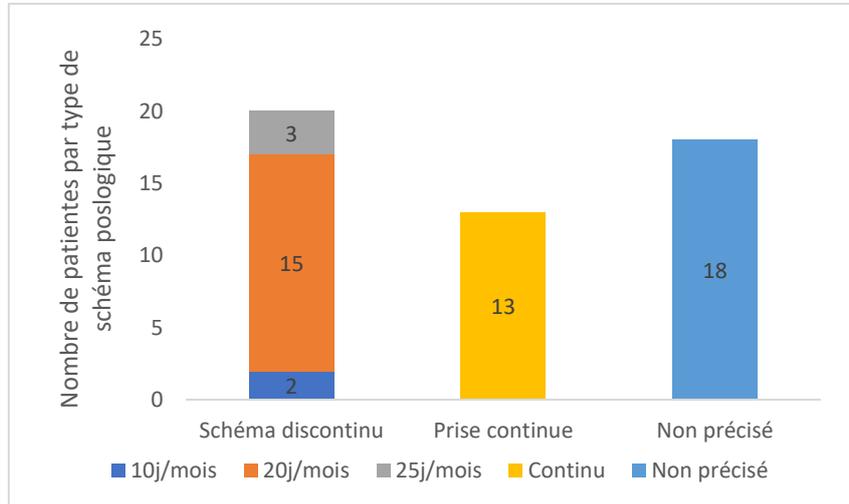


Figure 10: Répartition des modalités de prise des progestatifs

### 6.3.4.3 Indications

Les progestatifs étant utilisés parfois pour plusieurs indications à la suite ou simultanément (par exemple : acné et contraception), un total de 56 indications était recensé pour les 51 patientes. Trois indications représentaient 45% des indications mentionnées :

- Le SOPK, avec l'ACP en majorité (n=8), puis l'ACH chez une patiente
- L'hirsutisme où seul l'ACP était utilisé (ANDROCUR®)
- L'acné où seule l'ACP était utilisé (ANDROCUR® dans 6 cas et DIANE® dans 2 cas)

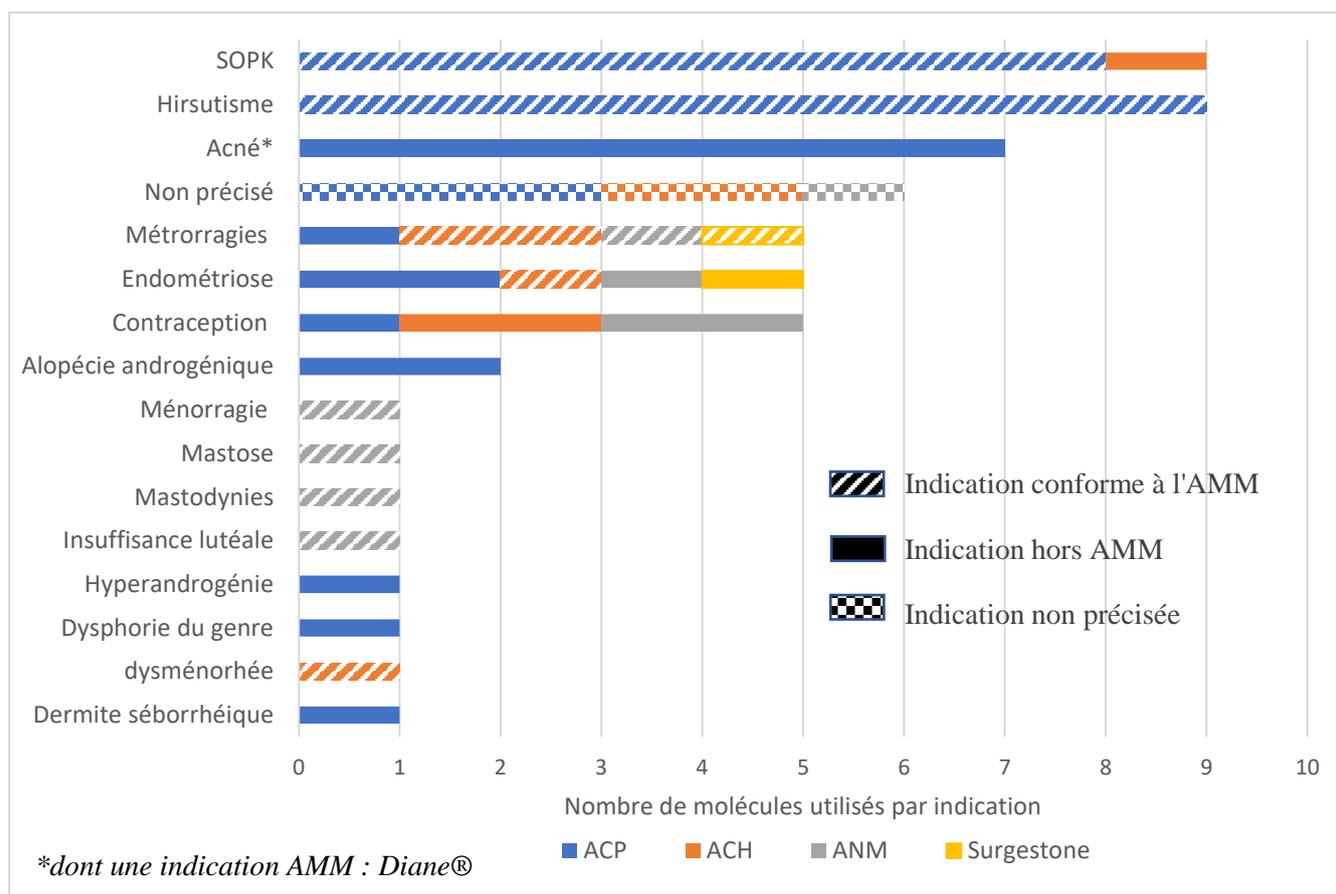


Figure 11 : Indications de traitement par progestatifs retrouvées (n=56)

Les indications rapportées étaient conformes à l'AMM des médicaments dans la moitié des cas (n=28) et non conformes dans 21 indications (37%). Parmi les indications hors AMM observées, on peut citer l'utilisation de l'ACP dans le traitement de l'acné (ANDROCUR®), de l'alopécie androgénique ou encore comme contraceptif.

Concernant l'exposition médicamenteuse au moment du diagnostic, la plupart des patientes (n=36, 71%) étaient encore traitées par un progestatif au moment du diagnostic de méningiome, dont 18 qui ont arrêté le traitement au moment du diagnostic. Parmi les 18 autres patientes ayant continué le traitement, 15 l'ont arrêté dans l'année suivant le diagnostic, deux l'ont continué pendant trois ans et une patiente l'a arrêté cinq ans après le diagnostic.

Quinze patientes (29%) avaient arrêté le traitement avant le diagnostic (fait au CHRU), avec un délai variant de 15 jours à 10 ans avant le diagnostic (Figure 12)

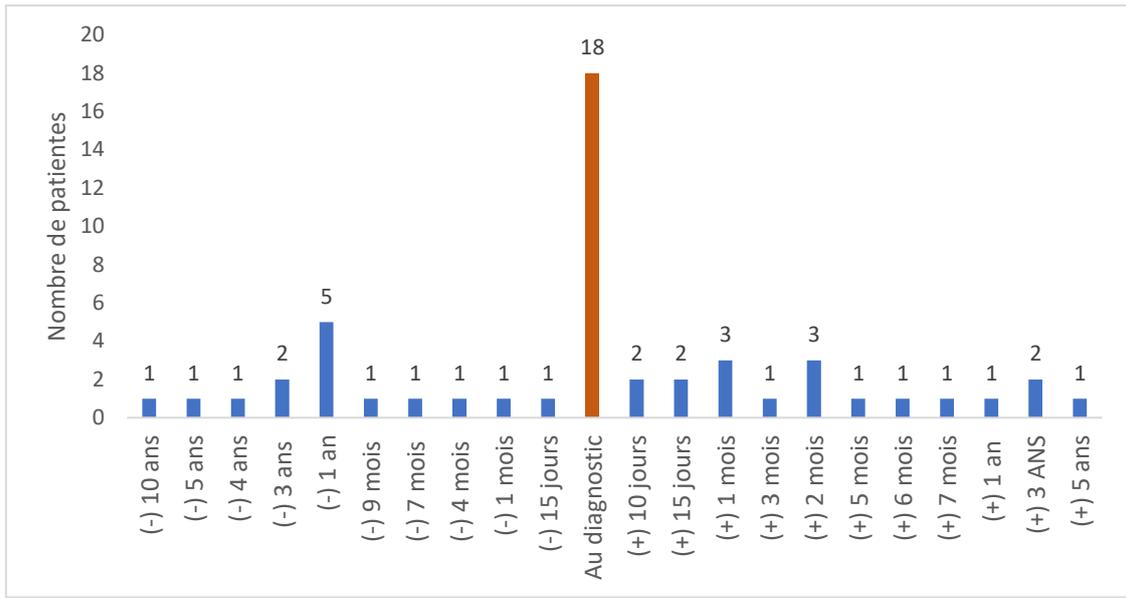


Figure 12: Délai d'arrêt du traitement par rapport au diagnostic

### 6.3.5 Imagerie au diagnostic

#### 6.3.5.1 Nombre de lésions

Vingt-quatre patientes (47%) avaient une lésion unique au diagnostic et 27 avaient plusieurs lésions. Le total des lésions retrouvées pour les 51 patientes s'élevait à 125.

Cependant, l'imagerie au diagnostic a été étudiée pour les 43 patientes (110 lésions) ayant au moins une IRM disponible au diagnostic.

Les images radiologiques de huit patientes n'ont pas été exploitées (indisponibles dans le dossier de cinq patientes, scanners cérébraux sans IRM pour deux patientes, pas d'IRM disponible avant exérèse pour une patiente).

Parmi ces 43 patientes, 20 (47%) présentaient une lésion unique au diagnostic et 23 (53%) avaient au moins deux lésions. Dans ce groupe, le nombre de lésions variait de 2 à 11 lésions avec une moyenne à 5,5 lésions et une médiane à cinq lésions. Par ailleurs 13 patientes (30%) présentaient un œdème à l'IRM de diagnostic et 30 patientes (70%) n'avaient pas d'œdème visualisé.

#### 6.3.5.2 Localisation

Les lésions étaient principalement situées au niveau frontal (42%), puis au niveau temporal (25%). Les autres lésions étaient localisées aux niveaux parafalcien, cavernueux, clinoides, de la base antérieure du crâne, occipital, de la convexité du crâne, tentorial, de l'angle ponto-cérébelleux, clival, sphéno-orbitaire et falcien (Tableau VIII).

Tableau VIII: Localisation des méningiomes à l'imagerie de diagnostic (n=110)

Caractéristiques		
Durée du suivi d'imagerie en mois (moyenne (écart-type))		25,0 (20,3)
Caractéristiques		N (%)
Localisation	Méningiome frontal	46 (42)
	Méningiome temporal	28 (25)
	Méningiome parafalcoriel	11 (10)
	Méningiome caverneux	4 (4)
	Méningiome clinéoïde	4 (4)
	Méningiome de la base antérieure du crâne	3 (3)
	Méningiome occipital	3 (3)
	Méningiome de la convexité	2 (2)
	Méningiome tentorial	2 (2)
	Méningiome de l'angle ponto-cérébelleux	2 (2)
	Méningiome clival	2 (2)
	Méningiome sphéno-orbitaire	2 (2)
Méningiome falcoriel	1 (1)	

Les localisations peuvent être regroupées selon leur localisation dans la base du crâne ou non. Les méningiomes de la base du crâne peuvent être classés en deux groupes :

- Les méningiomes de la base (fosse) antérieure, localisés au niveau clinéoïde, de l'angle ponto-cérébelleux ou au niveau sphéno-orbitaire.
- Les méningiomes de la base (fosse) moyenne, situés au niveau caverneux ou clival.

Les autres méningiomes sont considérés comme non localisés au niveau de la base du crâne.

### 6.3.6 Prise en charge

Parmi les 51 patientes :

- 27 (53%) ont bénéficié d'un traitement conservateur (surveillance simple)
- 24 patientes ont eu une prise en charge interventionnelle :
  - o 21 (41%) ont eu une chirurgie (dont trois avec radiothérapie),
    - pour 11 d'entre elles, exérèse de l'ensemble des lésions,
    - pour neuf d'entre elles, exérèse de certaines lésions (l'information était inconnue pour une patiente).
  - o trois patientes (6%) ont été traitées par radiothérapie seule.

### 6.3.7 Données anatomopathologiques des méningiomes opérés

Parmi les 21 patientes prises en charge chirurgicalement, les données de grade OMS, sous-type histologique, expression de récepteurs hormonaux ou marqueurs tumoraux étaient disponibles pour 20 patientes sur un total de 27 lésions. Les données indisponibles correspondaient à une patiente opérée dans un autre centre hospitalier.

Parmi les 27 lésions étudiées, 26 étaient de grade I (96%) et une de grade II. Le sous-type histologique était renseigné pour 26 lésions et indéterminé pour une lésion, du fait de remaniements hémorragiques. Le sous-type le plus représenté était le sous-type méningothélial (59%) (tableau IX). Une patiente opérée de deux lésions présentait deux sous-types différents de méningiomes (un fibroblastique et un méningothélial).

Concernant la présence de récepteurs hormonaux, les récepteurs à la progestérone étaient identifiés dans 23 lésions (85%) avec une expression variant de 15 à 100%. Ce récepteur était absent de la lésion de grade II atypique. Enfin, l'information était indisponible pour 3 patientes. Les autres récepteurs hormonaux (œstrogènes, androgènes) n'ont jamais été identifiés.

Concernant les marqueurs tumoraux, le marqueur prolifératif Ki67 était également décrit dans 23 lésions (85%) avec un taux d'expression variant de 1 à 8%. L'expression d'autres marqueurs tumoraux était présente pour 8 patientes (9 lésions) :

- Le marqueur SSTR2 (Somatostatin Receptor 2) était exprimé dans huit lésions (dont sept exprimant également Ki67)
- L'antigène EMA (antigène membranaire épithélial), la protéine P53 (« tumor protein 53) et l'antigène-GFAP (glial fibrillary acidic protein) ont été mis en évidence chez une patiente (une lésion) exprimant également Ki67.

