

Membres du Comité Scientifique Temporaire :

Sébastien Froelich, président (neurochirurgien)

Thierry Brillac (médecin généraliste)

Henry Dufour (neurochirurgien)

Axelle Ayad (représentante de l'association EndoMind)

Angèle Mbarga (présidente de l'association Fibrome Info France)

Emmanuelle Huet-Mignaton (présidente de l'association AMAVEA)

Marianne Niosi (directrice exécutive de la confédération nationale du Planning familial)

Geneviève Plu-Bureau (gynécologue)

Etienne Richer (gynécologue)

Martine Alt-Tebacher (pharmacologue CRPV)

Sabine Trébaol (chargée des relations institutionnelles de l'association EndoFrance)

Jacques Young (endocrinologue)

Alain Weill (épidémiologiste EPI-PHARE)

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

Compte tenu du sur-risque démontré¹ de méningiome associé à la prise de NMG et ACM, le CST s'est prononcé en faveur de la restriction des indications actuelles de l'AMM. Ainsi le bénéfice risque des utilisations mentionnées ci-dessous est considéré comme favorable :

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

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

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

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

b. Pour l'acétate de nomégestrol 5 mg :

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

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

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

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

¹ [CST macroprogestatifs et risque de méningiome 08/06/2020- Compte rendu \(www.ansm.sante.fr\)](http://www.ansm.sante.fr)

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

II. Surveillance des patientes par imagerie cérébrale

La technique de référence pour dépister les méningiomes est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en séquences T1 3D avec injection d'agent paramagnétique (gadolinium)². Cet examen est le seul capable de détecter des méningiomes de petite taille. En cas de contre-indication/ claustrophobie sévère à l'IRM, un scanner avec injection pourra être proposé.

a. *Patiente initiant un traitement par ACM ou NMG*

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

b. *Patiente en cours de traitement par ACM ou NMG*

- Si la patiente présente des symptômes évocateurs d'un méningiome³ en cours de traitement, une IRM cérébrale devra être réalisée ;
- Si la patiente a été traitée plus d'un an et pour laquelle le traitement nécessite d'être maintenu, une IRM cérébrale devra être réalisée et renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans ;

c. *Patiente ayant arrêté le traitement par ACM et NMG*

- En cas de signes cliniques, une IRM cérébrale devra être pratiquée même à distance de l'arrêt du traitement.
- En l'absence de signe clinique³ il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

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

a. *Traitements hormonaux ultérieurs*

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

b. *Projet de grossesse*

- Lorsqu'une patiente a un antécédent de méningiome (opéré ou non), en lien avec la prise d'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, et qu'elle exprime un désir

² <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
[Dépôts de gadolinium et IRM avec injection \(DHPC janvier2018\)](#)
[Réactions hypersensibilité et IRM avec injection \(point d'information\)](#)

³ Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire.

de grossesse, elle **devra bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle puis d'un suivi pluridisciplinaire au cours de sa grossesse** par un gynécologue (en milieu hospitalier de préférence) et par un neurochirurgien.

- **La réalisation d'une IRM** cérébrale avant le début et pendant la grossesse **sera à discuter** en fonction de ses antécédents, de la localisation et de la taille du méningiome préexistant, et de l'état clinique de la patiente.

IV. Information aux professionnels et patientes

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

Cet avis a été voté à la majorité.

L'avis divergent minoritaire du Pr Plu-Bureau, ainsi que le mail du 23/12/20 du Dr Alain Weill sont en annexe.

Annexes

Opinion minoritaire du Pr Geneviève Plu-Bureau, Hôpital Port-Royal et Université de Paris, Paris -

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

1. Les conclusions de l'étude du Dr Alain Weill, présentées à l'audition publique étaient les suivantes : « *il existe chez la femme une forte association entre l'exposition à ces deux macro-progestatifs et la prise en charge en neurochirurgie d'un méningiome (risque multiplié par 3,3 et 3,4) dans la cohorte incidente. Il existe une forte relation dose-effet...* ». Le terme de mise en évidence d'une association est conforme à l'usage scientifique pour ce type d'étude de cohorte. En revanche, le terme « démontré » utilisé dans le projet de RDD n'est pas scientifiquement conforme. Employer ce terme sera source de confusion en écartant de fait tout appel à d'autres études, alors qu'il serait sans doute souhaitable d'établir justement des programmes de recherche pour combler les lacunes qui demeurent (effet promoteur ou effet initiateur de ces molécules par exemple...).
2. S'agissant du Hors AMM, notre proposition ne visait qu'à rappeler le strict respect des conditions de cette prescription (absence d'alternative thérapeutique). Ainsi, deux indications, certes rares mais validées par le groupe des experts des 4 sociétés savantes de gynécologie, relèvent de ce cadre : patientes à haut risque vasculaire ou porteuses d'une pathologie auto-immune, nécessitant un traitement antigonadotrope. Cette prescription, validée par une concertation pluridisciplinaire, évite pour ces femmes à la fois des grossesses non désirées, dangereuses si non programmées dans ces deux contextes, ou des chirurgies (hystérectomie par exemple) sources de morbi-mortalité. Ces patientes concernées ne peuvent être laissées sans solutions thérapeutiques.
3. Dans toutes les situations où l'incidence d'une pathologie est rare et fortement croissante avec l'âge, il est nécessaire de définir l'âge auquel un examen systématique est justifié. Il en va ainsi pour le dépistage mammographique par exemple... En l'espèce, il est évident que pour les femmes les plus jeunes, la stratégie proposée n'a pas une balance bénéfices/risques favorable compte tenu du niveau d'incidence du méningiome aux âges jeunes. L'évaluation des stratégies de vigilance doit donc tenir compte de l'ensemble des bénéfices et des risques (incidentalome...), dont les bénéfices pour l'assurance maladie. Une évaluation de la stratégie de vigilance proposée tenant compte de l'ensemble des risques et bénéfices et de l'incidence par âge des méningiomes est nécessaire, et encore à mener. Ceci devrait être ajouté dans le RDD.
4. La consultation préconceptionnelle chez les femmes ayant un méningiome connu devrait être proposée que ce méningiome soit en lien OU NON avec la prise d'acétate de chlormadinone, de nomégestrol ou de cyprotérone.

