Influence de l'alerte de l'ANSM d'octobre 2018 sur le taux d'arrêt d'ANDROCUR® chez les patientes suivies dans les services d'endocrinologie ou médecine de la reproduction des CHU de Nîmes et Montpellier

Julie Nobre Meirinhos

▶ **To cite this version:**

Julie Nobre Meirinhos. Influence de l'alerte de l'ANSM d'octobre 2018 sur le taux d'arrêt d'ANDROCUR® chez les patientes suivies dans les services d'endocrinologie ou médecine de la reproduction des CHU de Nîmes et Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03182236

HAL Id: dumas-03182236

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03182236

Submitted on 26 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie NOBRE MEIRINHOS

le 5 mars 2021

INFLUENCE DE L'ALERTE DE L'ANSM D'OCTOBRE 2018 SUR LE TAUX D'ARRET D'ANDROCUR® CHEZ LES PATIENTES SUIVIES DANS LES SERVICES D'ENDOCRINOLOGIE OU MEDECINE DE LA REPRODUCTION DES CHU DE NIMES ET MONTPELLIER

Directeur de thèse : Docteur Léonore Zagdoun

JURY

Président : Monsieur le Professeur Vincent Letouzey

Assesseurs :
Madame le Professeur Françoise Paris
Madame le Docteur Léonore Zagdoun

Membres invités :
Madame le Docteur Stéphanie Huberlant
Madame le Docteur Cécile Brunet

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie NOBRE MEIRINHOS

le 5 mars 2021

INFLUENCE DE L'ALERTE DE L'ANSM D'OCTOBRE 2018 SUR LE TAUX D'ARRET D'ANDROCUR® CHEZ LES PATIENTES SUIVIES DANS LES SERVICES D'ENDOCRINOLOGIE OU MEDECINE DE LA REPRODUCTION DES CHU DE NIMES ET MONTPELLIER

Directeur de thèse : Docteur Léonore Zagdoun

JURY

Président : Monsieur le Professeur Vincent Letouzey

Assesseurs :
Madame le Professeur Françoise Paris
Madame le Docteur Léonore Zagdoun

Membres invités :
Madame le Docteur Stéphanie Huberlant
Madame le Docteur Cécile Brunet

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard
ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASENCIO Gérard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOURGEOIS Jean-Marie
BOUSQUET Jean
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CANAUD Bernard
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
COSTA Pierre
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain
DUBOIS Jean Bernard
DUJOLS Pierre
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoit
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GUILHOU Jean-Jacques
GUITER Pierre
HEDON berbard
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOURDAN Jacques
KLEIN Bernard
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LEROUX Jean-Louis
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARTY ANE Charles
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
PETIT Pierre
POUGET Régis
PUJOL Henri
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
REBOUL Jean
RIEU Daniel
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SOLASSOL Claude
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivuer	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique

PUJOL Joseph

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1re classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

MCU-PH de 2ème classe

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactérologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1re classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Fréderic	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

MORAU Estelle
MOSER Camille
MOUSTY Eve
MOUTERDE Gaël
PANSARD Nicole
PERNIN Vincent
PERRIGAULT Pierre François
PEYRON Pierre-Antoine
PICARD Eric
PICOT Marie Christine
PIERONI Laurence
POQUET Hélène
PUJOL Sarah-Lise
PUPIER Florence
QUANTIN Xavier
RAFFARD Laurence
RAPIDO Francesca
RIBRAULT Alice
RICHAUD-MOREL Brigitte
RIDOLFO Jérôme
RIPART Sylvie
RONGIERES Michel
ROULET Agnès
RUBENOVITCH Josh
SANTONI Fannie
SASSO Milène
SCHULDINER Sophie
SEGURET Fabienne
SENESSE Pierre
SKALLI El Medhi
SOLA Christelle
SOULLIER Camille
STOEBNER DELBARRE Anne
TEOT Luc
THIRION Marina
VACHIERY-LAHAYE Florence
VERNES Eric
VINCENT Laure
WAGNER Laurent
ZERKOWSKI Laetitia

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Vincent LETOUZEY de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette soutenance de thèse.
Je remercie le Professeur Françoise PARIS, de m'avoir honorée de sa participation à ce jury de soutenance de thèse et pour l'évaluation de cette étude.
Je remercie également le Docteur Stéphanie HUBERLANT, pour son aide apportée dans l'orientation des patientes du service de médecine de la reproduction, et d'avoir accepté d'évaluer ce travail.
J'adresse mes remerciements au Docteur Cécile BRUNET, pour sa participation active au recrutement des patientes de Montpellier et pour ses précieux enseignements.
Je tiens à remercier le Docteur Léonore ZAGDOUN ma directrice de thèse, de m'avoir guidée tout au long de ce projet. Merci pour sa disponibilité et pour ses conseils toujours avisés, ce travail a été très agréable et instructif.
J'exprime ma reconnaissance au Docteur Anne-Marie GUEDJ, pour m'avoir proposé ce sujet d'actualité très intéressant, et d'avoir été présente dans les moments cruciaux de ce projet.
Des remerciements s'imposent également à l'équipe de statisticiens de Nîmes, notamment Mr DEMATTEI et Mr ZEMMACHE pour la qualité de l'analyse des résultats rendus.

A ma famille,
Je tiens à remercier tout particulièrement ma mère pour son dévouement et son soutien inconditionnel. Sans son réconfort dans les moments de doutes et ses petites attentions, mes études de médecine auraient été bien plus difficiles.
Merci à Sébastien, mon conjoint et futur mari, qui, suite aux résultats de l'ECN, a quitté sa vie à Strasbourg pour commencer notre nouvelle vie commune à Montpellier. Tu as été un soutien infaillible durant tout mon internat et tu as constitué un vrai foyer où je pouvais me ressourcer.
J'aimerais également remercier de tout cœur mes grands-parents. Lire la fierté sur vos visages n'a pas de prix, votre amour m'a accompagné tout au long de mes longues études.
Merci à Sylvain (surnommé affectueusement Teuteu), à Corinne et à mes cousines Clémence et Solène, d'avoir été à mes côtés.
Merci à ma marraine, à mes tantes et oncles et de manière plus générale à ma famille, pour avoir cru en moi toutes ces années.

A mes amis,

Ma Tomate, merci d'avoir été à mes côtés pendant ces dix ans, ton amitié essentielle et ton soutien constant m'a permis d'aller jusqu'au bout de mes études.

Merci à ma Suzy, ta rencontre a été le rayon de soleil sur ma première année de médecine. Tu as toujours été présente, que ce soit dans les moments de joie ou de doutes.

Merci à mes amies proches, Hélène, et Océane, vos amitiés respectives et les moments que nous avons partagés ensemble ont toujours été de véritables bouffées d'oxygène.

Je tiens à te remercier Camille C, pour ta bonne humeur, tes chansons et nos rires durant ces deux semestres passés à tes côtés.

Camille L, tu as été ma première rencontre à Montpellier, merci pour ton amitié et notamment pour ce congrès à Strasbourg duquel je garde des souvenirs aux airs de vacances.

Vous êtes toutes les deux devenues de vraies amies que je suis fière d'avoir au quotidien.

Merci également à Angèle et Bertrand, pour ces soirées jeux et dégustations toujours agréables.

Merci de manière plus générale à tous mes amis, notamment du lycée, qui ont chacun contribué à leur manière à l'édification de ce projet.

A mes collègues,

Merci au Docteur Emmanuelle PETIT, qui m'a conforté dans ma vocation pour la PMA par ses conseils et encouragements, et m'a transmis ses connaissances précieuses pour mon futur exercice.

Merci au Professeur Michael GRYNBERG, pour la qualité de son enseignement et son aide essentielle dans mon parcours.

Merci aux équipes médicales et paramédicales des différents services où j'ai eu la chance de réaliser mes stages : Obstétrique et PMA à Montpellier, Endocrinologie et Obstétrique à Nîmes, Clinique St Pierre à Perpignan, et PMA à Paris (Antoine Béclère), et qui m'ont transmis leurs savoirs et leurs qualités humaines.

Un remerciement spécial pour l'équipe de biologie de la reproduction de Montpellier : le Professeur Samir HAMAMAH, Sophie, Anna, Alice, Fatima, Louise et Molka, ainsi que tous les techniciens, secrétaires et ASH qui m'ont accompagnée avec gentillesse et compassion dans la dernière ligne droite de la réalisation de cette thèse.

J'aimerais enfin remercier mes co-internes, de Montpellier, de Nîmes et de Paris, auprès desquels j'ai vécu, et traversé ces années parfois difficiles mais instructives à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 1

Partie 1 : INTRODUCTION 1

I. L'Hyperandrogénie : 2

a) Définition clinique 2

b) Physiopathologie 3

c) Diagnostic biologique 4

d) Etiologies 5

e) Prise en charge thérapeutique : recommandations actuelles 8

II. Acétate de Cyprotérone et Méningiomes 10

a) ANDROCUR® : Indication et mode d'action 10

b) ANDROCUR® : Schémas thérapeutiques possibles 12

c) ANDROCUR® : Epidémiologie 13

d) Méningiome 13

e) Concernant l'ANDROCUR® et le risque de méningiome 15

f) Nouvelles recommandations de l'ANSM 17

III. Hypothèse de l'étude 17

Partie 2 : ANDROLIFE 19

Abstract 20

I. Introduction 21

II. Matériel et méthode 24

a) Type d'étude et Population 24

b) Déroulement de l'étude 24

c) Analyse statistique 25

III. Résultats 26

IV. Discussion 38

CONCLUSION 42

BIBLIOGRAPHIE 43

ANNEXES 49

LISTE DES ABREVIATIONS

17OHP	17hydroxyprogestérone
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMH	Anti Mullerian Hormone
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DHT	Dihydroxytestostérone
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GNRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HDJ	Hôpital de Jour
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension Artérielle
IDM	Infarctus du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Luteineizing Hormone
MME	Maladies Métaboliques et Endocriniennes
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Recommandation pour la pratique clinique
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
SDHEA	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
SFE	Société Française d'Endocrinologie
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques

Partie 1 : INTRODUCTION

I. L'Hyperandrogénie :

a) Définition clinique

L'hyperandrogénie clinique se définit par l'association chez la femme d'un hirsutisme, et/ou d'une acné (au moins 2 territoires). Dans les formes sévères d'hyperandrogénie peuvent s'observer des alopécies des territoires androgéno-dependants, voir des hypertrophies clitoridiennes (virilisme).

Très fréquentes chez les adolescentes, c'est un motif fréquent de consultation en lien avec le retentissement sur leur environnement social. A cette période de vie où l'image corporelle se forge, la répercussion d'une hyperandrogénie peut avoir des conséquences psychologiques majeures chez une jeune fille.

L'hirsutisme s'évalue à l'aide du score clinique de Ferriman et Gallwey[1] (Figure 1) appréciant son intensité étiquetée de 0 à 4 et évaluée dans neuf territoires différents : lèvre supérieure, menton, thorax, partie haute du dos, région lombosacrée, ligne blanche, abdomen, bras, cuisses.

Le score maximum est de 36, le seuil de 8 est retenu pour définir l'hirsutisme. Un score de 8 à 12 s'observe dans des hirsutismes légers, un score de 13 à 18 dans des hirsutismes modérés, et un score > 19 dans les hirsutismes sévères.

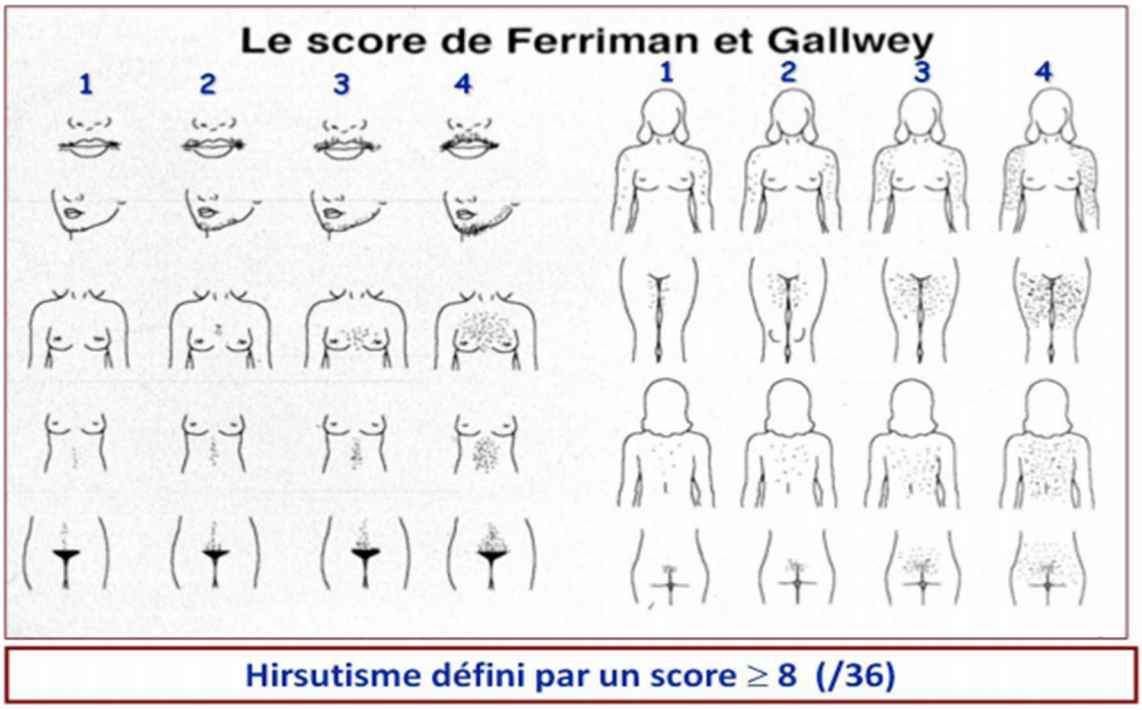

Figure 1 : Score de Ferriman et Gallwey

b) Physiopathologie

Les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie sont la conséquence d'une production excessive d'androgènes sécrétés par l'ovaire et/ou la surrénale, ou d'une production périphérique exagérée d'androgènes. Le foie et les tissus cibles (muscles, tissus adipeux et cutané) transforment les androgènes circulants peu actifs en métabolites puissants.

Les hormones à activité androgénique sont la testostérone et la dihydroxytestostérone (DHT). Elles se lient aux récepteurs nucléaires des androgènes, leurs effets biologiques se traduisant par la transcription de gènes spécifiques.

Les androgènes surrénaliens sont produits dans la zone réticulée du cortex surrénalien, sous l'effet de l'ACTH. Les androgènes ovariens eux, proviennent des cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet de la LH.

L'ovaire et les surrénales sécrètent peu de testostérone et pas de DHT, mais synthétisent et sécrètent un précurseur hormonal la delta 4 Androstènedione (Δ_4). La Δ_4 se transforme dans les tissus périphériques (surtout foie, tissu adipeux, muscle, peau) en androgène actif, la testostérone, sous l'effet de la 17-β hydroxystéroïde déshydrogénase. La production de Δ_4 provient pour 60 % de la surrénale et pour 40 % de l'ovaire.

La SDHEA est, elle, un précurseur de la testostérone d'origine surrénalienne pure.

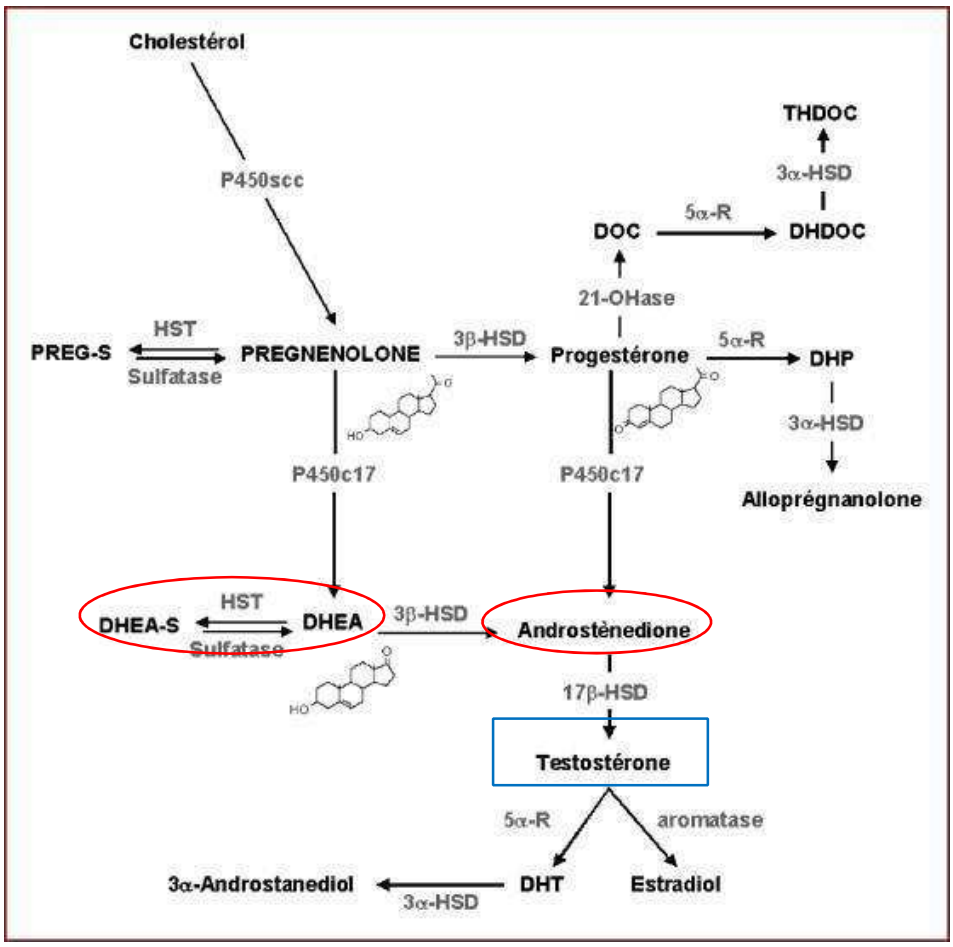

Figure 2 : Schéma de synthèse des hormones stéroïdiennes

La testostérone totale dosée dans les bilans sanguins, englobe la testostérone libre (hormone active) et la testostérone liée aux protéines. Elle se lie à l'albumine avec une faible affinité et avec la SHBG en quantité plus faible mais avec une forte affinité.

