Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS

Avril 2021

Rapport final

Pierre Nguyen, Léa Hoisnard, Anke Neumann, Mahmoud Zureik, Alain Weill

EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

avec l'expertise du Pr Sébastien Froelich (*Neurochirurgie, Hôpital Lariboisière APHP, Paris*),

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, tous salariés de l'assurance maladie, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts

https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant

A la date de l'étude aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament commercialisant de l'acétate de nomégestrol.

Identifiants des auteurs

Pierre Nguyen Orcid ID 0000-0001-9066-9100

Léa Hoisnard Orcid ID 0000-0002-0921-5142

Anke Neumann Orcid ID 0000-0002-6697-8023

Mahmoud Zureik Orcid ID 0000-0002-8393-4217

Alain Weill Orcid ID 0000-0001-8687-9092

Relecteurs :

Dr Lise Duranteau (Endocrinologue-gynécologue, Praticien hospitalier, Unité de Gynécologie et Centre de référence des maladies rares du développement génital, Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre), Pauline Dayani (Pôle endocrinologie-gynécologie, DMM1, ANSM, Saint-Denis), Dr Isabelle Yoldjian (Direction DMM1, ANSM, Saint-Denis)

Présentations

Les résultats principaux de cette étude ont fait l'objet de présentations dans les commissions officielles suivantes :

- Séance du 8 juin 2020 du Comité scientifique temporaire (CST) « Macroprogestatifs et risque de méningiome » à l'ANSM ;
- Consultation publique de l'ANSM du 2 novembre 2020 dédiée au risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran ou leurs génériques ;
- Séance du 12 mars 2021 Présentation industrie pharmaceutique aux laboratoires titulaires d'AMM de spécialités à base d'acétate de nomégestrol et chlormadinone et aux Entreprises du médicament (Leem).

Table des matières

Résumé 7

Qu'est-ce que l'on savait déjà sur le sujet ? 9

Qu'est-ce que l'étude apporte de nouveau ? 9

Abréviations utilisées dans le rapport 10

1. Contexte 11

2. Objectifs 12

3. Population et méthodes 12

3.1. Schéma d'étude 12
3.2. Source des données 13
3.3. Populations d'étude 14
3.4. Critères d'exclusion 14
3.5. Définition de l'exposition 15
3.6. Critère de jugement 15
3.7. Suivi 16
3.8. Covariables et facteurs de confusion 16
3.9. Analyses statistiques 17
3.9.1. Analyse principale 17
3.9.2. Analyse de sensibilité par régression logistique avec appariement 18
3.9.3. Analyse complémentaire sur la cohorte des participantes exposées en 2006 19
3.10. Aspects éthiques et réglementaires 19

4. Résultats 20

4.1. Description de la population de l'étude 20
4.2. Description du suivi des patientes de la cohorte, modalités de sortie de la cohorte 24
4.3. Mesure du risque de méningiome associé aux différentes caractéristiques des patientes à l'instauration du traitement 26
4.4. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de nomégestrol (cohorte incidente) 27
4.5. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes (cohorte incidente) 29

4.6. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de nomégestrol (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition) 32
4.7. Analyse complémentaire des femmes exposées en 2006 (cohorte prévalente) 33
4.7.1. Description de la cohorte prévalente 2006 33
4.7.2. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de nomégestrol dans la « cohorte prévalente 2006 » 33
4.7.3. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de nomégestrol dans la « cohorte prévalente 2006 » (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition).. 34
4.7.4. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes dans la « cohorte prévalente » - (analyse principale en 2 groupes : exposé et contrôle) 35
4.8. Éléments supplémentaires calculés à partir de l'ensemble des deux cohortes, incidente et prévalente 2006 (N = 702 pour les femmes exposées) 38
4.8.1. Description des cas de méningiome 38
4.8.2. Risque de méningiome par localisation anatomique selon l'exposition à l'acétate de nomégestrol..... 41
4.9. Analyse de la fréquence des IRM cérébrales pendant l'exposition à l'acétate de nomégestrol avant le traitement du méningiome et après le traitement du méningiome 41
4.10. Usage d'acétate de nomégestrol après traitement du méningiome 42
4.11. Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de nomégestrol en France entre 2007 et 2018 43

5. Discussion 44

5.1. Principaux résultats 44
5.2. Comparaison avec les données de la littérature 44
5.3. Forces et limites de l'étude 46
5.3.1. Forces..... 46
5.3.2. Limites 47
5.4. Perspectives futures 48
5.5. Implications cliniques de cette étude 49

6. Conclusion 49

Références bibliographiques 51

Annexes..... 58

Annexe I : Libellé des indications de l'AMM des spécialités à base d'acétate de nomégestrol en France 58
Annexe II : Liste des médicaments contenant de l'acétate de nomégestrol 61
Annexe III : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose 62
Annexe IV : Liste des médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone 63
Annexe V : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome 64
Annexe VI : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome 65
Annexe VII : Actes de radiothérapie 66
Annexe VIII : Liste des classes ATC des œstrogènes 68
Annexe IX : Algorithme de classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse 69
Annexe X : Schémas des principales localisations des méningiomes 72
Annexe XI : Description de la cohorte « prévalente » en 2006 75
Annexe XII : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes 76
Annexe XIII : Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome (ANSM 2021) 78

Résumé

Contexte : L'acétate de nomégestrol est un progestatif de synthèse pour lequel des cas de méningiomes intracrâniens ont été rapportés lors d'expositions prolongées pendant plusieurs années.

Objectif : Évaluer le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol.

Méthode : Étude observationnelle de cohorte à partir des données du SNDS.

Participantes : 1 060 779 femmes âgées de 10 à 70 ans vivant en France qui ont commencé l'acétate de nomégestrol entre 2007 et 2017. Les participantes ont eu au moins un remboursement d'acétate de nomégestrol (comprimés à 3,75 mg ou 5 mg) et aucun antécédent de méningiome, de tumeur cérébrale bénigne, de neurofibromatose de type 2, ni prise d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone. Les participantes étaient considérées comme exposées lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée supérieure à 150 milligrammes d'acétate de nomégestrol au cours des six premiers mois (535 115 participantes) et très légèrement exposés (groupe contrôle) lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée inférieure ou égale à 150 milligrammes (525 664 participantes).

