

La Directrice Générale

N/Réf : 2021042900233

Saint-Denis, le 05 MAI 2021

Madame HUET-MIGNATON  
Présidente de l'association AMAVEA  
5 Chemin de Lamballard  
14760 BRETTEVILLE SUR ODON

Madame la Présidente,

Par lettre en date du 31 mars 2021, vous me faites part de vos interrogations sur les points ci-dessous, en lien avec le Comité spécialisé temporaire « méningiomes et progestatifs » dont les derniers travaux ont porté spécifiquement sur le risque de méningiomes associés à l'utilisation du Lutényl et du Lutéran (et leurs génériques).

En premier lieu, je souhaite vous remercier pour votre participation à ce comité et aux travaux ainsi que de l'intérêt que vous portez à la collaboration entre l'ANSM et l'association AMAVEA.

#### 1. Risque de méningiome et progestatifs

Pour rappel, les différents travaux des comités spécialisés mis en place par l'ANSM ont porté sur les progestatifs appelés « macro » progestatifs : Androcur et génériques entre 2018 et 2020, puis Lutényl et Lutéran (et leurs génériques) entre juin 2020 et janvier 2021.

Ces travaux, basés sur les résultats d'une étude épidémiologique de la CNAM<sup>1,2</sup> et deux études épidémiologiques du GIS EPI-PHARE ANSM-CNAM<sup>3,4</sup>, ont permis de mettre en place des mesures de réduction du risque, en limitant l'utilisation de ces médicaments aux situations indispensables et en instaurant un suivi par imagerie cérébrale chez les femmes traitées. Ces mesures ont fait l'objet de communications régulières auprès des professionnels de santé et des patientes via des points d'information, mailing, ou courriers de la part de l'ANSM et de la CNAM<sup>5-13</sup>.

Le risque de méningiome sous progestatifs fait l'objet d'un suivi très étroit par l'ANSM depuis plusieurs années à la fois au travers d'une veille sur les données de la littérature scientifique et sur les notifications de pharmacovigilance.

Ainsi, dès mars 2014, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg présentait les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous types de progestatifs. Du fait du faible nombre de cas rapportés, ou de l'utilisation concomitante d'acétate de cyprotérone, aucune association entre l'exposition aux progestatifs et la survenue de méningiome n'avait été mise en évidence à ce stade<sup>14</sup>.

À la suite de cette enquête, l'ANSM a poursuivi la surveillance étroite des cas de méningiomes rapportés sous progestatifs et de nouveau sollicité le Centre de pharmacovigilance de Strasbourg dans le cadre d'une nouvelle enquête de pharmacovigilance sur les méningiomes et progestatifs dès l'automne 2018. Les résultats de cette enquête ont été présentés à deux comités techniques de pharmacovigilance : en novembre 2019 et en décembre 2020<sup>15</sup>.

À ce jour, les données de la littérature ne montrent pas de sur-risque de méningiome associé à la prise d'une contraception orale oestro-progestative<sup>16-20</sup>.

Dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, les études épidémiologiques sont plus discordantes, certaines études anciennes retrouvent un léger sur-risque de méningiome<sup>16,19-28</sup>.

À noter, qu'en dehors des 3 progestatifs (acétate de nomegestrol, chlormadinone et cyprotérone), qui ont fait l'objet des de trois études réalisées par la CNAM et le GIS-EPIPHARE<sup>2-4</sup>, le risque de méningiome et l'exposition à d'autres progestatifs n'a pas été évalué dans le cadre d'études épidémiologiques à large échelle.