Les taux plasmatiques de SHBG dépendent de l'état nutritionnel et des taux d'insuline. Ainsi en cas d'obésité, le taux de SHBG est plus faible et la testostérone libre plus élevée.

En cas de prise de contraception oestroprogestative, l'éthinyl-estradiol ne se fixe pas à la SHBG contrairement aux œstrogènes naturels. Néanmoins, comme la plupart des œstrogènes, il induit la synthèse de la SHBG. Une dose de 20 à 30µg multiplie par deux la concentration de SHBG.[2]

Le taux de SHBG est donc augmenté et, en conséquence, la testostérone libre plus basse.

c) Diagnostic biologique

Devant la découverte d'une hyperandrogénie clinique, il convient donc de faire le dosage de la testostérone totale en première intention.

Pour l'orientation étiologique, on dosera la Delta4androstènedione, SDHEA, et la 17OHP.

La SHBG est à rajouter si la patiente présente une obésité (IMC > 30 kg/m2) associée afin d'améliorer l'interprétation de la valeur de testostérone totale. La testostérone libre n'est habituellement pas dosée du fait d'une technique de dosage délicate en pratique courante.

En cas de troubles du cycle, souvent associés à l'hyperandrogénie, il faudra également doser la prolactine, la FSH et LH afin d'évaluer l'axe gonadotrope ainsi que l'œstradiol, et pratiquer une échographie pelvienne avec réalisation d'un compte des follicules antraux à la recherche d'une cause ovarienne.

Ce bilan se réalise chez la femme idéalement le 3e jour du cycle menstruel (entre J2 et J5), période où la FSH, LH et E2 sont le moins fluctuants et où les seuils sont plus standardisés, rendant l'interprétation plus fiable.

d) Etiologies

1 Généralités

Concernant les principales étiologies des hyperandrogénies, celles-ci se répartissent de la manière suivante[3] :

- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) 71%
- Idiopathique 10 %
- Hyperplasie congénitale des surrénales formes classiques et non classiques 3 à 10 % (génétique)
- Tumeurs androgénosécrétantes (surrénales ou ovaires) 0,3 %
- Syndrome de Cushing

Le bilan hormonal nous orientera souvent vers l'une ou l'autre des étiologies : [3]

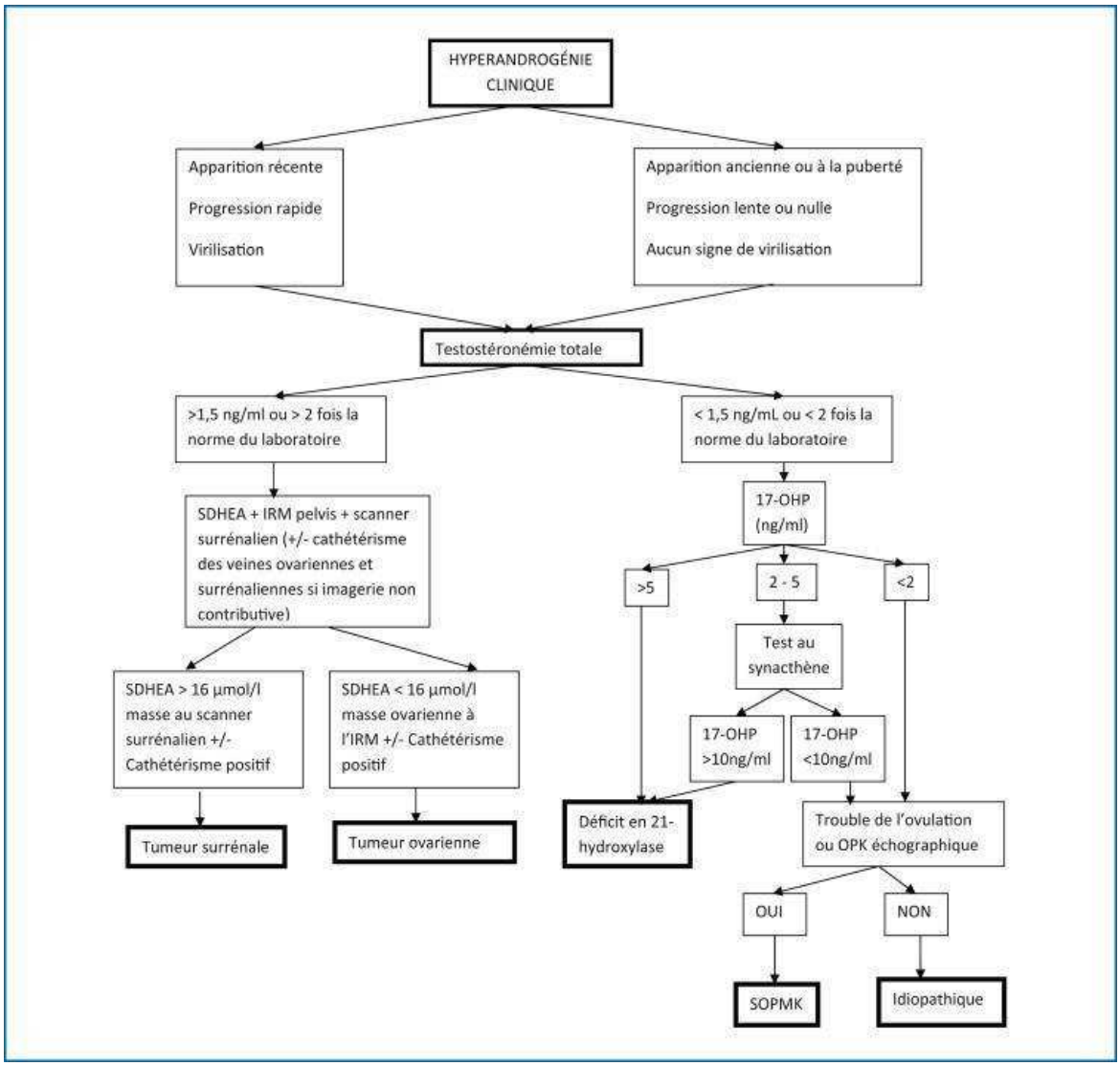

Figure 3 : Etiologies des hyperandrogénies d'après Peigné, Maëliss, Anne Villers-Capelle, Geoffroy Robin, et Didier Dewailly. 2013. « Hyperandrogénie féminine ». *La Presse Médicale* [3]

2 Cas particulier du Syndrome des ovaires polykystiques : Etiologie la plus fréquente des hyperandrogénies

Il s'agit d'une pathologie fréquente : 5 à 15% des femmes en période d'activité génitale présentent un SOPK. Ce syndrome représente la première pathologie endocrinienne de la femme, la première cause d'anovulation, de troubles des règles, d'infertilité, et la première cause d'hirsutisme.

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), comme proposé par la Société américaine d'endocrinologie dans ses recommandations en 2013[4], se base sur la présence d'au moins deux des trois critères de Rotterdam[5], à savoir l'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopécie

androgénique) ou biologique, l'oligo-anovulation et l'aspect morphologique des ovaires à l'échographie par voie vaginale (12 follicules par ovaires de répartition préférentiellement périphérique).
Au vu de l'amélioration de la résolution des appareils d'échographie, le seuil du nombre de follicules antraux a été augmenté à 19 en 2019.

Le diagnostic de SOPK doit rester un diagnostic d'exclusion. Ainsi, ces critères ne sont applicables qu'après avoir éliminé toutes les autres causes de dysovulation et d'hyperandrogénie.
Afin d'orienter le diagnostic, il est important de rajouter au bilan précédemment décrit le dosage de l'AMH qui est augmenté chez les patientes présentant un SOPK. Néanmoins ce dosage ne fait pas parti du bilan de première intention lors de l'exploration d'une hyperandrogénie. Aucun seuil d'AMH n'est actuellement validé au niveau international. Au niveau national, le dosage d'AMH ne présente pas d'AMM, donc n'est pas remboursé malgré sa prescription fréquente en pratique clinique.

D'un point de vue physiopathologique, ce syndrome s'accompagne d'une insulinorésistance qui s'intègre dans le schéma plus global du syndrome métabolique (figure 4).

Morphotype Androïde	**Tour de Taille > 80 cm**
Triglycérides	> 1.5 g/l
HDL cholestérol	< 0.5 g/l
Intolérance aux hydrates de carbone / diabète de type 2	• Glycémie à jeun > 1 g/l • HGPO 75 g : - Glycémie à 2h entre 1,4 et 1,9 g/l : IHC - Glycémie à 2h > 2 g/l : DT2
Pression Artérielle	> 13 / 8,5 cm Hg

Figure 4 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique : Morphotype androïde obligatoire et au moins 2 critères sur les 4 restants

Elle s'accompagne d'une hyperinsulinémie, elle-même responsable d'une baisse du taux de la SHBG hépatique. Cette baisse de la SHBG va aggraver l'hyperandrogénie, car le taux d'androgènes libres s'élève. Par ailleurs, la présence d'une obésité abdominale aggrave l'insulinorésistance[6] (figure 5).

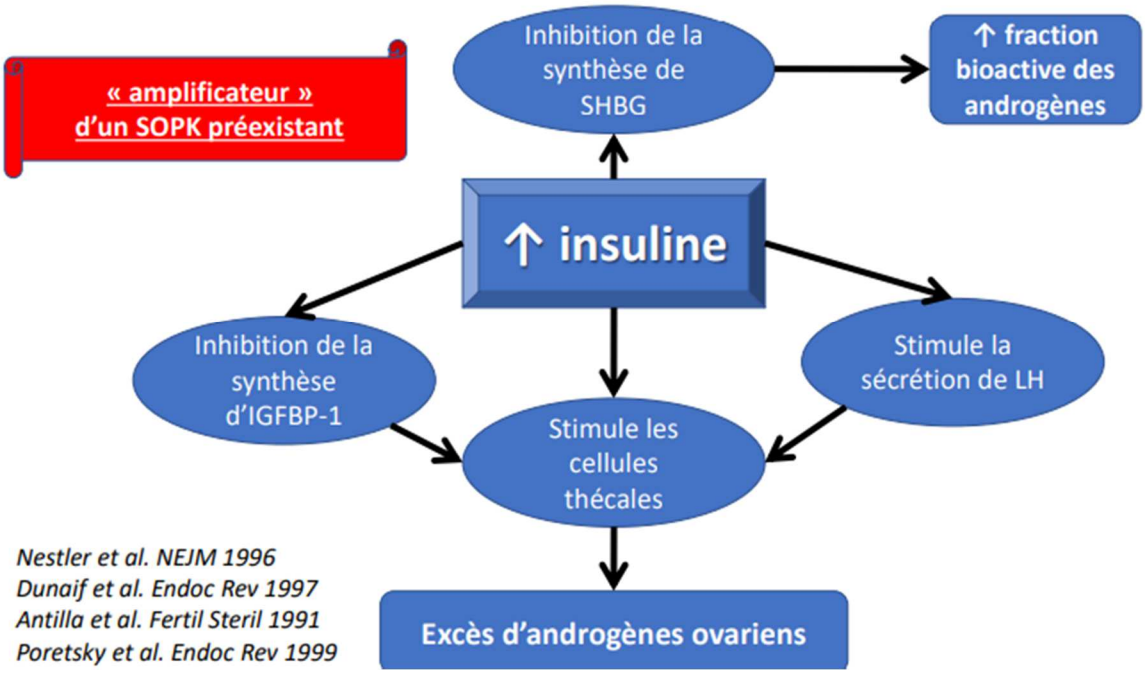

Figure 5 : Insuline et hyperandrogénie dans le cadre d'un SOPK

Les troubles métaboliques et les pathologies cardiovasculaires sont donc des complications assez fréquentes[7]. Ainsi, un certain nombre de mesures ont été présentées dans les dernières recommandations de 2018 pour la prise en charge des patientes présentant un SOPK[8] :

- Importance de la surveillance pondérale au cours du suivi sur le long terme ;
- Nécessité de dépister et de lutter contre les autres facteurs de risque vasculaires ;
- Dépister une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète de type 2 chez toute femme ayant un SOPK avéré, soit en réalisant une glycémie à jeun si l'IMC est inférieur à 25 kg/m2, soit en réalisant une HGPO à 75 g de glucose si l'IMC est supérieur à 25 kg/m2, si la patiente présente une HTA (même traitée) ou s'il existe des antécédents personnels de diabète gestationnel ou familiaux de type 2 ;
- En cas de surpoids ou d'obésité, une perte pondérale d'au moins 5 à 10 % du poids initial sur une durée de 6 mois permet d'améliorer un certain nombre de manifestations cliniques du SOPK (hyperandrogénie clinique, irrégularités menstruelles).

e) Prise en charge thérapeutique : recommandations actuelles

Les concepts physiologiques décrits précédemment sont à la base du traitement médical des hirsutismes qui vise à :

- Augmenter les taux de SHBG (œstroprogestatifs)

- Diminuer la production des androgènes surrénaliens (glucocorticoïdes) ou ovariens (dérivés de la progestérone ou analogues de la GnRH)
- Bloquer la liaison de la testostérone ou de la DHT à ses récepteurs (antiandrogènes stéroïdiens ou non)
- Inhiber la 5α réductase

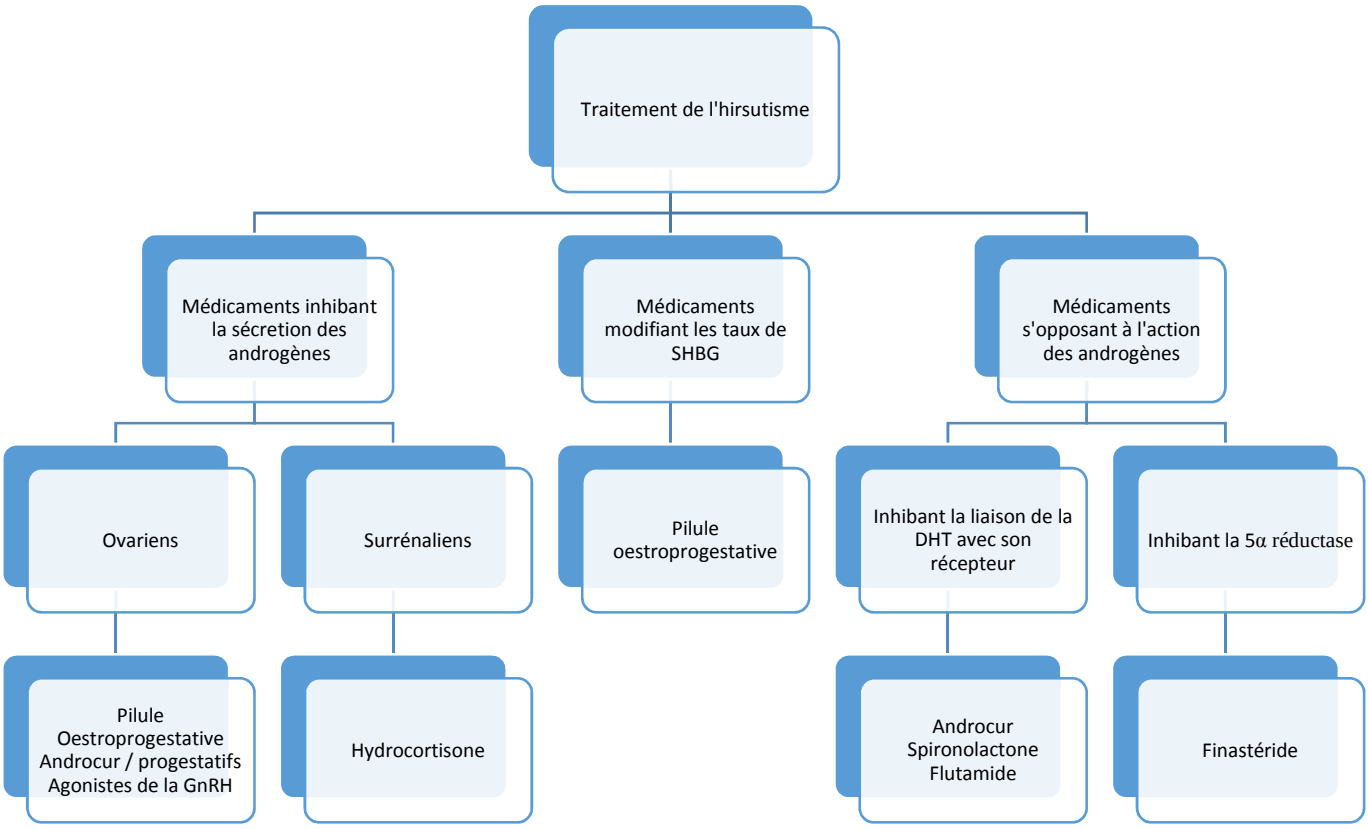

Figure 6 : Mécanismes d'action des différents traitements médicamenteux disponibles dans la prise en charge de l'hirsutisme

Initialement, le consensus de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) sur l'hyperandrogénie féminine de 2010 a fixé les recommandations de traitement de la manière suivante (grade C) :
La contraception oestroprogestative est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré et de l'acné de la femme non ménopausée.
L'ANDROCUR®, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée.
La spironolactone est proposée en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de l'ANDROCUR® dans l'hirsutisme modéré à sévère.
Le flutamide ou le finastéride, ne sont utilisés qu'en troisième intention dans les hirsutismes sévères en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la pilule oestroprogestative, de l'ANDROCUR® à 50mg/j ou de la spironolactone (hors AMM).