Principal critère de jugement : Chirurgie (résection ou décompression) ou radiothérapie pour un ou plusieurs méningiomes intracrâniens.

Résultats : Au total, les femmes avec un ou plusieurs méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient au nombre de 171 pour 884 716 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et 169 pour 2 418 616 personnes-années de suivi dans le groupe contrôle. L'incidence du méningiome dans les deux groupes était respectivement de 19,3 et 7,0 pour 100 000 personnes-années (risque relatif brut 2,8, [intervalle de confiance à 95% 2,2 à 3,4] ; hazard ratio ajusté sur l'âge (HRa) 4,5 [3,5 à 5,7]). Le hazard ratio ajusté pour une dose cumulée d'acétate de nomégestrol de plus de 6 grammes était de 12,0 [8,8 à 16,5]. Le risque de méningiome dans le groupe exposé ayant arrêté l'exposition pendant au moins un an et sans reprise était identique à celui du groupe témoin (HRa 1,0 [0,8 à 1,3]). La localisation des méningiomes dans la partie antérieure et moyenne de la base du crâne était plus spécifique de l'exposition à l'acétate de nomégestrol.

Conclusions : Une association forte et dose-dépendante a été observée entre l'utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et le risque de méningiomes intracrâniens opérés. Une réduction notable du risque a été observée après l'arrêt du traitement. Ces résultats sont comparables à ceux

que nous avons obtenus pour l'acétate de cyprotérone, bien que l'amplitude du risque soit moins forte. En revanche, la population concernée est plus importante et plus âgée avec l'acétate de nomégestrol qu'avec l'acétate de cyprotérone, de sorte que le nombre de cas attribuables est du même ordre (60 cas par an en France).

Qu'est-ce que l'on savait déjà sur le sujet ?

L'acétate de nomégestrol est un progestatif de synthèse qui possède une activité progestative puissante aux dosages de 3,75 et 5 mg.

Les facteurs de risque connus du méningiome sont l'âge, le genre féminin, la neurofibromatose de type 2, l'exposition aux radiations ionisantes, les hormones sexuelles endogènes et les progestatifs. Un possible lien entre les hormones sexuelles et les méningiomes est connu depuis longtemps sur la base de plusieurs arguments : une prédominance féminine avec un ratio femme-homme élevé, des cas d'accélération de la croissance pendant la grossesse et de décroissance après l'accouchement, une influence du cycle menstruel sur l'expression clinique de certains méningiomes, la présence de récepteurs à la progestérone dans 60 à 80 % des méningiomes, leur expression plus importante chez les femmes et leur expression dans la dure-mère et enfin, un lien prouvé avec certains progestatifs comme l'acétate de cyprotérone et suspecté avec d'autres.

Plusieurs cas de méningiomes intracrâniens ont été rapportés lors d'expositions prolongées à l'acétate de nomégestrol pendant plusieurs années avec pour certains une réduction de volume de la tumeur lors de l'arrêt du traitement.

Qu'est-ce que l'étude apporte de nouveau ?

Cette étude montre une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de nomégestrol (dosé à 3,75 ou 5 mg) et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie.

Le risque absolu de méningiome chez les femmes qui ont utilisé l'acétate de nomégestrol durant 10 à 30 ans est de 2/1000 personnes-années.

Comme pour l'acétate de cyprotérone, les méningiomes localisés dans la partie antérieure et moyenne de la base du crâne étaient particulièrement associés à l'exposition prolongée à l'acétate de nomégestrol ; le risque diminuait après l'arrêt de l'acétate de nomégestrol.

L'ensemble des éléments caractérisent une relation de nature causale même si le mécanisme biologique sous-jacent n'est pas encore complétement connu.

Abréviations utilisées dans le rapport

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APHP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie
CST	Comité scientifique temporaire
DAS	Diagnostic associé
DOM	Départements d'outre-mer
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
ET	Ecart type
GIS EPIPHARE	Groupement d'intérêt scientifique - Épidémiologie des produits de santé
HR	*Hazard ratio*
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IQR	Intervalle inter quartile
IRM	Imagerie par résonance magnétique
mg	Milligramme
NCA	Nombre de cas attribuables
NF2	Neurofibromatose de type 2
NOMAc	Acétate de Nomégestrol
OR	*Odds Ratio* (rapport de chances)
PCA	Proportion de cas attribuables
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SAS	Statistical Analysis system
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
THS	Traitement hormonal substitutif

1. Contexte

L'acétate de nomégestrol est un progestatif de synthèse commercialisé en France depuis 1985. Il est prescrit en séquentiel ou en continu aux dosages de 5 mg, 3,75 mg et 2,5 mg, seul ou associé à un estrogène. L'acétate de nomégestrol est utilisé pour diverses pathologies gynécologiques notamment, pour les méno-métrorragies, y compris celles liées aux fibromes utérins, les troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée, oligomenorrhée, aménorrhée), en tant qu'hormonothérapie substitutive de la ménopause en association à un traitement œstrogénique, pour le traitement l'endométriose (hors AMM) en traitement continu ou 20 jours par mois, pour l'insuffisance lutéale de la préménopause (hors AMM) et en tant que contraception (hors AMM pour les dosages 5 et 3,75 mg, dans l'indication de l'AMM pour le dosage à 2,5 mg de nomégestrol associé avec l'estradiol). La Haute Autorité de santé rapporte des prescriptions de l'acétate de nomégestrol en marge de l'AMM [1]. Le libellé des indications de l'AMM en France figure pour chaque dosage en annexe I.

Un risque très augmenté, dose-effet dépendant, de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation prolongée d'un autre progestatif, l'acétate de cyprotérone, a été mis en évidence par une étude épidémiologique [2,3]. Celle-ci faisait suite à des cas rapportés [4–14] et au constat d'une réduction ou d'une stabilisation du volume de ces tumeurs après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone [6,7,10,11,14,15]. Le risque de méningiome après ce type de traitement hormonal est biologiquement plausible sur la base de plusieurs arguments : une prédominance féminine avec un ratio femme-homme élevé, des cas d'accélération de la croissance pendant la grossesse et de décroissance après l'accouchement, une influence du cycle menstruel sur l'expression clinique de certains méningiomes, une suspicion de lien entre les méningiomes et les cancers du sein [16], la présence de récepteurs à la progestérone dans 60 à 80 % des méningiomes, leur expression plus importante chez les femmes et leur expression dans la dure-mère et enfin, un lien prouvé avec certains progestatifs et suspecté avec d'autres. En France, plus de 500 cas de méningiomes opérés ont été estimés attribuables à l'acétate de cyprotérone en 8 années [2,3].