Tableau IX: Histologie des méningiomes opérées (n=27)

<b>Caractéristiques</b>		<b>N (%)</b>
<b>Grade OMS</b>	I	26 (96)
	II	1 (4)
<b>Sous-type histologique</b>	Méningothélial	16 (59,3)
	Transitionnel (mixte)	5 (18,5)
	Fibroblastique	1 (3,7)
	Secrétant	1 (3,7)
	Atypique	1 (3,7)
	Indéterminé / Hémorragique	1 (3,7)
	Hétérotypique	1 (3,7)
<b>Récepteurs progestérone</b>	Oui	23 (85)
	Non	1 (4)
	Non renseigné	3 (11)
<b>Marqueurs tumoral Ki67</b>	Oui	23 (85)
	Non	1 (4)
	Non renseigné	3 (11)
<b>Autres marqueurs tumoraux</b>	Oui	9 (33)
	Non	16 (59)
	Non renseigné	2 (8)

### 6.3.8 Evolution des méningiomes

Pour rappel, les 39 patientes (98 lésions) gardées pour cette analyse étaient :

- 19 patientes (46 lésions) ayant des données de suivi clinique et d'imagerie.
- 20 patientes (52 lésions) ayant bénéficié d'une chirurgie et/ou une radiothérapie, dont :

- huit patientes (12 lésions) avec exérèse complète sans suivi d'imagerie, ou sans récurrence
- 12 patientes (40 lésions) ayant un suivi clinique et d'imagerie.

Après une description globale, nous analyserons successivement l'évolution clinique et de l'imagerie en fonction de la prise en charge (traitement conservateur ou interventionnel), de la localisation des méningiomes et des progestatifs incriminés.

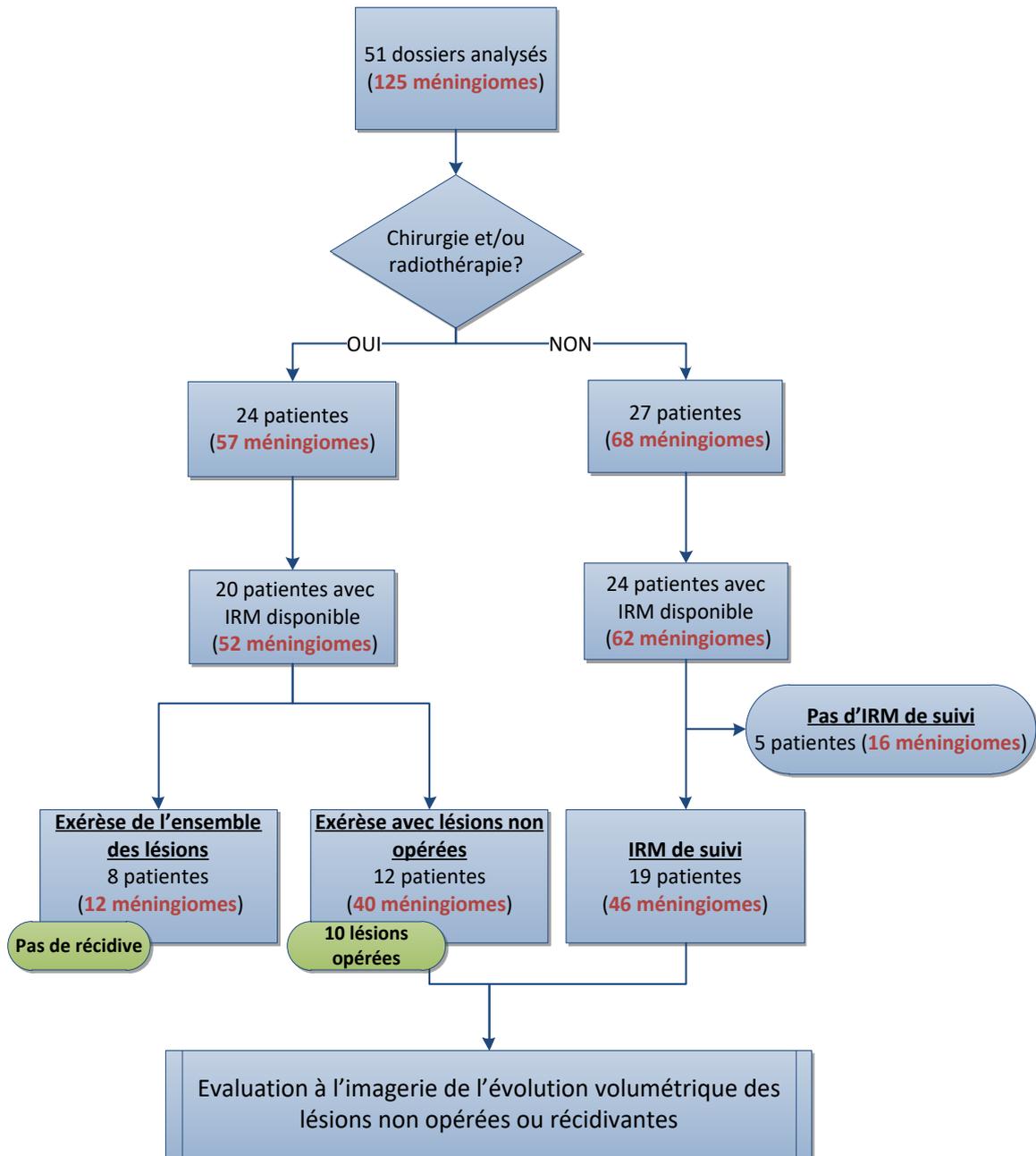


Figure 13: Répartition des patientes avec IRM disponibles

### 6.3.8.1 Analyse globale

La plupart des lésions se sont révélées stables (45%) ou en régression partielle (28%) durant leur suivi. Vingt lésions opérées étaient sans récurrence au moment du recueil (20%). Six lésions non opérées ont montré une croissance et une lésion opérée a présenté une récurrence après chirurgie, soit une proportion globale de 7% de lésions avec évolution défavorable durant le suivi.

Tableau X: Evolution globale des 98 lésions avec suivi

Caractéristiques		N (%)
Evolution (n=98 lésions)	Stabilité	44 (45)
	Régression partielle	27 (28)
	Opérées sans récurrence*	20 (20)
	Croissance	6 (6)
	Opérée avec récurrence	1 (1)

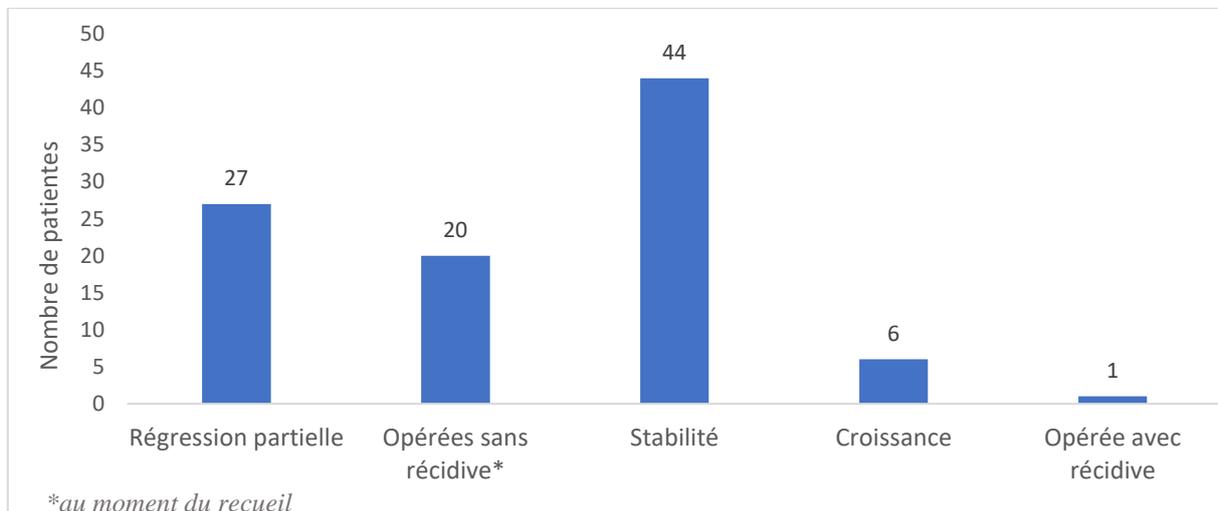


Figure 14: Evolution des volumes des méningiomes suivis par IRM (n =98)

### 6.3.8.2 Evolution en fonction de la prise en charge

#### 6.3.8.2.1 Evolution après traitement conservateur

##### 6.3.8.2.1.1 Evolution clinique

Parmi les 27 patientes ayant eu un suivi simple, 15 (56%) étaient asymptomatiques et 12 (44%) étaient symptomatiques au diagnostic. La moyenne de suivi clinique pour ces patientes était de 21,4 mois avec une médiane à 17 mois [2 -73].

Durant leur suivi par surveillance simple :

- huit des 15 patientes asymptomatiques au diagnostic (53%) sont restées asymptomatiques, tandis que cinq (33%) sont devenues symptomatiques.
- six des 12 patientes symptomatiques au diagnostic (50%) sont devenues asymptomatiques, alors que cinq (42%) sont restées symptomatiques (Figure 15).

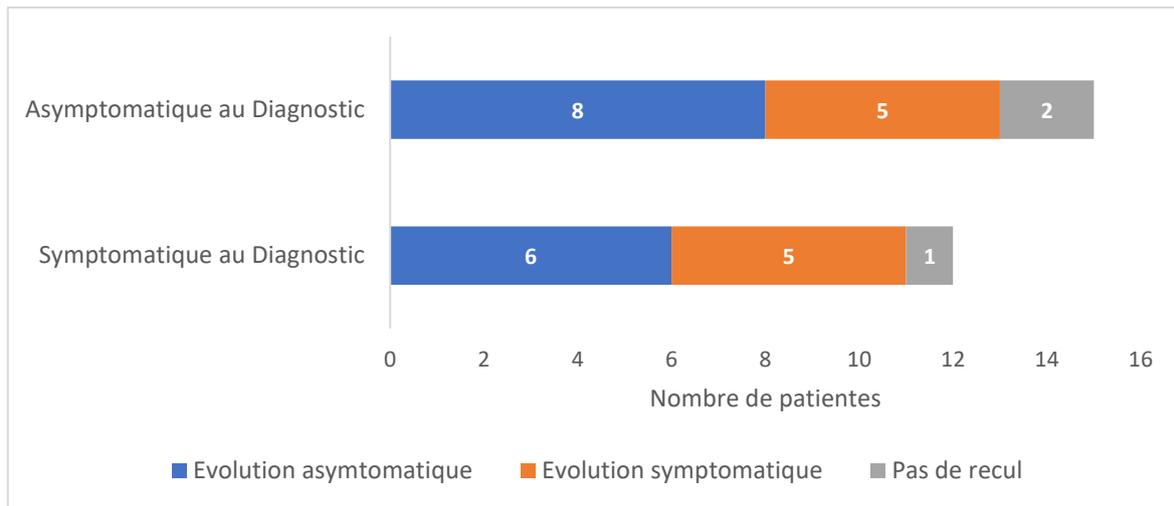


Figure 15: Evolution clinique chez les patientes après traitement conservateur (n=27)

### 6.3.8.2.1.2 Evolution des lésions à l'IRM

La durée moyenne de suivi IRM des patientes ayant eu un traitement conservateur est de 22,8 mois avec une médiane à 17 mois [1,5-72].

#### - **Cas des huit patientes asymptomatiques restées asymptomatiques après suivi simple**

La durée de suivi clinique moyenne de ces patientes était de 22,3 mois avec une médiane de 18 mois [2 – 63 mois]. Globalement, les lésions étaient stables ou en régression partielle, mais une patiente a présenté deux lésions frontales en croissance.

Tableau XI: Patientes restant asymptomatiques avec surveillance simple

Caractéristiques		Méningiome		
Patiente	Progestatifs	Nombre	Localisation	Evolution
p2	ACP ACH	1	Frontal	Pas de recul
p6	ACP	1	Base antérieure du crâne	Régression partielle
p44	ACP	1	Temporale	Régression partielle
p12	ACP	4	Frontale (x4)	Régression partielle (x3) Stable (x1)
p9	ACP Promegestone	3	- Falcoriel - Temporal - Parafalcoriel	Stable (3)
p28	ACP	11	- Clinoïde - Falcoriel - Frontal (x6) - Occipital - Temporal (x2)	Stable (x11)
p29	ACP	1	Temporale	Stable
p43	ANM	2	Frontales (x2)	Croissance (x2)

La patiente traitée par ANM ayant arrêté le traitement seulement cinq ans après le diagnostic a montré une croissance des lésions frontales tandis que pour les autres patientes dont le progestatif a été arrêté au diagnostic ou avant, le volume des lésions a diminué ou s'est stabilisé.

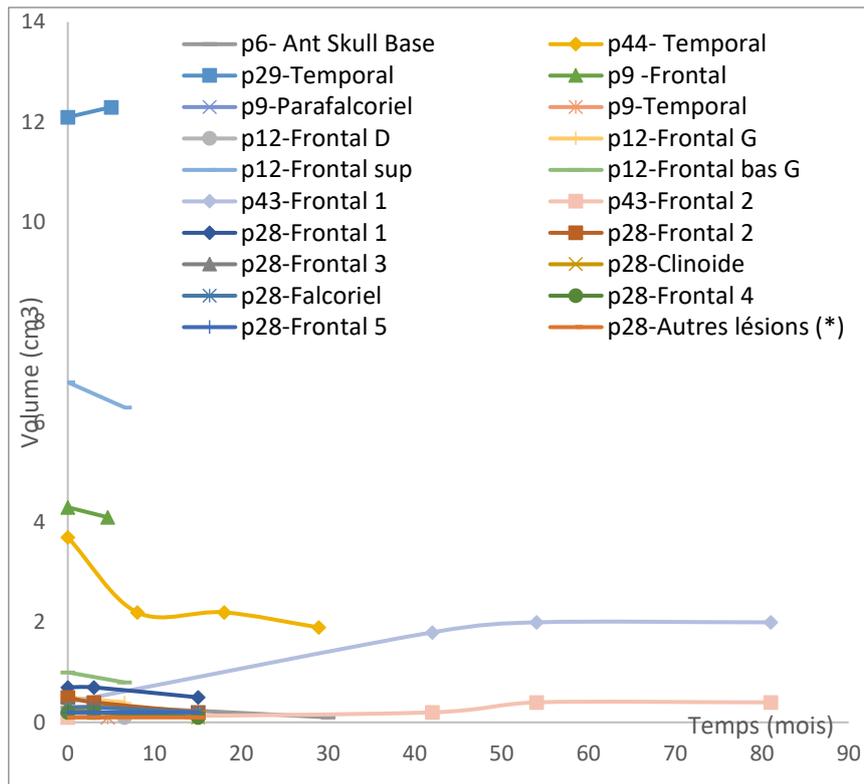


Figure 16: Evolution des méningiomes asymptomatiques après surveillance simple (n=22)

- **Cas des 5 patientes asymptomatiques ayant développé des symptômes**

Parmi ces cinq patientes, trois étaient évaluables avec une patiente ayant des lésions en régression partielle, une patiente avec une lésion stable et une patiente avec une lésion sur quatre en croissance. La durée de suivi clinique moyenne de ces patientes était de 20,1 mois avec une médiane de 17 mois [12 – 31].

