

Direction : DMM1

Pôle : pole 5

Personnes en charge : Pauline Dayani ; Marie Tardieu ; Isabelle Yoldjian

### **Comité Spécialisé Temporaire (CST) Progestatifs et risque de méningiome Séance du mercredi 11 octobre 2023 17h**

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Audition des sociétés savantes de gynécologie	Audition
2.	Rappel des recommandations du 28/06/2023	Adoption
3.	Recommandations pour la Surgestone (promégestone)	Discussion
4.	Points divers et prochaines étapes	discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Spécialité/fonction	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
Sébastien Froelich	Membre	Neurochirurgie - CHU Paris Lariboisière	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martine Alt-Tebacher	Membre	Pharmacovigilance CRPV - Strasbourg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry Brillac	Membre	Médecine Générale - Toulouse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise Duranteau	Membre, présidente du CST	Gynécologie Endocrinologie - CHU Bicêtre/Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques de Mouzon	Membre	Président de la SMR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yann Mazens	Membre	Représentant d'usagers - France- assos santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle Mignaton	Membre	Présidente association AMAVEA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etienne Richer	Membre	Gynécologie Obstétrique - Hopital des 4 villes St cloud	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain Weill	Membre	Santé publique/ Epidémiologie - GIS EPIPHARE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques Young	Membre	Endocrinologie - CHU Bicêtre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maud Royer	Membre	Représentante d'usagers - association Acceptess-T	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sabine Trebaol	Membre	Représentante d'usagers - association Endo France	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
Isabelle Yoldjian	Modérateur	Directrice direction médicale médicaments 1 (DMM1)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie Tardieu	Cheffe de pôle	DMM1/Pole 5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline Dayani	Evaluateur pharmacovigilance	DMM1/Pole 5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel Uzzan	Evaluateur Clinique	DMM1/Pole 5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faustine Vidil	Evaluateur clinique	DMM1/Pole 5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole Fosset	Evaluateur réglementaire	Direction réglementation et déontologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine Voisin	Directrice adjointe	Direction de la communication et de l'information	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude Rodriguez	Attachée de presse	Direction de la communication et de l'information	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts**

L'analyse des DPI des experts nommés ne met pas en évidence de liens en lien avec l'objet du CST.

### **Abréviations**

ACM	Acétate de Chlormadinone
ACP	Acétate de Cyprotérone
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance Médical à la Procréation
ANMG	Acétate de Nomégestrol
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CST	Comité Scientifique Temporaire
DIU	Dispositif Intra-Utérin
MPA	Acétate de médroxyprogestérone
SNDS	Système National des Données de Santé
THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
THS	Traitement Hormonal Substitutif

## 1. Audition des sociétés savantes de gynécologie

### Audition

A l'issu du précédent CST du 28 juin 2023, les sociétés savantes de gynécologie ((Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) et Société française de gynécologie (SFG)) ont souhaité clarifier certains aspects méthodologiques de l'étude épidémiologique présentée par le GIS EPIPHARE<sup>1</sup> et pouvoir apporter leur avis sur les recommandations. Compte tenu des conflits d'intérêt des membres proposés par les sociétés savantes pour siéger au sein du CST, leur nomination au sein du comité n'était pas possible. Ainsi, il a été convenu que leur avis/ questions seraient recueillis au travers d'une audition lors d'un prochain CST.

C'est ainsi que lors de la séance du 11 octobre 2023, Madame le docteur Christine Rousset-Jablonski a été auditionnée par le CST. Elle est vice présidente de la Société Française de Gynécologie (SFG) et la présidente de la commission gynécologie médicale du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Mme Rousset Jablonski a précisé dans sa déclaration publique d'intérêt simplifiée qu'elle avait des liens d'intérêt avec les laboratoires Organon, Theramex et Novartis. Le CNGOF a par ailleurs envoyé sa contribution écrite au CST dont tous les membres ont pu prendre connaissance en amont de la réunion.