Cependant, il n'y a pas de place pour les analogues de la GnRH comme traitement anti-androgénique chez la femme non ménopausée, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes.
En dehors des traitements médicamenteux, on peut proposer uniquement les traitements permettant une épilation prolongée, c'est à dire électrolyse ou photoépilation.

Actualisation des recommandations de la SFE en mai 2020[9] :
Ces nouvelles recommandations redéfinissent la place de l'ANDROCUR® dans la prise en charge des hyperandrogénies : initialement en 2e intention pour le traitement des hirsutismes modérés après la contraception oestroprogestative, il n'est dorénavant réservé en première intention qu'aux hirsutismes sévères.
Pour l'hirsutisme modéré, le traitement de première intention repose sur l'utilisation de la pilule œstroprogestative. En l'absence d'efficacité jugée suffisante, la contraception œstroprogestative associée à la spironolactone est le traitement de deuxième intention (avec une prescription hors AMM).
La spironolactone seule (avec contraception efficace) est le traitement de troisième intention notamment s'il existe une contre-indication à la pilule oestroprogestative.

II. Acétate de Cyprotérone et Méningiomes

a) ANDROCUR® : Indication et mode d'action

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. Il fait partie des progestatifs dérivant de la 17OH-progestérone.
On retrouve l'acétate de cyprotérone dans plusieurs spécialités commerciales, mais a des dosages différents : ANDROCUR® (50 / 100 mg), Diane35® et génériques (2 mg) …
Chez la femme, les comprimés à 50 mg d'ANDROCUR® sont indiqués dans la prise en charge de l'hirsutisme.
Chez l'homme, ce traitement est utilisé en palliatif dans le cadre des cancers de la prostate afin d'obtenir une castration chimique.

Ce traitement agit au niveau du follicule pilo-sébacé en inhibant de façon compétitive la liaison de la DHT à son récepteur.
Son action anti gonadotrope, en exerçant un rétrocontrôle sur la LH, permet en cas d'hyperproduction d'androgènes par l'ovaire (syndrome des ovaires polykystiques par exemple) de renforcer l'effet anti androgène périphérique.

Cet effet anti gonadotrope entraine une chute de la production endogène d'estradiol et justifie chez la femme en âge de procréer, d'ajouter à ce traitement des œstrogènes de synthèse. Sans œstrogènes apportés, la carence oestrogénique entraînerait des conséquences à long terme notamment sur le système cardiovasculaire (athérosclérose précoce) et osseux (ostéoporose).

Progestatifs	activité progestative	activité anti-estrogène	activité antigonadotrope	activité androgène	activité anti-androgène
Progestérone naturelle et dérivés					
Progestérone micronisée	++	+	+	0	+
Dydrogestérone	+	0	0	0	0
Médrogestone	+++	+	+	0	0
Dérivés de la 17OH-progestérone					
AC. de chlormadinone	+++	+	+	0	0
AC. de médroxyprogestérone	+++	++	++	+	0
Acétate de cyprotérone	++	++	++	0	++++
Dérivés Pregnanes					
Démégestone	++++	+++	++	0	0
Promégestone	++++	++++	+++	0	0
Acétate de nomégestrol	++++	++++	+++	0	0
Dérivés norstéroïdes					
Noréthistérone	+	++++	+++	++	0
Norgestrel	+++	+++++	++++	++++	0
Norgestimate			+++	+	0
Gestodène	+++		++++++	++++	0
Désogestrel	+++		+++++	+++	0

Figure 7 : Classification et profil d'activité des différents progestatifs[10]

Les contre-indications initiales à ce traitement sont les suivantes[11] :

- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Dépression chronique sévère.
- Anémie à hématies falciformes.
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse.
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients.

L'antécédent de méningiome sera rajouté à la RCP plus tardivement (cf infra « Concernant l'ANDROCUR® et le risque de méningiome »)

b) ANDROCUR® : Schémas thérapeutiques possibles[12]

- Schéma 1 : 2 comprimés d'ANDROCUR® 50 mg par jour du 1 er au 10e jour du cycle, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1er au 21e jour du cycle. Arrêt pendant 7 jours puis reprise du schéma.

Il s'agit du schéma de référence. La posologie peut ensuite être progressivement diminuée, à 1 voire ½ comprimé par jour, afin d'obtenir une efficacité clinique à posologie minimale.

- Schéma 2 : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR® 50 mg associé à une dose plus faible d'estrogène. Du 1er au 21e jour : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR® 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe EE/acétate de cyprotérone (par ex Diane 35) par jour. Arrêt de traitement pendant 7 jours puis reprise. Ce schéma reste moins utilisé en pratique clinique.

En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, l'ANDROCUR® peut être prescrit en association avec un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée (favorisée en raison de la diminution du risque cardiovasculaire) du 1er au 20e jour du cycle lors du 1er cycle de traitement, suivi d'un arrêt de 8 jours entre chaque séquence de traitement de 20 jours et la suivante. Cependant, dans ce cas, il est nécessaire de prendre d'autres mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, car il n'a pas été démontré que le schéma est contraceptif avant le 3e cycle.

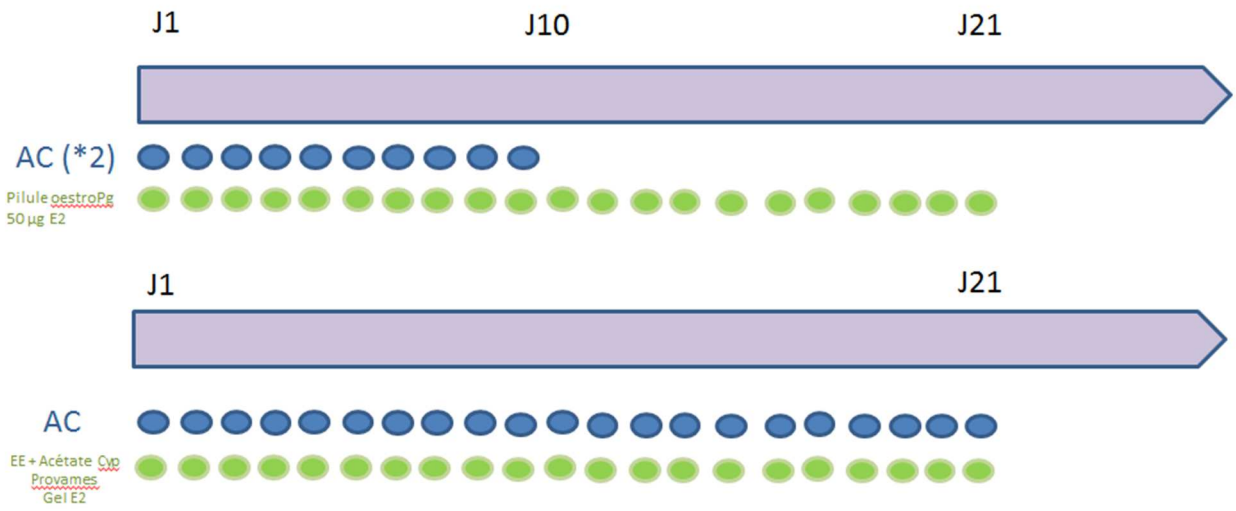

Figure 8 : Schémas thérapeutiques de l'ANDROCUR® (Schéma 1 en haut, Schéma 2 en dessous)

c) ANDROCUR® : Epidémiologie

En France, les données concernant la prescription d'ANDROCUR® ont été recensées à partir des bases SNIIRAM et PMSI)[13] :

- Nombre de femmes exposées en 2017: 57 000
- 82% des prescriptions d'ANDROCUR® 50 mg concernent les femmes
- Europe: la France représente 60 % des ventes et 80 % des cas de méningiomes
- Prescripteurs : Gynécologues (39%) ; généralistes (27%) Hospitaliers (15%) endocrinologues (10%) et chirurgiens 3% et dermatologues 3%

d) Méningiome

Définition

Le méningiome est une tumeur, le plus souvent bénigne, qui se développe à partir des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière, c'est-à-dire les méninges.

Les méningiomes sont classés en plusieurs grades[14]. Le traitement varie en fonction de ce grade défini au moment l'intervention chirurgicale par l'analyse d'un prélèvement :

- Grade I: Méningiomes bénins. Ils ont une croissance lente. Si le méningiome ne provoque pas de symptômes, une simple surveillance IRM est souvent recommandée. Ils peuvent parfois régresser spontanément lorsqu'un traitement hormonal (traitements progestatifs) qui favorisait leur croissance est arrêté.

En effet, des récepteurs à la progestérone sont présents sur les méningiomes[15,16,17,18].

- Grade II: Méningiomes atypiques. Ils sont plus agressifs avec un risque plus élevé de récidive après chirurgie. Certains méningiomes de grade II nécessitent une radiothérapie après la chirurgie.

- Grade III: Méningiomes malins. Ils sont les plus agressifs mais ils représentent moins de 1% des méningiomes. La chirurgie est quasiment toujours suivie d'une radiothérapie. Le risque de récidive est élevé.

Les méningiomes peuvent se révéler par :

- Des crises d'épilepsie partielles ou généralisées,
- Des signes focaux : déficit moteur d'un bras ou d'une jambe, altérations du champ visuel, altérations de l'humeur ou des fonctions intellectuelles.
- Des signes associés à une augmentation de la pression intra-crânienne lorsqu'ils atteignent un volume important : céphalées, nausées/vomissements, troubles visuels à type de vision floue ou diplopie.

Le scanner sans et avec injection de produit de contraste a une excellente sensibilité pour détecter un méningiome. L'aspect radiologique est typique : lésion homogène, très bien circonscrite, parfois polylobée, prenant le contraste de façon massive et homogène. Il existe une base d'implantation durale et, classiquement, un épaississement dural caractéristique en continuité avec le méningiome (« signe de la queue de comète »).

Concernant la prise en charge, elle se réalise selon les recommandations européennes (Figure 9).

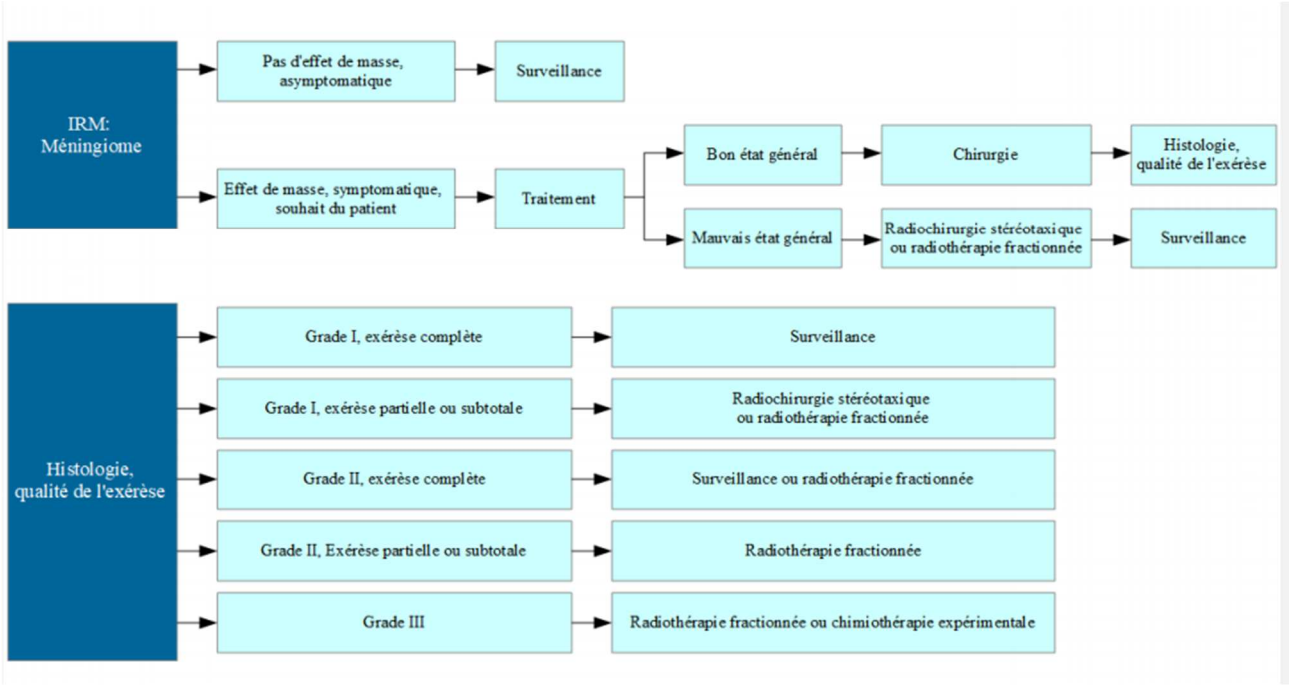

Figure 9 : Recommandations de 2016 pour la prise en charge thérapeutique des méningiomes

<u>Épidémiologie :</u>

Le méningiome est en 2e position après les gliomes pour les tumeurs bénignes.

L'incidence est de de 3-8 / 100 000 personne-année.

Concernant l'âge : 76% de patients de plus de 50 ans, l'âge médian est 61 ans, mais l'existence de quelques formes chez l'adulte jeune et chez l'enfant sont responsables d'un âge moyen de 52 ans.

Il existe une nette prédominance féminine liée au profil hormonal féminin avec la progestérone (68,6% des cas) qui tend à s'atténuer après la ménopause et l'arrêt de la sécrétion hormonale[19].

<u>Etiologies [20]:</u>

Il existe quelques cas de formes familiales comme certaines phacomatoses ou la neurofibromatose de type 2. Mais les facteurs de risques clairement identifiés sont :

- Radiothérapie externe
- Progestérone et traitements hormonaux [21, 22, 23, 24, 25,26] dont **ANDROCUR® (progestatif puissant)**

e) Concernant l'ANDROCUR® et le risque de méningiome :

Historique

La première alerte en France a lieu en 2008 : 1 cas de méningiome chez un patient transsexuel traité par forte dose ANDROCUR®[27].

Puis en 2011, une étude rétrospective à partir d'une base de données espagnoles (2001 - 2007) retrouvent 456 méningiomes sur 2 137 191 personnes, soit une majoration du risque de 11,4 sous fortes posologies.[28]

Entre 2010 et 2015, le lien entre ANDROCUR® et méningiome est renforcé[29], notamment en observant plusieurs cas de régression des symptômes après arrêt de l'ANDROCUR® [30, 31, 32,33]

La conséquence survient en 2011 par une modification de RCP de l'ANDROCUR®[11] en établissant une nouvelle contre-indication « existence ou antécédents de méningiomes ».

En présence d'un diagnostic de méningiome chez un patient traité par ANDROCUR® 50 mg, le traitement devra être également arrêté.

Actualité : la grande étude prospective de l'Assurance Maladie (2018) : Etude Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme [35]

Cette nouvelle étude analyse les données issues des bases de l'Assurance Maladie sur 250 000 femmes exposées à l'ANDROCUR® (début du traitement entre 2007 et 2014) dont 140 000 avaient consommés au moins trois boites (soit 3000 mg) au cours des 6 premiers mois de traitement.