La question d'un effet de classe des progestatifs sur le risque de méningiome a fait l'objet de nombreuses recherches. Des associations ont été mises en évidence avec les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) même si l'augmentation du risque apparaît modeste au regard de celle liée à l'acétate de cyprotérone. La méta-analyse de Benson et al, [17] concluait à un risque de méningiome significativement augmenté sous THS avec un risque relatif de 1,35 [1,21-1,49].

En 2019, quatre cas de méningiomes survenant après une exposition de plusieurs années à de l'acétate de nomégestrol associées ou non à la prise d'acétate de cyprotérone ont été rapportées

dans la littérature scientifique [18,19]. Des régressions de tumeurs ont été aussi observées après l'arrêt de l'exposition à l'acétate de nomégestrol, évitant ainsi, comme pour l'acétate de cyprotérone, le recours à la chirurgie. Par ailleurs, au 30/06/2018 huit cas de méningiomes associés à l'acétate de nomégestrol seul (hors acétate de cyprotérone) avaient été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance, le premier cas datant de 2002.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'acétate de nomégestrol a été modifié en France en décembre 2017 pour le princeps et en avril 2018 pour les génériques [20–22]. Ces documents mentionnent désormais que des cas de méningiome ont été rapportés lors d'utilisation prolongée de ces médicaments. Un antécédent ou l'existence de méningiomes ont été rajoutés au chapitre contre-indications à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol. Un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM en février 2019 concernant spécifiquement le risque de méningiome sous acétate de nomégestrol et chlormadinone à doses thérapeutiques ainsi que des recommandations ; une lettre destinée aux professionnels de santé a également été adressée en février 2019 [23].

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée d'acétate de nomégestrol chez les femmes.

Nos objectifs secondaires étaient d'évaluer la relation dose-effet, de définir l'évolution du risque de méningiome après l'arrêt de l'acétate de nomégestrol, d'identifier les caractéristiques spécifiques des méningiomes liés à l'acétate de nomégestrol, de mesurer le taux effectif d'arrêt de l'acétate de nomégestrol après le traitement du méningiome et d'estimer le nombre de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuables à l'utilisation d'acétate de nomégestrol en France entre 2007 et 2018.

3. Population et méthodes

3.1. Schéma d'étude

Le schéma d'étude est une cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS) en particulier les données de consommation interrégimes

(DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'étude compare la fréquence de survenue d'un ou plusieurs méningiomes traités (évènement d'intérêt) chez les femmes âgées de 10 à 70 ans exposées à l'acétate de nomégestrol et chez celles ayant arrêté prématurément la prise d'acétate de nomégestrol et ayant ainsi été très faiblement exposées.

L'étude incluait une cohorte principale de femmes ayant commencé l'acétate de nomégestrol entre 2007 et 2017 avec un suivi jusqu'à la fin de l'année 2018. Dans des conditions épidémiologiques optimales (nouveaux utilisateurs incidents avec des doses cumulées connues au fil du temps), nous avons testé l'hypothèse d'une association entre l'exposition et le risque de méningiome, et évalué une possible relation dose-effet.

Nous avons également analysé une population de femmes qui utilisaient déjà de l'acétate de nomégestrol en 2006, et avons suivi cette cohorte jusqu'à la fin de l'année 2018. Sur la base de l'hypothèse d'une association causale, nous avons utilisé cette population pour définir les caractéristiques des méningiomes liés à l'acétate de nomégestrol et le nombre de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie qui étaient attribuables à l'utilisation d'acétate de nomégestrol.

3.2. Source des données

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre toute la population, c'est-à-dire 67 millions d'habitants. Le système d'information appelé système national des données de santé (SNDS – anciennement SNIIRAM) contient depuis 2006 des données exhaustives, individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé (actes médicaux, médicaments, actes de biologie…). Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) [24] qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, notamment les diagnostics codés selon la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies) et les procédures médicales (codes CCAM, Classification commune des actes médicaux).

Le SNDS est largement utilisé en France dans les études en vie réelle notamment sur l'usage, la sécurité et l'efficacité des médicaments [25–27]. De nombreuses études de sécurité sur le médicament ont été menées et publiées à partir de cette base de données [28–46].

Le SNDS contient également des données sociodémographiques (CMUc, indice de défavorisation sociale [47]) et, le cas échéant, la date du décès. Une des limites du SNDS est qu'il ne fournit aucune information sur les médicaments non remboursés – médicaments en vente libre et médicaments offrant un bénéfice médical insuffisant, tels que les contraceptifs oraux combinés de troisième et quatrième génération et les contraceptifs combinés d'acétate de nomégestrol et d'estradiol (2,5 mg / 1,5 mg).

3.3. Populations d'étude

Les femmes répondant aux critères d'inclusion suivants ont été incluses dans la cohorte principale, aussi dite incidente :

1) affiliées au Régime Général de l'assurance maladie y compris les sections locales mutualistes (soit 87% de la population résidente en France) ;
2) âgées de 10 à 70 ans à l'instauration du traitement d'acétate de nomégestrol ;
3) instauration d'acétate de nomégestrol entre 2007 et 2017 (absence de délivrance d'acétate de nomégestrol en 2006 ; liste des médicaments dosés à 5 mg et 3,75 mg concernés en annexe II). Les données avant 2006 ne sont pas disponibles dans le SNDS.

Les femmes présentant les critères 1) et 2) mais ayant des délivrances d'acétate de nomégestrol en 2006 sont incluses dans la cohorte complémentaire.

Les hommes non concernés par les AMM de l'acétate de nomégestrol n'étaient pas inclus dans l'étude.