Les points détaillés dans le courrier du CNGOF ont été repris par Mme Rousset-Jablonski lors de son audition :

- 1) *Dans l'étude présentée et publiée en ligne sur le site d'EPI PHARE<sup>1</sup>, le lien statistique retrouvé entre exposition à un DIU au cuivre et le risque de méningiome (OR 1,13 [IC 95 % 1,01-1,25] interroge les gynécologues qui voudraient savoir comment interpréter ce résultat ainsi que la validité des autres associations statistiques retrouvées dans l'étude.*
- 2) *Les gynécologues s'inquiètent de la réduction de l'arsenal thérapeutique et particulièrement de la diminution de l'offre en progestatifs macro dosés (arrêt de commercialisation de l'acétate de chlormadinone en France par l'ensemble des laboratoires et diminution du nombre de laboratoires commercialisant l'acétate de nomegestrol). L'acétate de chlormadinone combinait des propriétés pharmacologiques et un profil de tolérance particulièrement intéressant pour la prise en charge en 2<sup>nd</sup> intention de femmes souffrant d'endométriose, mais aussi dans d'autres indications bien particulières ou situations médicales complexes (ménorragies, femmes avec risques cardiovasculaires en impasse thérapeutique, femmes souffrant de cancers avec des ménorragies, mastodynies sévères). Aucune alternative équivalente n'est disponible aujourd'hui (que ce soit l'acétate de nomegestrol ou la médrogestone) et cela pose de réels problèmes pour certains cas particuliers.*
- 3) *Il serait essentiel de parler aussi de la fréquence en valeur absolue des méningiomes qui sera plus parlante pour les prescripteurs et les patientes potentiellement éligibles à de tels traitements. Même avec des odds-ratio semblant importants (on aura beau multiplier par 5, 10, 15 ou 20), l'incidence restera faible en valeur absolue chez les utilisatrices. A cet égard, une communication sur les formulaires destinés aux patientes peut-être plus objective en donnant non pas seulement le sur-risque (odd ratio) mais surtout l'incidence estimée des méningiomes opérés (et non opérés ?) en fonction de la dose cumulée et du type de progestatif serait vraiment souhaitable. Ce chiffre en valeur absolue est nettement plus parlant pour les femmes, les prescripteurs et les pharmaciens.*
- 4) *Cette étude ne permet pas méthodologiquement de différencier formellement « effet initiateur » et « effet promoteur sur méningiomes préexistants ». Il sera important de le préciser et dans le communiqué de l'ANSM.*
- 5) *Le CNGOF et la SFG sont d'accord avec les modalités de surveillance des macroprogestatifs incriminés en proposant une IRM encéphalique après une année d'utilisation (en l'absence de facteur de risque préexistant), puis au bout de 5 années d'utilisation, puis tous les deux ans au-delà de 5 années consécutives d'utilisation. Ce suivi est cohérent avec celui mis en place pour les précédents progestatifs.*

*Cependant, Mme Rousset-Jablonski a souligné que ce suivi par IRM pourrait être adapté en fonction de l'âge des patientes sachant que le risque absolu de développer un méningiome chez une femmes jeune est faible malgré des risques relatifs de méningiome entre femmes exposées/ non exposées, de magnitude assez similaire selon la tranche d'âge.*

*Pour la promégestone qui est en arrêt de commercialisation, Mme Rousset-Jablonski a estimé que le suivi par IRM peut être proposé s'il y a eu un switch vers un progestatif à risque (ACP, ANMG, ACM, mégésterol, MPA). Si passage à un progestatif non à risque démontré à ce jour, pas d'IRM en systématique sauf en cas de symptômes. Dans tous les cas il faut considérer la durée de prise cumulée des progestatifs à risque pour le suivi par IRM (par exemple, suivi à proposer au bout de 2 ans de prise de surgestone puis 3 ans de Colprone).*

*Pour les femmes ayant été traitées par des progestatifs dans le passé mais qui n'ont plus été exposées pendant plusieurs années, avec reprise récente d'un nouveau progestatif, les gynécologues s'interrogent sur le risque et sur la conduite à tenir.*

6) autres points abordés dans le courrier du CNGOF :