La survenue d'un méningiome opéré a été suivie chez ces femmes pendant 7 années.

Les résultats définitifs sont parus en juin 2019 :

- Risque de survenue de méningiome multiplié par 7 comparé à des femmes faiblement exposées, et multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 000 mg, ce qui correspond par exemple à un traitement à la dose de 50 mg/j 20 jours par mois pendant 5 ans
- 500 cas de méningiomes de femmes exposées ont été pris en charge en neurochirurgie ou neurologie entre 2007 et 2015

Il est important de souligner que cette étude a montré que près de 30% des femmes avaient continué ou repris l'acétate de cyprotérone après chirurgie ou radiothérapie du méningiome (devenu formellement contre-indiqué depuis 2011).

Tableau 4 : taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajustés de méningiome selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] [a]
Faiblement exp. (< 3 g)	439 949	20	4,5	réf.	réf.
Exposée (>= 3 g)	289 544	69	23,8	5,2 [3,2 - 8,6]	6,6 [4,0 - 11,1]
selon la dose cumulée					
[3 g ; 6 g [	53 744	2	3,7	0,8 [0,2 - 3,5]	1,1 [0,3 - 4,9]
[6 g ; 12 g [	79 202	6	7,6	1,7 [0,7 - 4,1]	2,2 [0,9 - 5,6]
[12 g ; 36 g [	115 594	30	26,0	5,7 [3,2 -10,1]	6,4 [3,6 - 11,5]
[36 g ; 60 g [	29 390	16	54,4	12,0 [6,2 - 23,1]	11,3 [5,8 - 22,2]
60 g et plus	11 615	15	129,1	28,4 [14,5 - 55,5]	21,7 [10,8 - 43,5]

[a] Ajustement sur âge en variable dépendante du temps et œstrogènes à l'inclusion

Figure 10 : Etude Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : tableau 4 section résultats[35]

Cette étude comporte certaines limites :

- L'indication thérapeutique est mal définie,
- Le suivi est limité à 8 ans alors que la majorité des méningiomes surviennent après 10 à 30 ans d'exposition à l'ANDROCUR®
- Il existe surtout un biais de détection, puisque cette étude ne permet pas d'identifier des méningiomes non opérés.

Depuis septembre 2018, l'ANSM a réalisé plusieurs actions au vu des premiers résultats de cette étude épidémiologique parmi lesquelles :

 Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) s'est réuni en octobre 2018 afin de réunir des professionnels de santé impliqués sur le sujet. A l'issue du CSST du 01/10/2018, des recommandations d'imagerie cérébrale et de prise en charge ont été publiées par l'ANSM sur le suivi des patient(e)s traités par ANDROCUR®, ainsi qu'une lettre destinée aux professionnels de santé.

 Un groupe élargi aux associations de patient(e)s et professionnels de santé s'est réuni en novembre et en décembre 2018 à l'ANSM. Lors de ces concertations, de nouvelles mesures de renforcement de l'information sur le risque de méningiome sous ANDROCUR® ou ses génériques ont été mises en place, avec notamment la création d'un document d'information destiné aux patient(e)s, une attestation d'information nécessaire à la délivrance de la spécialité et l'envoi de courriers CNAM-ANSM aux prescripteurs d'ANDROCUR® ou de ses génériques et aux patient(e)s.

 L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance a été confiée au CRPV de Fernand Widal de Paris qui fait suite à celle de 2014.[36]

 Lettre 06/2019 aux patientes pour informer du risque de méningiome sous ANDROCUR® et lettre aux professionnels de santés concernant les nouvelles modalités de prescription.

f) Nouvelles recommandations de l'ANSM à la suite des premiers résultats de l'étude de l'Assurance Maladie (lettre octobre 2018) [36]

Une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour tous les patients
En cas de poursuite de traitement, I'IRM sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si I'IRM à 5 ans est normale;
Il est demandé aux médecins de contacter leurs patients actuellement traités par ANDROCUR® et génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée ;
Chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique ;
Remise en mains propres d'une attestation d'information datée et signée du médecin prescripteur et patient lors de la prescription initiale (annexe 1)

III. Hypothèse de l'étude

Les études actuelles concernant l'ANDROCUR® étudient plus particulièrement son lien avec les méningiomes comme nous l'avons vu précédemment.

Mais il y a peu d'informations concernant les caractéristiques des patientes sous ANDROCUR®, la méthode de prescription de l'ANDROCUR® et les répercussions du traitement. Les modalités de l'arrêt, en particulier, après contrôle de l'IRM confirmant l'absence de méningiome, et le taux de patientes ne désirant pas l'arrêt ou désirant une reprise après arrêt est également peu étudié.

Le contexte médiatique actuel véhicule une méfiance thérapeutique notamment envers l'ANDROCUR®[37, 38 ,39], dont les retombées n'ont jamais été étudiées dans les études auparavant.

La grande étude prospective de l'Assurance Maladie (2018) a mis en évidence le fait que près de 30% des femmes avaient continué ou repris l'acétate de cyprotérone après chirurgie ou radiothérapie du méningiome, ce qui était devenu formellement contre-indiqué depuis 2011. Cette information n'a pas été évaluée chez les patientes non opérées et/ou non porteuses d'un méningiome.

On peut donc supposer que les femmes opérées d'un méningiome dans cette étude ont préféré la qualité de vie que leur apportait l'ANDROCUR® à son arrêt pour cause de découverte de méningiome.

Cette observation doit être autant plus fréquente chez les patientes dont les médecins ont demandé l'arrêt malgré l'absence de méningiome visualisé à l'IRM.

Notre hypothèse est qu'à la suite de l'alerte de l'ANSM d'octobre 2018, de nombreuses patientes ont interrompu le traitement au détriment de leur qualité de vie.

Partie 2 : ANDROLIFE

Influence de l'alerte de l'ANSM de 2018 sur le taux d'arrêt d'ANDROCUR ® chez les patientes suivies dans les services d'Endocrinologie ou Médecine de la reproduction

PROJET DE PUBLICATION

Abstract

Introduction: Cyproterone Acetate (ANDROCUR®) is a progestogen with anti-androgenic activity used to treat severe hyperandrogenism in women. In 2008 a first meningioma risk alert with ANDROCUR® took place followed by other studies, until 2018 when a prospective health insurance survey quantified the risk of taking the drug and the onset of meningioma. Following the first results, the French National Drug Security Agency‘s **(**ANSM) issued an alert in October 2018 towards ANDROCUR®’s prescription whose fallout has never been studied before.

Study Design: A non-interventional, retrospective, bi-centric study (Nîmes and Montpellier’s University Hospitals in France) on 50 women who consulted between 2017 and 2019 in the endocrinology or reproductive medicine departments and who benefited ANDROCUR® ‘s treatment between 2009 and 2019. Ten minutes telephone interviews were carried out by following a questionnaire collecting dates of the beginning and end of treatment, initial indications and methods of ANDROCUR®’s prescriptions, clinics characteristics of treated patients, reasons for treatment interruption and consequences, and finally desire to resume after stopping. The discontinuation rates observed per year were compared by a chi-square test or Fisher's exact test.

Results: Two analysis were performed: considering each year (2009-2019) from January the 1st to 31th December and from October the 1st of the previous year to 30th September, in order to take into account the publication of the ANSM letter in October 2018. A significantly higher discontinuation rate was found in 2019 compared to 2018; respectively 0.78 for the first analysis ($p = 0.0014$) and 0.71 for the second ($p = 0.0020$). 64% of patients were satisfied with ANDROCUR® but only 28% wished to take it again. 39% of the patients stopped it because of side effects and 25% because of their concern for side effects. 60% of them described the return of the initial symptoms, most often within 1 to 3 months. 50% of women discontinued treatment by themselves, 27% after consulting the prescriber. Following the decision to stop, less than half of women were offered replacement therapy.

Conclusions: The French National Drug Security Agency’s alert in 2018 made a significantly change in ANDROCUR® ‘s prescriptions. Considering, it should alert prescribers in their decisions regarding patient’s life quality versus risks. Other progestins currently follow the same alert such as Lutenyl® and Lutéran® and thus a reduction of prescriptions is expected. Larger studies will then be useful to study the impact on patients and may help develop other therapeutic paths.

Keywords: Hyperandrogenia, PCOS, Cyproterone Acetate, Progestins, Prescriptions, Meningioma

I. Introduction

L'hyperandrogénie est l'association d'un hirsutisme (score de Ferriman et Gallwey >8) [1], d'une alopécie androgénique, et/ou d'une acné (au moins 2 territoires). D'un point de vue biologique, l'hyperandrogénie se manifeste par une testostéronémie élevée. Les principales étiologies des hyperandrogénies sont par ordre de fréquence : syndrome des ovaires polykystiques, formes idiopathiques, hyperplasie congénitale des surrénales formes classiques et non classiques, tumeurs (surrénales ou ovaires) et le syndrome de Cushing.[3]

L'ANDROCUR® (acétate de cyprotérone) est un médicament progestatif ayant une activité anti androgénique puissante, utilisé chez la femme dans le cadre du traitement de l'hyperandrogénie sévère.

Le méningiome est une tumeur, le plus souvent bénigne, qui se développe à partir des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (les méninges) [24].

Ce sont des tumeurs hormono-dépendantes avec une nette prédominance féminine liée au profil hormonal féminin avec la progestérone (68,6% des cas), qui tend à s'atténuer après la ménopause et l'arrêt de la sécrétion hormonale[19].

La première alerte de risque de méningiome sous ANDROCUR® en France a lieu en 2008 : 1 cas de méningiome chez un patient transsexuel traité par forte dose ANDROCUR®[27]

Puis en 2011 une étude rétrospective à partir d'une base de données espagnoles entre 2001 et 2007 (456 méningiomes sur 2 137 191 personnes) montre une majoration du risque de 11,4 sous fortes posologies.[28]

Entre 2010 et 2015, le lien entre ANDROCUR® et méningiome est renforcé[29], notamment en observant plusieurs cas de régression des symptômes après arrêt.[30,31,32,33]

La conséquence juridique survient en 2011 par une modification du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) de l'ANDROCUR®[34] **:** l'existence ou antécédents de méningiomes devient une contre-indication au traitement, et en présence d'un diagnostic de méningiome chez un patient traité par ANDROCUR 50 mg, le traitement devra être arrêté.

En 2018, une étude prospective[35] de l'assurance maladie quantifie le risque entre la prise du médicament et l'apparition de méningiome, au regard de la dose cumulée et de la durée d'exposition. Suite aux premiers résultats de cette étude, l'ANSM émet une alerte à destination des prescripteurs en octobre 2018, en introduisant la nécessité de réaliser une IRM cérébrale à l'introduction ou en cas de poursuite du traitement.

En juin 2019, une lettre d'information a été envoyée par l'ANSM/CPAM aux patientes ayant bénéficié d'un traitement par ANDROCUR les 2 ans précédents.

En juin 2019, les résultats définitifs de l'étude sont publiés et montrent que le risque de survenue de méningiome est multiplié par 7 comparé à des femmes faiblement exposées ou non exposées.
Il serait multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 000 mg, soit par exemple à un traitement à la dose de 50 mg/j 20 jours par mois pendant 5 ans
Il est important de noter que ces résultats montrent également que près de 30% des femmes avaient continué ou repris l'acétate de cyprotérone après chirurgie ou radiothérapie du méningiome, ce qui était devenu formellement contre-indiqué depuis 2011.

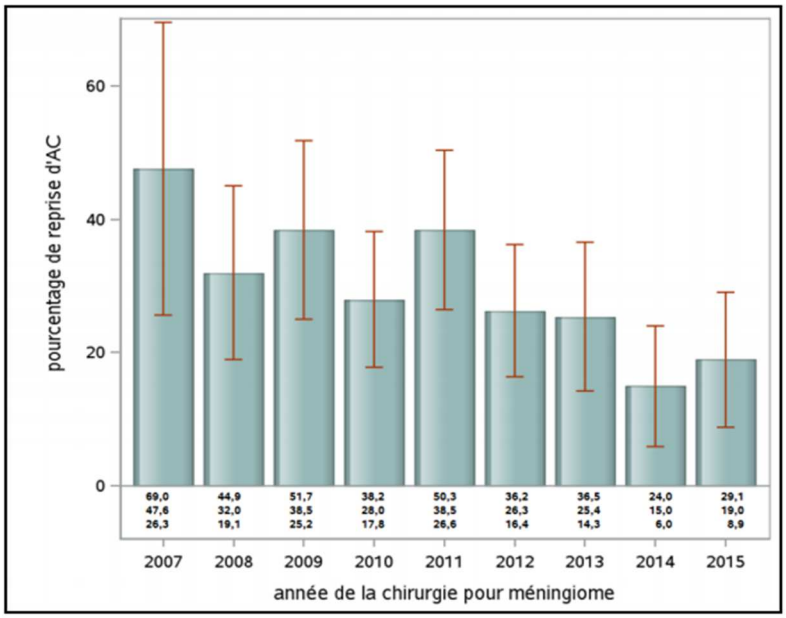

Figure 2 : Histogramme des pourcentages de reprise de l'acétate de cyprotérone

Figure 1 : Etude Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : pourcentage de reprise[35]

Les études actuelles concernant l'ANDROCUR® étudient plus particulièrement son lien avec les méningiomes comme nous l'avons vu précédemment : on retrouve peu d'informations concernant les caractéristiques des patientes sous ANDROCUR®, la méthode de prescription de l'ANDROCUR® et les répercussions du traitement. L'étude du contexte de l'arrêt, en particulier, après contrôle de l'IRM confirmant l'absence de méningiome et le pourcentage de patientes ne désirant pas l'arrêt ou désirant une reprise après arrêt est également peu étudié.
Le contexte médiatique actuel véhicule une méfiance thérapeutique notamment envers l'ANDROCUR®[37,38,39], dont les retombées n'ont jamais été étudiées dans les études auparavant.

Notre hypothèse principale est qu'à la suite de l'alerte de l'ANSM parue en octobre 2018, le taux d'arrêt d'ANDROCUR® augmente significativement en 2019.

L'objectif principal de ce travail rétrospectif est de calculer le taux d'arrêt par an d'ANDROCUR® par les patientes suivies en service d'Endocrinologie ou Médecine de la reproduction du CHU de Nîmes et Montpellier entre 2017 et 2019 et ayant été traitées par ANDROCUR® entre 2009 et 2019.
Les objectifs secondaires sont d'évaluer les indications initiales et modalités de prescription d'ANDROCUR® **(**durée, durée cumulée, posologie), de décrire les caractéristiques cliniques initiales des patientes traitées par ANDROCUR®, de décrire les raisons de l'arrêt du traitement et les répercussions éventuelles pour les patientes et enfin d'évaluer le nombre de patientes désirant reprendre l'ANDROCUR® à la suite de l'arrêt.

II. Matériel et méthode

a) Type d'étude et Population

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, RIPH de catégorie 3, bi centrique (CHU de Nîmes et CHU de Montpellier).

La population étudiée concerne les femmes ayant consulté entre 2017 et 2019 dans les services de Maladies métaboliques et endocriniennes ou Médecine de la reproduction des CHU de Nîmes ou Montpellier, et ayant bénéficié d'un traitement par ANDROCUR® entre 2009 et 2019.
Les patientes mineures n'ont pas été incluses, tout comme celle refusant de répondre au questionnaire ou celles dont le contact téléphonique n'a pu être établi.

b) Déroulement de l'étude

Selon le site, le recrutement s'est opéré de la manière suivante :
Au CHU de Nîmes :
Une liste de patientes était extraite à partir :
- des codages de diagnostic (codes propres) avec les mots clés « Hyperandrogénie » et « Syndrome des ovaires polykystiques » sur les bases de données de l'unité de MME de 2017 /2018 / 2019
- des PMSI avec les mots clés « Hyperandrogénie » et « Syndrome des ovaires polykystiques » 2017 / 2018 / 2019

Puis une recherche de l'exposition à l'ANDROCUR® dans le dossier médical ou par contact du médecin référent et enfin, une recherche des coordonnées téléphoniques sur le logiciel « Ultragenda » ou « Clinicom ». Au décours était programmé un rendez-vous de suivi avec le médecin en charge de la patiente.
Concernant le service de médecine de la reproduction les patientes étaient recrutées directement en consultation de suivi.

Au CHU de Montpellier :
Recrutement des patientes exposées à l'ANDROCUR® en consultation de suivi directement avec le Dr Cécile Brunet en 2019 et recherche des coordonnées des patientes sur le logiciel « DxCare », les données sur les PMSI ou Codes propres n'existant pas au sein du CHU.

La lettre d'information et de non opposition était ensuite remise aux patientes lors de la consultation de suivi avec le médecin référent (Annexe 2).