3.4. Critères d'exclusion

Les femmes présentant l'une des conditions suivantes entre le 1er janvier 2006 et la date de début de suivi ont été exclues des cohortes étudiées :

- une neurofibromatose de type 2 déjà connue (codes CIM 10 à 4 digits Q850 en diagnostic principal [DP], diagnostic relié [DR] ou diagnostic associé [DAS] lors d'un séjour hospitalier),
- un antécédent connu de « tumeurs malignes des méninges », de « tumeur bénigne des méninges », de « tumeur bénigne de l'encéphale et d'autres parties du système nerveux central» ou « tumeur des méninges à évolution imprévisible ou inconnue » (codes CIM 10 à 3

digits C70, D32, D33, D42 en diagnostic principal [DP], diagnostic relié [DR] ou diagnostic associé [DAS] lors d'un séjour hospitalier),

- une délivrance d'acétate de cyprotérone 50 mg ou 100 mg (liste médicaments en annexe III),
- une délivrance d'acétate de chlormadinone 10 mg, 5 mg ou 2 mg (liste médicaments en annexe IV)

3.5. Définition de l'exposition

Les femmes ont été considérées comme « exposées » si elles ont eu une première délivrance d'acétate de nomégestrol (liste médicaments en annexe II) entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2017 (pas de délivrance en 2006) et ont reçu une dose cumulée supérieure à 150 milligrammes (soit au moins quatre boites pour le conditionnement standard de 10 comprimés à 5 mg) au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance.

Ce groupe de femmes « exposées » a été comparé à un groupe contrôle de femmes « très faiblement exposées » (groupe contrôle) qui ont eu une première délivrance d'acétate de nomégestrol entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2017 avec une dose cumulée strictement inférieure ou égale à 150 milligrammes (soit 3 boites ou moins délivrées pour le conditionnement standard de 10 comprimés à 5 mg) au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance. Ce groupe contrôle correspond à un groupe de femmes ayant très rapidement/précocement arrêté le traitement initié.

La date début de l'étude correspondait à la date de la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol (date index). Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol.

3.6. Critère de jugement

L'évènement d'intérêt était une neurochirurgie d'exérèse, de décompression ou une radiothérapie d'un ou plusieurs méningiomes intracrâniens.

L'évènement a été identifié par l'association d'une première hospitalisation pour un méningiome codé en diagnostic principal (DP) ou relié (DR) selon la Classification internationale statistique des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) en D32 « Tumeur bénigne des méninges » avec au moins un acte pour chirurgie d'exérèse d'une tumeur (liste des codes et libellés en annexe V)

ou un acte parmi une liste de codes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie des méningiomes [chirurgie de décompression du nerf optique par exemple] (liste des codes et libellés en annexe VI) ou un acte de radiochirurgie stéréotaxique ou un acte de radiothérapie fractionnée (liste des codes et libellés en annexe VII) au cours de cette même hospitalisation.

3.7. Suivi

Toutes les participantes ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2018 (date de fin d'étude) au plus tard, le suivi s'arrêtant au premier des évènements suivants :

- survenue de l'évènement d'intérêt ;
- perte de vue définie par une période de plus de 24 mois sans aucun remboursement par l'assurance maladie ;
- délivrance d'acétate de cyprotérone (50 mg ou 100 mg) ;
- délivrance d'acétate de chlormadinone (2 mg, 5 mg ou 10 mg);
- grossesse ;
- reprise du traitement par acétate de nomégestrol pour le groupe contrôle des « très faiblement exposées » ;
- censure après un an après arrêt de la délivrance d'acétate de nomégestrol pour le groupe des « exposées » ;
- décès.

Une analyse secondaire a été réalisée, dans laquelle les patientes pouvaient changer de groupe de traitement (exposition dépendante du temps). Dans le groupe contrôle des « très faiblement exposées », la première prescription d'acétate de nomégestrol après le début du suivi qui entraînait une dose cumulée supérieure à 150 milligrammes déclenchait un passage dans le groupe des « exposées ». Dans le groupe des « exposées », un arrêt du traitement pendant un an entraînait un passage des participantes dans le groupe « arrêt ».

3.8. Covariables et facteurs de confusion

Les caractéristiques suivantes des femmes et de leur parcours de soins ont également été considérées :

- Caractéristiques sociodémographiques : âge, couverture maladie universelle complémentaire (CMUc[1]);
- Spécialité du prescripteur initial (premier prescripteur identifié dans la base) : gynécologue, dermatologue, endocrinologue, généraliste ou autres ;
- Prescription associée d'œstrogènes (liste des médicaments en annexe VIII).

3.9. Analyses statistiques

3.9.1. **Analyse principale**

- Des modèles de Cox à risques proportionnels ont permis de comparer la survenue d'évènements entre le groupe « exposé » et le groupe contrôle, pour l'analyse principale et le groupe « exposé », le groupe contrôle et le groupe « arrêt » pour l'analyse en trois groupes. Des modèles de Cox ont également été utilisés pour évaluer l'effet en fonction des doses cumulées.
- Ces analyses ont été réalisées pour deux découpages différents en classes de la variable exposition :

  1/ une variable binaire comprenant les modalités « exposé » (pour le groupe exposé) et « très faiblement exposées » (pour le groupe contrôle), fixe au cours du suivi,

  2/ la dose cumulée d'acétate de nomégestrol pour le groupe « exposé » analysée comme une variable dépendante du temps.
- Nous avons ajusté sur l'âge, exprimé en variable dépendante du temps, et les caractéristiques de base (CMUc, spécialité initiale du prescripteur, co-prescription d'œstrogènes) en ne conservant que les variables statistiquement significativement associées au développement du méningiome.
- La dose cumulée et l'âge ont été traités comme des variables dépendantes du temps dans l'analyse.

1La CMUc est un marqueur social d'une situation défavorisée. C'est une protection complémentaire santé gratuite. Elle est attribuée sous conditions de résidence et de ressources lorsque le plafond annuel de ressources est inférieur à 8 951€ pour une personne seule et 13 427€ pour 2 personnes. Ces plafonds sont inférieurs au seuil de pauvreté.

