

Acétate de cyprotérone et méningiomes : une liaison dangereuse ?

Cyproterone acetate and meningiomas: talk of the town



Dr Matthieu
Peyre



Pr Michel
Kalamarides



Service de neurochirurgie,
hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris.

M. Peyre et M. Kalamarides
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts en relation
avec l'article.

Les méningiomes représentent la tumeur intracrânienne primitive la plus fréquente chez l'adulte âgé de plus de 35 ans. Le lien entre méningiomes et hormones sexuelles endogènes est connu de longue date, suggéré par la prédominance des méningiomes chez la femme, la présence très fréquente de récepteurs de la progestérone dans les tumeurs et les variations rapportées du volume tumoral pendant la grossesse. Le rôle des hormones sexuelles exogènes était jusqu'à présent plus controversé, avec une faible association entre méningiomes et traitement hormonal substitutif, association non retrouvée avec la contraception orale.

L'acétate de cyprotérone, commercialisé en France depuis les années 1980, est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone ayant une double action antiandrogène et antigonadotrope. Chez la femme, l'acétate de cyprotérone est actif contre l'hyperpilosité androgénique avec réduction de l'hypersecretion sébacée et a reçu une AMM dans l'hirsutisme sévère. Le premier cas de méningiome survenu sous acétate de cyprotérone a été rapporté en 2007 [1], et suivi de nombreuses séries de cas. En 2011, la notice du médicament a été modifiée pour y faire figurer le lien possible entre acétate de cyprotérone et méningiomes, pour préciser notamment que le méningiome est une contre-indication à la prise d'acétate de cyprotérone et que sa survenue doit entraîner l'interruption du traitement. Mais ce n'est qu'en 2018, à la suite d'une étude pharmacoépidémiologique de cohorte reposant sur des données de 2006 à 2014 et menée par la Caisse nationale de l'assurance maladie, que le lien entre acétate de cyprotérone et méningiomes a été formellement démontré.

Cette étude [2], réalisée en croisant les données du système national des données de santé (SNDS) et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), a permis de constituer une cohorte de 253 777 patientes traitées par acétate de cyprotérone à forte dose (comprimés à 50 ou 100 mg) entre 2006 et 2014. Cette cohorte a ensuite été divisée en 2 groupes de population, "exposé" et "très faiblement exposé" (moins de 6 mois de traitement), ce dernier servant de groupe témoin. L'étude a montré une augmentation du risque de méningiome traité en neurochirurgie ou en radiothérapie dans le groupe exposé (risque multiplié par 7). Cette étude a également montré que le risque de survenue d'un méningiome traité augmentait avec l'âge et la durée de traitement (et donc la dose cumulée d'acétate de cyprotérone).

Même si cette étude ne tient pas compte des méningiomes non opérés (car non codés dans le PMSI) ni des méningiomes asymptomatiques (probablement nombreux, puisqu'il s'agit de la tumeur cérébrale bénigne

la plus fréquente), le lien de causalité est solide, d'autant que les méningiomes retrouvés sous acétate de cyprotérone présentent des caractéristiques spécifiques :

- ils sont fréquemment multiples (dans 50 % des cas) et situés sur l'étage antérieur de la base du crâne et le tiers interne de l'étage moyen, plus fréquemment que les méningiomes sporadiques ;
- ils présentent un profil mutationnel spécifique avec une augmentation de la fréquence des mutations de PIK3CA, comme d'autres tumeurs hormonodépendantes chez la femme telles que le cancer du sein ou de l'endomètre ;
- ils cessent de croître ou régressent en grande partie à l'arrêt du traitement [3].

Cette dernière caractéristique rend leur prise en charge neurochirurgicale relativement simple, avec une surveillance instaurée dans la majorité des cas après l'arrêt du traitement, même s'il ne faut pas méconnaître le fardeau psychologique lié au diagnostic de tumeur cérébrale, et les cas résistants à l'arrêt du traitement qui peuvent nécessiter une chirurgie. L'ANSM a émis en octobre 2018 des recommandations générales sur la prise en charge en neuroradiologie des patientes sous acétate de cyprotérone, recommandant notamment de ne pas réaliser d'imagerie cérébrale systématique chez les patientes ayant arrêté le traitement en l'absence de signe clinique, et, en cas de découverte de méningiome, d'arrêter définitivement le traitement. Sur le versant endocrinologique et gynécologique, la prise en charge est plus complexe en raison du réel bénéfice apporté par l'acétate de cyprotérone, notamment chez les patientes jeunes présentant un hirsutisme majeur. Or, on assiste actuellement à un effet de balancier qui conduit à arrêter le traitement de manière systématique en cas d'anomalie IRM, même si le lien avec l'acétate de cyprotérone n'est pas démontré, notamment en cas de découverte d'un petit méningiome de la convexité isolé après un temps d'exposition faible. Le sens de la mesure devrait au contraire nous conduire à évaluer le lien causal de manière individualisée et le mettre en rapport avec la solidité de l'indication et le bénéfice pour la patiente.

Si une évidente attitude de prudence doit prévaloir actuellement, il nous faudra à l'avenir déterminer avec précision le mécanisme de survenue des méningiomes sous acétate de cyprotérone afin d'identifier et de protéger les patientes les plus à risque de méningiome et d'autoriser, au contraire, des prescriptions bien encadrées dans des indications plus restreintes mais essentielles chez des patientes à faible risque de méningiome. Pour parvenir à cet objectif, 2 axes de recherche se dessinent :

- la recherche d'un facteur de susceptibilité génétique, en étudiant les cohortes de patientes sous acétate de cyprotérone selon qu'elles ont ou non développé un méningiome ;
- l'analyse moléculaire multiomique des méningiomes hormonodépendants, afin de déterminer les véritables moteurs de la tumorigénèse méningée liée à l'acétate de cyprotérone.

1. Gazzeri R et al. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med* 2007;357(23):2411-2.

2. Weill A et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final, juin 2019. Disponible sur ansm.fr

3. Peyre M et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol* 2018;29(3):681-6.