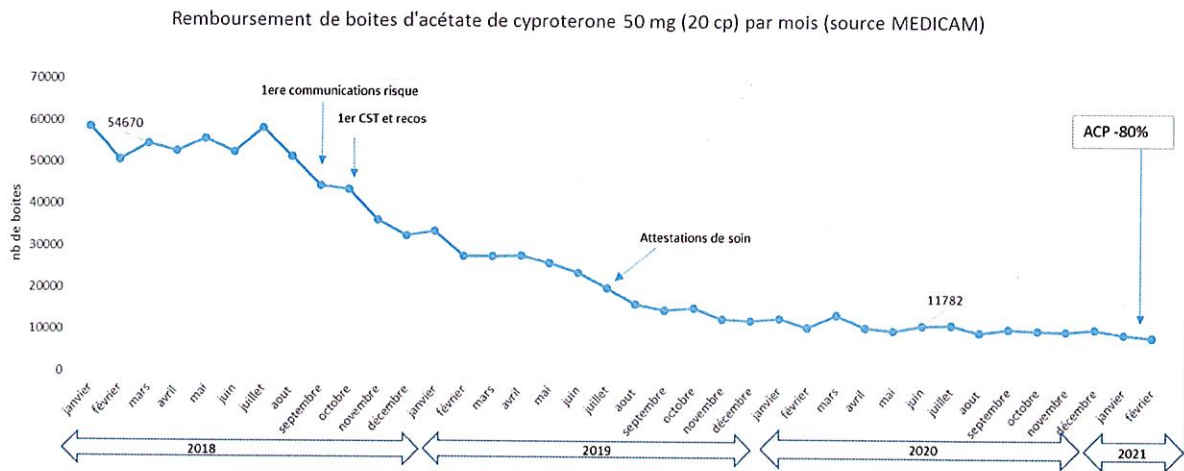
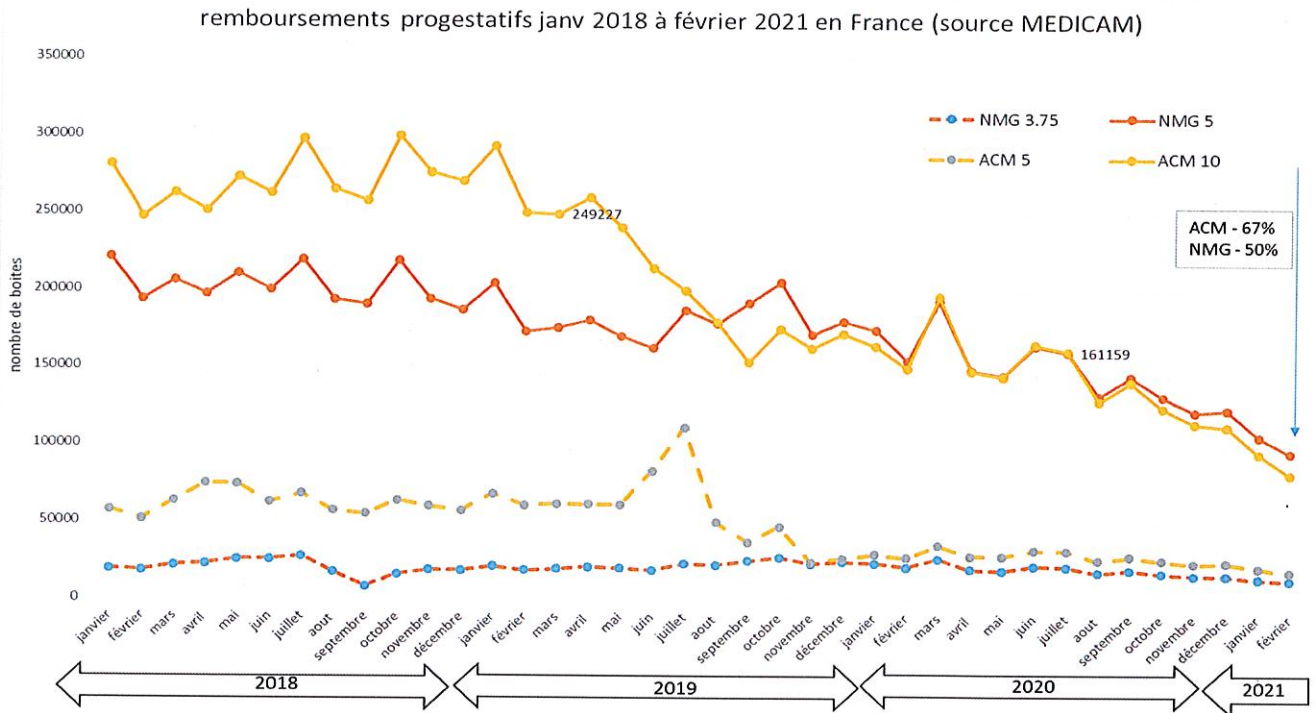
La France travaille en collaboration étroite avec l'agence européenne du médicament (EMA) sur le risque de méningiome liés aux progestatifs et partage régulièrement les dernières données disponibles sur le sujet.