Les entretiens téléphoniques de 10 minutes étaient réalisés par l'interne en charge du travail de thèse, en suivant le questionnaire du cahier de recueil de données (Annexe 3).
En cas de non réponse au premier appel : un message était laissé sur répondeur puis une 2e puis 3e tentative ultérieure à environ 1 semaine d'intervalle était réalisée.
Pour les patientes n'ayant jamais arrêté le traitement, le questionnaire était réalisé partiellement en excluant le paragraphe concernant l'arrêt.

Le logiciel REDCap a permis de recueillir les données tout au long de l'étude.
Les données ainsi recueillies étaient analysées de manière anonyme afin de répondre aux objectifs de l'étude.
Le critère de jugement principal était le taux d'arrêt d'ANDROCUR® en pourcentage d'arrêt par années (nombre de patientes ayant arrêté l'ANDROCUR® dans l'année par rapport au nombre total de patientes sous ANDROCUR® au 1er janvier de l'année considérée ou au 1er octobre de l'année précédente, sur 10 ans entre 2009 et 2019).
Afin de pouvoir étudier les critères secondaires, nous avons choisi l'utilisation d'un questionnaire, précédemment soumis et validé par le Comité de Protection des Personnes (Annexe 3).

c) Analyse statistique

Une première analyse des données permet la description de la population totale.
Les pourcentages d'arrêts observés avant et après la lettre de l'ANSM de 2018 sont fournis avec leurs intervalles de confiance à 95 % et comparés 2 à 2 par un test du chi 2 ou test exact de Fisher. Chaque année est donc comparée à l'année la précédent.
Pour l'Analyse des objectifs secondaires : Les indications initiales, les modalités de prescription de l'ANDROCUR®, et les caractéristiques cliniques des patientes exposées à l'ANDROCUR® ainsi que le contexte de l'arrêt et le désir de reprise sont décrits par fréquence et pourcentage de chaque modalité sur l'ensemble de la population.
Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) en février 2020 sous le numéro CPP2019-12-093a / 2019-A02523-54 / 19.10.17.62819.

III. Résultats

Au centre de Nîmes,119 patientes ont été sélectionnées via les PMSI, codes propres ou passage en HDJ sur les critères « SOPK » et « Hyperandrogénie » entre 2017 et 2019. Parmi ces patientes, une a été exclue car mineure, 66 n'ont jamais pris d'ANDROCUR® et 12 ont été exclues pour non-connaissance de leur statut vis-à-vis de la prise du traitement.

Pour Montpellier, les 17 patientes sous ANDROCUR® ont été directement recrutées en consultation avec le médecin référent.

Au total, 57 patientes exposées à l'ANDROCUR® et vues en consultation ont été contactées par téléphone dans les deux centres : 3 n'ont pas répondu aux appels et 4 ont été exposées au traitement avant 2009. Ainsi en prenant en compte les deux centres, 50 patientes remplissaient nos critères d'inclusions et ont bénéficié de l'appel téléphonique avec réalisation du questionnaire.

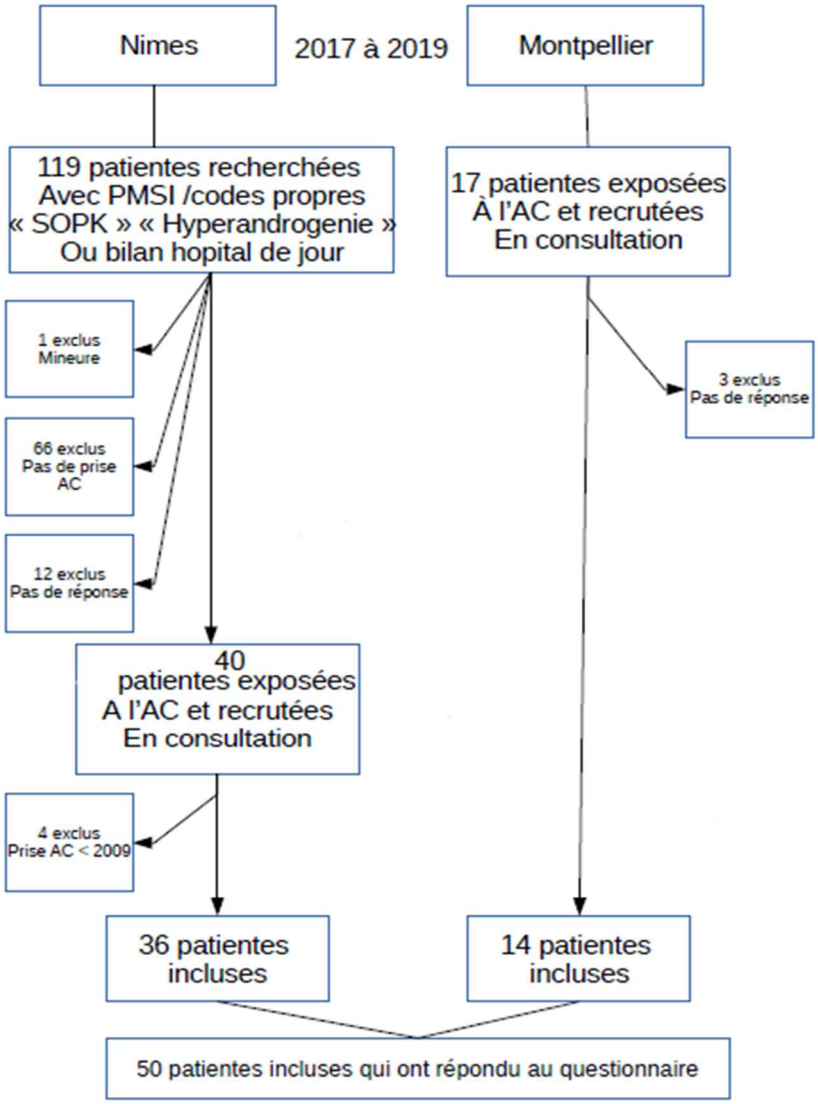

Figure 2 : Flow Chart

Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau 1. Plus de la moitié des patientes sont nullipares et ont des cycles de plus de 35 jours. La moitié présente des cycles irréguliers. L'IMC moyen de la population est de 28.55 kg/m² (Ec-type 6.54, Range (17.99 ; 46.88)). 40% des patientes ne prennent aucune contraception, sinon le moyen de contraception le plus utilisé est la contraception oestroprogestative (42%). Trois patientes, soit 7.1% ont présenté un méningiome.

CARACTERISTIQUES	RESULTATS	EFFECTIFS N=50 (%)
Episode Thrombo-embolique veineux	Oui	3 (6%)
	Non	47 (94%)
Accidents vasculaires (AVC / IDM)	Oui	3 (6%)
	Non	47 (94%)
Cancer du sein ou de l'utérus	Oui	0 (0%)
	Non	50 (100%)
Tabac	Oui	18 (36%)
	Non	32 (64%)
Alcool	Oui	0 (0%)
	Non	50 (100%)
Tumeurs cérébrales (cancers, méningiomes…)	Oui	4 (8%)
	Non	46 (92%)
Irradiation cérébrale	Oui	0 (0%)
	Non	50 (100%)
Traumatisme cranien	Oui	3 (6%)
	Non	47 (94%)
Antécédents familiaux de tumeurs cérébrales type méningiome	Oui	6 (12%)
	Non	44 (88%)
Antécédents familiaux d'Episode Thrombo-embolique veineux	Oui	12 (24%)
	Non	38 (76%)
Si oui, Degré d'apparenté	1er Degré	8 (66.7%)
	2e Degré	3 (25%)
	3e Degré	1 (8.3%)
Antécédents familiaux d'accidents vasculaires	Oui	22 (44%)
	Non	28 (56%)
Si oui, Degré d'apparenté	1er Degré	9 (40.9%)
	2e Degré	12 (54.5%)
	3e Degré	1 (4.5%)
Antécédents familiaux cancers du sein ou utérus	Oui	22 (44%)
	Non	28 (56%)
Si oui, Degré d'apparenté	1er Degré	5 (22.7%)
	2e Degré	12 (54.5%)
	3e Degré	5 (22.7%)
<u>Autres antécédents :</u>		
Méningiome		3 (7.1%)
HTA		1 (2.4%)
Hypercholestérolémie		1 (2.4%)
AVC / AIT		2 (4.8%)
Thrombophlébité cérébrale		1 (2.4%)
Diabète		2 (4.8%)
Sleeve		3 (7.1%)
Hypothyroidie		3 (7.1%)
Asthme		3 (7.1%)
Verneuil		1 (2.4%)
Trouble comportement / BurnOut		2 (4.8%)
Hyperplasie congénitale des surrénales		1 (2.4%)
Hyperprolactinémie		1 (2.4%)
Cancer thyroide		1 (2.4%)
Cushing		1 (2.4%)
Mutation gène lamine		1 (2.4%)
Maladies rhumatismales (PR et autres)		3 (7.1%)

Tableau 1: Caractéristiques initiales des patientes (antécédents généraux)

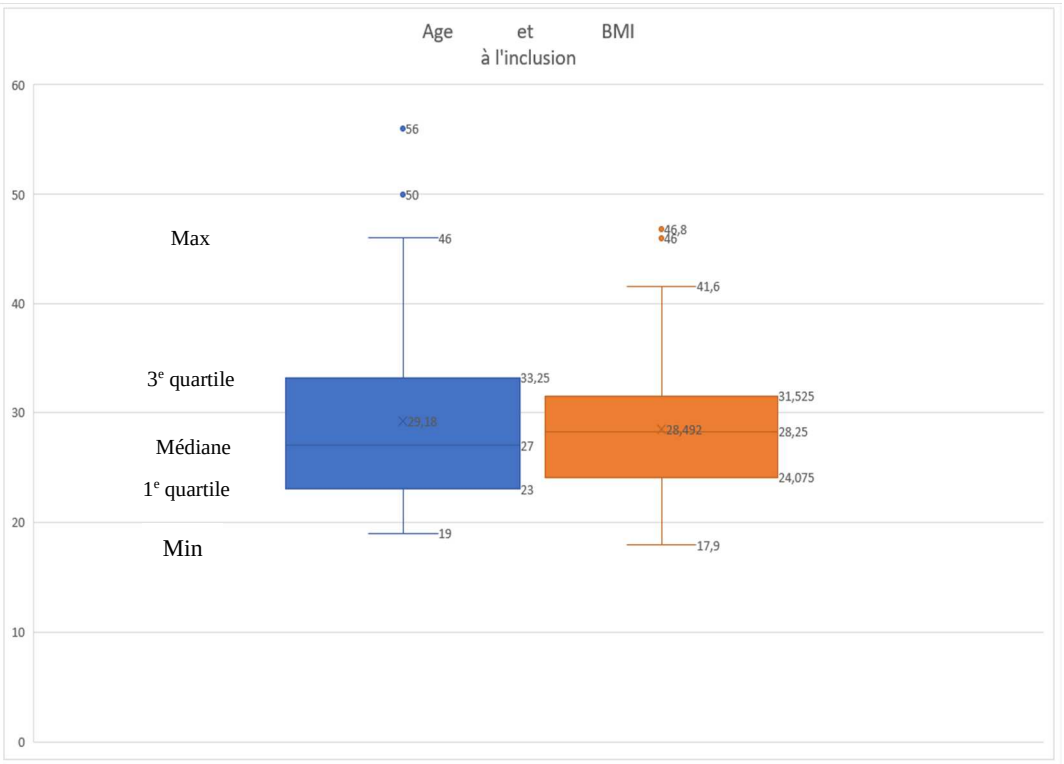

Figure 3 : Age et BMI à l'inclusion

VARIABLE	RESULTATS	EFFECTIFS N=50 (%)
Ménopause	Oui	2 (4%)
	Non	48 (96%)
Age ménopause	49	1 (50%)
	54	1 (50%)
Durée des cycles	< 26 jours	6 (12.5%)
	26 - 30 jours	13 (27.1%)
	31 - 35 jours	3 (6.3%)
	> 35 jours	26 (54.2%)
Régularité	Oui	24 (50%)
	Non	24 (50%)
Nombre de grossesses	0	35 (70%)
	1	6 (12%)
	2	2 (4%)
	3	2 (4%)
	4	4 (8%)
	9	1 (2%)
Nombre d'accouchements	0	36 (72%)
	1	6 (12%)
	2	5 (10%)
	3	2 (4%)
	6	1 (2%)
Contraception actuelle	Pilule oestroprogestative / anneau / patch	21 (42%)
	Stérilet au cuivre	2 (4%)
	Implant	1 (2%)
	Pilule microprogestative	2 (4%)
	Progestatifs	4 (8%)
	Aucune	20 (40%)
Ménarches	Moyenne 12.4 ans	
	Ec-type 2.1	
	Médiane 12	
	IQR (q1;q3) 11 ; 14	
	Range (min;max) 9 ; 18	

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patientes (antécédents gynécologiques)

Concernant les résultats du critère de jugement principal, une première analyse a considéré les années calendaires de 2009 à 2019. Une patiente était comptée dans l'effectif si celle-ci était sous traitement au 1er janvier de l'année considérée. La période prise en compte pour l'arrêt s'étalait du 1er janvier au 31 décembre (tableau 3). Le taux d'arrêt est calculé pour chaque année, puis comparé au taux d'arrêt de l'année précédente. Comme le montre la figure 4, le taux d'arrêt est stable entre 2009 et 2018.
En 2019, le taux d'arrêt est de 0.789 (IC95%=[0.544 ; 0.939]), significativement plus important comparé à celui de 2018 qui est de 0.286 (p = 0.0014, test du Chi-2).

	Effectif total exposé (Sous AC au 1er janvier)	Nombre d'arrêt	Nombre d'exposé sans arrêt	Taux (%)	Intervalle de confiance à 95%	P value
2009	5	0	5	0	0.000 ; 0.521	
2010	7	0	7	0	0.000 ; 0.410	1
2011	11	0	11	0	0.000 ; 0.283	1
2012	13	2	11	0,15385	0.019; 0.454	0,4819
2013	14	2	12	0,14286	0.017 ; 0.428	1
2014	14	0	14	0	0.000 ; 0.232	0,4815
2015	19	0	19	0	0.000 ; 0.176	1
2016	21	4	17	0,19048	0.054 ; 0.419	0,1079
2017	23	8	15	0,34783	0.164 ; 0.572	0.2418
2018	21	6	15	0,28571	0.113 ; 0.523	0.6586
2019	19	15	4	0,78947	0.544 ; 0.939	0.0014

Tableau 3 : Résultat des comparaisons entre 2 années successives des taux annuelles de 2009 à 2019 (1er janvier au 31 décembre)

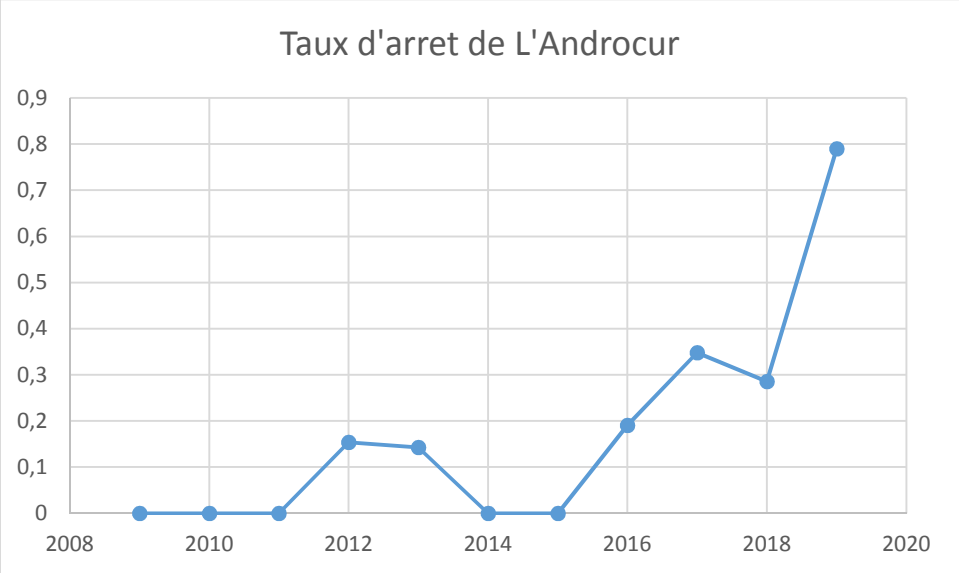

Figure 4 : Taux d'arrêt de l'ANDROCUR® en fonction des années (2009-2019)
Données du 1er janvier au 31 décembre (tableau 3)

Une seconde analyse a considéré les années du 1er octobre de l'année précédente au 30 septembre, afin de prendre en compte la date précise de parution de la lettre de l'ANSM en octobre 2018. L'année 2019 correspond donc à la période du 1er octobre 2018 au 30 septembre 2019. Une patiente était comptée dans l'effectif si celle-ci était sous traitement au 1er octobre de l'année précédente. La période prise en compte pour l'arrêt s'étalait du 1er octobre au 30 septembre (tableau 4). Le taux d'arrêt en 2019 (0.714, IC95%=[0.478 ; 0.887]) est également significativement plus élevé que celui en 2018 qui est de 0.238 (p = 0.0020, test du Chi-2).