Les symptômes rapportés étaient des céphalées, des troubles du sommeil, des douleurs musculaires, des paresthésies, des acouphènes et une exophtalmie sans conséquence clinique.

Tableau XII : Patientes asymptomatiques devenant symptomatiques au cours du suivi

Caractéristiques		Méningiome		Evolution clinique
Patiente	Progestatifs	Nombre	Localisation	Symptômes
p26	ACP	4	Pas d'IRM	Pas d'IRM Céphalées Troubles du sommeil Labilité émotionnelle Douleurs musculaires
p33	ACP	3	- Para-falcoriel - Temporal (x2)	Pas de recul Exophtalmie Hypertrophie osseuse (en regard du méningiome)
p39	ACP	2	- Temporal - Olfactif	Régression partielle (x2) Paresthésies Migraines Acouphènes
p21	ANM	1	Temporal	Stable Cervicalgies Scapulargies
p46	ACH	3	- Temporal - Sinus caverneux - Para-falcoriel	Stables (x2) Croissance (x1) Exophtalmie sans conséquence clinique.

Sur le plan radiologique, les patientes ont bénéficié d'un suivi moyen de 17,3 mois avec une médiane de 17 mois [4 - 31]. Toutes les patientes avaient arrêté le traitement progestatif dans les deux mois suivant le diagnostic.

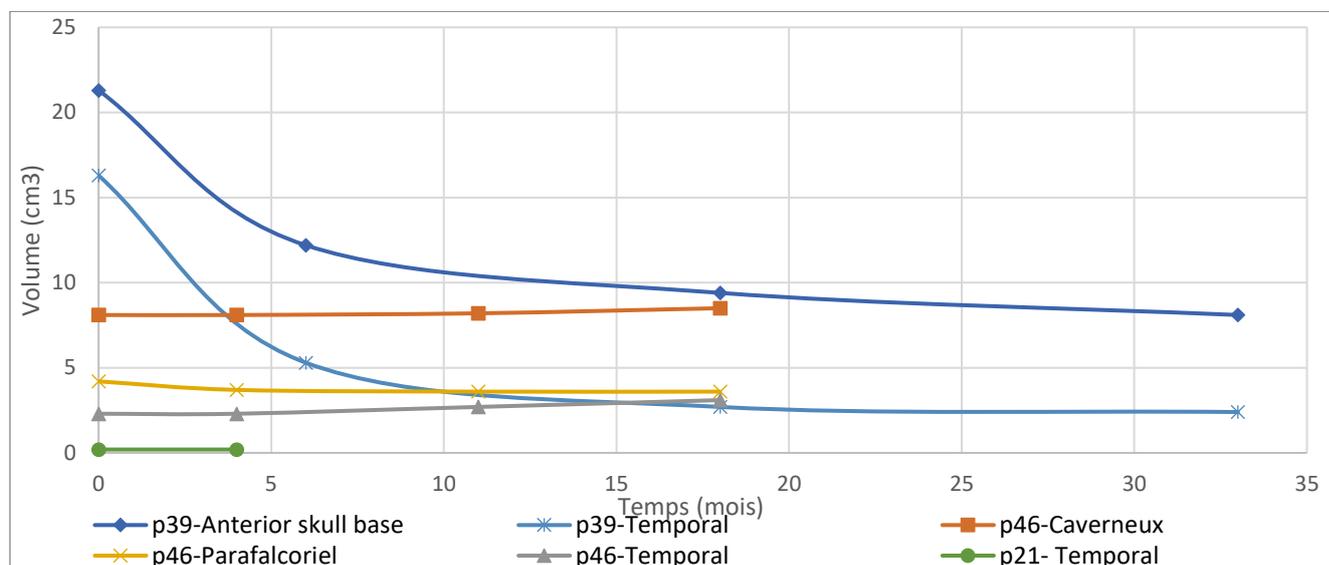


Figure 17: Evolution des lésions surveillées chez les patientes devenant symptomatiques

#### - Cas des six patientes symptomatiques devenant asymptomatiques

La durée moyenne de suivi clinique de ces patientes était de 19,6 mois avec une médiane de 10 mois [4 – 73]. Quatre patientes (p1 ; p40 ; p41 ; p50) avaient arrêté le traitement progestatif dans les deux mois suivant le diagnostic de méningiome, une patiente (p24) avait arrêté le traitement 5 ans avant le diagnostic et une patiente (p49) a continué le traitement trois ans après le diagnostic.

Quatre patientes étaient évaluables en suivi d'imagerie (suivi moyen de 16 mois avec une médiane de 18 mois [3 - 24]) et ont toutes montré une stabilité des lésions.

Tableau XIII: Caractéristiques des patientes devenant asymptomatiques après suivi simple

Caractéristiques		Méningiome		
Patiente	Progestatifs	Nombre	Localisation	Evolution
p1	ACP	9	- Clinoïde - Frontal (x5) - Para-falcoriel - Temporal (x2)	Pas de recul
p24	ACP	1	Imagerie non disponible	Pas d'IRM
p40	ANM	1	Frontal	Stable
p41	ACP	1	Frontal	Stable
p49	ANM	1	Angle ponto-cérébelleux	Stable
p50	ANM	1	Frontal	Stable

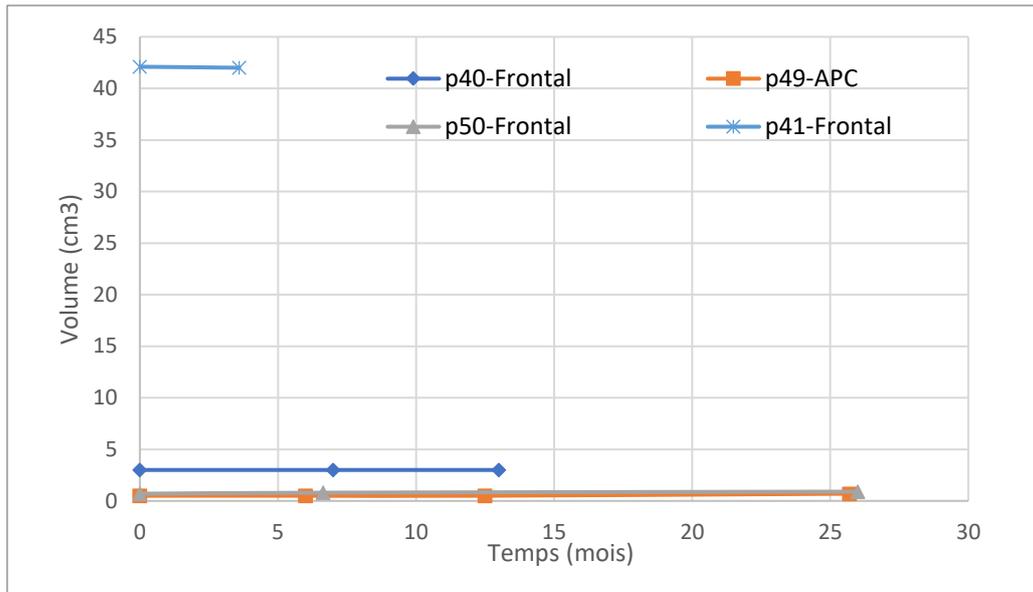


Figure 18: Evolution des lésions surveillées chez les patientes devenues asymptomatiques

### Cas des cinq patientes restées symptomatiques

La durée moyenne de suivi clinique était de 30,2 mois avec une médiane de 24 mois [7-73]. Quatre patientes (p10 ; p18 ; p30 ; p36) avaient arrêté le traitement progestatif dans les trois mois suivant le diagnostic de méningiome et une patiente (p13) avait déjà suspendu la prise du médicament progestatif un mois avant le diagnostic.

Toutes les patientes étaient évaluables avec soit une stabilité soit une régression partielle des lésions.

Tableau XIV: Caractéristiques des patientes restantes symptomatiques au cours du suivi

Caractéristiques		Méningiome			Evolution clinique
Patiente	Progestatifs	Nombre	Localisation	Evolution	Symptômes
p10	ACP	3	- Temporal (x2) - Frontal	Régression partielle (x2) Stable (x1)	Crise d'épilepsie Troubles du langage Confusion Fatigue Hallucinations auditives
p30	ACP	2	Frontal (x2)	Régression partielle (x1) Stable (x1)	Céphalées migraineuses
p36	ACP	5	- Frontal - Parafalcien (x2) - Convexité - Temporal	Régression partielle (x4) Stable (x1)	Exacerbation céphalées
p13	ACP	2	- Temporal - Clinioïde	Stable (x2)	Vertiges
p18	ACP Promegestone	1	- Clival	Stable	Diplopie Céphalées Nausées

Sur le plan radiologique, les patientes ont bénéficié d'un suivi moyen de 26,5 mois avec une médiane de 24 mois [7 - 56].

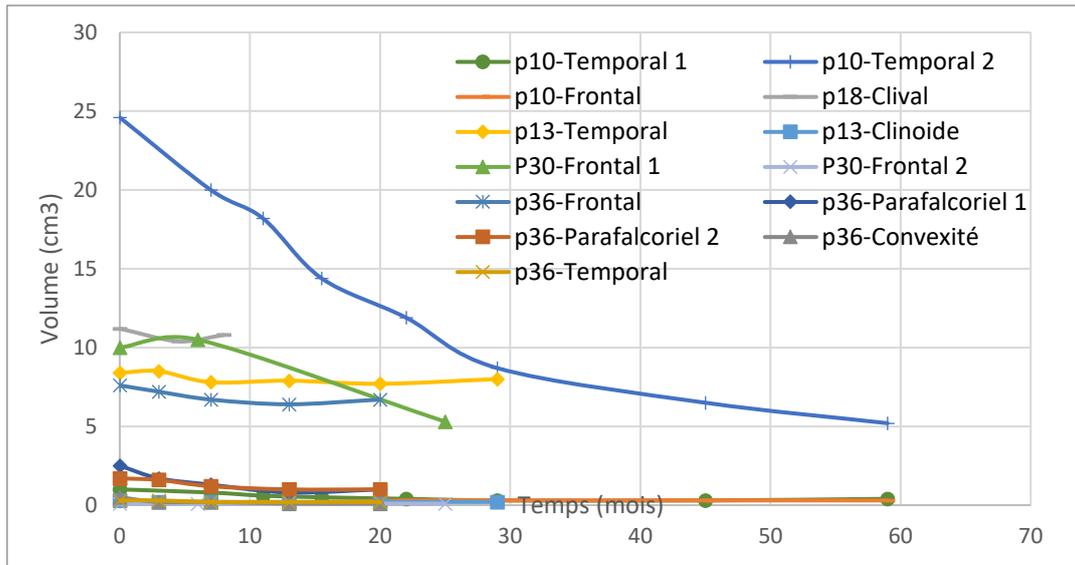


Figure 19: Evolution des lésions surveillées chez les patients restants symptomatiques

### 6.3.8.2.2 Evolution après prise en charge interventionnelle

Pour rappel, 24 patientes ont eu une prise en charge interventionnelle par chirurgie (n=18), ou par radiothérapie (n=3), ou par une combinaison des deux (n=3). Compte-tenu des faibles effectifs de chaque sous-groupe, nous avons travaillé sur l'ensemble du groupe « prise en charge interventionnelle ».

#### 6.3.8.2.2.1 Evolution clinique

Parmi les 24 patientes, 20 étaient symptomatiques et 4 étaient asymptomatiques au diagnostic. La moyenne de suivi clinique de ces patientes était 38 mois avec une médiane à 35 mois. [6-118]. En tenant compte des dernières informations disponibles :

- Neuf des 20 patientes symptomatiques (45%) sont devenues asymptomatiques et 10 sont restées symptomatiques (50%)
- Une des quatre patientes asymptomatiques au diagnostic est restée asymptomatique, tandis que trois patientes sont devenues symptomatiques (une, transitoirement et deux de façon prolongée) (Figure 20).

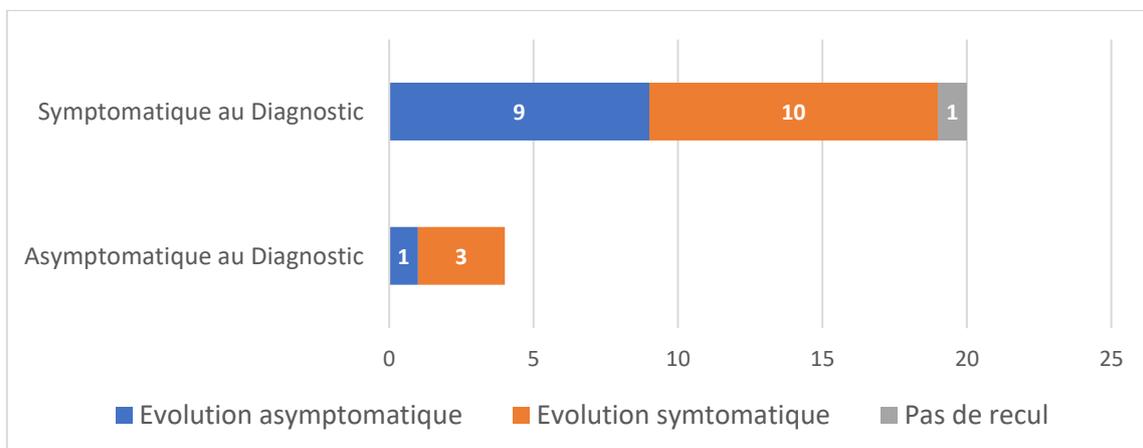


Figure 20: Evolution clinique après prise en charge interventionnelle (n=24)

#### **6.3.8.2.2 Evolution des lésions à l'IRM**

L'évaluation a porté sur 20 patientes pour un total de 52 lésions concernant :

- Neuf patientes opérées de l'ensemble de leur lésions (12 lésions), dont une patiente également traitée par radiothérapie en post-opératoire. Parmi ces huit patientes, 6 ont eu une exérèse complète selon Simpson et deux ont eu une récurrence partielle, sans récurrence au niveau du (des) résidu (s).
- Huit patientes ayant eu une exérèse partielle avec 10 lésions opérées et 30 lésions avec surveillance radiologique. Parmi ces huit patientes, deux ont également bénéficié d'une radiothérapie soit lors d'une récurrence pour une patiente, soit en complément de la chirurgie pour une autre patiente.
- Trois patientes ont eu de la radiothérapie seule