Concernant les méningiomes observés sous progestatifs (hors contraception et THS), compte tenu de leur faible nombre et d'une exposition bien moins importante<sup>15</sup>, il est difficile d'envisager à ce stade une étude épidémiologique spécifique pour chacun d'entre eux, comme cela a été fait précédemment. Cependant, si un signal était mis en évidence, l'ANSM se rapprochera des laboratoires concernés afin de mettre à jour les AMMs des médicaments concernés et du GIS EPIPHARE afin d'étudier la faisabilité d'une étude épidémiologique.

D'autre part, l'ANSM contrôle les chiffres de ventes de tous les progestatifs ou substances<sup>i</sup> sur lesquels sont susceptibles de se reporter les médecins compte tenu des alertes récentes sur l'acétate de cyproterone, nomegestrol et chlormadinone. Aucun report massif sur une molécule en particulier n'a été constaté, malgré une baisse importante des ventes des trois progestatifs précédents, traduisant probablement un retour au juste équilibre de prescription de ces médicaments dans des indications essentielles de gynécologie (endométriose ou hémorragies fonctionnelles).

---

<sup>i</sup> Dydrogesterone, medrogestone, promegestone, progesterone, levonorgestrel (DIU), analogues de GnRH, spironolactone, 143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



## 2. Mirena et risque de méningiome

La surveillance des cas rapportés sous Mirena (dispositif intra-utérin (DIU) au levonorgestrel) dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance a conduit l'ANSM, fin 2019, à saisir l'Agence Européenne du médicament (l'EMA) sur ce sujet. Les conclusions rendues fin 2020 par l'EMA, étaient que les données étaient insuffisantes pour justifier une mise à jour des AMMs des DIU au levonorgestrel à ce stade. De plus, l'EMA a conclu qu'un examen de classe plus large pour tous les progestatifs ne fournirait pas d'autres informations sur le risque de méningiome pour les progestatifs individuels (y compris le DIU) reconnaissant que ce risque ne peut pas être simplement extrapolé d'un progestatif à un autre<sup>29</sup>. L'ANSM, par mesure de précaution, a néanmoins demandé au GIS-EPIPHARE de réaliser une étude spécifique sur Mirena. Les résultats seront connus prochainement.

### 3. Possibilité de remonter aux prescriptions de plus de 24 mois

Actuellement les bases de remboursements de l'assurance maladie, ne permettent pas de remonter nominativement à chaque patient(e) au-delà de 2 années de prescriptions. En effet, au-delà de ce délai, les données sont automatiquement anonymisées.

Cependant, compte tenu de l'intérêt que peut avoir de remonter plus loin que deux ans dans l'ancienneté des prescriptions des usagers, la CNAM a entamé des travaux dans ce sens. Ces travaux sont en cours.

Dans le cas présent, le risque de méningiome revient à un risque de base observé dans la population non exposée, un an après arrêt du médicament progestatif (nomegestrol, chlormadinone ou cyprotérone). Ainsi, il est primordial de contacter par les courriers CNAM/ANSM les patientes actuellement traitées (plus d'un an), et celles qui ont arrêté le traitement il y a moins d'un an, afin que les mesures de suivi par IRM leur soient communiquées.