- a. *L'étude présentée confirme vraiment la grande complexité - certes scientifiquement passionnante - de ce lien entre progestatifs et méningiomes : pas d'effet de la progestérone (voire un effet protecteur ? un OR < 1 avec un intervalle de confiance significatif) et, à l'inverse, un effet potentiellement un peu plus délétère des progestatifs de synthèse macro-dosés. Cette donnée mériterait d'être mentionnée dans les communiqués aux prescripteurs et aux patientes.*
- b. *Concernant le cas du DEPOPROVERA : il cumule beaucoup d'inconvénients (hypo-oestrogénie, impact sur la minéralisation osseuse, prise de poids et impact métabolique avéré et enfin même risque thromboembolique veineux et maintenant probablement un lien avec un risque d'effet promoteur sur des méningiomes préexistants) : peut-être faudrait-il réfléchir à définir plus précisément sa place dans l'arsenal contraceptif (s'il en a vraiment une...).*

**Réponses du Dr Alain Weill aux questions méthodologiques sur l'étude épidémiologique<sup>1</sup> :**

1) Le lien statistique retrouvé pour les DIU au cuivre est de 1,13 [IC 95% 1,01-1,25]. Comme pour tout test statistique, il existe une probabilité de 5% que l'association retrouvée ne soit pas vraie et résulte donc d'un aléa statistique. Une analyse multi-test aurait en effet pu être conduite et aurait de toute manière retrouvée une association non significative. Le sur-risque observé est très modeste (OR = 1,13) et ne représente pas un résultat inquiétant par opposition aux OR retrouvés pour les autres progestatifs qui sont d'un ordre de grandeur tout autre (OR de 2,4 pour promégestone ; 3,5 pour mégésterol ; 5,6 pour médroxyprogestérone ; 3,9 pour chlormadinone ; 4,9 pour nomégésterol et 19,2 pour cyprotérone).

2) Risque absolu vs risque relatif, à insérer dans l'information aux patientes.

Une étude de cohorte permet de calculer le risque absolu de développer un méningiome (cf études précédentes concernant ACP, ACM et ANMG<sup>2-4</sup>). La présente étude a un design différent, c'est une étude cas / témoin pour laquelle il n'est pas possible de calculer le risque absolu de développer un méningiome dans la population exposée à un des progestatifs suspectés. Cette étude cas/témoin a été demandée en janvier 2023 et réalisée très rapidement pour répondre à l'urgence de la question d'un effet de classe. Le design cas / témoin permet d'obtenir plus rapidement des résultats qu'une étude de cohorte. D'autre part, le nombre de personnes exposées aux progestatifs étudiés dans l'étude et par conséquent le nombre de méningiomes opérés sont faibles. Une étude de cohorte avec une stratification du risque par âge, selon la dose cumulée précise etc. aurait été peu pertinente et avec une faible puissance compte tenu de ce faible nombre de cas. L'étude cas / témoin ne peut pas répondre à toutes les questions mais des études pourront être menées dans d'autres pays notamment USA et pays anglosaxons qui utilisent largement la médroxyprogestérone (MPA). La littérature commence à s'étoffer sur le lien entre MPA et méningiome avec la récente publication en 2023 d'une série de 25 cas de méningiomes survenus au décours d'une exposition au long cours au MPA et dont certains méningiomes ont régressé à l'arrêt du traitement<sup>5</sup>. Des données supplémentaires pour la mégésterol et la promégestone, produits uniquement autorisés en France seront plus difficiles à obtenir.

Le risque absolu retrouvé dans les études précédentes est effectivement rare (estimé à 1/1000 personnes-années (PA) pour ACM ; 2/1000 PA pour ANMG ; 4/1000 PA pour ACP) mais ce risque se cumule d'années en années, et le risque absolu au bout de 15 ans d'utilisation peut atteindre 5 à 6% de la population fortement exposée à l'ACP (50 mg par jour) par exemple. Il est également rappelé que ce risque ne concerne que les méningiomes opérés. **Ainsi la notion de risque absolu de méningiome est difficilement extrapolable**

**pour la population générale et dépend principalement de la dose-cumulée reçue (nombre d'années et posologies) et ne s'appliquerait en l'état qu'aux méningiomes opérés.** On sait que depuis 2019 de moins en moins de méningiomes associés à une exposition à un progestatif sont opérés et qu'un suivi par IRM avec une approche conservatrice est privilégié. Les études épidémiologiques sur le SNDS ont les limites évoquées précédemment et d'autres études (observationnelles) réalisées par les prescripteurs ou les professionnels de santé suivant ces femmes sous progestatifs pourraient être entreprises.