Le suivi d'imagerie moyen des 30 lésions non opérées était de 35,9 mois avec une médiane à 39 mois [2-70]. Sur les 30 lésions, 15 ont présenté une stabilité et 13 ont régressé partiellement

#### **Cas des 10 patientes restées symptomatiques**

La durée de suivi clinique moyenne était de 44,9 mois avec une médiane à 37 mois [6 – 113]. Sept patientes avaient été traitées par chirurgie seule, deux patientes par radiothérapie seule et une patiente par chirurgie puis radiothérapie. L'évolution sur imagerie (pour huit patientes) montrait soit une stabilité soit une régression. Aucun cas de croissance. En revanche, une patiente (p27) opérée d'une lésion unique avait continué le traitement par progestatif et a présenté une récurrence 30 mois plus tard, nécessitant une radiothérapie et conduisant (enfin) à l'arrêt du progestatif (Figure 21)

Tableau XV: Caractéristiques des patientes avec prise en charge interventionnelle, restant symptomatiques

Caractéristiques		Lésion			Evolution clinique
Patiente	Progestatif	Nombre	Localisation	Evolution	Symptômes
p25	ACH	1	pas dispo	Pas d'imagerie	Prise de poids Vertiges Vomissements Migraine Angoisse
p47	ACP	3	pas dispo	Pas d'imagerie	Céphalées Troubles visuels
p19	ACP ACH	4	Pas d'IRM pré-op	Opérée (x4)	Troubles visuels
p37	ACH	1	- plaque Frontale	Opérée	Baisse acuité visuelle Fatigue Migraine Troubles attention
p17*	ACP	1	- APC	Régression partielle	Céphalées Diplopie
p38	ACP	1	- Sinus caverneux	Régression partielle	Troubles sensitifs Céphalées Troubles visuels Troubles psychiatriques Altération mémoire
p20	ACP	3	- Temporal (x2) - Frontal	Opérée (x1) Stable(x1) Régression partielle (x1)	Céphalées Hallucinations visuelles Nausées Vomissement Troubles attention et concentration Logorrhée
p51	ANM	2	- frontal (x2)	Stable (x1) Régression partielle (x1)	Acouphènes Otalgie
p7	ACP	5	- Base antérieure du crâne - Para-falcoriel - Clival - Temporal (x2)	Opérée (x2) Stable (x3)	Déficit moteur MIG Paralysie faciale G Céphalées Troubles mémoire Hyposmie Aboulie Troubles mictionnels
p27**	ANM	1	- Clinoïde	Opérée (avec récidence)	Atrophie optique Droite

\*Prise en charge par radiothérapie seule :

\*\*Chirurgie et radiothérapie

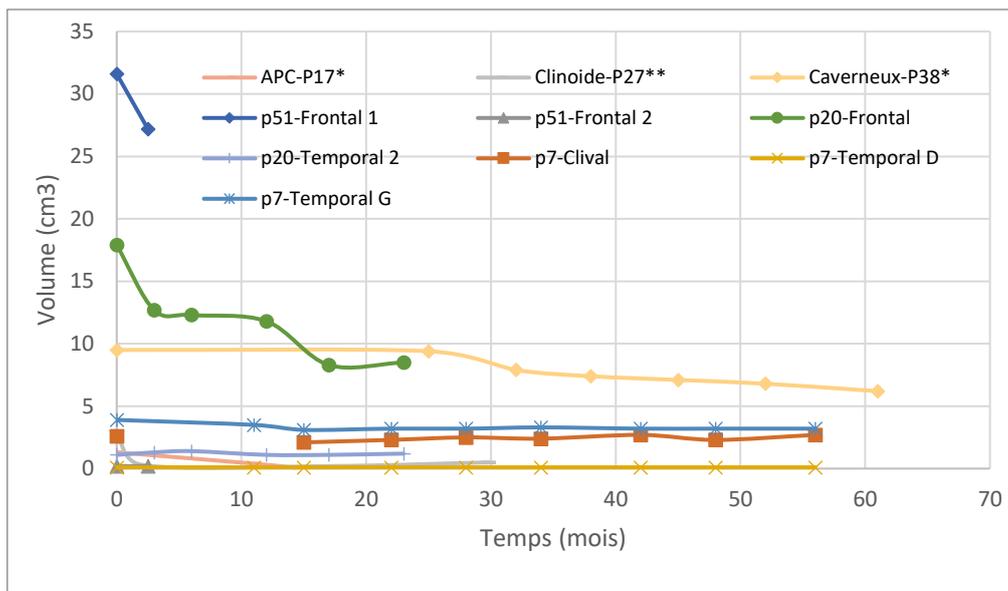


Figure 21: Evolution des lésions non opérées/récidives chez les patientes symptomatiques

### - Cas des neuf patientes devenues asymptomatiques

Parmi les neuf patientes, sept avaient été traitées par chirurgie seule, une par radiothérapie seule et une par chirurgie associée à une radiothérapie. La durée moyenne du suivi clinique était de 41 mois avec une médiane à 35 mois [14-118]. Toutes les patientes étaient en arrêt de traitement progestatif au diagnostic.

Tableau XVI: Caractéristiques des patientes opérées ou traitées par radiothérapie devenues asymptomatiques

c		Méningiome		
Patiente	Progestatif	Nombre	Localisation	Evolution
p3	ACP	1	Temporal	Opéré
p8	ACP	1	Frontal	Opéré
p16	ANM ACH Promegestone	1	Tentorium	Opéré
p45	ACP	1	Frontal	Opéré
p22	ACP	2	- Frontal - Temporal	Opéré (x1) Régression partielle (x1)
p35	ACP	4	- Temporal (x2) - Caverneux - Convexité	Stables (x2) Régression partielle (x2)
p4	ACP	8	- Frontal (x3) - Para-falcorien (x2) - Sphéno-orbitaire (x2) - Tentorium	Opérés (x2) Stables (x4) Régression partielle (x2)
p32	ACP	7	- Frontal (x3) - Temporal - Para-falcorien (x2) - Occipital	Opéré (x1) Stables (x2) Régression partielle (x4)
p14	ACP	3	- Frontal (x2) - Occipital	Opéré (x1) Stables (x2)

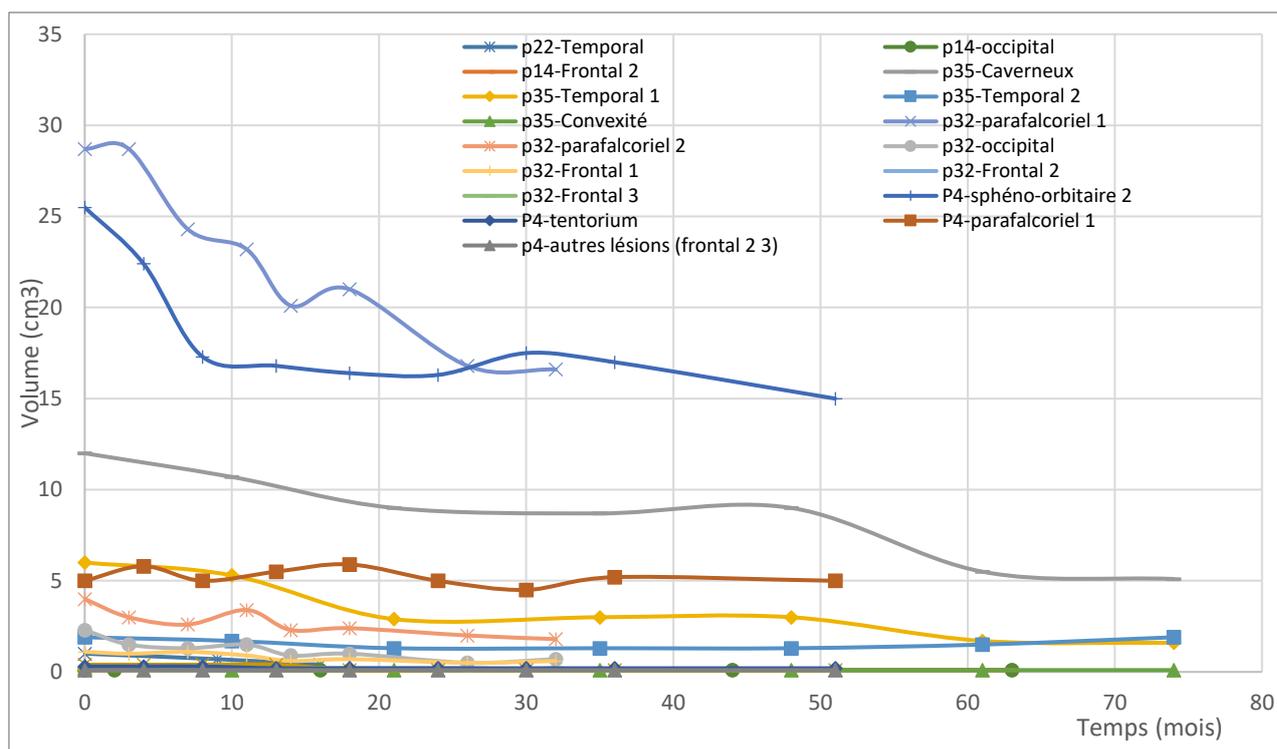


Figure 22: Evolution des lésions non opérées chez les patientes devenues asymptomatiques

### - Cas des trois patientes devenues symptomatiques après la prise en charge

La durée de suivi clinique moyenne de ces patientes était de 15,9 mois avec une médiane de 8 mois [6-34] (Tableau XVII). Les deux patientes qui avaient été opérées totalement de leurs lésions n'avaient pas de suivi IRM. Le suivi IRM n'était disponible que pour la patiente (p34). Le cas de cette patiente, exposée à l'ACP, était particulier puisqu'elle a subi une chirurgie après cinq mois de suivi simple. Elle présentait une progression clinique et radiologique des trois méningiomes, particulièrement de la lésion temporale gauche qui a été opérée (Figure 24). Cette patiente présentait, avant chirurgie, un déficit du membre supérieur droit avec des troubles du langage.

Tableau XVII : Patientes prises en charge chirurgicalement, asymptomatiques au diagnostic et devenant symptomatiques au cours du suivi

Caractéristiques		Méningiome			Evolution clinique
Patiente	Progestatifs	Nombre	Localisation	Evolution	Symptômes
p5	ACH	2	- Frontal - Temporal	Opérés (x2)	Troubles visuels
p15	ACP	1	- Frontal	Opéré	Symptomatique transitoire en post-opératoire
p34	ACP	3	- Frontal (x2) - Temporal	<b>Croissance (x3)</b> → Opérée (x1) → Surveillance (x2)	Déficit du membre supérieur droit avec troubles du langage

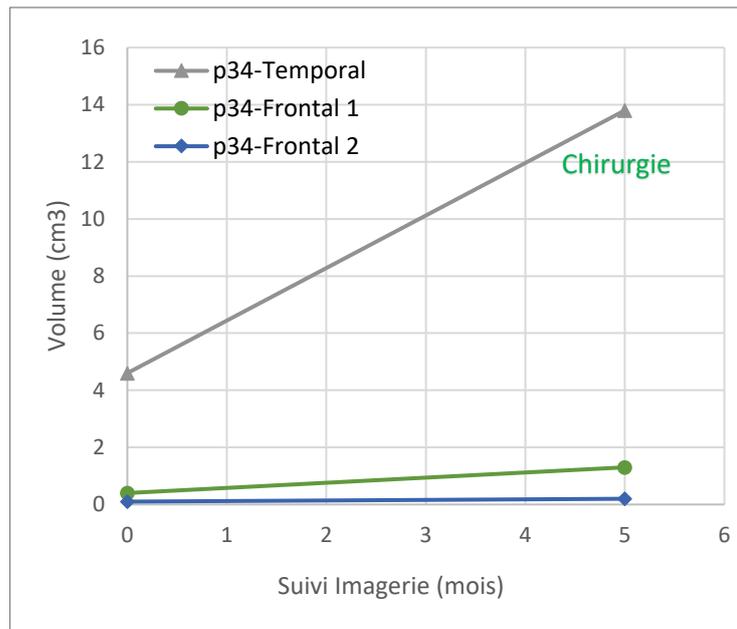


Figure 23: Evolution des lésions chez la patiente p34

- **Cas de la patiente restée asymptomatique (p23)**

Il s'agissait d'une femme qui avait été traitée par ANDROCUR® pendant 20 ans, et qui présentait de multiples lésions (nombre exact non renseigné). L'ACP était arrêté six mois après le diagnostic et la prise en charge associait chirurgie et radiothérapie. A huit mois du diagnostic, la patiente restait asymptomatique. Pas d'IRM disponible.

### 6.3.8.3 Evolution des lésions à l'imagerie en fonction du type de progestatif

Tableau XVIII: Evolution des lésions en fonction du traitement

Progestatif	Evolution des lésions			
	Opéré	Régression partielle	Stable	Croissance
ACP seul	11 (14%)	26 (34%)	36 (47%)	3** (4%)
ACH seul ou ANM seul	5* (31%)	1 (6%)	7 (44%)	3 (19%)
Plusieurs progestatifs	5 (83%)		1 (17%)	

\* dont une lésion avec récurrence ; \*\* dont une lésion opérée après croissance.

L'évolution en fonction du type de progestatif a été évaluée chez 39 patientes avec un total de 98 lésions (Figure 24). Dans le groupe des patientes traitées par ACP, 81% des méningiomes avaient des données de suivi montrant une stabilité (47%) ou une régression partielle (34%). Une évolution défavorable était notée dans 4%. Pour l'ACH et l'ANM, on note des proportions plus importantes de lésions stables (44%), opérées (31%) avec trois lésions avec croissance lors du suivi (19%).