Paris le 7 Janvier 2021

Précisions ANSM :

Le point n°1 n'a pas été discuté lors de la réunion du comité le 16 décembre 2020, ni lors de la présentation de l'étude le 8 juin 2020 et le 2 novembre 2020.

RDD = Relevé De Décision = Avis du CST

Dr Alain Weill, pharmaco-épidémiologiste - GIS EPI-PHARE

Paris, le 23 décembre 2020, mail aux membres du CST Lutényl/Lutéran et risque de méningiome :

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

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

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

- Temporalité : l'exposition à l'acétate de noméggestrol ou chlormadinone précède l'apparition des méningiomes et non l'inverse qui est retrouvé fréquemment dans une simple association expliquée par un facteur de confusion tiers.
- Force de l'association : Les associations sont ici très fortes ce qui est faveur de la causalité. Un facteur de confusion qui pourrait expliquer la relation serait à la fois extrêmement puissant mais ignoré, ce qui rend la situation hautement improbable.
- Gradient biologique : Une association causale est plus probable si une réponse en fonction de la dose est démontrable. Ici plus l'exposition est forte en doses cumulées plus le risque de méningiome est élevé. Dans le cas présent la relation dose effet est même particulièrement puissante avec des HR supérieurs à de 12,5 et 6,8 pour les doses cumulées élevées.
- Constance de l'association : Des résultats semblables sont retrouvés avec des designs différents d'étude (cohorte, cas témoin, cas témoin niché dans la cohorte ...)
- Spécificité de l'association : l'association est beaucoup plus forte pour les méningiomes de la partie antérieure et moyenne de la base du crâne ; la justification de la causalité est ainsi renforcée. On aurait pu aussi éventuellement ajouter le caractère multiple des méningiomes mais qui n'a pu être démontré formellement dans cette étude.
- Plausibilité biologique. Les récepteurs à la progestérone sur le tissu méningé sont connus depuis 4 décennies. Et toutes les circonstances d'exposition à la progestérone comme la grossesse sont des facteurs de risque d'accroissement de taille de méningiome ; les deux études acétate de noméggestrol et acétate de chlormadinone sont menés séparément sur deux populations mutuellement exclusives et disjointes l'une de l'autre ; cf par ailleurs le dossier Androcur et les publications en lien qui renforce encore la plausibilité;
- Cohérence : Les résultats observés sont congruents avec d'autres caractéristiques connues de la biologie ou de l'évolution naturelle de la maladie - cf précédemment.
- Et enfin point essentiel : à l'arrêt de l'exposition le risque diminue comme démontré formellement dans les deux études épidémiologiques présentées avec chacune un « *groupe ayant arrêté depuis une année* », et de surcroît la taille des méningiomes régresse pour certaines patientes comme rapporté par les neurochirurgiens du groupe.

Pour tout dire il est rare d'avoir en épidémiologie observationnelle une démonstration si nette de la causalité et je ne comprends pas le point de vue du Pr Blu-Bureau. Le commentaire de madame Plu-Bureau « *Il me semble que seul un essai randomisé démontre un effet et qu'une étude d'observation associe...* » me rappelle (désolé) le combat de l'industrie du tabac dans les années 50 à 70 sur le caractère causal – ou non - du tabac dans le cancer du poumon. Un essai randomisé dans le cas présent mené sur plusieurs années avec exposition à l'acétate de noméggestrol ou l'acétate de chlormadinone serait non éthique. On est dans le même cas que les produits présumés tératogènes pendant la grossesse où tout essai randomisé est exclu dans l'espèce humaine.

J'aurais souhaité au contraire que des essais randomisés soient proposés - et mis en œuvre - par les sociétés savantes de gynécologie, ainsi que discuté par Jacques Young lors du CST du 2/11, pour

Avis du CST 16/12/2020
Lutényl / Lutéran et risque de méningiome

démontrer le caractère bénéfique ou non des produits acétate de nomégestrol ou chlormadinone dans les indications discutables ou plus limites. Un niveau de preuve de la recommandation, comme pour textes de la HAS, serait le bienvenu également.

Je ne suis pas gynécologue mais il me semble qu'il existe un sérieux problème de méthode dans la formulation des niveaux de preuve des recommandations pour les indications retenues les sociétés savantes de gynécologie.

Par exemple la phrase proposée « *Les sociétés savantes de gynécologie (CNEGM, CNGOF, FNCGM, PGR) ont retenu quelques situations cliniques rares dont le rapport bénéfice-risque leur apparaît favorable en l'absence de solutions thérapeutiques alternatives, bien que leur utilisation ne se situent pas strictement dans l'AMM de ces molécules* » n'apporte rien de concret en terme d'information aux patients et à leurs prescripteurs.

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

Je vous prie de bien vouloir m'excuser d'avoir été un peu long, mais je tenais à exprimer ma position.

Alain Weill