- 3) Rôle promoteur/ initiateur des progestatifs  
Les études épidémiologiques précédentes ont montré que 39% des méningiomes (tous progestatifs à risque confondu) étaient localisés sur la base du crâne en partie antérieure ou moyenne. Plus l'OR est élevé, par exemple pour l'ACP, plus le nombre de méningiomes situés à la base du crâne augmente (65%). Moins l'OR est élevé plus la localisation du méningiome est proche de celle observée en population générale (c'est-à-dire sans exposition à un progestatif). Ainsi la localisation du méningiome à la base du crâne est très caractéristique de l'exposition à un progestatif ayant un sur-risque élevé et corrélée au niveau de risque observé. Une part importante des méningiomes situés à la base du crâne ont probablement été initiés par la prise d'un progestatif ayant un sur-risque élevé, alors que les autres localisations de méningiome rapportées avec les progestatifs les moins à risque sont probablement le résultat d'une promotion de la tumeur possiblement préexistante à l'exposition.

#### **Discussions du CST sur les autres points soulevés par les gynécologues :**

- 1) Ajuster le suivi IRM en fonction de l'âge des patientes  
Il est difficile de proposer un suivi IRM pour une classe d'âge pour les raisons suivantes : dans la pratique des femmes jeunes ont développé des méningiomes liés à une exposition à forte dose sur plusieurs années. De plus, il n'existe aucune donnée permettant de déterminer un seuil d'âge à partir duquel il faudrait instaurer une surveillance par imagerie. Par ailleurs, il n'y a aucun argument justifiant d'exclure de la surveillance par imagerie une femme plus jeune exposée à de fortes doses sur une longue période. Le risque de méningiome associé à une exposition à un progestatif est certes dépendant de l'âge mais il est surtout dépendant de la dose-cumulée reçue par la patiente.
- 2) Diminution de l'arsenal thérapeutique  
Il est rappelé par le groupe qu'il n'a jamais été question d'interdire les médicaments contenant un progestatif associé à un sur-risque de méningiome (ACP, ACM et ANMG). Ces médicaments ont une utilité dans de nombreuses indications gynécologiques comme l'endométriose ou les ménorragies associées aux fibromes (ou dans l'hirsutisme sévère pour l'ACP). Une diminution de l'ordre de 80 à 90%, de l'utilisation de ces 3 progestatifs entre 2018 et 2023 a été constatée, depuis la mise en place des mesures pour réduire le risque de méningiome.
- 3) Rôle inducteur / promoteur des progestatifs  
Pour l'instant le mécanisme physiopathologique n'est pas encore connu, mis à part la présence de récepteurs à la surface des méningiomes. Des études de génétique, de biologie moléculaire etc. permettront peut être à l'avenir d'élucider le mécanisme pathologique. Cependant, les résultats des études épidémiologiques suggèrent qu'une part importante des méningiomes situés à la base du crâne ont probablement été initiés par la prise d'un progestatif ayant un sur-risque élevé, alors que les autres localisations de méningiome rapportées avec les progestatifs les moins à risque sont probablement le résultat d'une promotion de la tumeur possiblement préexistante à l'exposition.
- 4) Un sur-risque de méningiome a été démontré par diverses études épidémiologiques d'EPI-PHARE pour 6 progestatifs : l'ACP, l'ACM, l'ANMG, la promégestone, la médrogestone et MPA<sup>1-4</sup>. Pour la contraception orale combinée, de nombreuses études épidémiologiques publiées dans la littérature sont rassurantes vis-à-vis du risque de méningiome associé à leur utilisation<sup>6-10</sup>. Pour les THM, la littérature est plus hétérogène<sup>6-16</sup>. **Il reste une interrogation sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs seuls (drospirénone, diénogest, désogestrel), contraceptifs ou non.**

Le groupe souhaiterait que des études épidémiologiques soient menées par le GIS EPIPHARE, dans la limite de leur faisabilité, sur les THM, contraceptifs oraux combinés et progestatifs seuls.