	Effectif total exposé (Sous AC au 1er octobre l'année précédente)	Nombre d'arrêt	Nombre d'exposé sans arrêt	Taux (%)	Intervalle de confiance à 95%	p value
2009	5	0	5	0	0.000 ; 0.410	-
2010	7	0	7	0	0.000 ; 0.410	1
2011	10	0	10	0	0.000 ; 0.308	1
2012	13	2	11	0,15385	0.019 ; 0.454	0,4862
2013	12	1	11	0,08333	0.002 ; 0.385	1
2014	15	1	14	0,06667	0.002 ; 0.319	1
2015	18	0	18	0	0.000 ; 0.185	0,4545
2016	21	3	18	0,14286	0.030 ; 0.363	0,2348
2017	21	6	15	0,28571	0.113 ; 0.522	0,4537
2018	21	5	16	0,2381	0.082 ; 0.472	0.7256
2019	21	15	6	0,71429	0.478 ; 0.887	0.0020

Tableau 4 : Résultat des comparaisons entre 2 années successives des taux annuelles de 2009 à 2019 (1er octobre de l'année précédente au 30 septembre)

Concernant la prescription de l'ANDROCUR® **:** seules 3 patientes (6%) étaient en cours de traitement au moment du questionnaire. La moitié des patientes ont consommé l'ANDROCUR® en continu, et l'autre moitié avec une semaine d'arrêt. 76% des patientes prenaient 1 comprimé par jour. Les œstrogènes étaient associés au traitement dans 68 % des cas, le plus souvent par voie orale.

La pilosité excessive était le maître symptôme pour la prise de traitement, présent chez 92 % des patientes. Ensuite venait l'acné (48%), les troubles du cycle (62%), la perte de cheveux (12%) et pour quelques patientes des variations de poids.

L'ANDROCUR® était prescrit dans 74% des cas pour SOPK, 16% pour hirsutisme et 2% pour endométriose.

Pour 72% des patientes, le prescripteur était un endocrinologue, 22% un gynécologue et 4% un dermatologue. Les médecins traitants n'ont pas prescrit d'ANDROCUR®.

8 patientes (16%) ont été exposées plus de 10 ans au traitement, 12 (24%) ont pris l'ANDROCUR® au moins 5 ans sans arrêt.

29 patientes, soit 58%, ont réalisé une IRM cérébrale dont 21 (75%) dans le cadre du dépistage du méningiome lié à l'ANDROCUR® (tableau 5).

VARIABLE	RESULTAT	EFFECTIF N=50 (%)
Traitement actuel	Oui	3 (6%)
	Non	47 (94%)
Modalités de prise	En continu	24 (48%)
	Une semaine d'arrêt	26 (52%)
Posologie (/jour)	1/2 comprimé	10 (20%)
	1 comprimé	38 (76%)
	> 1 comprimé	2 (4%)
Prise Oestrogènes	Oui	34 (68%)
	Non	12 (24%)
	Non connu	4 (8%)
Voie d'administration	Orale	32 (94.1%)
	Cutanée	2 (5.9%)
Plus grande période sous traitement	< 2 ans	25 (50%)
(sans interruption)	2 - 5 ans	13 (26%)
	> 5 ans	12 (24%)
Période totale sous traitement	< 2 ans	24 (48%)
	2 - 5 ans	14 (28%)
	6 - 10 ans	4 (8%)
	> 10 ans	8 (16%)
Symptômes gynécologiques motivant la mise sous traitement	Acné	24 (48%)
	Pilosité	46 (92%)
	Trouble des cycles	31 (62%)
	Perte de cheveux	6 (12%)
	Autre	7 (14%)
Autre	Prise de poids	3 (42.9%)
	Perte de poids	1 (14.3%)
	Adénome prolactine	1 (14.3%)

VARIABLE	RESULTAT	EFFECTIF N=50 (%)
	Endométriose	1 (14.3%)
Prescripteurs	Endocrinologue	36 (72%)
	Gynécologue	11 (22%)
	Gynécologue et Endocrinologue	1 (2%)
	Médecin généraliste	0 (0%)
	Dermatologue	2 (4%)
Indication	SOPK	37 (74%)
	Endométriose	1 (2%)
	Hirsutisme	8 (16%)
	Autre	4 (8%)
IRM cérébrale	Oui	29 (58%)
	Non	21 (42%)
Dans le cadre dépistage	Oui	21 (75%)
	Non	7 (25%)

Tableau 5 : Modalité de prise d'ANDROCUR®

Les causes de l'arrêt étaient dans 39% des cas pour survenue d'effets secondaires : essentiellement neuropsychiatriques (35% vertiges céphalées dépression), le reste des effets secondaires n'étaient observés qu'individuellement (5%).

La seconde cause d'arrêt était la peur de survenue d'effets secondaires (25%), puis pour désir de grossesse (12,5%) et sur conseil d'un médecin (12.5%).

La patiente était l'initiatrice de l'arrêt dans 50% des cas et le prescripteur initial dans 27% des cas.

20 patientes (41%) se sont vues proposer un traitement de remplacement : 60 % la pilule oestroprogestative, 20% la spironolactone, 20 % des micro ou macroprogestatifs.

60 % des patientes ont observé la réapparition de symptômes à l'arrêt, le plus souvent dans les 1 à 3 mois (41%).

L'aggravation des zones d'hyperpilosité est survenue dans 54% des cas, essentiellement pour le visage (88% des patientes), face postérieure des cuisses (60%), et le ventre (52%).

21 patientes soit 45% ont augmenté la fréquence des rasages et épilations, 46 % ont décrit une réapparition de leur acné.

Un retour à l'état de pilosité initiale a été décrit pour 54% des patientes (tableau 6).

VARIABLE	RESULTATS	EFFECTIFS N=50 (%)
Cause de l'arrêt	Peur des effets secondaires	12 (25%)
	Survenue d'effets secondaires	19 (39.6%)
	Sur conseil d'un médecin	6 (12.5%)
	Sur conseil d'un proche	1 (2.1%)
	Désir de grossesse	6 (12.5%)
	Autre	4 (8.3%)
Précisions	Fenêtre thérapeutique	2 (50%)
	Pas de résultats	1 (25%)
	Plus d'ordonnance	1 (25%)
Effets secondaires	Dépression	2 (10%)
	Douleurs musculaires	1 (5%)
	Dyspnée tachycardie	1 (5%)
	Hallucinations troubles comportement	1 (5%)
	Hypercholestérolémie	1 (5%)
	Hyperprolactinémie	1 (5%)
	Perte libido	1 (5%)
	Mastodynies	1 (5%)
	Ostéopénie	1 (5%)
	Asthénie frilosité	1 (5%)
	Phlébite	1 (5%)
	Vertiges et céphalées	5 (25%)
	Sècheresse vaginale	1 (5%)
	Prise de poids	1 (5%)
Initiateur de l'arrêt	Patient	24 (50%)
	Prescripteur initial	13 (27.1%)
	Médecin traitant	4 (8.3%)
	Autre spécialiste	7 (14.6%)
Autre	Gynécologue	3 (42.9%)
	Endocrinologue	3 (42.9%)
	Pédiatre	1 (14.3%)
Traitement de remplacement proposé	Oui	20 (41.7%)
	Non	28 (58.3%)
Lequel ?	Pilule oestroprogestative	12 (60.00%)
	Progestatifs	2 (10.00%)
	Spironolactone	4 (20.00%)
	Microprogestatifs	2 (10.00%)
Réapparition des symptômes à l'arrêt	Oui	29 (60.4%)
	Non	19 (39.6%)
Délai de réapparition	< 1 mois	4 (13.8%)
	1 - 3 mois	12 (41.4%)

VARIABLE	RESULTATS	EFFECTIFS N=50 (%)
	> 6 mois	2 (6.9%)
Aggravation des zones hyperpilosité	Oui	25 (54.3%)
	Non	21 (45.7%)
Zones concernées	Décolleté	6 (24%)
	Mammelons	6 (24%)
	Face postérieure des cuisses	15 (60%)
	Visage	22 (88%)
	Ventre	13 (52%)
	Autres zones	4 (16%)
Autres zones	Bras	2 (50%)
	Dos	2 (50%)
Augmentation de la fréquence des rasages	Oui	21 (45.7%)
	Non	25 (54.3%)
Retour à l'état de pilosité initiale	Oui	25 (54.3%)
	Non	21 (45.7%)
Réapparition de l'acné	Oui	18 (46.2%)
	Non	21 (53.8%)
Autres conséquences de l'arrêt	Oui	11 (26.8%)
	Non	30 (73.2%)
Précisions	Cycles irréguliers et perte de 30 k g	1 (9.1%)
	Douleurs musculaires et articulaires	1 (9.1%)
	Insomnie nervosité	1 (9.1%)
	Perte cheveux	1 (9.1%)
	Amenorrhée	1 (9.1%)
	Prise de poids	6 (54.5%)
Nombre de mois depuis l'arrêt	N 48	
	Moyenne 30.73	
	Ec-type 26.65	
	Médiane 21	
	IQR (q1;q3) 13.5 ; 40.5	
	Range (min;max) 4 ; 120	
Nombre de mois sous traitement	N 48	
	Moyenne 46.73	
	Ec-type 70.25	
	Médiane 20	
	IQR (q1;q3) 7.5 ; 57	
	Range (min;max) 0 ; 412	

Tableau 6 : Arrêt de l'ANDROCUR®

64 % des patientes étaient satisfaites sous *ANDROCUR®*.

Concernant le désir de reprise, 28 % des patientes souhaiteraient reprendre le traitement (Figure 5).

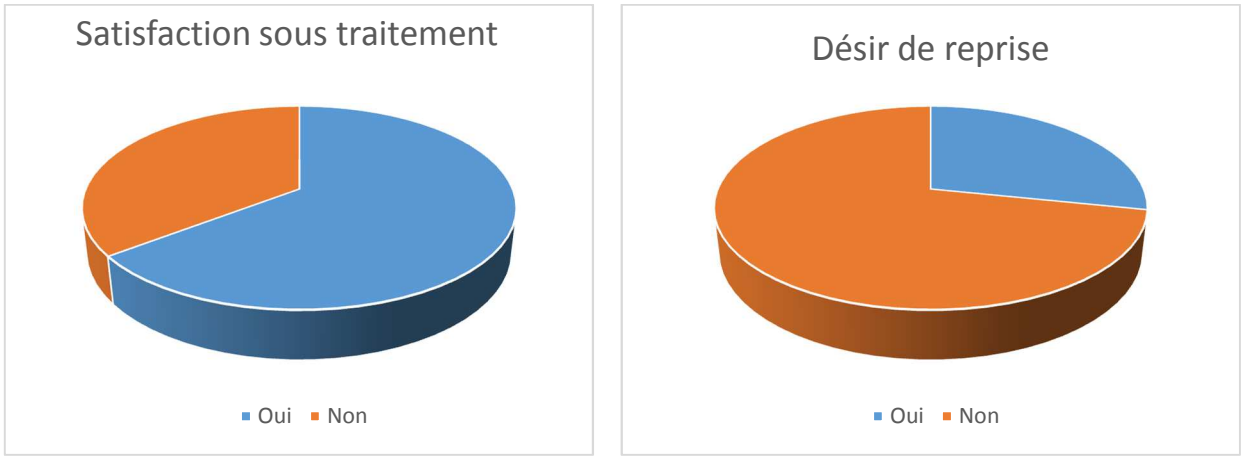

Figure 5 : Satisfaction sous ANDROCUR® et désir de reprise

IV. Discussion

Cette étude a mis en évidence qu'un nombre significativement plus élevé de patientes ont arrêté l'ANDROCUR® en 2019 en comparaison à 2018, donc à la suite de l'alerte de l'ANSM concernant le risque de méningiome sous ANDROCUR®.
Même si le résultat est significatif pour les 2 méthodes analytiques (années calendaires versus années « mensualisés » d'octobre à septembre), les résultats concernant la période démarrant au 1er octobre de chaque année sont plus pertinents, la lettre d'alerte étant parue en octobre 2018.
Pour des raisons méthodologiques, il n'était pas nécessaire de comparer 2019 à chaque année, étant donné la stabilité du taux d'arrêt de 2009 à 2018 inclus (Figure 4) et le risque de biais lié à la multiplicité des tests.

Cette étude a également montré que 64% des patientes étaient satisfaites sous ANDROCUR® mais seulement 28% désireraient le reprendre. Ce chiffre est similaire à celui observé dans l'étude de l'Assurance Maladie précédemment décrite, retrouvant 30% de patientes reprenant le traitement malgré l'antécédent de méningiome opéré. Contrairement à nos attentes, il n'y aurait donc pas plus de patientes désirant reprendre de l'ANDROCUR® parmi celles ne présentant pas de méningiomes ou sans chirurgie de méningiome.
Pourtant, la qualité de vie des patientes semble être altérée à l'arrêt : 60 % des patientes ont décrit la réapparition des symptômes initiaux, le plus souvent dans un délai de 1 à 3 mois.
A la suite de la décision de l'arrêt, moins de la moitié des patientes se sont vues proposer un traitement de remplacement, expliquant possiblement la réapparition rapide des symptômes pour plus de la moitié de notre population. Dans ces 60 % décrivant la réapparition de l'hirsutisme, nous ne connaissons pas la proportion exacte de celles qui ont bénéficié de la prescription d'un traitement de remplacement.
Dans ce cas, le traitement le plus prescrit à la suite de l'ANDROCUR® est la pilule oestroprogestative (60%). Les dernières recommandations de la SFE[9] sur la prise en charge des hyperandrogénies modérées recommandent en effet ce traitement en première intention, sans préciser la prescription du type de pilule. En effet, selon le type de progestatif présent, l'effet anti-androgénique est très variable[40,41]. Ainsi les pilules contenant du dienogest[42], drospirénone, acétate de chlormadinone[43], acétate de cyprotérone[44] et norgestimate[45] (Triafémi®) présentent des effets anti androgéniques plus importants que les pilules prescrites en première intention dans la population générale à savoir celles contenant du lévonorgestrel (2e génération). L'acétate de cyprotérone contenu dans ces pilules (Diane35® par exemple) est présent à un plus faible dosage (2 mg versus 50 mg) que celui de l'ANDROCUR®. L'ensemble de ces pilules contenant un progestatif ayant une activité anti-

androgénique, acétate de cyprotérone ou autres, constituent ainsi des alternatives intéressantes dans le cadre de la prise en charge des patientes présentant des symptômes d'hyperandrogénie. Il faut néanmoins considérer le risque thromboembolique avec certaines de ces pilules, souvent plus important que pour les 2e génération (sauf norgestimate[45]). Elles sont donc en pratique clinique, prescrites en seconde intention, après échec des pilules de 2e génération.

Le taux de désir de reprise observé est également à prendre en compte avec le contexte de l'arrêt : 39 % des patientes ont arrêté pour survenue d'effets secondaires. La plupart des effets secondaires décrits sont connus avec l'ANDROCUR®**,** sauf les hallucinations et troubles du comportement (1 patiente), l'hyperprolactinémie (1 patiente) et la dyslipidémie (1 patiente). La dyslipidémie est possiblement liée à la prise d'œstrogène concomitante et l'hyperprolactinémie est certainement un événement indépendant de la prise ou lié à la pathologie initiale (SOPK). Concernant les hallucinations et autres troubles du comportement, ils ne sont pas décrits comme effets secondaires du traitement, mais peuvent être possiblement la manifestation d'un méningiome. Il n'a pas été possible de définir si cette patiente appartenait au groupe des trois patientes à avoir présenté un méningiome.

25% des patientes ont présenté des vertiges et céphalées : Il s'agit d'un effet secondaire fréquent connu de l'ANDROCUR® mais également des symptômes les plus fréquents des méningiomes. Nous ne connaissons également pas la proportion des patientes qui ont présenté des méningiomes dans cette catégorie (mais seulement 3 cas de méningiome soit 7% de la population totale). Par ailleurs, il est envisageable qu'une proportion de patientes ayant présenté des céphalées ou vertiges et connaissant le risque de méningiome sous ANDROCUR® suite à l'alerte**,** aient été influencées par leurs connaissances engendrant une certaine somatisation.

Une autre répercussion éventuelle de l'alerte de l'ANSM d'octobre 2018 est le taux observé de 25% de patientes ayant arrêté par peur de survenue d'effets secondaires. Ainsi, il est à rappeler l'importance de la position du médecin prescripteur, ses explications lors de la consultation et son influence dans les choix thérapeutiques qui peuvent modifier la proportion de ces patientes qui ont arrêté le traitement par peur des effets secondaires.