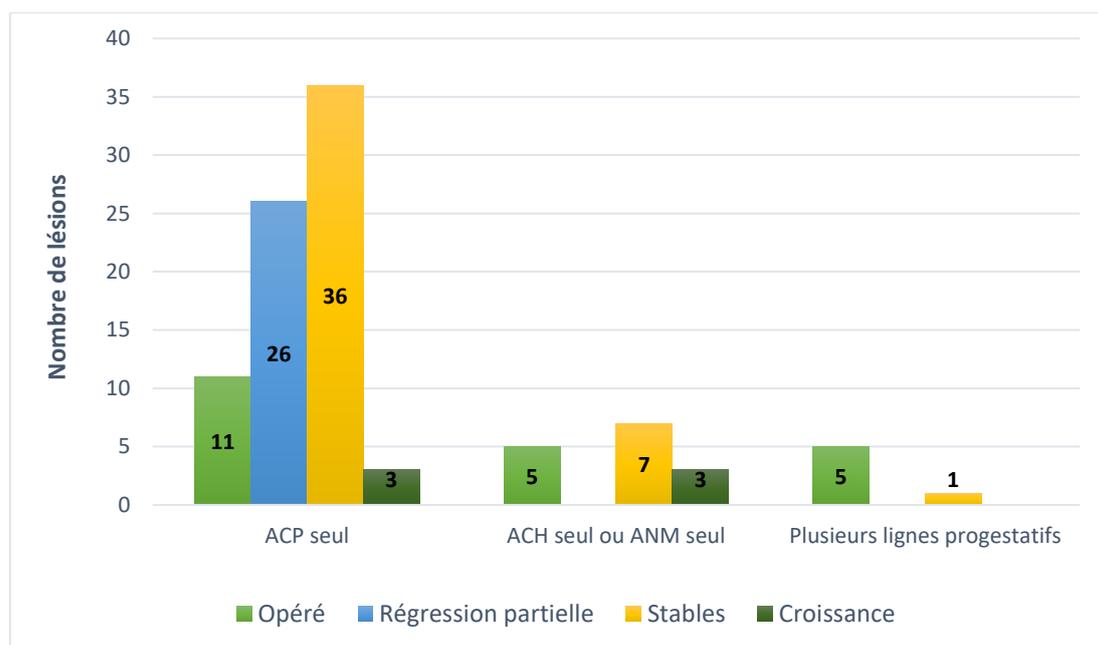


Figure 24: Evolution des lésions en fonction du type de progestatif (n=98)

Au total, six lésions ont présenté une croissance (trois patientes) et une lésion opérée a récidivé (une patiente). Ces patientes étaient traitées par ACH (n=2), ANM (n=1) et ACP (n=1).

#### 6.3.8.4 Evolution des lésions à l'imagerie en fonction du nombre de lésions au diagnostic

L'évolution en fonction du nombre de lésions au diagnostic a été évaluée pour les 39 patientes ayant eu une IRM de suivi, soit 98 lésions. Seules des patientes ayant eu des localisations multiples ont présenté une croissance ou une récurrence (Figure 25).

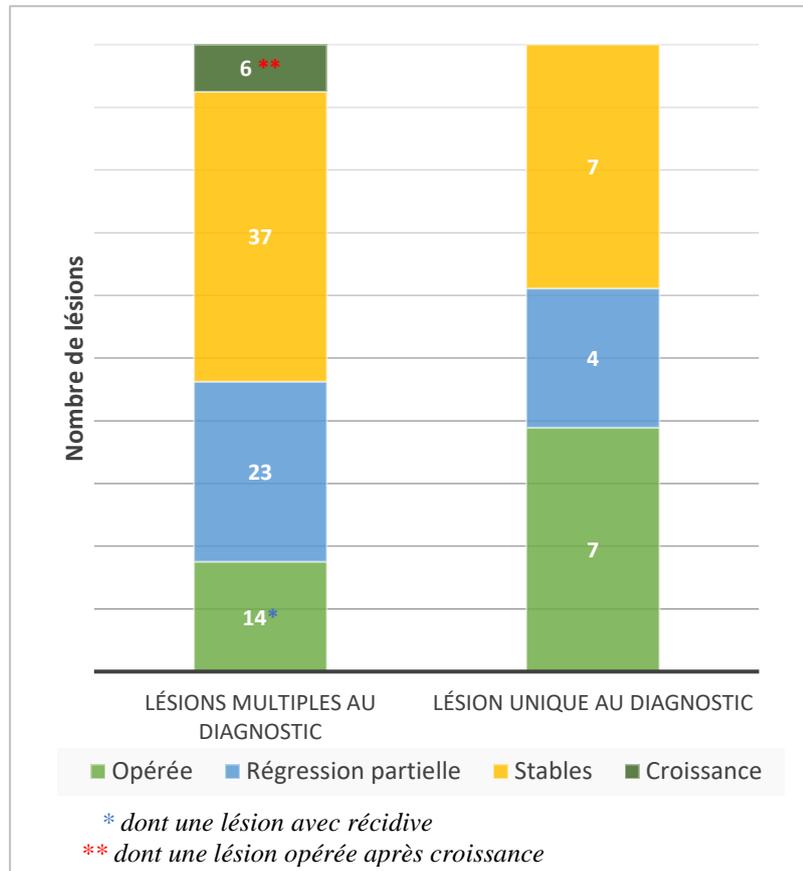


Figure 25: Evolution des lésions uniques et multiples (n=98)

#### 6.3.8.5 Evolution des lésions à l'imagerie en fonction de leur localisation

L'évolution en fonction de la localisation initiale a été évaluée sur un total de **78 lésions après exclusion supplémentaire de toutes les lésions avec exérèse totale.**

Parmi les 78 lésions, 31 (40%) étaient frontales, 19 (24%) étaient temporales et 28 (36%) avaient d'autres localisations (base antérieure du crâne, angle ponto-cérébelleux, caverneux, clinocèle, clival, convexité, falciforme, parafalciforme, occipital, sphéno-orbitaire et tentorial). La majorité de ces méningiomes non opérés évoluait vers une stabilité quelle que soit leur localisation, et plus d'un quart régressait notamment pour les localisations non frontales (Tableau XIX). Les localisations frontales avaient la plus forte proportion de croissance. Les évolutions détaillées sont présentées en Annexe VIII, Annexe IX et Annexe X.

Tableau XIX: Evolution des lésions en fonction de la localisation (n=78)

Localisation	Evolution du méningiome – n(%)		
	Régression partielle	Stabilité	Croissance
Frontale	8 (26%)	19 (61%)	4 (13%)
Temporale	6 (32%)	11 (58%)	2 (10%)
Autres localisations	13 (46%)	14 (50%)	1*(4%)

\*lésion unique clinéoïde opérée avec croissance du résidu et récurrence

Les 7 méningiomes en croissance ou ayant récidivé concernaient 4 patientes, dont 3 avaient des lésions multiples (Tableau XX). Parmi ces patientes, 3 avaient été traitées par ACH (n=2) ou ANM (n=1) et une patiente avait été exposée à l'ACP. Deux patientes ont arrêté le traitement au diagnostic ou avant cela et deux patientes l'ont arrêté trois à cinq ans après. La récurrence a été prise en charge par radiothérapie et une lésion a été prise en charge par chirurgie. Les autres lésions ont eu une simple surveillance. L'évolution des lésions pour ces patientes est représentée dans la Figure 26.

Tableau XX: Caractéristiques des patientes ayant une lésion avec croissance ou récurrence

Patient	Traitement progestatif		Prise en charge initiale	Méningiome			Clinique	
	DCI	Délais d'arrêt par rapport au diagnostic		N	Localisation	Evolution IRM	Au diagnostic	Evolution
p27	ACH	3 ans après	Exérèse	1	Clinéoïde	Récurrence	Oui	Troubles visuels céphalées
p34	ACP	9 mois avant	Surveillance	3	Frontal 1	Croissance	Non	Déficit MSD Troubles du langage
			Surveillance		Frontal 2	Croissance		
			Surveillance		Temporal	Croissance		
p43	ANM	5 ans après	Surveillance	2	Frontal 1	Croissance	Non	Aucun
			Surveillance		Frontal 2	Croissance		
p46	ACH	au diagnostic	Surveillance	3*	Temporal	Croissance (x1 lésion)	Non	Exophtalmie

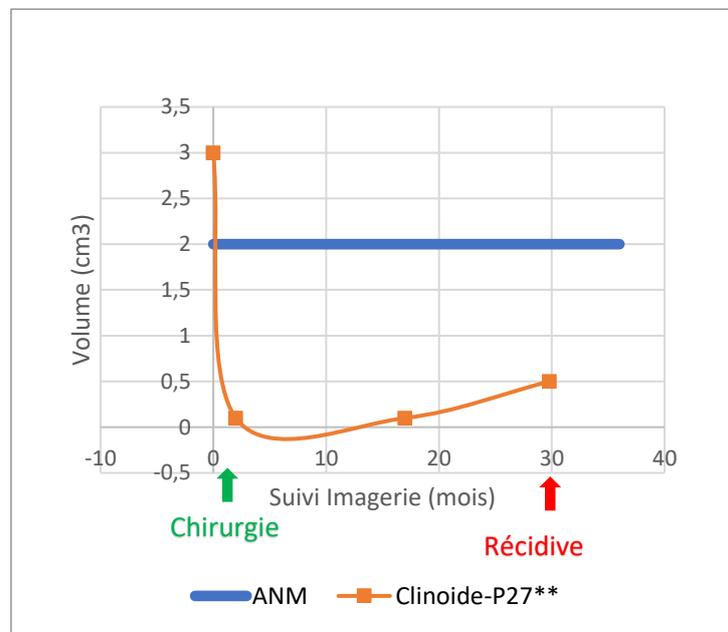
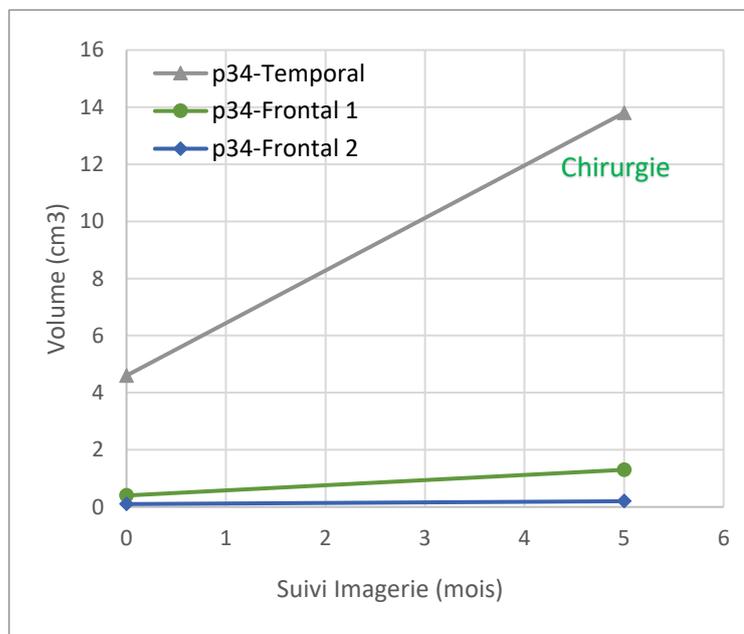
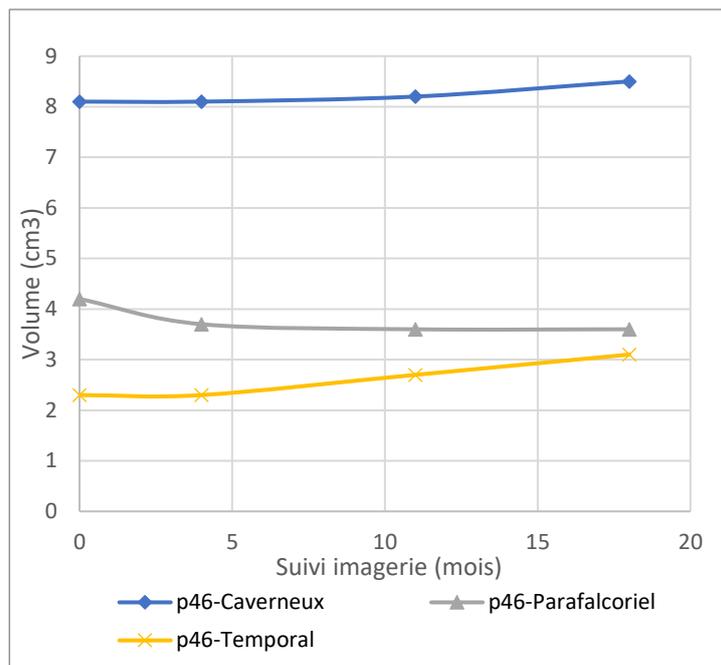
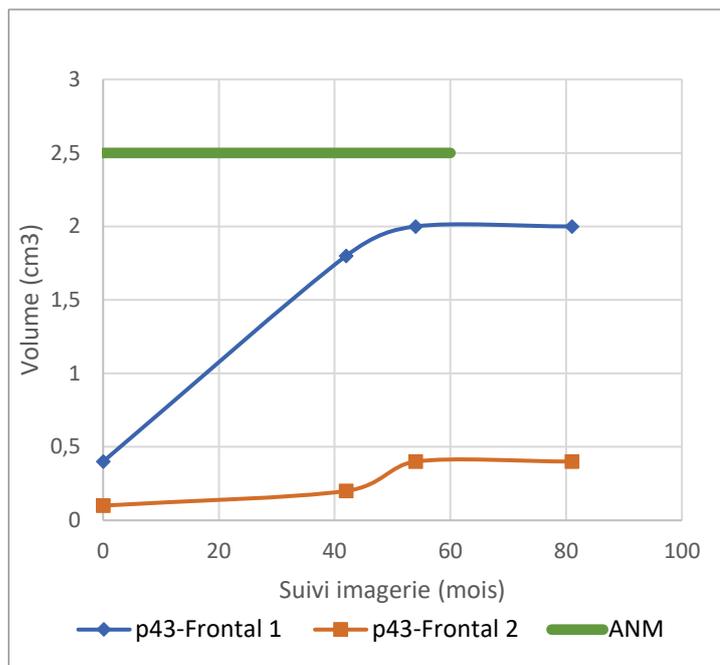


Figure 26 : Evolution des lésions avec croissance ou récidence

## 7 Discussion

Notre étude rétrospective des cas de méningiomes associés aux progestatifs diagnostiqués et suivis au CHRU de Nancy résulte d'une collaboration entre le CRPV et les services de neuro-oncologie, de neurochirurgie et d'imagerie. Elle regroupe les données de 51 patientes pour un total de 125 méningiomes et permet ainsi d'étudier « en vie réelle » les caractéristiques de cet effet indésirable médicamenteux. L'originalité du travail repose sur l'association du suivi clinique à celui de l'imagerie, avec surtout l'étude des volumes lésionnels en IRM. L'accès aux données médicales lors des hospitalisations et consultations de suivi, ainsi que l'expertise de la relecture des IRM avec un contourage des lésions permet d'apporter des données précises, que ne peuvent pas fournir par exemple des bases de données de remboursement.

Deux autres études portant sur le suivi clinique et volumétrique des méningiomes liés aux progestatifs ont été récemment publiées. Une équipe parisienne, Malaize *et al.* (44) a réalisé le suivi rétrospectif clinique et radiologique de 71 méningiomes avec prise en charge chirurgicale ou traitement conservateur. Une équipe marseillaise, Graillon *et al.* (43), a étudié le suivi radiologique, mais non clinique, de 53 patientes opérées ou non, ayant développé un ou plusieurs méningiomes après traitement par ACP, ACM ou ANM. Nous comparerons donc plus particulièrement nos résultats à ces deux études monocentriques françaises.