5) Fenêtre sans traitement

Lorsqu'une femme a été traitée plusieurs années par un progestatif à risque puis a arrêté ce traitement plusieurs années et reprend un progestatif, il faut considérer la durée totale d'exposition. La fenêtre sans traitement n'étant pas synonyme de remise à zéro du niveau de risque. L'étude épidémiologique cas /témoin montre (annexe 13 de l'étude) qu'une exposition antérieure de moins de 3 ans à ACP, ACM ou ANMG augmente les OR retrouvés pour les autres progestatifs (promégestone et médrogestone notamment)<sup>1</sup>. Ainsi, un arrêt d'un traitement par un progestatif à risque, même sur plusieurs années, avec une reprise d'un nouveau traitement progestatif à risque, ne doit pas faire écarter la possibilité d'un risque de méningiome chez les femmes exposées.

6) Pour les autres progestatifs seuls (drospirénone 4 mg, diénogest 2 mg, etc.) aucune donnée n'est à ce jour disponible (recul sur le remboursement indisponible ou insuffisant). De ce fait, il n'est pas possible d'écarter définitivement un risque de méningiome à ce stade. La prescription de ces progestatifs ne doit pas être systématique en remplacement des autres progestatifs à risque.

7) Utilité de la médroxyprogestérone (DEPO PROVERA) : Les médecins membres du groupe considèrent que ce médicament reste utile dans des contextes très particuliers (maladies psychiatriques, retard mental, précarité), d'autant qu'il est utilisé ponctuellement.

## 2. Rappel des premières recommandations du 28 juin 2023

Pour les trois nouveaux progestatifs pour lesquels un sur-risque de méningiome a été démontré (médrogestone, promégestone, médroxyprogestérone), le groupe a souhaité à l'unanimité des **mesures cohérentes et harmonisées avec celles prises pour l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol (LUTENYL, LUTERAN et génériques)**, dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables.

### a. Restrictions d'utilisation

#### i. Médrogestone (COLPRONE 5 mg)

**Indications dans lesquelles Colprone n'a plus sa place en première intention compte tenu du risque** (privilégier un progestatif sans sur-risque de méningiome ou autre alternative):

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères

**Indications dans lesquelles le traitement peut avoir une place en première intention :**

- Endométriose
- Mastopathie sévère
- Saignements liés aux fibromes

#### ii. Médroxyprogestrone (DEPO PROVERA)

Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Le groupe estime que ce produit, bien que peu prescrit et non dénué de risque, (à court terme : risque cardiovasculaire avec hypertension, thrombose ; à plus long terme : ostéoporose) continue de rendre des services importants chez des personnes non compliantes à la prise régulière de contraceptifs, comme en milieu psychiatrique par exemple. Ce traitement peut notamment être utilisé temporairement en attendant la pose d'implant contraceptif ou en cas d'intolérance à l'implant sous cutané ou au DIU.

### b. Suivi par IRM cérébrale (COLPRONE et DEPO PROVERA)

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

### Patientes initiant ou poursuivant un traitement



### 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

### c. Recommandations générales pour la classe des progestatifs

Les précautions générales d'utilisation des progestatifs et de switch d'un progestatif vers un autre restent valables :

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée**, sauf exception, à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques,
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM ou ANMG n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. **Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation**,
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible,
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (annuellement), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

### d. Autres mesures

Le groupe a exprimé la nécessité de l'envoi de courriers CNAM/ANSM pour les 3 progestatifs (médrogestone, promégestone, médroxyprogestérone) en rappelant les dispositions de l'article L. 1111-2 du Code de la santé publique.

*" Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables ».*

Les données de retour d'expérience pour Androcur et génériques présentées en décembre 2022 ont montré l'efficacité de cette mesure.

*Note : L'identification des personnes concernées nécessite de solliciter les bases de remboursement de l'Assurance Maladie. En l'état, seules les femmes ayant eu un remboursement dans les 24 derniers mois précédant la consultation des bases peuvent être identifiées (en accord avec la réglementation de la CNIL).*

Le besoin d'une attestation annuelle d'information partagée est également souligné pour Colprone et Depo Provera afin de renforcer la transmission de l'information qui ne semble pas toujours être réalisée en pratique.