Concernant l'initiateur de l'arrêt, 50% des patientes ont arrêté le traitement seules, 27% après avis du prescripteur. Parmi ces 27%, nous ne connaissons pas les raisons de l'arrêt, il pourrait par exemple s'agir de :

- Réévaluation de la prescription (Hirsutisme sévère uniquement, effets secondaires invalidants autres que méningiomes)
- Refus de la patiente de réaliser l'IRM cérébrale
- Souhait de la patiente
- Appréhension des prescripteurs

Si l'on s'intéresse au suivi des recommandations, cette étude a montré que 21 patientes soit 42% ont réalisé une IRM cérébrale dans le cadre du dépistage de méningiomes sous ANDROCUR®**.**
3 patientes ont présenté des méningiomes et ont stoppé le traitement au décours et 3 autres patientes étaient sous traitement lors du questionnaire (12% au total). Pour les 30 % restants, nous ne savons pas si elles ont réalisé cet examen avant ou après l'arrêt du traitement (et donc hors recommandations).

Lors de la réalisation de cette étude, nous avons rencontré un certain nombre de limites, notamment un biais de mémorisation des patientes. Par ailleurs, notre population de patientes est constituée de celles suivies uniquement dans les hôpitaux, présentant donc potentiellement des symptômes plus invalidants que celles consultant en ville pour le même motif. La méthode de recrutement était différente dans les deux centres (pas de codes propres / PMSI pour Montpellier). Trois patientes exposées n'ont pas répondu aux appels téléphoniques répétés (3 appels au total) et pour 12 patientes de Nîmes, nous n'avons pas pu définir leur statut vis à vis de la prise d'ANDROCUR®.
Un changement de protocole a également été réalisé en cours d'analyse. Le protocole initial prévu devait inclure pour l'analyse les 3 derniers mois de 2018 avec l'année 2019. Quinze mois constituaient donc l'année 2019 et 9 mois l'année 2018 avec un ajustement dans les calculs prévus afin que les années demeurent comparables. Un premier tableau de résultats a montré un taux d'arrêt à la limite de la significativité en 2019 ($p = 0.05$) mais présentait des erreurs avec des effectifs non comptés au premier janvier de l'année considérée mais année entière incluse (Annexe 4).
Il a donc été décidé de scinder ce tableau en deux distincts, mais en gardant les années comparables d'emblée (donc comprenant 12 mois chacune) : un par année calendaire, et un sur les données d'octobre de l'année précédente à septembre, permettant ainsi pour l'année 2019 de prendre en compte la période du 1er octobre 2018 (mois de parution de l'alerte) au 30 septembre 2019. Un lissage sur 12 mois n'était donc plus à prévoir.

Un schéma très semblable à celui de l'ANDROCUR® s'est plus récemment déroulé avec le LUTERAN® et le LUTENYL® et l'étude du (GIS) EPI-PHARE (Groupement d'Intérêt Scientifique constitué par l'ANSM et la CNAM). Il s'agit également de deux macroprogestatifs ayant une forte activité antigonadodrope, utilisés hors AMM en contraception et dans diverses indications telles que l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales (endométriose, fibromes) ou mammaires bénignes. Les méningiomes présentant des récepteurs à la progestérone, ces progestatifs, à l'instar de l'ANDROCUR®, présenteraient un risque de survenue de méningiomes lors de leur prise.

En 2019, une étude rapporte un cas de méningiome d'un patient pour qui le remplacement de l'ANDROCUR® par le LUTERAN® a conduit à une croissance supplémentaire de la tumeur et à l'arrêt de son rétrécissement[46].

En 2019 également, plusieurs études observent une décroissance des tumeurs sous LUTERAN® ou LUTENYL®, après arrêt du traitement, même si elle semble moins systématique qu'avec l'ANDROCUR® [47,48].

Une enquête de pharmacovigilance a été initiée dès 2018 avec pour objectifs de caractériser les méningiomes rapportés sous ces traitements et de comparer ces caractéristiques à celles des méningiomes sous Acétate de Cyprotérone[49].

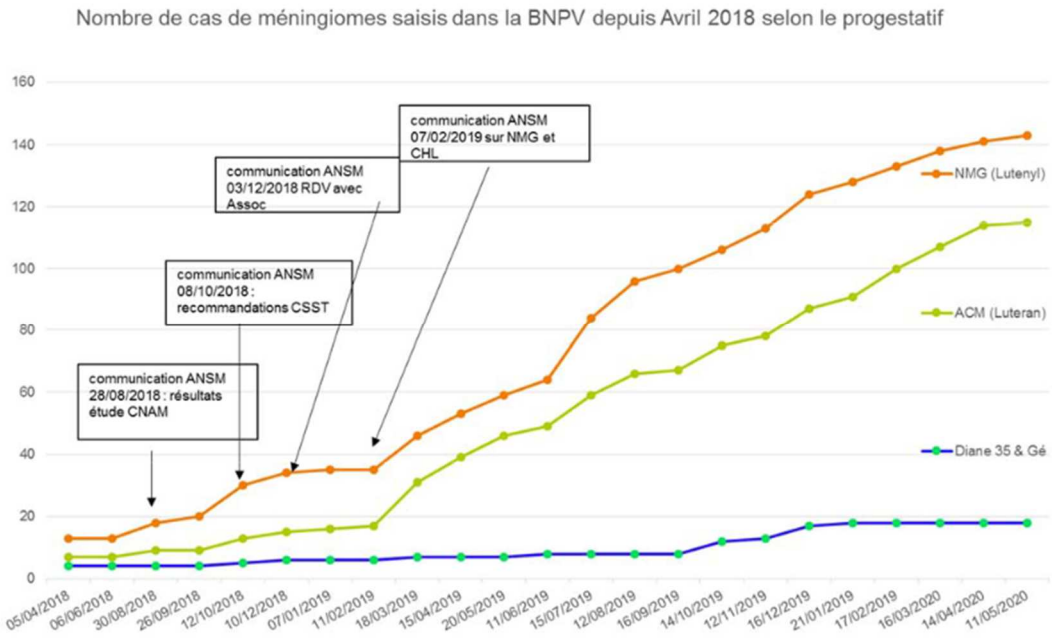

Figure 6 : Nombre de cas de méningiome saisis dans la BNPV depuis avril 2018 selon le progestatif, d'après l'enquête de pharmacovigilence[43]

Enfin, l'étude du (GIS) EPI-PHARE[50], où 500 000 femmes ont été incluses dans la cohorte nomégestrol et dans la cohorte chlormadinone confirme le sur-risque de méningiome. Elle met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente. Un traitement de plus de 6 mois par acétate de nomégestrol (LUTENYL®) ou de chlormadinone (LUTERAN®) expose à un risque multiplié respectivement par 3,3 et 3,4 par rapport au risque de base, puis par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement pour l'acétate de nomégestrol et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de

l’acétate de chlormadinone. Le risque de méningiome aboutissant à une chirurgie augmente fortement avec l’âge : 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.

Ainsi, en juin 2020, le Comité Scientifique Temporaire « Macroprogestatifs et risque de méningiome » [50] recommandent également pour ces traitements une imagerie cérébrale par IRM :

- À l’initiation du traitement pour les femmes de plus de 35 ans pour une durée prévisionnelle de traitement de 5 ans ou plus ;
- Chez les femmes de plus de 35 ans qui ont déjà pris ces traitements plus de 5 ans.
- En cas de symptômes pouvant faire suspecter un méningiome

La similitude avec l’ANDROCUR® est ainsi frappante : tout comme l’ANDROCUR®, le LUTERAN® et le LUTENYL® sont largement prescrits en France. On peut supposer que ces deux traitements préfèreront être arrêtés par les prescripteurs ou les patientes jugeant les risques supérieurs aux bénéfices potentiels. Des études similaires à celle que nous avons réalisée pour l’ANDROCUR® seront alors utiles pour étudier l’impact de ces alertes et le suivi des nouvelles recommandations.
De plus, les Sociétés Savantes de gynécologie, à savoir le CNGOF devraient prochainement redéfinir la place de ces traitements en cas d’insuffisance lutéale ou de pathologies endométriales ou mammaires bénignes.

CONCLUSION

La prise en charge de l’hyperandrogénie est complexe et multidisciplinaire. Malgré le bénéfice obtenu sous ANDROCUR®, une majorité de patientes ainsi que les prescripteurs, ont préféré arrêter le traitement suite à la lettre de l'ANSM de 2018 alertant sur le risque de survenue de méningiomes sous ANDROCUR®. En effet, les résultats de notre étude montrent un taux d’arrêt du traitement plus élevé en 2019, modifiant ainsi les habitudes de prescriptions.
Cette étude doit alerter le prescripteur sur l’importance de la qualité de vie de la patiente et sur les possibilités d’utilisation de l’ensemble des thérapeutiques disponibles pour une prise en charge individualisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961 Nov. 21:1440-7. [Medline].

2. SITRUK-WARE R., NATH A., et AL. « Characteristics and metabolic effets of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills ». Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism. 2013;27:13-24

3. Peigné, Maëliss, Anne Villers-Capelle, Geoffroy Robin, et Didier Dewailly. 2013. « Hyperandrogénie féminine ». *La Presse Médicale* 42 (11): 1487-99. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.016.

4. « Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline ». s. d. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399492/

5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. 2004. « Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) ». *Human Reproduction* 19 (1): 41-47. https://doi.org/10.1093/humrep/deh098.

6. Bernard, L, S Christin-Maître, C Basille, et N Chabbert-Buffet. 2003. « Insulinorésistance et syndrome des ovaires polykystiques Insulin resistance and polycystic ovary syndrome »,

7. « Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome | Human Reproduction Update | Oxford Academic ». s. d. Consulté le 30 juin 2020. https://academic.oup.com/humupd/article/15/4/477/733269.

8. Teede, Helena J, Marie L Misso, Michael F Costello, Anuja Dokras, Joop Laven, Lisa Moran, Terhi Piltonen, et al. 2018. « Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome ». *Human Reproduction* 33 (9): 1602-18. https://doi.org/10.1093/humrep/dey256.

9. Bachelot, Pr Anne, Pr Sophie Catteau-Jonard, Pr Nathalie Chabbert-Buffet, Pr Nicolas Chevalier, Pr Sophie Christin-Maître, Pr Brigitte Delemer, et Pr Jacques Young. s. d. « Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies »,

10. Laurent « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français mise à jour : Progestatifs et anti androgènes ». 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 34 (5): 513. https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82867-4

11. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit ; ANSM - Mis à jour le : 20/11/2012 ; ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable.
http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221731.htm

12. « Haute Autorité de Santé - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable B/20 (CIP : 323 510-0) ». s. d. Consulté le 1 juillet 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_400848/fr/androcur-50-mg-comprime-secable-b/20-cip-323-510-0.

13. « CR _CSST_ ACP_risque _meningiome_01_10_2018.pdf ». s. d.

14. Riemenschneider, Markus J, Arie Perry, et Guido Reifenberger. 2006. « Histological Classification and Molecular Genetics of Meningiomas ». *The Lancet Neurology* 5 (12): 1045-54. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70625-1.

15. Blankenstein, M. A., G. Blaauw, S. W. J. Lamberts, et E. Mulder. 1983. « Presence of progesterone receptors and absence of oestrogen receptors in human intracranial meningioma cytosols ». European Journal of Cancer and Clinical Oncology 19 (3): 365-70.

16. Blankenstein, M. A., C. van der Meulen-Dijk, et J. H. H. Thijssen. 1987. « Assay of oestrogen and progestin receptors in human meningioma cytosols using immunological methods ». Clinica Chimica Acta 165 (2): 189-95.

17. Blankenstein, M. A., J. W. van't Verlaat, R. J. M. Croughs, U. M. H. Schrell, E. F. Adams, R. Fahlbusch, Gareth Williams, et JoannaA. Ball. 1989. « HORMONE DEPENDENCY OF MENINGIOMAS ». The Lancet, Originally published as Volume 1, Issue 8651, 333 (8651): 1381-82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92818-3

18. Cahill, David W., Nasir Bashirelahi, Louis W. Solomon, Thomas Dalton, Michael Salcman, et Thomas B. Ducker. 1984. « Estrogen and Progesterone Receptors in Meningiomas ». Journal of Neurosurgery 60 (5): 985-93. .

19. « Les méningiomes - Campus de Neurochirurgie ». s. d. Consulté le 10 avril 2020. http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article367.

20. Wiemels, Joseph, Margaret Wrensch, et Elizabeth B. Claus. 2010. « Epidemiology and etiology of meningioma ». Journal of Neuro-Oncology 99 (3): 307-14

21. Claus, Elizabeth B., Lisa Calvocoressi, Melissa L. Bondy, Margaret Wrensch, Joseph L. Wiemels, et Joellen M. Schildkraut. 2013. « Exogenous Hormone Use, Reproductive Factors, and Risk of Intracranial Meningioma in Females: Clinical Article ». Journal of Neurosurgery 118 (3): 649-56.

22. deIpolyi, Amy R., Seunggu J. Han, et Andrew T. Parsa. 2010. « Development of a symptomatic intracranial meningioma in a male-to-female transsexual after initiation of hormone therapy ». Journal of Clinical Neuroscience 17 (10): 1324-2

23. Mancini, Ilaria, Antonino Rotilio, Irene Coati, Renato Seracchioli, Valentina Martelli, et Maria Cristina Meriggiola. 2018. « Presentation of a Meningioma in a Transwoman after Nine Years of Cyproterone Acetate and Estradiol Intake: Case Report and Literature Review ». Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 34 (6): 456-59.

24. Shahin, Maryam N., Stephen T. Magill, Cecilia L. Dalle Ore, Jennifer A. Viner, Pamela N. Peters, David A. Solomon, et Michael W. McDermott. 2019. « Fertility Treatment Is Associated with Multiple Meningiomas and Younger Age at Diagnosis ». Journal of Neuro-Oncology 143 (1): 137-44.

25. Raj, Rahul, Miikka Korja, Päivi Koroknay-Pál, et Mika Niemelä. 2018. « Multiple meningiomas in two male-to-female transsexual patients with hormone replacement therapy: A report of two cases and a brief literature review ». Surgical Neurology International 9 (mai)

26. Gruber, Christian J, et Johannes C Huber. 2003. « Differential Effects of Progestins on the Brain ». *Maturitas* 46 (décembre): 71-75. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.0

27. Froelich, Sebastien, Nassim Dali-Youcef, Patrick Boyer, Pierre Kehrli, Daniel Maitrot, Johan Auwerx, et Jean-Louis Schlienger. 2008. « Does Cyproterone Acetate Promote Multiple Meningiomas? » In . BioScientifica. .

28. Gil, Miguel, Belén Oliva, Julia Timoner, Miguel A. Maciá, Verónica Bryant, et Francisco J. de Abajo. 2011. « Risk of Meningioma among Users of High Doses of Cyproterone Acetate as Compared with the General Population: Evidence from a Population-Based Cohort Study ». British Journal of Clinical Pharmacology 72 (6): 965-68.

29. Bergoglio, Marina T., Marcelino Gómez-Balaguer, Elena Almonacid Folch, Felipe Hurtado Murillo, et Antonio Hernández-Mijares. 2013. « Symptomatic Meningioma Induced by Cross-Sex Hormone Treatment in a Male-to-Female Transsexual ». Endocrinologia Y Nutricion: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinologia Y Nutricion 60 (5): 264-67.

30. Bernat, Anne Laure, Sophie Bonnin, Moujahed Labidi, Nouman Aldahak, Damien Bresson, Schahrazed Bouazza, et Sebastien Froelich. 2018. « Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate ». Journal of Ophthalmic & Vision Research 13 (3): 355-58.

31. Bernat, Anne Laure, Kenichi Oyama, Selma Hamdi, Emmanuel Mandonnet, Dominique Vexiau, Marc Pocard, Bernard George, et Sebastien Froelich. 2015. « Growth Stabilization and Regression of Meningiomas after Discontinuation of Cyproterone Acetate: A Case Series of 12 Patients ». Acta Neurochirurgica 157 (10): 1741-46.

32. Botella, C., G. Coll, J.-J. Lemaire, et B. Irthum. 2015. « [Intra cranial meningiomas and long term use of cyproterone acetate with a conventional dose in women. A report of two cases of tumor decrease after treatment withdrawal] ». Neuro-Chirurgie 61 (5): 339-42

33. Gonçalves, A.M.G., P. Page, V. Domigo, J.-F. Méder, et C. Oppenheim. 2010. « Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment: Fig 1. » *American Journal of Neuroradiology* 31 (8): 1504-5. https://doi.org/10.3174/ajnr.A1978

34. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit ; ANSM - Mis à jour le : 20/11/2012 ; ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable.

http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221731.htm

35. Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome: publication du rapport completde l'étude de pharmaco-épidémiologie - Point d'information. https://www.ansm.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)

36 . « Androcur_Enquete_meningiomes_Juin2019.pdf ». s. d

37. Plu-Bureau, G. 2019. « Faut-il rayer l'acétate de cyprotérone de nos prescriptions ? » *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 47 (12): 823-24. https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.006

38. « Androcur: se rapprocher de son généraliste mais pas d'"urgence" (Buzyn) ». s. d. ladepeche.fr. Consulté le 10 avril 2020

39. « Un traitement hormonal augmente le risque de méningiome ». s. d. Consulté le 10 avril 2020. https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/09/18/un-traitement-hormonal-augmente-le-risque-de-meningiome_5356475_1650684.html.

