



GYNAIX OPTIS

Samedi 18 janvier 2020

MAISON MÉDITERRANÉENNE DES SCIENCES
DE L'HOMME - AIX-EN-PROVENCE

Risques et bonne utilisation des macro-
progestatifs et de l'acétate de cyprotérone.

Dr Charlotte DEMERLÉ-ROUX

Aix en Provence



- LES MACRO-PROGESTATIFS
 - Risques
 - Recommandations

- L'ACETATE DE CYPROTERONE
 - Risques
 - Recommandations ANSM

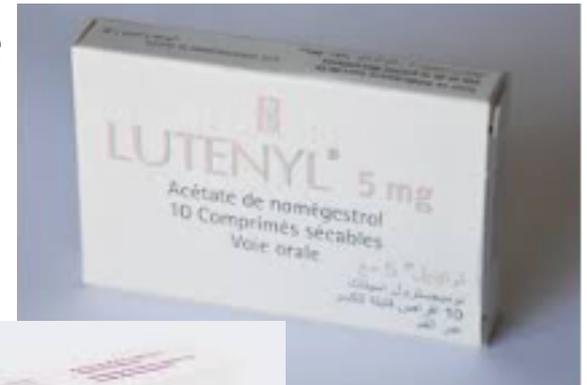
Rappels

- Acétate de Chlormadinone ACM (LUTERAN°, BELARA°)
 - Progestatif de Synthèse / dérivé de la 17 OH P
 - Action lutéomimétique
 - Action anti-œstrogène
 - Dose de 10mg /j - 20j/mois: effet antigonadotrope
 - Pas effet androgénique



Rappels

- Acétate de Nomégestrol AN (LUTENYL°, ZOELY°)
 - Progestatif de synthèse /dérivé de 19-norprogestérone
 - Forte activité anti-oestrogénique
 - Activité anti gonadotrope
 - Pas effet androgénique



Risque des macro-progestatifs

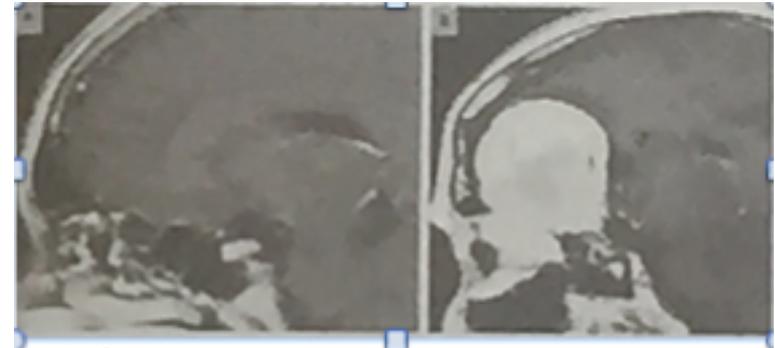
- Fev 2019: Alerte de l'ANSM sur l'acétate de chlormadinone (Luteran° et génériques) ET sur l'acétate de nomégestrol (Lutényl° et génériques)
- Cas de méningiomes associés à l'utilisation de ces molécules à doses thérapeutiques.

Risque des macro-progestatifs

- Sur- risque de méningiome
 - Pas de certitude quant au risque exact de développement de méningiome
 - Etude épidémiologique par le groupement d'intérêt scientifique Epi-phare
 - En parallèle , enquête de pharmacovigilance en cours

Méningiome : Rappels

- Incidence : 8/100 000 personnes /an
- Sex Ratio: 2F/1H
- Risque lié à l'âge:
 - 0,14/100 000 <20 ans
 - 49/100 000 >85 ans
- Récepteurs connus à la progestérone
- Trt Chirurgical si
 - Signes neurologiques
 - Progression tumorale
 - Doutes diagnostics



Recommandations pour utilisation de

l' ACM ou AN

- L'utilisation de ces 2 molécules est contre indiquée en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.
- Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par ACM ou AN = arrêt immédiat et définitif du trt + avis neurochir



Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients.

Passeri T¹, Champagne PO², Bernat AL¹, Hanakita S¹, Salle H¹, Mandonnet E¹, Froelich S¹.

Author information

- 1 Department of Neurosurgery, Lariboisiere Hospital, University of Paris Diderot, 2 rue Ambroise Paré, 75010, Paris, France.
- 2 Department of Neurosurgery, Lariboisiere Hospital, University of Paris Diderot, 2 rue Ambroise Paré, 75010, Paris, France. pierre_olivierc@hotmail.com.

Abstract

BACKGROUND: The relationship between increased meningioma incidence and growth and long-term hormonal therapy with cyproterone acetate (CPA) in women has been recently established in literature. Following the raise in awareness from hormonal treatment, we describe a potential relationship between the progesterone agonist nomegestrol acetate (NOMAC) and meningioma growth.