**Question posée :**

**Suite à la contribution écrite du CNGOF et à l'audition de Mme Rousset-Jablonski, le groupe maintient-il les recommandations du 28/06, quant à :**

- Suivi IRM et recommandations d'utilisation
- Courriers CNAM / ANSM
- Attestation annuelle d'information à co signer + fiche information patiente

**Avis du CST :**

Les recommandations du 28/06/2023 énoncées ci dessus sont maintenues avec une précision sur les cas de switch entre progestatifs. La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM, ANMG, médrogestone, médroxyprogesterone ou promégestone, n'exclut pas le risque de méningiome sans que l'on puisse actuellement le déterminer. En cas d'utilisation supérieure à 1 an de ces progestatifs et de switch vers un progestatif à risque de méningiome ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour, faire une IRM cérébrale à l'instauration du nouveau traitement progestatif.

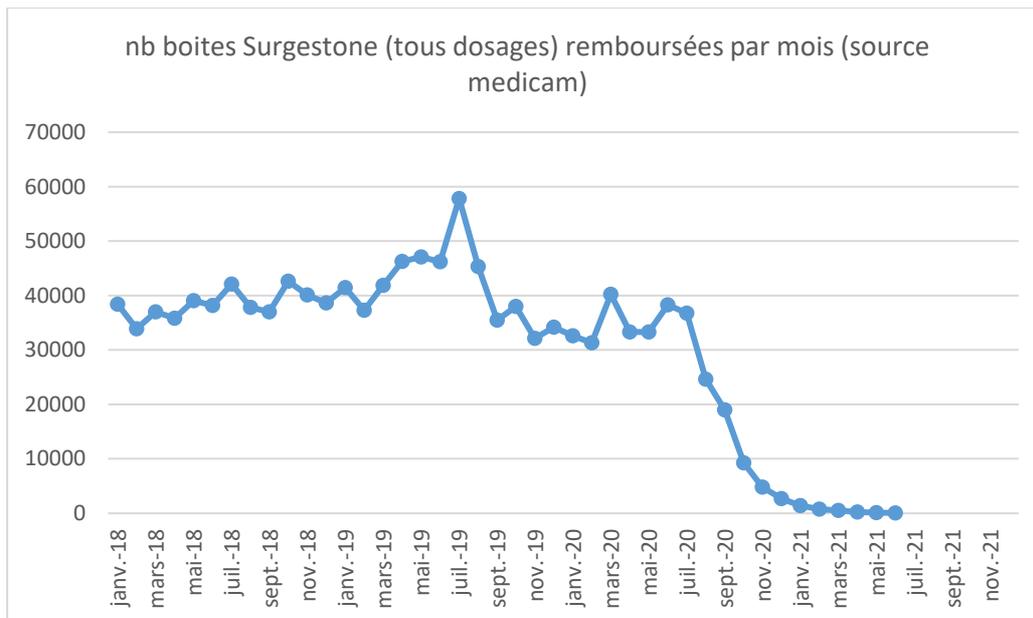
Comme pour ACP, ACM et ANMG il n'est pas possible de faire une stratification du suivi IRM en fonction de l'âge faute de données. De plus, aucun argument ne permet de justifier d'exclure du suivi par IRM une femme jeune exposée pendant plusieurs années à un progestatif à risque.

Par ailleurs les médecins du groupe considèrent que le DEPO PROVERA conserve sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

**e. Promégestone (SURGESTONE 0.5 mg)**

Ce progestatif est en arrêt de commercialisation depuis mars 2020 avec une nette diminution de l'exposition qui a suivi dans le courant de l'année.

L'étude épidémiologique a montré un sur-risque de méningiome associé à une exposition à la promégestone (OR 2,39 [IC95% 1,85-3,09]) notamment au-delà d'un an d'utilisation.



### Question posée :

Quelles recommandations de suivi proposer aux femmes ayant été exposées à la Surgestone ?