40. Słopień, Radosław, Ewa Milewska, Piotr Rynio, et Błażej Męczekalski. 2018. « Use of Oral Contraceptives for Management of Acne Vulgaris and Hirsutism in Women of Reproductive and Late Reproductive Age ». *Menopausal Review* 17 (1): 1-4. https://doi.org/10.5114/pm.2018.74895.

41 . De Leo, Vincenzo, Maria Concetta Musacchio, Valentina Cappelli, Paola Piomboni, et Giuseppe Morgante. 2016. « Hormonal Contraceptives: Pharmacology Tailored to Women's Health ». *Human Reproduction Update* 22 (5): 634-46. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw016.

42. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, et al. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. Gynecol Endocrinol 2013; 29: 1048-1050.

43. Lello S, Primavera G, Colonna L, et al. Effects of two estroprogestins containing ethynilestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. Gynecol Endocrinol 2008; 24: 718-723

44. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2012; 98: 1053-1059

45. Grandi, Giovanni, Maria Chiara Del Savio, et Fabio Facchinetti. 2021. « The Paradigm of Norgestimate: A Third-Generation Testosterone-Derivative Progestin with a Peripheral Anti-Androgenic Activity and the Lowest Risk of Venous Thromboembolism ». *Expert Review of Clinical Pharmacology*, janvier, 1-14. https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1878876.

46. Champagne, Pierre-Olivier, Thibault Passeri, et Sebastien Froelich. 2019. « Combined Hormonal Influence of Cyproterone Acetate and Nomegestrol Acetate on Meningioma: A Case Report ». Acta Neurochirurgica 161 (3): 589-92.

47. Passeri, T. *et al.* Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomégestrol (Lutenyl ®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone. *Neurochirurgie* **64**, 274 (2018).

48. Passeri, T. *et al.* Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochirurgica* (2019) doi:10.1007/s00701-019-03848-x.

49. Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du19novembre2019.https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR_CSP_PVEX_juin2020.pdf (2020)

50. Compte-rendu de la séance du 8 juin 2020 du CST « macroprogestatifs et risque de méningiomes » (05/11/2020), site ANSM

ANNEXES

Annexe 1 : Attestation d'information (ANSM)

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 cyproterone (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 (méninges).

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

Veuillez 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 PRESENTER IMPERATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MEDICAMENT.
LA DUREE DE VALIDITE DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELA DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).

Annexe 2 : Lettre d'information et de Non-Opposition destinée au patient

LETTRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DESTINEE AU PATIENT

Promoteur de l'étude :

CHU de Nîmes

Place du Professeur Debré

30029 Nîmes Cedex 09

Etude « Androlife »

Influence de l'alerte de l'ANSM d'octobre 2018 sur le taux d'arrêt d'ANDROCUR ® chez les patientes suivies dans le service d'Endocrinologie ou Médecine de la reproduction du CHU de Nîmes et Montpellier

Version 1.1 du 18/12/2019

Numéro ID-RCB : XXXXX

Madame,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche dans le cadre d'une mission d'intérêt public dont le CHU de Nîmes est le promoteur. Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. En l'absence d'un avis contraire de votre part après la lecture de cette lettre d'information, nous considèrerons que vous acceptez de participer à cette étude. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

PRESENTATION DE LA RECHERCHE

Le médicament ANDROCUR® a fait récemment l'objet de nouvelles précautions d'emploi suite à la mise en évidence de complications à type de méningiomes (tumeurs bénignes cérébrales). Étant (ou ayant été) traitée par ce médicament, vous allez bénéficier d'un appel téléphonique afin de réaliser un questionnaire.

Cette étude a pour objectifs de :

- Calculer le taux d'arrêt de l'ANDROCUR® par les patientes suivies en Endocrinologie ou médecine de la reproduction au CHU de Nîmes ou Montpellier par années (2009-2019)
- Evaluer les indications initiales et modalités de prescription d'ANDROCUR® **(**durée, durée cumulée, posologie)
- Préciser les caractéristiques cliniques des patientes exposées à l'ANDROCUR®
- Décrire les raisons de l'arrêt du traitement et les répercussions éventuelles
- Évaluer le nombre de patientes désirant reprendre d'ANDROCUR® suite à l'arrêt

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Cette étude se réalisera dans 2 centres : Nîmes et Montpellier

Votre inclusion dans l'étude sera déterminée par un premier contact téléphonique avec une interne de gynécologie.

Si vous avez arrêté l'ANDROCUR®, elle vous posera un certain nombre de questions concernant notamment :

- Vos antécédents médicaux
- Les modalités de prise d'ANDROCUR®
- Le contexte de l'arrêt
- Les conséquences de l'arrêt

Les données ainsi recueillies seront analysées de manière anonyme afin de répondre aux objectifs de l'étude.

ACTE SPECIFIQUE A LA RECHERCHE QUI NE FAIT PAS PARTIE DE LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE

L'entretien téléphonique avec réalisation d'un questionnaire.

POPULATION DE LA RECHERCHE

Critères inclusion :

Femme

Ayant bénéficié d'une consultation par les endocrinologues, ou gynécologues du CHU de Nîmes ou Montpellier

Avoir consulté entre le 01/01/2017 et 31/12/2019

Avoir pris un traitement par ANDROCUR® entre 2009 et 2019

Critères d'exclusion :

Patientes refusant de répondre aux questions du recueil de données

CONTRAINTES & OBLIGATIONS

Aucun

BENEFICE(S) ATTENDU(S)

Votre participation permettra de mieux comprendre les modalités de prescription d'ANDROCUR®, les causes d'arrêt et les bénéfices du traitement.

RISQUE(S) PREVISIBLE(S)

Aucun

INDEMNISATION

- Cette étude ne donne lieu à aucune indemnité.

QUELS SONT VOS DROITS ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de Nîmes. Le médecin de l'étude et autres personnels de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude, et le cas échéant, sur vos données génétiques, sur vos habitudes de vie ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont

consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le promoteur. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage papier ou informatique pour une durée de 15 ans à compter de la date de fin d'étude conformément à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier ou échantillon que le médecin de l'étude fournira au promoteur ou aux représentants autorisés du promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous disposez des droits suivants sur les données que nous collectons dans le cadre de cette étude :

- le droit de demander des informations sur le traitement de vos données.
- le droit de demander la rectification des données qui vous concernent si celles-ci sont inexactes ou incomplètes. Pendant que nous examinons votre demande, vous avez le droit de limiter le traitement de vos données,
- le droit de demander à ce que vos données vous soient transférées à vous ou à quelqu'un d'autre dans un format couramment utilisé,
- le droit de vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel, à tout moment, sans avoir à justifier votre décision.

Aucune autre donnée ne sera ensuite collectée après manifestation de refus de participation à l'essai.

- Si vous manifestez votre refus de participation à l'essai, vous pouvez demander l'effacement de vos données déjà collectées s'il n'existe aucune autre exigence légale qui requière leur utilisation. Veuillez noter cependant que vos données qui auront été déjà traitées seront conservées pour ne pas rendre impossible ou compromettre la réalisation des objectifs de la recherche (Articles 17.3.c & 17.3.d. du RGPD).

Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le promoteur ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU de Nîmes (*dpd@chu-nimes.fr*) ou le médecin de l'étude.

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *nom du CPP* et a été déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM),

- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette lettre d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez. En l'absence d'un avis contraire de votre part, nous considèrerons que vous acceptez de participer à cette étude. Votre refus ne modifiera en rien la relation avec votre médecin ni les soins qui vous seront prodigués

Nous vous remercions pour votre attention.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser au médecin.

Nom et coordonnées
de l'investigateur principal/coordinateur

Dr Léonore ZAGDOUN

Service de Maladies Métaboliques et Endocriniennes

CHU de Nîmes

Tél : 04.66.68.33.21

Soyez assuré(e) que votre participation nous est extrêmement précieuse. Nous vous remercions par avance, Madame, Monsieur, de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche médicale.

Annexe 3 : QUESTIONNAIRE

Caractéristique du patient

Poids : |__|__|__| kg • Taille : |__|__|__| cm
IMC : |__|__| kg/m² (calcul par procédure informatique)
Age : |__|__| ans

Antécédents

Antécédents généraux :

- Phlébites/Embolie pulmonaire ❑ Oui ❑ Non
- AVC /infarctus : ❑ Oui ❑ Non
- Cancer sein ou utérus : ❑ Oui ❑ Non
- Tabac : ❑ Oui ❑ Non
- Alcool : ❑ Oui ❑ Non
- Tumeur cérébrale ❑ Oui ❑ Non
- Irradiation cérébrale ❑ Oui ❑ Non
- Traumatisme crânien : ❑ Oui ❑ Non
- Antécédent particulier ?

Antécédents familiaux :

- Tumeur cérébrale ❑ Oui ❑ Non
- Phlébites/Embolie pulmonaire ou AVC infarctus: ❑ Oui ❑ Non Degré d'apparenté :
- Cancer sein ou utérus : ❑ Oui ❑ Non Degré d'apparenté :

Antécédents gynécologiques :

-Age 1ere règles : |__|__| ans Age Ménopause : |__|__| ans
- Cycles : < 26 jours ❑ ; 26 – 30 jours ❑ ; 31– 35 jours ❑; > 35 jours ❑
- Régularité : ❑ Oui ❑ Non
- Nombre de grossesses : |__|__|
- Nombre d'accouchements : |__|__|

- Contraception actuelle : Pilule oestro-progestative ❑ ; Micro progestative ❑;
Stérilet lévonorgestrel ❑; Stérilet cuivre ❑ ; Implant ❑; Mécanique ❑ ; Aucune ❑

• **Androcur :**

- Traitement actuel par Androcur®? ❑ Oui ❑ Non
Si oui : depuis quand ? |__|__| jour |__|__| mois |__|__|__|__| année
Si non, date de dernière mise sous AC |__|__| jour |__|__| mois |__|__|__|__| année
- Prise de traitement : ❑ en continu ❑ 1 semaine d'arrêt
- Traitement associé à l'Androcur®? ? ❑ Oui ❑ Non ❑ Ne sait pas
- Voie d'administration : Peau ❑ orale ❑
- Dosage :
½ comprimé 50 mg ❑ 1 comprimé de 50 mg ❑ ; > 1 comprimé de 50 mg ❑
- Plus grande période sous AC : < 2 ans ❑ ; 2-5 ans ❑ ; > 5 ans ❑
- Temps cumulé sous AC : < 2 ans ❑ ; 2 - 5 ans ❑ 6-10 ans ❑ > 10ans ❑
- Age de Première mise sous AC : |__|__| ans

- Indications :

❑Ovaires poly kystiques

❑Endométriose

❑ Hirsutisme

❑Autre

Si autre : à préciser

Symptômes gynécologiques ayant motivé l'introduction d'Androcur®:

❑Acné

❑Pilosité

❑ Trouble du cycle

❑ Perte des cheveux

❑ Autre

Si autre : à préciser

Prescripteur initial d'Androcur® :

- Gynécologue ❑
- Endocrinologue ❑
- Médecin généraliste ❑
- Dermatologue : ❑
- Autre ❑

Si autre : à préciser

• Examen complémentaire déjà réalisé : IRM ou TDM cérébrale ❑ Oui ❑ Non

Si oui, dans le cadre du dépistage de méningiome sous Androcur ? ❑ Oui ❑ Non

• **Clinique actuelle :**

- Maux de tête ❑ Oui ❑ Non

Si oui, antidouleur utilisé : ……

- Troubles visuels ❑ Oui ❑ Non ; si oui, consultation neurologue antérieure ❑ Oui ❑ Non
- Epilepsie ❑ Oui ❑ Non
- Nausées/vomissements : ❑ Oui ❑ Non

•**Uniquement pour les patientes ayant arrêté :**

•Date de l'arrêt :

|__|__| mois |__|__|__|__| année

- Initiateur de l'arrêt : Patiente ❑ ; Prescripteur de l'Androcur ❑ ; Médecin traitant ❑

Autres spécialistes ❑

Si autre : à préciser

•Cause de l'arrêt :

Peur des effets secondaires ❑

Sur conseil d'un médecin ❑

Sur conseil d'un proche ❑

Survenue d'effets secondaires ❑

Désir de grossesse ❑

Autre ❑

Si survenue d'effets secondaires : lesquels ?
Si autre : à préciser

•Proposition d'un traitement de remplacement ❑ Oui ❑ Non

Si oui : Pilule Oestroprogestative ❑ ; Progestatifs ❑ ; Spironolactone ❑ ; Autres ❑

•Réapparition des symptômes initaux motivant la mise sous Androcur ❑ Oui ❑ Non
Si oui, dans quel délai ? < 1 mois ❑ < 3 mois ❑ 3-6 mois ❑ > 6 mois ❑

• Désir de reprise Androcur® ❑ Oui ❑ Non

- Satisfaction sous Androcur® : ❑ Oui ❑ Non

•Réapparition des zones d'hyperpilosité : Décolleté ❑ ; Péri aréolaire ❑ ; Face postérieure des cuisses ❑ ; Visage ❑ ; Ventre ❑

- Retour à l'état initial de pilosité ❑ Oui ❑ Non
- Augmentation de la fréquence des rasages/ épilation ? ❑ Oui ❑ Non
- Réapparition de l'acné : ❑ Oui ❑ Non

Annexe 4 : Tableau de résultats initiaux étude ANDROLIFE (Octobre, novembre, décembre 2018 regroupés avec année 2019)

Année	Période en mois	Sujet exposés	Nombre d'événement sur l'année (brut)	Sujets exposés sans événement	Nombre d'événement sur un an(12m)	Sujets exposés sans événement (12mois)	Taux d'arrêt par année.	Intervalle de confiance	P-value
2009	12m	7	0	7	-	-	0	-	-
2010	12m	11	1	10	-	-	0,091	0.002 ; 0.413	1
2011	12m	13	0	13	-	-	0	-	0.458
2012	12m	16	2	14	-	-	0,125	0.015;0.383	0.487
2013	12m	17	2	15	-	-	0,117	0.014;0.364	1
2014	12m	18	0	18	-	-	0	-	0.228
2015	12m	22	1	21	-	-	0,045	0.001;0.228	1
2016	12m	26	4	22	-	-	0,154	0.043;0.348	0.357
2017	12m	30	8	22	-	-	0,267	0.123;0.459	0.305
2018 (sept)	9m	29	9	20	12	17	0,414	0.235;0.610	0.233
2019 /2018	15m	25	21	4	17	8	0,68	0.465;0.850	**0.050**

SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

L’hyperandrogénie est l’association d’un hirsutisme, d’une alopécie androgénique, et/ou d’une acné. L’Acétate de Cyprotérone (ANDROCUR®) est un progestatif ayant une activité anti androgénique puissante, utilisé chez la femme dans le traitement de l’hyperandrogénie sévère. Le méningiome est une tumeur bénigne, qui se développe à partir des méninges. Elles sont hormono-dépendantes avec une prédominance féminine essentiellement liée à la progestérone. La première alerte de risque de méningiome sous ANDROCUR® a lieu en 2008, puis de nombreuses autres études se sont succédées. En 2018, une étude prospective de l’assurance maladie quantifie le risque entre la prise du médicament et l’apparition de méningiome et suite aux premiers résultats, l'ANSM émet une alerte en octobre 2018. Le contexte médiatique actuel véhicule une méfiance thérapeutique notamment envers l’ANDROCUR®, dont les retombées n’ont jamais été étudiées dans les études auparavant. Notre hypothèse principale est que le taux d’arrêt d’ANDROCUR® augmente significativement en 2019 suite à cette alerte. Nous avons réalisé une étude non interventionnelle bi centrique (CHU de Nîmes et Montpellier) sur les femmes ayant consulté entre 2017 et 2019 dans les services d’endocrinologie ou médecine de la reproduction, et ayant bénéficié d’un traitement par ANDROCUR® entre 2009 et 2019. Nos résultats montrent que le taux d’arrêt est significativement plus élevé en 2019, comparé aux années antérieures.

Malgré l’efficacité de l’ANDROCUR® décrite par les patientes, une majorité d’entre elles, ainsi que les prescripteurs ont préféré arrêter le traitement. La lettre de l'ANSM de 2018 a donc considérablement modifié les prescriptions d'ANDROCUR®. Cette étude doit alerter le prescripteur sur l’importance de la qualité de vie et les possibilités d’utilisation de l’ensemble des thérapeutiques disponibles pour le choix le plus adapté au profil de la patiente.

Mots clés : Hyperandrogénie, SOPK, Androcur®, Acétate de Cyprotérone, Progestatifs, Méningiomes