- La répartition des cas de méningiomes dans les différents groupes a été étudiée selon la localisation anatomique des méningiomes établie à partir de la classification de la CCAM[2]. Une répartition en 6 classes (étage antérieur de la base du crâne, étage moyen de la base du crâne, étage postérieur de la base du crâne, convexité sans atteinte de sinus dural, convexité avec atteinte de sinus dural, faux du cerveau et tente du cervelet) et une répartition plus détaillée en 16 classes ont été utilisées (annexe IX). Des schémas des principales localisations anatomiques des méningiomes figurent en annexe X (figures 3 à 6).

3.9.2. **Analyse de sensibilité par régression logistique avec appariement**

Compte tenu des différences sur les critères de sortie entre le groupe « exposé » et groupe contrôle, nous avons réalisé une analyse de sensibilité pour contrôler par une 2ème méthode les différences de durée de suivi entre ces groupes. Nous avons estimé l'odds ratio entre l'exposition et la survenue de l'évènement d'intérêt par une régression logistique conditionnelle sur jeux appariés. Les femmes du groupe « exposé » étaient appariées à celles du groupe contrôle selon les caractéristiques suivantes :

- une durée de suivi des participantes du groupe contrôle au moins égale à celle du groupe « exposé »

- un âge (au moment de la date index) des participantes du groupe contrôle égal à celui des « exposées » +/- 1 an.

L'appariement 1 : 1 était réalisé par un tirage au sort des femmes du groupe « très faiblement exposé » alors que les femmes du groupe « exposé » étaient sélectionnées préférentiellement par durées de suivi descendantes. Chaque femme du groupe contrôle se voyait ensuite attribuer une durée de suivi égale à celle de la femme du groupe « exposé » correspondante.
La création de ce jeu de données appariées permettait de rendre identique les durées de suivi entre les groupes « exposé » et contrôle.

2 La classification commune des actes médicaux (CCAM) est une nomenclature française destinée à coder les gestes pratiqués par les médecins, gestes techniques dans un premier temps puis, par la suite, les actes intellectuels cliniques. Elle comprend environ 12 000 actes dont 23 actes de neurochirurgie d'exérèse de tumeur cérébrale.

3.9.3. **Analyse complémentaire sur la cohorte des participantes exposées en 2006**

Une analyse complémentaire a porté sur une cohorte de femmes déjà exposées à l'acétate de nomégestrol en 2006 avec un suivi jusqu'à fin 2018. La date d'entrée dans la cohorte correspondait à la date de la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol (date index). Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol.

La cohorte « prévalente » permet, sous réserve d'une association causale, de préciser les caractéristiques des méningiomes sous acétate de nomégestrol et de dénombrer avec la cohorte incidente les cas attribuables à l'exposition à l'acétate de nomégestrol.

3.10. Aspects éthiques et réglementaires

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un ensemble de bases de données strictement anonymes, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI).

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Décret no 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles Art. R. 1461-13 et 14. Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE ANSM-CNAM, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations permanentes qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Toutes les requêtes et analyses ont été réalisées par des personnes habilitées en profil 30 ou 108. Ce travail a été déclaré avant sa mise en route sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 7.15.

4. Résultats

4.1. Description de la population de l'étude

Après extraction des données du SNDS, 1 648 035 patientes du régime général avec au moins une délivrance d'acétate de nomégestrol entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2017 ont été identifiées. Parmi elles 22,0% (N= 363 064) utilisaient de l'acétate de nomégestrol en 2006 et ont été exclues de l'analyse principale.

L'instauration d'acétate de nomégestrol entre le 1er janvier 2007 et 31 décembre 2017 a concerné 1 255 080 patientes. Après exclusion des patientes de moins de 10 ans (n=1 355) ou de plus de 70 ans (n=2 454), des patientes avec une neurofibromatose de type 2 (n=219), des patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau (n=959), des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de cyprotérone (n=25 534) et des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de chlormadinone (n=162 272), des patientes décédées (n=508) avant le début du suivi (débutant 6 mois après la première délivrance d'acétate de nomégestrol), 1 060 779 patientes ont été incluses dans la cohorte principale dont 535 115 (50,4 %) dans le groupe « exposé » et 525 664 (49,6%) dans le groupe contrôle (figure 1).