#### Avis du CST :

Les recommandations sont les suivantes:

- Patiente exposée au moins 1 an à la promégestone et ayant switché vers un des 5 progestatifs à risque (ACP, ACM, ANMG, médrogestone, MPA) **OU** vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour : Faire une IRM cérébrale.
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome même à distance de l'arrêt de la promégestone (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

### 3. Conclusions du CST

#### Conclusion

Pour les trois nouveaux progestatifs pour lesquels un sur-risque de méningiome a été démontré, le groupe a souhaité à l'unanimité des **mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol (LUTERAN, LUTENYL et leurs génériques) dans la mesure où les niveaux de risque de méningiome sont comparables.**

Ainsi, **les mesures préliminaires du CST du 28 juin 2023 sont définitivement adoptées :**

#### 1. Colprone

Le groupe a souhaité privilégier en première intention l'utilisation de progestatifs non associés à un sur-risque de méningiome ou un recours à des alternatives thérapeutiques pour certaines indications :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères

L'absence de niveau de preuve d'efficacité dans ces indications mineures a été rappelé, ne permettant plus de justifier un risque de méningiome aussi grave.

La prescription de Colprone en première intention peut rester justifiée dans les indications suivantes :

- Saignements liés au fibrome

- Endométriose
- Mastodynie sévère

**Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :**

- A tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie) ;
- Au bout d'1 an de traitement lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi ;
- Si la patiente a été traitée plus d'un an et qu'elle switch vers un progestatif associé à un risque de méningiome ou un progestatif associé à un risque de méningiome non connu à ce jour;
- A l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2)

## 2. Dépo provera

Les médecins du groupe estiment que ce produit continue de rendre des services importants chez des personnes non compliantes à la prise régulière de contraceptifs. Ce traitement peut notamment être utilisé temporairement en attendant la pose d'implant contraceptif ou en cas d'intolérance à l'implant sous cutané ou au DIU.

Pas de proposition de restriction de l'indication actuelle qui reste pertinente mais préconisation d'IRM cérébrale comme pour Colprone :

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :

- A tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes ;
- Au bout **d'1 an de traitement** lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, **puis 5 ans après la première IRM**, puis **tous les 2 ans** tant que le traitement est poursuivi ;
- Si la patiente a été traitée plus d'un an et qu'elle switch vers un progestatif associé à un risque de méningiome ou un progestatif associé à un risque de méningiome non connu à ce jour;
- A l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2)

## 3. Surgestone (en arrêt de commercialisation depuis 2020)

- Patiente exposée au moins 1 an à la promégestone et ayant switché vers un des 5 progestatifs à risque (ACP, ACM, ANMG, médrogestone, MPA) ou vers un progestatif avec un risque non connu de méningiome à ce jour : Faire une IRM cérébrale.
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome même à distance de l'arrêt de la promégestone (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

**4. Importance du recueil des antécédents et des traitements antérieurs** pour évaluer la durée de traitement et la dose cumulée.

**5.** Le groupe a souhaité l'élaboration des mêmes **courriers CNAM/ANSM** que pour les 3 précédents progestatifs (ACM, ACP et ANMG) car les membres estiment que l'information ne passe pas toujours et que les femmes ou utilisatrices ne sont pas informées correctement. L'identification des personnes concernées nécessite de solliciter les bases de remboursement de l'assurance maladie. En l'état, seules les femmes ayant eu un remboursement dans les 24 derniers mois précédant la consultation des bases peuvent être identifiées (en accord avec la réglementation de la CNIL).

**6.** Le groupe est en faveur **d'une attestation annuelle d'information à co signer (médecin / patiente)** ainsi que **d'une fiche d'information** à destination des femmes comme cela a été fait pour ACP, ACM, ANMG et génériques.

**7.** Poursuite **du suivi de pharmacovigilance rapproché** des cas rapportés de méningiomes. De plus, la réalisation d'**études épidémiologiques complémentaires sur d'autres progestatifs (notamment le diénogest) ou associations oestroprogestatives** par Epiphare ou d'autres structures internationales est nécessaire, dans la limite de leur faisabilité, car le niveau de risque de méningiome n'a pas pu être déterminé

chez les utilisatrices des traitements précédemment cités. A noter que l'exposition au diénogest augmente très fortement en France depuis 2020, date du remboursement des génériques.