### 4. Site de déclaration des effets indésirables

Nous sommes à votre disposition pour recueillir le type de difficultés auxquelles vous ou vos membres sont confrontés afin de pouvoir améliorer ce dispositif. Pour rappel, ce site permet aux patients de déclarer directement ou par leur médecin, les effets indésirables liés aux médicaments.

[https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil)

Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.

Dr **Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL**

  
**Directrice générale de l'ANSM**

1. Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information> (2019).
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 noméggestrol 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. Lutéran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de noméggestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information> (2019).
6. L'ANSM poursuit ses travaux sur les progestatifs et le risque de méningiome - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-poursuit-ses-travaux-sur-les-progestatifs-et-le-risque-de-meningiome-Point-d-information> (2019).
7. Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome-Point-d-Information> (2020).
8. Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : appel à participation en vue d'une consultation publique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome-appel-a-participation-en-vue-d-une-consultation-publique-Point-d-Information> (2020).
9. Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : rappel des recommandations préliminaires et des modalités de participation à la consultation publique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome-rappel-des-recommandations-preliminaires-et-des-modalites-de-participation-a-la-consultation-publique-Point-d-Information> (2020).
10. *Consultation publique - Risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran : Les présentations - 2 nov 2020*. (2020).
11. CST Macroprogestatifs et risque de méningiome du 08/06/2020 - Compte-rendu. [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e5136e006bef14e2fc895887d590a0a1.pdf) (2020).
12. Recommandations d'utilisation de Lutényl, Lutéran et leurs génériques, et de suivi des patientes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

- [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Lutenyl-Luteran/Recommandations-d-utilisation-de-Lutenyl-Luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Lutenyl-Luteran/Recommandations-d-utilisation-de-Lutenyl-Luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes/(offset)/1) (2021).
13. Lutényl et Lutéran : documents à venir pour renforcer l'information des patientes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Lutenyl-et-Luteran-documents-a-venir-pour-renforcer-l-information-des-patientes> (2021).
  14. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014033. [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf) (2014).
  15. Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du 19 novembre 2019. [https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR\\_CSP\\_PVE\\_X\\_juin2020.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR_CSP_PVE_X_juin2020.pdf) (2020).
  16. Lee, E. *et al.* Association of meningioma with reproductive factors. *Int. J. Cancer* **119**, 1152–1157 (2006).
  17. Wigertz, A. *et al.* Risk of Brain Tumors Associated with Exposure to Exogenous Female Sex Hormones. *American Journal of Epidemiology* **164**, 629–636 (2006).
  18. 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).
  19. 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).
  20. Jhavar, B. S., Fuchs, C. S., Colditz, G. A. & Stampfer, M. J. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *Journal of Neurosurgery* **99**, 848–853 (2003).
  21. Blietshteyn, S., Crook, J. E. & Jaeckle, K. A. Is There an Association Between Meningioma and Hormone Replacement Therapy? *JCO* **26**, 279–282 (2008).
  22. 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).
  23. Michaud, D. S. *et al.* Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use in Relation to Risk of Glioma and Meningioma in a Large European Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **19**, 2562–2569 (2010).
  24. Benson, V. S. *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int. J. Cancer* **127**, 1692–1698 (2010).
  25. Johnson, D. R. *et al.* Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro-Oncology* **13**, 1011–1019 (2011).
  26. Andersen, L. *et al.* Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *European Journal of Cancer* **49**, 3303–3310 (2013).
  27. Shu, X. *et al.* Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women: A hospital-based multicenter study with propensity score matching. *Asia Pac J Clin Oncol* **15**, e147–e153 (2019).
  28. 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. *American Journal of Epidemiology* **175**, 309–314 (2012).
  29. Straus, S. & Huber, M. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 23 -26 November2020. 88 (2020).