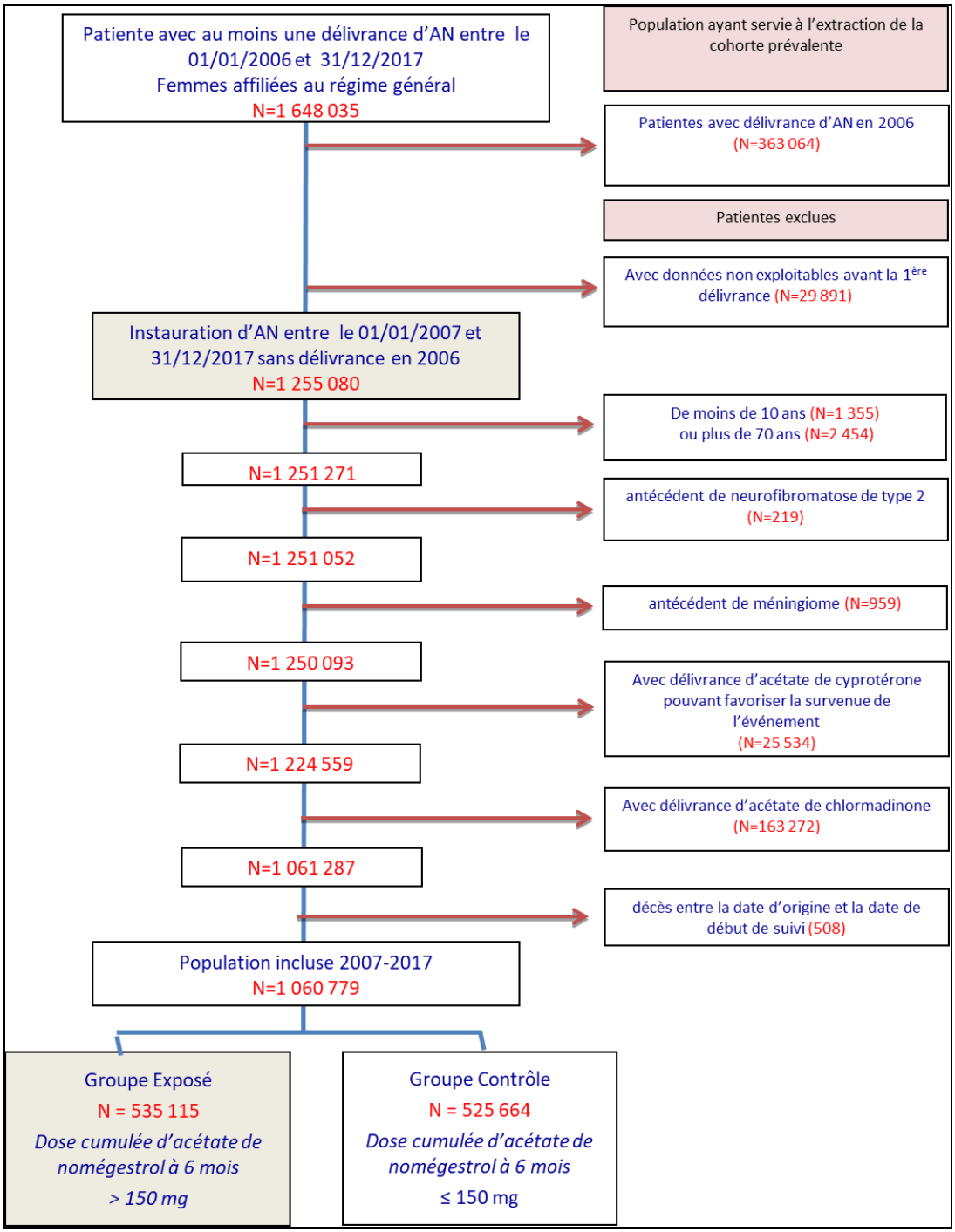


Figure 1. Diagramme de flux de la cohorte d'instauration d'acétate de nomégestrol 2007-2017

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Les patientes avaient un âge moyen de 39,6 ans et un âge médian de 42 ans [Q1- Q3 : 33-47]. Moins de 30% avaient un âge inférieur à 35 ans. Le nombre annuel d'instaurations d'acétate de nomégestrol diminuait de 2007 à 2017, passant de 141 758 à 60 049 (conséquence à la fois du design de l'étude et d'une vraie baisse d'utilisation).

Le prescripteur initial était presque exclusivement un gynécologue (52,9%) ou un généraliste (43,5%). La population « exposée » et celle du groupe contrôle « très faiblement exposée » présentaient des différences à l'inclusion. Les femmes du groupe « exposé » étaient un peu plus âgées (âge moyen : 40,9 ans *versus* 38,2 ans), socialement un peu moins défavorisées (CMUc 11,2 % *versus* 18,0%), ayant plus souvent débuté le traitement avec un gynécologue (57,5% *versus* 48,2%) et moins souvent avec un généraliste (38,7% versus 48,4%).

Tableau 1 : Caractéristiques des femmes exposées et très faiblement exposées de la cohorte d'instauration d'acétate de nomégestrol (NOMAc) 2007-2017

	Total	Exposées	Groupe contrôle	p
N (%)	1 060 779	535 115	525 664	
Age (années) à l'instauration				
âge moyen (ET)	39,57 (10,3)	40,9 (9,7)	38,2 (10,7)	<,0001
âge médian [IQR]	42 [33 - 47]	43 [36 - 48]	40 [30 - 47]	
10-24	112 925 (10,6)	43202 (8,1)	69 723 (13,3)	
25-34	189 302 (17,8)	77 813 (14,5)	111 489 (21,2)	
35-44	353 195 (33,3)	184 862 (34,5)	168 333 (32,0)	
45-54	377 073 (35,5)	214 534 (40,1)	162 539 (30,9)	
55 et +	28 284 (2,7)	14 704 (2,7)	13 580 (2,6)	<,0001
Année d'instauration de NOMAc				
2007	141 758 (13,4)	70 448 (13,2)	71 310 (13,6)	
2008	131 130 (12,4)	65 587 (12,3)	65 543 (12,5)	
2009	120 080 (11,3)	60 777 (11,4)	59 303 (11,3)	
2010	110 296 (10,4)	55 971 (10,5)	54 325 (10,3)	
2011	100 176 (9,4)	50 584 (9,5)	49 592 (9,4)	
2012	94 923 (8,9)	47 667 (8,9)	47 256 (9,0)	
2013	84 215 (7,9)	41 870 (7,8)	42 345 (8,1)	
2014	78 539 (7,4)	39 638 (7,4)	38 901 (7,4)	
2015	71 543 (6,7)	36 696 (6,9)	34 847 (6,6)	
2016	68 070 (6,4)	34 860 (6,5)	33 210 (6,3)	
2017	60 049 (5,7)	31 017 (5,8)	29 032 (5,5)	<,0001

Tableau 1 : Caractéristiques des femmes exposées et très faiblement exposées de la cohorte d'instauration d'acétate de nomégestrol (NOMAc) 2007-2017 (suite)