Dans notre série l'âge moyen des patientes au diagnostic était de 48,5 ans, ce qui est similaire à celui rapporté dans les deux études citées précédemment (55 ans) (43), 47.3 ans (44). Notre population était féminine, comme dans la plupart des études sur ce sujet, et comportait, comme dans l'étude marseillaise, un patient transgenre (« M-to-F ») traité par ACP à la posologie de 150 mg/jour en continu pendant six ans.

Sur le plan clinique, deux tiers des patientes étaient symptomatiques au diagnostic et dans les cas asymptomatiques, il s'agissait d'une découverte fortuite au décours d'une IRM dans un autre contexte ou lors de la surveillance recommandée en cas d'exposition prolongée aux progestatifs. Ce contexte de diagnostic chez des patientes asymptomatiques va probablement augmenter sensiblement au cours des prochaines années en raison des mesures de prévention et de dépistage et justifie pleinement le besoin de l'évaluation du suivi de ces patientes.

De même, la surveillance des patients transgenres apparaît indispensable en raison des posologies élevées de progestatifs et de la durée du traitement et la survenue de méningiome est bien décrite dans plusieurs cohortes de sujets transgenres (34,45–47). En 2007, Gazzeri *et al.*(48) rapportaient le premier cas d'un patient transgenre « M-to-F », qui présentait des céphalées, avec troubles visuels et confusion alors qu'il était traité depuis cinq ans par ACP et médicaments oestrogéniques. Un méningiome olfactif était alors diagnostiqué par imagerie et pris en charge chirurgicalement, révélant un méningiome méningothélial de type I. L'ACP était remplacé par la spironolactone et les oestrogènes étaient diminués, sans récurrence ultérieure de la tumeur. Il est à noter que trois ans avant le diagnostic, l'IRM cérébrale était normale (48). Ter Wengel *et al.* (46) ont décrit trois cas de méningiomes dans une cohorte de 2810 patients « M-to-F ». Ces trois patients, traités par fortes doses de CPA (100 mg/jour au début puis 10 mg/jour) et œstrogène depuis respectivement 5, 19 et 25 ans, avaient développé des troubles

visuels ou psychiatriques conduisant au diagnostic. Les lésions étaient localisées au niveau clinioïde, tentoriel et sphénoïdal. Dans les trois cas la prise en charge était chirurgicale, objectivant un méningiome de grade I et le traitement hormonal était arrêté suivi d'une régression des lésions non opérées et de l'absence de récurrence des lésions opérées après un suivi respectif de 2, 3 et 5 ans. Une autre équipe hollandaise rapportait dans une cohorte de 2555 femmes transgenres (M-to-F) des incidences de méningiome et de prolactinome significativement augmentées par rapport à celles de la population générale féminine, avec des ratios d'incidence standardisée (SIR [IC95%]) respectivement à 11,9 [5,5-22,7] et 26,5 [12,9–48,6]) (47).

Dans notre recueil, comme dans les études parisienne et marseillaise, la majorité des patientes avait été exposée à l'ACP seul ou en relais d'autres progestatifs. L'implication majoritaire de l'ACP s'explique en grande partie par l'ancienneté de l'alerte émise dès 2007 avec cette molécule et de la vigilance requise auprès des prescripteurs et des patients traités par ACP. L'alerte vis-à-vis des autres progestatifs n'a été émise qu'à partir de 2019, alors que dans la littérature, plusieurs case reports avaient déjà attiré l'attention sur ce risque (9,49,50).

Ainsi dans notre série, 76% des patientes avaient été exposées à l'ACP et 27% uniquement à un autre progestatif (ACM ou ANM), avec une durée minimale d'exposition de 3 ans et une durée moyenne de 15,4 ans tous progestatifs confondus, ce qui est proche des deux autres séries. Dans l'étude marseillaise, les auteurs rapportaient 70% d'exposition à l'ACP et 22% à l'ACM ou l'ANM, avec une durée moyenne d'exposition de 17,5 ans. Dans l'étude parisienne, ils notaient 61% d'exposition à l'ACP et 30% à l'ACM ou l'ANM avec une durée d'exposition moyenne de 16,4 ans. Dans notre étude toutes les patientes avaient, ou ont finalement, arrêté leur traitement, avec un délai plus ou moins important par rapport à la date diagnostic (quelques mois à plusieurs années).

Concernant l'indication des progestatifs, nous avons constaté qu'elle était conforme à l'AMM dans moins de la moitié des cas (49%), avec un schéma majoritairement discontinu et comme principales indications le SOPK et l'hirsutisme. En comparaison, l'étude marseillaise identifiait l'hirsutisme et l'endométriose comme principales indications et l'étude parisienne, sans détailler, signalait une conformité aux indications de l'AMM particulièrement faible (27% des cas renseignés)(43).

Une large moitié (53%) de nos patientes a bénéficié d'une prise en charge par traitement conservateur avec simple surveillance clinique et radiologique après arrêt du traitement. Ce choix basé sur la notion d'une possible régression spontanée à l'arrêt du traitement (33,35,51) permet d'éviter les complications chirurgicales de la craniectomie (hématome, infection, complications neurologiques) (52). Notre proportion de traitement conservateur est légèrement inférieure aux deux autres études (62 % et 70%) (43,44).

Plus de la moitié de nos patientes (53%) avait des lésions multiples, principalement localisées aux niveaux frontal (42%) et temporal (25%). Cette répartition paraît différente de l'étude marseillaise qui observait une majorité (66%) de lésions multiples avec une localisation au niveau de la base antérieure et médiane du crâne, en y incluant les localisations temporo-basales (43). En revanche, la série de Malaize *et al.*(44) avait une majorité (69%) de lésions uniques,

avec une localisation principalement au niveau de la convexité mais également de la fosse crânienne antérieure ou moyenne.

Dans notre série certaines données anatomopathologiques différaient sensiblement des deux autres études sur le plan des grades OMS et du sous type histologique avec une seule lésion de grade II et une nette majorité de méningiomes meningothéliaux. En comparaison, les deux autres études avaient des proportions plus importantes de lésions de grade II (24% et 39%) avec une majorité de méningiomes transitionnels (64%) pour l'étude marseillaise. En revanche, l'expression KI67 et la présence des récepteurs hormonaux à la progestérone étaient tout à fait comparables. Portet *et al.* (53), ont publié l'analyse histologique rétrospective de 30 méningiomes induits par l'ACP à forte dose, majoritairement du groupe I (90%) et de sous-type meningothélial (57%). Ils décrivent rapportent une expression des récepteurs à la progestérone positive dans 97% des méningiomes, ainsi que 3% d'expression pour le récepteur à estrogène et 87% pour le récepteur aux androgènes. Dans notre étude, l'expression de ces deux types de récepteurs était soit négative soit non étudiée.

### **Suivi et évolution**

Notre durée moyenne de suivi clinique des patientes était de 30 mois et celle du suivi d'imagerie de 25 mois permettant d'avoir un recul important et comparable aux autres études. Sur le plan clinique, deux tiers des patientes étaient symptomatiques au diagnostic et dans les cas asymptomatiques, il s'agissait d'une découverte fortuite au décours d'une IRM dans un autre contexte ou lors de la surveillance recommandée en cas d'exposition à l'ACP.

Nous avons observé une majorité de méningiomes évoluant vers une issue favorable. En considérant une issue favorable en cas de régression ou de stabilisation de la lésion (ou de la totalité des lésions), nous avons observé parmi les 27 patientes ayant eu un traitement conservateur, 17 issues favorables, soit une proportion de 63%. En comparaison, parmi les 24 patientes ayant eu une prise en charge thérapeutique chirurgicale et/ou radiothérapique, 16 issues étaient favorables, soit 67%, ce qui est légèrement supérieur mais de façon non significative.

Ceci se confirme en prenant en compte le suivi des lésions. Dans le groupe des patientes prises en charge par traitement conservateur, les 46 lésions suivies avec une durée moyenne de suivi de 21,5 ans, montraient 30% de régression partielle, 63% de stabilité et 7% de croissance. Dans le groupe des patientes opérées pour un de leurs méningiomes, les 30 lésions non opérées suivies pendant une durée moyenne de 36 mois ont montré 43% de régression, 50% de stabilité et 7% de croissance. L'évolution paraît donc similaire dans les deux groupes pour ces lésions non opérées.

Par ailleurs, la majorité des méningiomes non opérés évoluait vers une stabilité quelle que soit leur localisation, et plus d'un quart régressait notamment pour les localisations non frontales. En revanche, les localisations frontales avaient la plus forte proportion de croissance, mais notre faible effectif ne permet pas de conclure.

Parmi les quatre patientes qui ont présenté une évolution défavorable avec croissance ou récurrence après leur prise en charge, la proportion de lésions en croissance était plus importante

dans le groupe ACH/ANM que le groupe ACP (25 % versus 4%) mais de façon non significative. Il est toutefois intéressant de noter que deux patientes avec croissance avaient été exposées à l'ANM seul et que ce traitement n'avait pas été arrêté au moment du diagnostic. Il s'agissait de la patiente p27, symptomatique au diagnostic, prise en charge chirurgicalement avec arrêt de l'ANSM seulement 3 ans plus tard en raison de la progression ; l'autre patiente (p43) asymptomatique et prise en charge par traitement conservateur avait présenté une progression à cinq ans conduisant alors seulement à l'arrêt de l'ANM.

Graillon *et al.*(43) ont également réalisé un suivi des lésions non opérées avec une durée moyenne de trois ans (minimum un an). Les résultats indiquaient des lésions globalement en régression (55%) ou stables (38%), tandis qu'une croissance était observée pour 8% des lésions. Malaize *et al.* (44) dans leur suivi clinique et d'imagerie des lésions non opérées avec une durée moyenne de 38 mois ont rapporté que les lésions étaient en majorité stables (68%) ou en régression (27%), avec une croissance dans seulement 1.5% des lésions.

Ainsi, les résultats de notre étude sont globalement proches de ceux de la littérature. Ils confirment la possibilité de temporiser la prise en charge chirurgicale par un suivi clinique et radiologique, mais soulignent la nécessité d'arrêter tout progestatif quel que soit le type de prise en charge.

Notre recueil se voulait exhaustif mais en raison du caractère rétrospectif, plusieurs données étaient manquantes pour l'interprétation des résultats. Les données moins renseignées concernaient l'exposition médicamenteuse avec principalement l'absence d'information sur la posologie dans la plupart des cas, une durée d'exposition souvent mal précisée, l'absence d'information sur les autres médicaments pris par la patiente et notamment la co-administration d'un médicament oestrogénique. L'évaluation de l'exposition hormonale globale des patientes (incluant idéalement la date des premières règles) est donc souvent restée insuffisamment documentée. Ce manque d'information peut s'expliquer par un manque d'intérêt du praticien pour ces données qui, individuellement ne modifieront probablement pas sa prise en charge. Par ailleurs, l'indication des progestatifs, autres traitements hormonaux, pendant plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années, avec possiblement différents schémas posologiques, complexifie un recueil uniquement déclaratif et expose à un biais de mémorisation. L'autre principale difficulté rencontrée dans ce travail a été l'accès aux données d'imagerie de plusieurs patientes suivies médicalement au CHRU mais avec des examens d'imagerie réalisés ailleurs et non consultables. Pour ces patientes, seule l'évolution clinique a pu être prise en compte.

Les alternatives aux progestatifs sont aujourd'hui peu nombreuses, voire inexistantes dans certaines indications comme l'hirsutisme. Nous avons constaté, lors du recueil, que certaines patientes avaient eu du mal à arrêter le traitement progestatif du fait de la répercussion des symptômes sur leur qualité de vie et de l'absence d'alternative efficace. Les mesures de prévention et la réévaluation régulière du rapport bénéfice risque sont essentielles. Mais des alternatives devront être proposées aux patientes si ces molécules ne doivent plus être utilisées dans certaines indications. Une attention particulière doit être portée aux cas de dysphorie du genre traités par ACP. Cette indication hors AMM n'était pas mentionnée dans les recommandations de l'ANSM parues en 2018. L'alternative qui pourrait être proposée pour ces

patients est la spironolactone. En revanche, le finastéride, autre médicament indiqué dans la dysphorie du genre, a de nombreux effets indésirables, notamment psychiatriques, limitant fortement les alternatives médicamenteuses pour ces patients.

## 8 Conclusion

Ce travail pluridisciplinaire en vie réelle a permis de collecter plusieurs mois, voire plusieurs années de suivi clinique et radiologique de patientes prises en charge pour un (ou plusieurs) méningiome(s) après exposition à au moins un progestatif.

Il confirme l'implication importante de l'exposition à l'ACP, ainsi que d'autres progestatifs tels que l'ACH et l'ANM, laissant suspecter un effet de classe de l'ensemble des progestatifs et donc la nécessité d'un recueil exhaustif chez les patientes venant en consultation pour un diagnostic de méningiome. Ce travail confirme également le risque croissant et potentiel dans la population les sujets transgenres exposés à de fortes doses de progestatifs et d'œstrogènes.

Le suivi volumétrique des différentes lésions à l'IRM au cours du suivi clinique des patientes a permis dans ce travail d'apporter des précisions en termes d'évolution selon la prise en charge initiale. Il nécessite donc d'être poursuivi avec un recueil plus systématique des paramètres étudiés afin de permettre une véritable comparaison des modalités de prise en charge en fonction des caractéristiques des patient(e)s, de l'exposition aux progestatifs et des lésions observées au diagnostic.

Cette démarche est d'autant plus importante que les mesures de surveillance des patients et patientes exposés aux progestatifs devraient conduire à des diagnostics de méningiomes plus nombreux et plus précoces pour lesquels le recours à un traitement conservateur associé à l'arrêt du progestatif doit pouvoir être proposé en toute confiance.