METHODS: After implementation of a screening protocol to detect potential interactions between hormonal exposure and occurrence of meningioma, we identified patients taking NOMAC and newly diagnosed with a meningioma. NOMAC was stopped and those patients were followed tightly both clinically and radiologically. Retrospective volumetric analysis of the tumors was performed on the imaging.

RESULTS: Three patients were identified for the study. After cessation of the NOMAC, tumor shrinkage was documented for all meningiomas within the first month. Up to 70% of tumor volume reduction was observed during the first year of follow-up in one of them. None of the patients developed new symptoms.

CONCLUSION: We report the first cases of meningiomas responsiveness to discontinuation of hormonal therapy with NOMAC. Similarly to cases associated with long-term CPA intake, tumor reduction, and improvement of clinical symptoms can be observed after cessation of NOMAC.

NOMAC.



Neurochirurgie
Volume 64, n° 3
page 274 (juin 2018)

Doi : 10.1016/j.neuchi.2018.05.169

Abstracts

Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomégestrol (Lutenyl®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone

T. Passeri *, A.L. Bernat, K. Watanabe, M. Labidi, N. Aldahak, S. Froelich
Paris, France

**Auteur correspondant.*

Recommandations/macro-progestatifs

- Informer les patientes du risque de méningiome
- (Ré) évaluer la balance bénéfice/risque pour chaque patiente en tenant compte du risque de méningiome
- Vérifier auprès des patientes l'absence d'ATCD de méningiome ou de méningiome en évolution connu

Recommandations/macro-progestatifs

- Prescrire dans le respect des indications de l'AMM
- Privilégier dose minimale efficace et durée brève

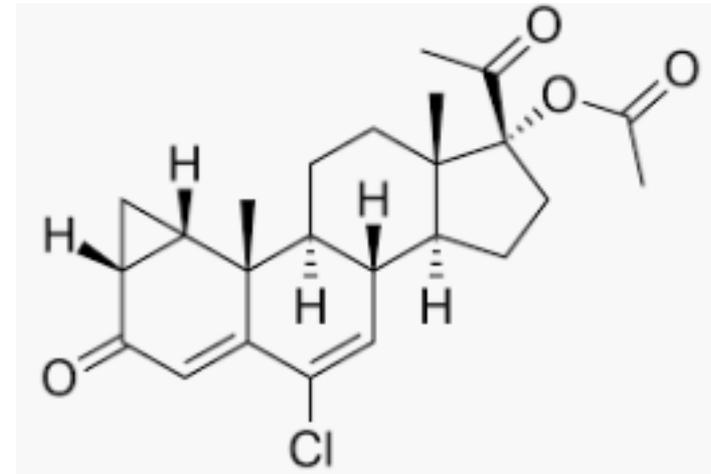
AMM

Indications thérapeutiques de LUTENYL et LUTERAN

LUTERAN et ses génériques (acétate de chlormadinone)	LUTENYL et ses génériques (acétate de nomégestrol)
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). • Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. • Endométriose. • Cycle artificiel en association avec un estrogène. • Dysménorrhée. 	<p>Comprimés dosés à 3,75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. <p>Comprimés dosés à 5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment : <ul style="list-style-type: none"> ◦ les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ; ◦ les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ; ◦ les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques. • Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

Acétate de cyprotérone AC

- Progestatif de synthèse /dérivé 17OHP
 - Action antiandrogène
 - Action antigonadotrope



Etat des lieux/ risques acétate de cyprotérone (AC)



- Mai 2008 European Society of Endocrinology ,Berlin
« *Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas?* » S.Froelich et al.
- 16-18 novembre 2009 : rapport de pharmacovigilance de Agence Européenne du médicament EMA
- 2011 : Cohorte rétrospective : risque x11,4
 - Risque méningiome inscrit dans la notice (>2mg AC)
- Décembre 2012 : commission transparence HAS, maintien SMR important dans AMM (!! Hors AMM)
- Septembre 2018 /SFE Nancy : résultats préliminaires étude CPAM

Données 2017 pour AC

- 57 000 femmes exposées AC en France
- 82% ventes 50mg AC => femmes
- 60% ventes en 2016 France / autres pays EU
- 80% cas rapportés de méningiomes : France
- Prescriptions initiales
 - Gynécologues (57%)
 - Généralistes (18%)
 - Dermatologues (12%)
 - Endocrinologues (10%)