Région de résidence				
Auvergne-Rhône-Alpes	111 009 (10,5)	58 520 (10,9)	52 489 (10,0)	
Bourgogne-Franche-Comté	35 960 (3,4)	19 132 (3,6)	16 828 (3,2)	
Bretagne	41 736 (3,9)	21 264 (4)	20 472 (3,9)	
Centre-Val de Loire	42 838 (4,0)	23 941 (4,5)	18 897 (3,6)	
Corse	4 369 (0,4)	1 951 (0,4)	2 418 (0,5)	
DOM	62 190 (5,9)	22 071 (4,1)	40 119 (7,6)	
Grand-Est	86 229 (8,1)	44 042 (8,2)	42 187 (8,0)	
Hauts-de-France	97 066 (9,2)	46 413 (8,7)	50 653 (9,6)	
Île-de-France	205 232 (19,3)	111 031 (20,7)	94 201 (17,9)	
Normandie	51 990 (4,9)	28 739 (5,4)	23 251 (4,4)	
Nouvelle-Aquitaine	81 826 (7,7)	39 381 (7,4)	42 445 (8,1)	
Occitanie	87 408 (8,2)	43 195 (8,1)	44 213 (8,4)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	97 996 (9,2)	47 542 (8,9)	50 454 (9,6)	
Pays-de-la-Loire	50 949 (4,8)	25 855 (4,8)	25 094 (4,8)	
Valeurs manquantes	3 981 (0,4)	2 038 (0,4)	1 943 (0,4)	<,0001
Affiliée CMUc a				
Oui	154 544 (14,6)	60 116 (11,2)	94 428 (18,0)	
Non	905 874 (85,4)	474 859 (88,7)	431 015 (82,0)	
Valeurs manquantes	361 (0,0)	140 (0,0)	221 (0,0)	<,0001
Spécialité Prescripteur initial				
Gynécologue	560 690 (52,9)	307 433 (57,5)	253 257 (48,2)	
Généraliste	461 490 (43,5)	207 099 (38,7)	254 391 (48,4)	
Autres	28 251 (2,7)	14 898 (2,8)	13 353 (2,5)	
Valeurs manquantes	10 348 (1,0)	5 685 (1,1)	4 663 (0,9)	<,0001
oestrogènes				
Oui	53,393 (5,0)	24 836 (4,6)	28 557 (5,4)	
Non	1 007 386 (95,0)	510 279 (95,4)	497 107 (94,6)	<,0001
dose cumulée de NOMAc au début du suivi (mg)*				
moyenne (ET)	283 (256)	467 (246)	96 (37)	<,0001
médiane [IQR]	158 [100-400]	400 [300-630]	100 [50-105]	

a Couverture médicale universelle complémentaire.
*Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol

4.2. Description du suivi des patientes de la cohorte, modalités de sortie de la cohorte

Les durées moyennes du suivi dans les deux groupes étaient respectivement de 1,7 année pour les femmes du groupe exposé et 4,6 années pour les femmes du groupe contrôle (tableau 2).

Plus de 28 000 femmes du groupe « exposé » étaient suivies plus de 5 années dont près de 8 000 plus de 8 années. Au total, le suivi en personnes-années atteignait près de 3 300 000 personnes-années dont 884 716 dans le groupe « exposé » et 2 418 616 dans le groupe contrôle

Une majorité des femmes (80,0%) du groupe « exposé » à l'acétate de nomégestrol sortaient de la cohorte avant le 31/12/2018 en raison d'arrêt de traitement de plus d'une année tandis que moins d'un sixième (16,3%) du groupe contrôle sortait de la cohorte pour une reprise du traitement d'acétate de nomégestrol. La sortie de la cohorte pour prise d'acétate de chlormadinone a concerné environ 5% des femmes dans les deux groupes, tandis que la sortie pour délivrance d'acétate de cyprotérone était inférieure à 1%.

Tableau 2 : Description du suivi des patientes de la cohorte d'instauration d'acétate de nomégestrol 2007-2017, modalités de sortie de la cohorte

	Exposées	Groupe contrôle
N	535 115	525 664
Durée de suivi (années)		
durée moyenne (ET)	1,7 (1,6)	4,6 (3,5)
durée médiane [IQR]	1,0 [1,0-1,6]	3,9 [1,4-7,6]
< 2ans	432 419 (82,1)	169 647 (32,8)
[2 ans ; 5 ans[	74 357 (14,1)	137 051 (26,5)
[5 ans ; 8 ans[	20 396 (3,9)	101 042 (19,6)
>= 8 ans	7 943 (1,5)	117 924 (22,8)
patientes-années (PA)	884 716	2 418 616
Modalité de sortie cohorte		
au 31/12/2018	48 446 (9,05)	307 925 (58,58)
décès	1 164 (0,22)	3 571 (0,68)
évènement d'intérêt	171 (0,03)	169 (0,03)
grossesse	22 592 (4,22)	85 718 (16,31)
prise d'acétate de cyprotérone	2 338 (0,44)	3 167 (0,6)
prise d'acétate de chlormadinone	29 705 (5,55)	28 660 (5,45)
arrêt de l'exposition pour le groupe exposé	430 699 (80,49)	-
perdus de vue	-	10 844 (2,06)
Nouvelle délivrance pour le groupe très faib. exposé	-	85 610 (16,29)

ET : écart-type ; IQR : 1er-3ème quartile

4.3. Mesure du risque de méningiome associé aux différentes caractéristiques des patientes à l'instauration du traitement

L'âge était fortement lié au risque de méningiome (340 cas pour 1 060 779 femmes et 3,3 millions de personnes-années de suivi) avec pour la tranche d'âge 25-34 ans en référence, un hazard ratio [HR] de 0,2 [IC 95% 0,0-1,3] pour les moins de 25 ans ; 4,4 [2,4-8,0] pour les 45 à 54 ans et 4,6 [2,4-8,8] pour les 55 ans et plus (tableau 3). Compte tenu de l'impact majeur de l'âge sur le risque de méningiome, les autres variables ont toutes été testées après un ajustement sur l'âge. La CMUc, la spécialité du prescripteur et la prescription simultanée d'œstrogène n'étaient pas significativement associées au risque de méningiome.

Tableau 3 : Taux d'incidence et *hazard ratio* d'un méningiome selon l'âge, la CMUc, la spécialité du prescripteur initial et une prescription associée d'œstrogène

	personnes-années	nombre d'évènements	incidence pour 100 000 personnes-années	HR	IC 95 %	
Âge						
10-24	219 288	1	0,5	0,2	0,0	1,3
25-34	396 437	11	2,8	réf.		
35-44	822 445	73	9,1	3,1	1,7	5,9
45-54	1 413 993	183	12,9	4,4	2,4	8,0
55 et +	451 168	72	15,7	4,6	2,4	8,8
Ajustement sur l'âge						
CMU-C						
Oui	456 878	41	9,2	1,0*	0,7	1,4
Non	2 845 343	299	10,5	réf.		
Spécialité du primo-prescripteur						
Autre (Hospitalier/autres spéc.)	118 487	13	10,3	1,1*	0,6	1,8
Médecin généraliste	1 503 946	148	9,7	0,9*	0,8	1,2
Gynécologue	1 680 899	179	10,8	réf.		
Œstrogène associé						
Oui	181 036	19	10,7	1,0*	0,7	1,7
Non	3 122 295	321	10,3	réf.		