## 9 Annexes

### Annexe I : Principaux progestatifs de synthèse et leurs indications (1/2)

Molécules	Spécialités	Dosage (mg)	Voie	Indication thérapeutique
Acétate de medroxyprogestérone	Depo-Provera	150 mg	IM	Contraceptif (3mois)
	DEPO PRODASONE	500mg	IM	Certains cancers hormonodépendants métastatiques, ou en échec de ttt ou récidivant (sein, endomètre)
	DIVINA (+ estradiol)	10/2 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH)
	DUOVA (+estradiol)	2,5/1 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH)
Acétate de megestrol	MEGACE	160 mg	PO	Traitement palliatif des carcinomes du sein
Acétate de cyprotérone	ANDROCUR	50 mg	PO	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques)
		100 mg	PO	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies
	DIANE (+ estradiol)	2/0,035	PO	Acné modérée à sévère
	EVEPAR (+ estradiol)	2/0,035	PO	Acné modérée à sévère
	MINERVA (+estradiol)	2/0,035	PO	Acné modérée à sévère
Acétate de Chlormadinone	LUTERAN®	5, 10 mg	PO	Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes Endométriose Cycle artificiel (avec estrogène) Dysménorrhée
	BELARACONTINU (+estradiol)	2/0,035 mg	PO	Contraception
	BELARA (+estradiol)	2/0,035 mg	PO	Contraception
Dydrogestérone	CLIMASTON (+estradiol)	2,5/0,5 et 10/1 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH)
	DUPHASTON	10 mg	PO	Irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques

Annexe II : Principaux progestatifs de synthèse et leurs indications (2/2)

Molécules	Spécialités	Dosage (mg)	Voie	Indication thérapeutique
Médrogestone	COLPRONE	5 mg	PO	Troubles liés à une insuffisance en progestérogène et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...).
Acétate de Nomegestrol	LUTENYL®	5 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH
	ZOELY (+ estradiol)	2,5/1,5 mg	PO	Contraception
Promégestone	SURGESTONE (n'est plus commercialisé - 2020)	0,125; 0,250 et 500 mg	PO	Troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale: irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation, dysménorrhée, syndrome prémenstruel, mastodynie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, troubles de la préménopause, et ménopause (en complément d'un traitement estrogénique)
Acétate de norethistérone	ACTIVELLE (+ estradiol)	0,5/1 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH
	KIOGEST (+ estradiol)	1/2 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH
	NOVOFEMME (+ estradiol)	1/1 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH
	TRISEQUENS	1/2 mg	PO	Traitement Substitutif Hormonal (TSH
Tibolone	LIVIAL	2,5 mg		Traitement Substitutif Hormonal (TSH)
Lévonorgestrel	plusieurs spécialités seul ou association avec estradiol		PO	Contraception
Désogestrel	plusieurs spécialités seul ou association avec estradiol		PO	Contraception
Norgestimate	plusieurs spécialités en association avec estradiol			Contraception
Gestodène	plusieurs spécialités en association avec estradiol			Contraception
DiénoGEST	SAWIS; ENDOVELA; VISANNE	2 mg	PO	Endométriose
	MISOLFA (+estradiol) OEDEIEN	2/0,03 mg	PO	Contraception
	CLAIRA	2/2 mg	PO	Contraception

## 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<sup>(1)</sup> 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.**



### Quel lien entre acétate de cyprotérone et méningiome ?

Le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone est un risque connu et mentionné depuis 2011 dans les notices d'Androcur puis de ses génériques. Une étude<sup>[2]</sup> a montré que plus un traitement par ce médicament est long et à des doses importantes, plus le risque de méningiome augmente. Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à ce médicament peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si la prise d'acétate de cyprotérone fait apparaître un méningiome ou si elle accélère la croissance d'un méningiome déjà existant.

### Qu'est-ce qu'un méningiome ?

Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses mais peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque. Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

### Quels sont les symptômes qui doivent vous alerter ?

Les signes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive).



⇨ Pour déclarer tout effet indésirable : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

⇨ Pour vous informer sur les médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

**POUR PLUS D'INFORMATIONS, CONTACTER LE** **0 805 04 01 10** Service & appel gratuits  
Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h

Ce document a été élaboré en lien avec les représentants d'utilisateurs d'Androcur et de ses génériques et les professionnels de santé concernés.

[2] Étude "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 2013".

Suivez-nous sur   @ansm  [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) Mai 2019 - Page 2

## Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyprotérone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

### Attestation d'information

*Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases*

**Nous confirmons avoir discuté des points suivants :**

- Ce médicament est prescrit :
  - dans les indications de son AMM
  - hors AMM
- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome. Une imagerie du cerveau par IRM en début de traitement est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone au delà de 6 mois, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

.....

Nom du patient :

Date

Signature

.....

**L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).**

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex: 01)

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe    F    M</p> <p>Poids            Taille</p> <p><input type="text"/>            <input type="text"/></p>	<p><b>Date de Naissance</b></p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age <input type="text"/></p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p>par le nouveau-né directement via l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s)</p> <p>si disponible, indiquer la date des derniers règles</p> <p>par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	--	--	--

**Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable**

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccins, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance :    oui    non

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input type="text"/></p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après</p>	<p><b>Gravité</b></p> <p>Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p>Incapacité ou invalidité permanente</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Décès</p> <p>Anomalie ou malformation congénitale</p> <p>Autre situation médicale grave</p> <p>Non grave</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <p>Décès</p> <p>dû à l'effet</p> <p>auquel l'effet a pu contribuer</p> <p>sans rapport avec l'effet</p> <p>Inconnue</p>
--	---	--

**Description de l'effet indésirable**

**Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :**

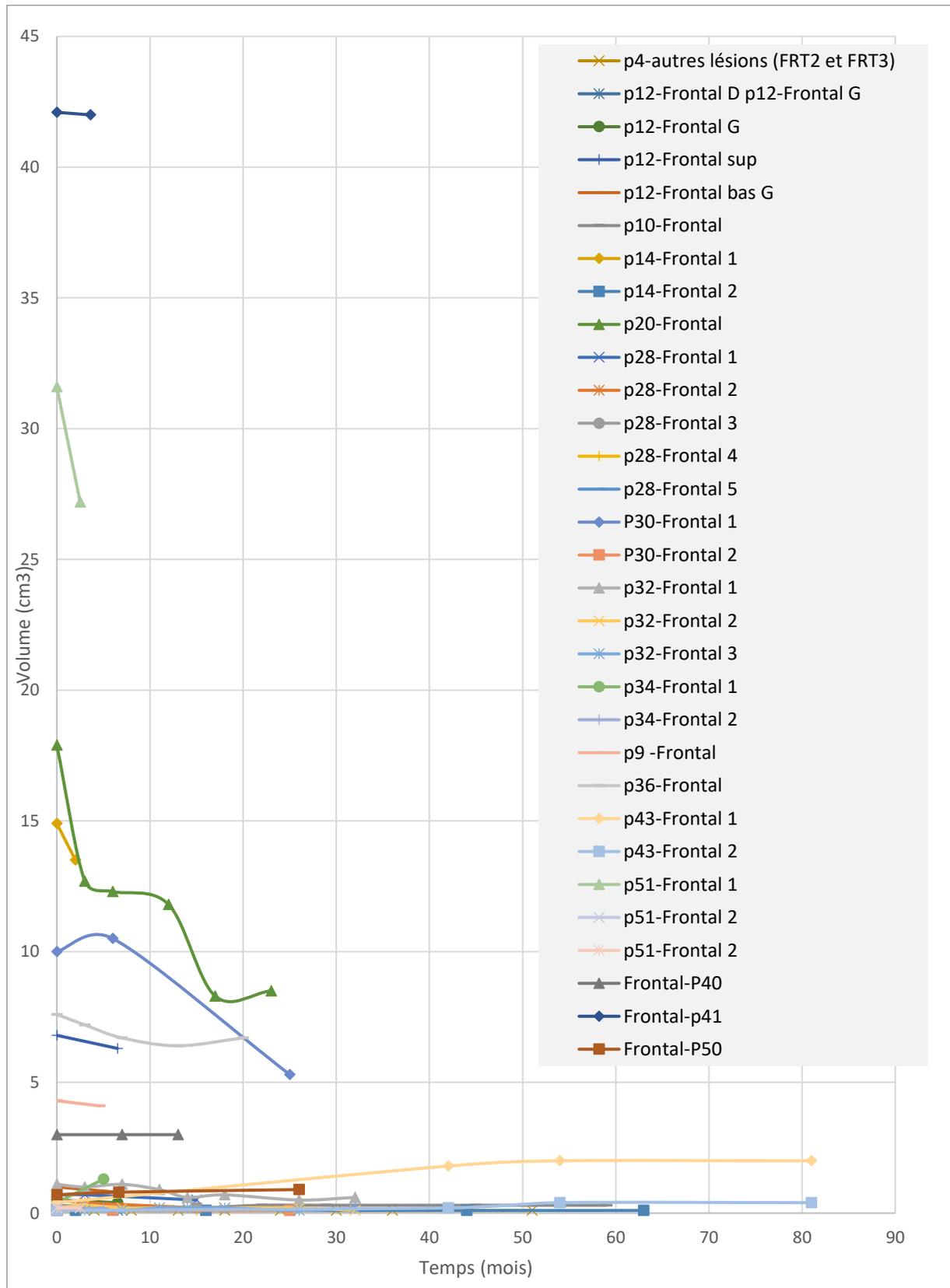
- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

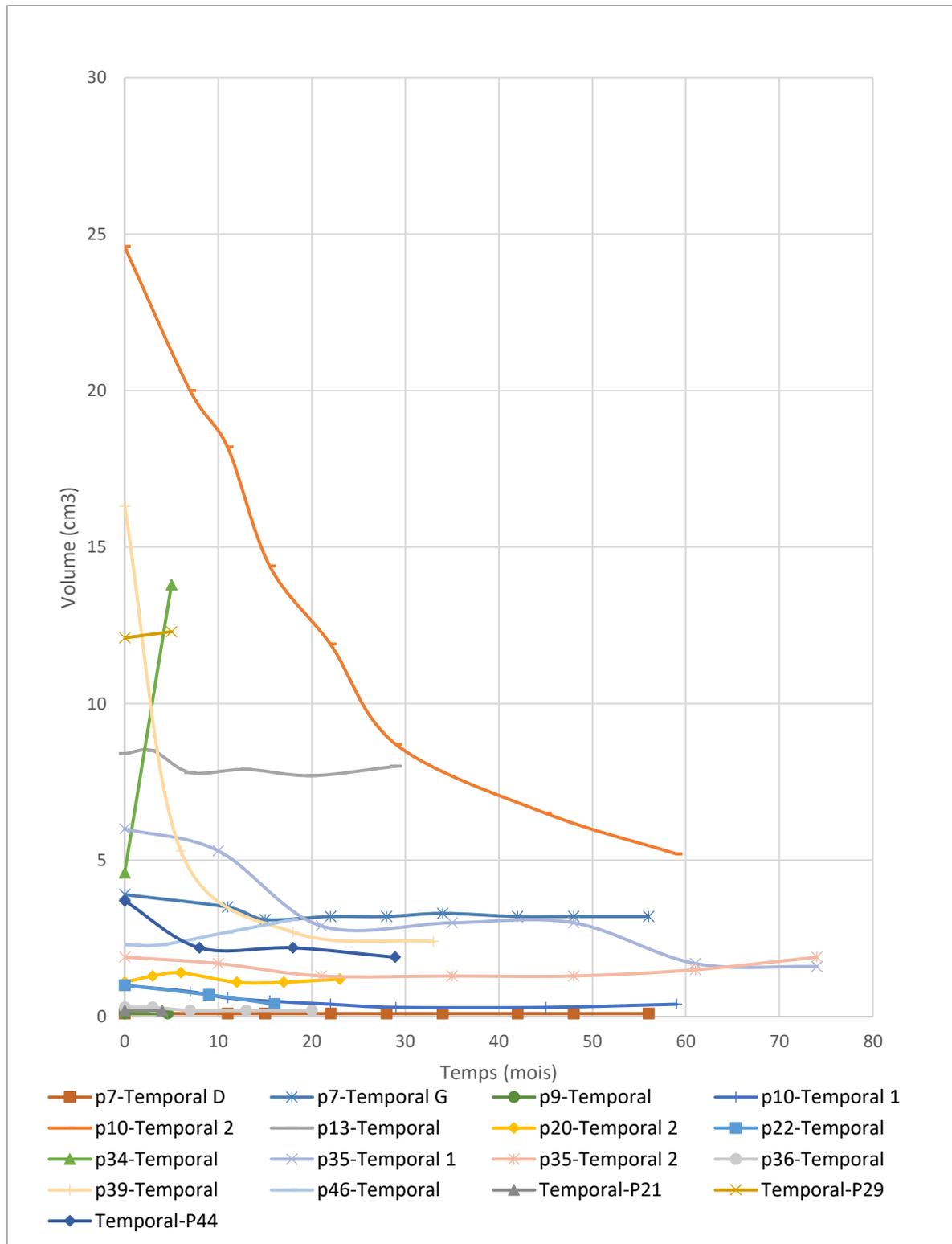
Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

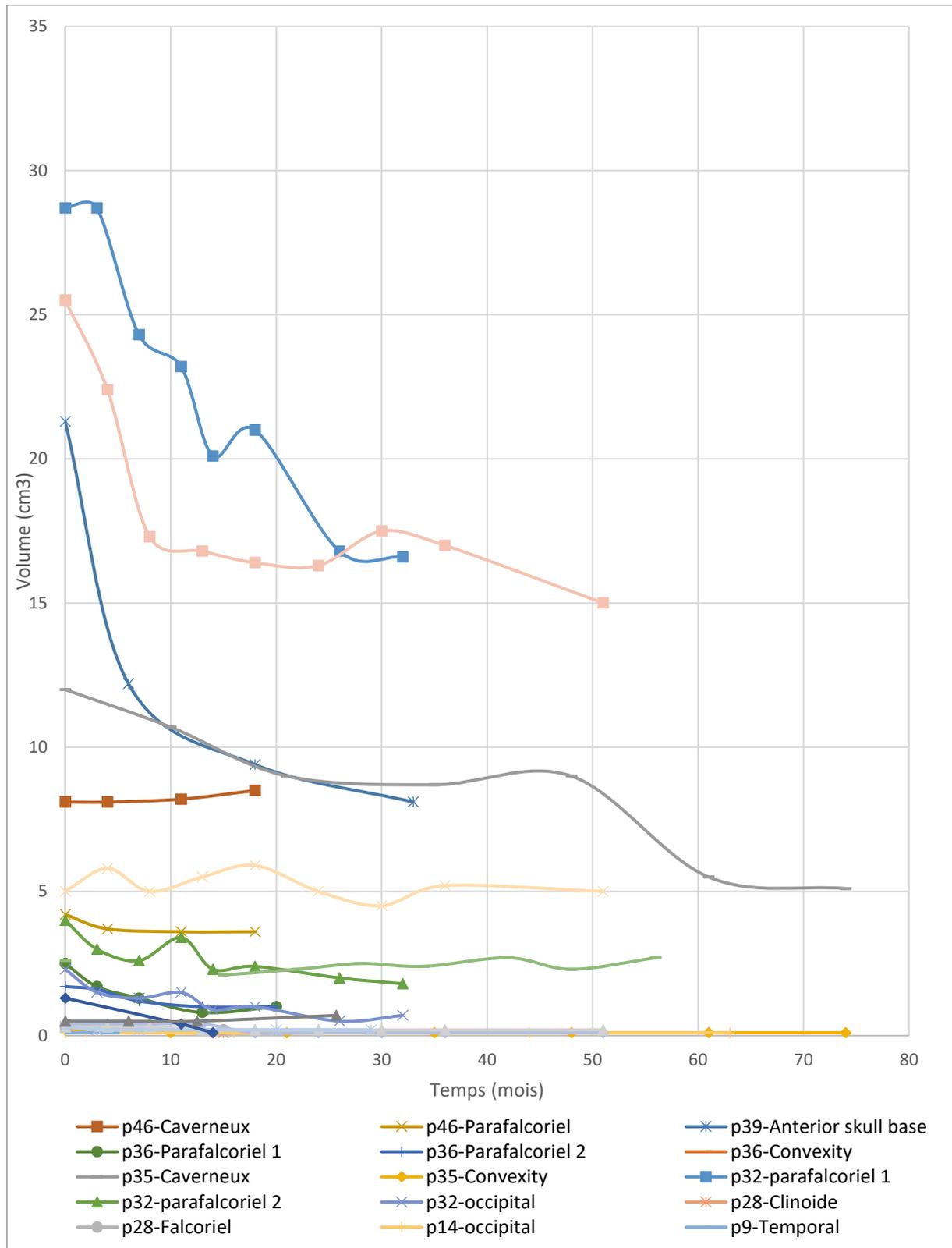
Annexe VIII : Evolution des lésions localisées au niveau frontal