**De plus, les précautions générales d'utilisation des progestatifs et de switch d'un progestatif vers un autre sont les suivantes :**

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée**, sauf exception, à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques,
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM, ANMG, médrogestone, médroxyprogesterone ou promégestone, n'exclut pas le risque de méningiome sans que l'on puisse actuellement le déterminer. En cas d'utilisation supérieure à 1 an de ces progestatifs et de switch vers un progestatif à risque de méningiome ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour, faire une IRM cérébrale à l'instauration du nouveau traitement progestatif.
- En cas de switch vers un progestatif non associé à un risque de méningiome (DIU au lévonorgestrel, progesterone voie orale, vaginale ou cutanée, et dydrogestérone) une IRM sera réalisée en cas de symptômes évocateurs d'un méningiome
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible,
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (annuellement), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

**Prochaines étapes :**

- L'ANSM se rapprochera de la CNAM afin d'élaborer les courriers CNAM / ANSM ;
- Elaboration de l'attestation annuelle d'information et modification des conditions de prescription et délivrance des médicaments nouvellement concernés ;
- L'ANSM préparera le courrier de réponse aux sociétés savantes de gynécologie.

## Références documentaires

1. Roland, N., Neumann, A., Hoisnard, L., Zureik, M. & Weill, A. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien. *EPI-PHARE* <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracranien/> (2023).
2. Weill, A. *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* **372**, n37 (2021).
3. Nguyen, P., Hoisnard, L., Neumann, A., Zureik, M. & Weill, A. *utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : Une étude menée à partir des données du SNDS*. 78 [https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_et\\_meningiome\\_20210420-pdf/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/) (2021).
4. Nguyen, P., Hoisnard, L., Neumann, A., Zureik, M. & Weill, A. *utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : Une étude menée à partir des données du SNDS*. 80 [https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegestrol\\_et\\_meningiome\\_20210420-pdf/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_et_meningiome_20210420-pdf/) (2021).
5. Abou-Al-Shaar, H. *et al.* Skull Base Meningiomas as Part of a Novel Meningioma Syndrome Associated with Chronic Depot Medroxyprogesterone Acetate Use. in *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base* vol. 84 S231 (Georg Thieme Verlag KG, 2023).
6. Jhavar, B. S., Fuchs, C. S., Colditz, G. A. & Stampfer, M. J. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J. Neurosurg.* **99**, 848–853 (2003).
7. Custer, B., Longstreth, W., Phillips, L. E., Koepsell, T. D. & Van Belle, G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* **6**, 152 (2006).
8. Wigertz, A. *et al.* Risk of Brain Tumors Associated with Exposure to Exogenous Female Sex Hormones. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 629–636 (2006).
9. Lee, E. *et al.* Association of meningioma with reproductive factors. *Int. J. Cancer* **119**, 1152–1157 (2006).
10. Benson, V. S., Pirie, K., Casabonne, D. & Beral, V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br. J. Cancer* **99**, 185–190 (2008).
11. Benson, V. S., Kirichek, O., Beral, V. & Green, J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis: Menopausal Hormone Therapy and Central Nervous System Tumor Risk. *Int. J. Cancer* **136**, 2369–2377 (2015).
12. Andersen, L. *et al.* Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Eur. J. Cancer* **49**, 3303–3310 (2013).
13. Korhonen, K., Auvinen, A., Lyytinen, H., Ylikorkala, O. & Pukkala, E. A Nationwide Cohort Study on the Incidence of Meningioma in Women Using Postmenopausal Hormone Therapy in Finland. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 309–314 (2012).
14. Claus, E. B. *et al.* Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females: Clinical article. *J. Neurosurg.* **118**, 649–656 (2013).
15. Johnson, D. R. *et al.* Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro-Oncol.* **13**, 1011–1019 (2011).
16. Blihshteyn, S., Crook, J. E. & Jaeckle, K. A. Is There an Association Between Meningioma and Hormone Replacement Therapy? *J. Clin. Oncol.* **26**, 279–282 (2008).