Etude de cohorte CNAM 2006-2015

- Pas de lien entre schéma posologique et risque méningiome
 - + fréquent : 50mg AC + E2 (per os ou per cutanée) 20 jours par cycle
- Suivi pharmacovigilance de 2009 à 2018: incidence croissante=> 100 cas méningiomes sous AC
- Qq cas sous Nomégestrol et Chlormadinone mais 10 fois moins alors que l'exposition est plus importante
- Rq : Pas de risque identifié avec Diane°
 - 2mg AC + EE
 - Nombre de prescription x2 / AC 50mg

Etude CNAM

- 250 000 F sous AC (début trt 2007 à 2014)
- Suivi 7 ans (maxi 8 ans)
- Dont 140 000 au moins 3 boites au cours des 6 premiers mois= 3000mg
- Relation dose -effet
 - Risque x7 qd trt 6 mois
 - Risque x20 qd > 60 000mg (= 5ans de trt 50mg/cycle)

Etude de Cohorte de CNAM 2006-2015

1 an de traitement à 50 mg/j 20 jours par mois = 12 000 mg.....

Dose Cumulée	PA	Cas	Incidence /100 000 PA	HR (IC 95%)
Faiblement Exposé (< 3000 mg)	439 949	20	4,5	Ref
3000 à 6000 mg	53 744	2	3,7	1,1 (0,3-4,9)
6000 à 12 000 mg	79 202	6	7,6	2,2 (0,9-5,6)
12 000 à 36 000 mg	115 504	30	20	6,5 (3,7-11,6)
36 000 à 60 000 mg	29 390	16	54,4	11,5 (5,9-22,3)
> 60 000 mg	11615	15	129,1	22,9 (11-43,9)

SFE Nancy, 13/09/2018

PA = patientes/année

Etude CNAM

- Risque méningiome lié âge
- Risque diminue qd arrêt trt
- >500 cas de méningiomes PEC neurochir ou neurologie de 2007 à 2015

Conduite à tenir

- Utilisation pas recommandée pour enfant et femme ménopausée
- Les indications hors AMM telles que l'acné, séborrhée et hirsutisme modéré = à proscrire
- Posologie minimale efficace
- Eviter : utilisation prolongée /fortes doses
- ! Contraception qd arrêt trt

Recommandations ANSM

- AVANT initiation trt:
 - >1/7/2019 : informer du risque de méningiome
document d'information+ attestation annuelle
d'information
 - Prescrire IRM cérébrale

• ANSM 1° Octobre 2018

Recommandations ANSM

- Patient en cours de trt :
 - Réévaluer le bienfondé de la poursuite du trt
 - IRM cérébrale (à renouveler après 5 ans puis tous les 2 ans durant toute la durée du trt)
 - Informer /risque de méningiome
 - Attestation annuelle d'information / CS annuelle

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 (mninges).

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

Veillez 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).

Recommandations ANSM

- Si découverte de méningiome :
 - ARRET DEFINITIF
 - Avis neurochir
 - Les méningiomes sous AC régressant ou se stabilisant après arrêt du trt dans la plupart des cas une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien

Recommandations

- Chez les patients ayant arrêté le traitement , il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en absence de signe clinique

AMM

- Acétate de cyprotérone 50mg
 - Traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, SOPK) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale
 - Trt palliatif anti-androgénique des cancer de la prostate
- Acétate de cyprotérone 100mg
 - Trt palliatif cancer prostate
 - Réduction des pulsions sexuelles/paraphilies + PEC psychothérapeutique

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**INFORMATION
POUR LES PATIENTS**

ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES (acétate de cyprotérone, comprimés dosés à 50 ou 100 mg)

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

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

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

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

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

CONDUITE À TENIR

VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

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

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

VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

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

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

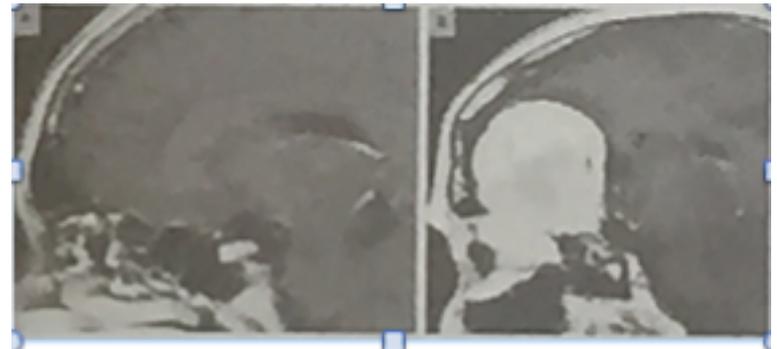
Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Si vous avez été traité par Androcur ou l'un de ses génériques et que ce traitement a été arrêté, parlez-en à votre médecin.

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

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

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

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



- Merci de votre attention