Annexe IX: Evolution des lésions localisées au niveau temporal



Annexe X: Evolution des lésions avec localisation autre que frontale ou temporale



## 10 Références

1. Boetto J, Birzu C, Kalamarides M, Peyre M, Sanson M. Les méningiomes : mise au point sur les connaissances actuelles. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, ISSN 0248-8663
2. CNRTL -Définition de MÉNINGE [En ligne]. [Consulté le 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/m%C3%A9ninge>
3. CHUPS-JUSSIEU. Morphologie des méninges [En ligne]. [Consulté le 13 août 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/meninges/index.html>
4. Manuels MSD Tissus recouvrant le cerveau [En ligne]. [Consulté le 30 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/neu\\_viewing\\_the\\_brain\\_b\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/neu_viewing_the_brain_b_fr)
5. CHUPS Jussieu - [En ligne]. [Consulté le 22 août 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/>
6. CHUPS-JUSSIEU. Morphologie des méninges : faux du cerveau [En ligne]. [Consulté le 22 août 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/meninges/meninges03.html>
7. Morphologie - Méninges : Tente du cervelet [En ligne]. [Consulté le 22 août 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/meninges/meninges04.html>
8. Campus de Neurochirurgie [En ligne]. [Consulté le 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://neuro-dev.unilim.fr/>
9. Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *Journal of Clinical Oncology* - 10 janv 2008;26(2):279-82.
10. ANSM - Actualité - Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de noméggestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés [En ligne]. [Consulté le 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-dechlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes>
11. Orphanet: Méningiome [En ligne]. [Consulté le 27 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2495](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2495)
12. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Critical Review in Oncology/Hematology*. 1 août 2008;67(2):153-71
13. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol Lond Engl*. sept 2018;14(21):2161-77.
14. Johns Hopkins Medicine - Meningioma [En ligne]. [Consulté le 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/meningioma>

15. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. mars 2002;61(3):215-25.
16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica (Berl)*. août 2007;114(2):97-109.
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
18. E-CANCER - Conduites à tenir devant des patients atteints d'un méningiome de grade II et III - Thésaurus - Ref : RRETHESCATMENING20 [En ligne]. [Consulté le 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduites-a-tenir-devant-des-patients-atteints-d-un-meningiome-de-grade-II-et-III-Thesaurus>
19. Campus numérique de neurochirurgie [En ligne]. [Consulté le 8 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/article.php?id\\_article=191&artsuite=5](https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/article.php?id_article=191&artsuite=5)
20. Révision gynéco [En ligne]. [Consulté le 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pinterest.fr/leilacarroubourg/r%C3%A9vision-gyn%C3%A9co/>
21. Cherni Y. Evaluation de la laxité ligamentaire : Application à la femme enceinte. 2015 juin.
22. Rodrigues M-AH, Gompel A. Progestatifs. EM-Premium [En ligne]. 15 août 2018 [consulté le 23 août 2021] ; Disponible sur : <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1237664/resultatrecherche/1>
23. Taieb J, Lachgar-Keltoum M. La progestérone : caractéristiques immunoanalytiques. *Immuno-Analyses et Biologie Spécialisée*. 1 août 2011;26(4):182-9.
24. Pharmacorama. Progestérone et Progestatifs 2016 [En ligne] [Consulté le 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/estrogenes-progestatifs-estroprogestatifs/progesterone-progestatifs/>
25. Rozenbaum H. Progestérone et progestatifs de synthèse. Em-Premium [En ligne] 29 avr 2009. [Consulté le 14 sept 2021] ; Disponible sur : <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/211299/resultatrecherche/2>
26. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). EM-Premium [En ligne] 29 mars 2008. [Consulté le 13 sept 2021] ; Disponible sur : <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/132959/resultatrecherche/5>
27. Dumont A, Collinet P, Merlot B, Abergel A, Rubod C, Robin G. Physiopathologie de l'endométriose. EM-Premium [En ligne]. 8 août 2017 [consulté le 12 sept 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1133004/resultatrecherche/15>

28. Azoulay C, Bardy C, Lasserre M, Brun J-L. Traitements médicamenteux de l'endométriome (adénomyose exclue). *Em-Premium* [En ligne]. 9 mai 2017 [consulté le 14 sept 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1121179/resultatrecherche/24>
29. Phelippeau J., Fernandez H. Fibromes utérins - *EM Premium* [En ligne]. Juill. 2016 [Consulté le 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/992043/resultatrecherche/1>
30. ANSM. [En ligne] 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. [Consulté le 30 juin 2021]. 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>
31. Samarut E, Lugat A., Amelot A., Scharbarg E., Hadjadj S., Primot C., Loussouarn D. Thillays F., Buffenoir K., Cariou B., Drui D., Roualdes V. Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma *Journal of Neuro-Oncology* 03 Janv. 2021 [Consulté le 26 août 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-020-03683-6>
32. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas ? *Endocrine Abstracts* [En ligne]. 1 mai 2008 [consulté le 2 sept 2021];16. Disponible sur: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158>
33. Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, Méder J-F, Oppenheim C. Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment: Fig 1. *American Journal of Neuroradiology*. sept 2010;31(8):1504-5.
34. Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecological Endocrinology*. 3 juin 2018;34(6):456-9.
35. Bernat A, Bonnin S, Labidi M, Aldahak N, Bresson D, Bouazza S, et al. Regression of giant olfactory groove meningioma and complete visual acuity recovery after discontinuation of cyproterone acetate. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2018;13(3):355.
36. 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. *British Journal of Clinical Pharmacology*. déc 2011;72(6):965-8.
37. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Annals of Oncology*. mars 2018;29(3):681-6.

38. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *Journal of Neurosurgery*. août 2006;105(2):163-73.
39. ANSM. Dossier thématique - Recommandations d'utilisation de Lutényl. [En ligne]. [Consulté le 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>
40. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. La Pharmacovigilance [En ligne]. [Consulté le 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/la-pharmacovigilance/>
41. Ministère des Solidarités et de la Santé. La pharmacovigilance [En ligne] 2021 [consulté le 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
42. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [En ligne]. 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
43. Graillon T, Boissonneau S, Appay R, Boucekine M, Peyrière H, Meyer M, et al. Meningiomas in patients with long-term exposition to progestins: Characteristics and outcome. *Neurochirurgie*. 11 mai 2021;S0028-3770(21)00145-4.
44. Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *Journal of Neuro-Oncology*. avr 2021;152(2):279-88.
45. Millward CP, Phillips E, Alalade AF, Gilkes CE. Gender-affirming hormone therapy associated with multiple meningiomas and atypical histology in a transgender woman. *BMJ Case Reports*. juill 2021;14(7):e242813.
46. ter Wengel PV, Martin E, Gooren L, Den Heijer M, Peerdeman SM. Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia*. déc 2016;48(10):1130-7.
47. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 1 juill 2018;141(7):2047-54.
48. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a Meningioma in a Transsexual Patient after Estrogen-Progestin Therapy. *New England Journal of Medicine*. 6 déc 2007;357(23):2411-2.
49. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Annals of Oncology*. mars 2018;29(3):681-6.
50. Gruber TJ, Fabiano AJ, Deeb G, Lele SB, Fenstermaker RA. Intracranial Meningiomas in Patients with Uterine Sarcoma Treated with Long-Term Megestrol Acetate Therapy. *World Neurosurgery*. nov 2011;76(5):477.e16-477.e20.

51. Botella C, Coll G, Lemaire J-J, Irthum B. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie*. oct 2015;61(5):339-42.
52. Lemée J-M, Corniola MV, Da Broi M, Schaller K, Meling TR. Early Postoperative Complications in Meningioma: Predictive Factors and Impact on Outcome. *World Neurosurgery*. août 2019;128:e851-8.
53. Portet S, Naoufal R, Tachon G, Simonneau A, Chalant A, Naar A, et al. Histomolecular characterization of intracranial meningiomas developed in patients exposed to high-dose cyproterone acetate: an antiandrogen treatment. *Neuro-Oncol Advances*. 1 mai 2019;1(1):vdz003.

N° d'identification :

**TITRE**

**Méningiomes induits par les médicaments progestatifs : étude rétrospective des cas déclarés en pharmacovigilance au CHRU de Nancy**

Thèse soutenue le 25 novembre 2021

Par Taghla AHMED-KHALIFA

**RESUME**

**Introduction** De nombreux cas de méningiomes chez des patients (femmes ou transgenres) traités au long cours par progestatifs ont été rapportés depuis 2007. Les premiers cas ont été décrits avec l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) à forte dose. Plus récemment, des cas ont été rapportés avec d'autres progestatifs, notamment l'acétate de noméggestrol (LUTENYL®) et l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) chez des patientes traitées au long cours, y compris dans des indications non autorisées. L'ANSM a récemment émis des recommandations afin d'encadrer la surveillance des patients et d'arrêter le traitement en cas de suspicion de méningiome. Dans ce cadre, nous avons réalisé une étude sur les méningiomes diagnostiqués chez des patients traités par progestatifs et suivis au CHRU de Nancy

**Objectif** L'objectif principal de cette étude pragmatique en vie réelle était d'évaluer l'évolution clinique et volumétrique des lésions des méningiomes déclarés au CRPV de Nancy en fonction de l'arrêt du traitement progestatif et de la prise en charge

**Matériels et méthodes** Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique. Les données ont été recueillies à partir du dossier de pharmacovigilance et du dossier médical informatisé Dxcare®. Les paramètres étudiés étaient l'exposition aux progestatifs (molécules, durée, indication), les symptômes cliniques et la localisation du/des méningiomes au diagnostic, l'évolution clinique et de l'imagerie à l'arrêt du traitement et la prise en charge (thérapeutique par chirurgie et/ou radiothérapie, ou conservatrice avec une surveillance clinique et radiologique). L'analyse volumétrique de chaque méningiome a été réalisée par un médecin radiologue avec 8 ans d'expérience en imagerie « tête et cou » au diagnostic et sur chaque IRM de suivi.

**Résultats** Parmi les 60 cas déclarés en pharmacovigilance, l'étude a porté sur 51 patientes (50 femmes et une personne transgenre « M to F »), dont 43 pour lesquelles l'imagerie était disponible (total de 110 méningiomes en raison de lésions multiples chez 53% des patientes). La durée moyenne aux progestatifs était de 15 ans et 33 patientes (65%) avaient été exposées à l'acétate de cyprotérone seul. Les patientes étaient symptomatiques dans 63% des cas. Les méningiomes étaient majoritairement localisés au niveau frontal (42%) ou temporal (25%). Concernant la prise en charge, 53% des patientes avaient bénéficié d'un traitement conservateur. Parmi les patientes opérées, 96% présentaient un méningiome de grade I, avec une majorité de méningiome méningothélial (59%). L'expression de récepteurs à la progestérone et du marqueur Ki67 était présente dans 85% des méningiomes opérés. L'analyse de l'évolution clinique et radiologique a été possible pour 39 patientes (98 lésions). L'étude du suivi volumétrique des méningiomes indique 93% d'évolution favorable (régression ou stabilité) après traitement conservateur *versus* 92 % après prise en charge thérapeutique (en incluant le résultat du traitement conservateur des lésions non opérées de ces patientes). Quatre patientes avaient présenté une croissance ou une récurrence de leurs méningiomes, dont deux traitées par acétate de noméggestrol qui avaient continué le traitement après le diagnostic. Concernant l'évolution clinique, 50% des patientes symptomatiques au diagnostic sont devenues asymptomatiques après arrêt du progestatif.

**Conclusion** Ce travail confirme l'intérêt d'un traitement conservateur lorsque la charge chirurgicale n'est pas justifiée et souligne l'importance de l'arrêt du traitement progestatif quelle que soit la molécule. Les patients transgenres constituent une population à fort risque potentiel à surveiller particulièrement.

**MOTS CLES :** médicaments progestatifs, méningiomes, pharmacovigilance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. Nadine PETITPAIN – Pharmacien Praticien Hospitalier	Centre régional de Pharmacovigilance – Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 – Biologie

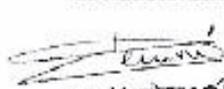
2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

25 NOV. 2021

Date de soutenance : 25/11/2021

ARRIVEE

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>Présenté par : Taghla AHMED-KHALIFA</p> <p><u>Sujet :</u> Meningeomes induits par les médicaments progestatifs : étude rétrospective des cas déclarés en pharmacovigilance au CHRU de Nancy</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Pr. Béatrice DEMORE, Pharmacien PU-PH          Directeur : Dr. Nadine PETTIPAIN, Pharmacien PH          Juges : Pr. Luc TAILLANDIER, Neurologue PU-PH          Dr. Romzin GILLET, Radiologue PH          Dr. Sophie GAUTIER, Pharmacien MCU-PH</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 25/10/2021</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">   <b>Pr. B. DEMORE</b>              Pharmacien gérant              Section 105832 H              PHU CHRU NANCY         </p> <p align="center">   <b>Nadine PETTIPAIN</b>              Pharmacien - PH              Centre Régional de Pharmacovigilance              CHU Nancy - Rue de Maréchal              54037 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex         </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 3.11.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pr. Raphaël DUVAL</b> </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 22 NOV. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pierre MUFFENHARDT</b> </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 12107C</p>