* HR ajusté sur l'âge (pris en compte comme variable dépendante du temps)

4.4. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de nomégestrol (cohorte incidente)

Les femmes avec un ou plusieurs méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient respectivement au nombre de 171 pour 884 716 personnes-années de suivi et 169 pour 2 418 616 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et dans le groupe contrôle. L'incidence dans les deux groupes était respectivement de 19,3 et 7,0 pour 100 000 personnes-années, soit un risque relatif brut de 2,8 [2,2-3,4] et un HR ajusté sur l'âge de 4,5 [3,5-5,7] pour l'exposition à l'acétate de nomégestrol (tableau 4).

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de nomégestrol montrait une forte relation dose-effet ; plus la dose cumulée était importante, plus le risque de méningiome était élevé. Le taux d'incidence atteignait ainsi près de 91,5 cas pour 100 000 personnes-années dans le groupe avec une exposition cumulée de plus de 6 g, soit un risque relatif brut de 13,1 [9,9-17,4] comparé au groupe contrôle. Les

HR, ajustés sur l'âge, n'étaient pas significativement différents de 1 en dessous d'une exposition cumulée de 1,2 gramme d'acétate de nomégestrol. Au-delà, le risque croissait fortement avec la dose cumulée et atteignait un HR ajusté de 12,0 [8,8-16,5] pour plus de 6 grammes de dose cumulée d'acétate de nomégestrol.

Tableau 4 : Taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome selon l'exposition à l'acétate de nomégestrol

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Groupe contrôle. (<=0,15 g)	2 418 616	169	7,0	référence	référence
Exposées (> 0,15 g)	884 716	171	19,3	2,8 [2,2-3,4]	4,5 [3,5-5,7]
Selon la dose cumulée					
]0,15 g ; 0,6 g [	330 660	21	6,4	0,9 [0,6-1,4]	1,1 [0,6-1,8]
[0,6 g ; 1,2 g [	158 642	17	10,7	1,5 [0,9-2,5]	1,7 [0,9-2,9]
[1,2 g ; 3,6 g [	234 002	41	17,5	2,5 [1,8-3,5]	2,6 [1,8-3,8]
[3,6 g ; 6 g [	87 064	24	27,6	3,9 [2,6-6,1]	4,2 [2,7-6,6]
6 g et plus	74 349	68	91,5	13,1 [9,9-17,4]	12,0 [8,8-16,5]

[a] Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps

L'analyse de sensibilité ayant recours à un appariement et à un modèle de régression logistique conditionnelle plutôt qu'à un modèle de Cox a confirmé cette augmentation significative du risque de méningiome pris en charge en neurochirurgie ou en radiothérapie chez les patients traités par acétate de nomégestrol (tableau 5).

Tableau 5 : Analyse de sensibilité - Régression logistique conditionnelle du méningiome en fonction de l'exposition à l'acétate de nomégestrol (a)

	pas de méningiome	**méningiome**	**Incidence pour 100 000 PA**	**OR** [IC 95 %] (a)
Groupe contrôle (< =0,15 g)	450 253	57	12,7	réf.
Exposées (> 0,15 g)	450 358	162	36	2,8 [2,1-3,8]

(a) caractéristiques d'appariement : pour une femme exposée, une femme du groupe contrôle avec au moins une durée de suivi égale et un âge égal à la date index +/- 1 an a été sélectionnée au hasard. Chaque femme sélectionnée du groupe contrôle s'est ensuite vu attribuer une durée de suivi égale à celle de la femme exposée correspondante.

4.5. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes (cohorte incidente)

La description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes est présentée dans le tableau 6. Une chirurgie d'exérèse ou de décompression était très majoritairement réalisée et ceci encore plus fréquemment chez les femmes « exposées » comparé au groupe contrôle (94,2% versus 85,2%). Par contre, les femmes du groupe contrôle étaient plus fréquemment traitées par radiothérapie initiale que les femmes « exposées » (14,8% versus 5,8%). L'âge médian au traitement du méningiome était inférieur de deux ans chez les exposées (49 ans *versus* 51 ans dans le groupe contrôle), ce qui contrastait avec un âge supérieur à l'instauration (médiane 43 *versus* 40). Une différence significative était observée quant à la localisation des méningiomes opérés entre les groupes « exposé » et contrôle. Dans la classification de la localisation en 6 groupes, les tumeurs de l'étage antérieur de la base du crâne étaient plus fréquentes chez les exposées (29,2% *versus* 17,4%) tout comme celles de l'étage moyen (32,9% *versus* 23,6%). A l'inverse les tumeurs de la convexité du cerveau sans atteinte du sinus veineux dural étaient proportionnellement plus fréquentes dans le groupe contrôle (22,9% *versus* 13,0%). Dans la classification de la localisation en 16 groupes, les six localisations d'exérèse de méningiome les plus fréquentes dans le groupe des exposées étaient le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire (n=37), l'étage antérieur de la base du crâne (n=29), la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=21), la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=18), les tumeurs de l'étage moyen de la base du crâne (n=14) et la convexité du cerveau avec atteinte du sinus veineux dural (n=14).

La durée médiane d'hospitalisation initiale (7 jours) pour le traitement du méningiome n'était pas significativement différente entre les deux groupes d'exposition à l'acétate de nomégestrol. Une nouvelle intervention neurochirurgicale dans l'année suivant l'hospitalisation initiale était significativement plus fréquente chez les exposées (4,4% vs 0,0%). Ni la survenue de crise d'épilepsie entrainant une hospitalisation, ni le décès toutes causes confondues à 30 jours et à un an (un cas avant le 30^{e} jour post sortie d'hospitalisation et deux cas à un an pour le groupe exposé) n'étaient significativement différents entre les 2 groupes.

Tableau 6 : Description des évènements d'intérêt du méningiome

	Total	Exposées	Groupe contrôle	p
N (%)	340 (100)	171 (100)	169 (100)	
traitement inital				
neurochirurgie	305 (89,7)	161 (94,2)	144 (85,2)	
radiothérapie	35 (10,3)	10 (5,8)	25 (14,8)	<,01
âge au traitement du méningiome				
âge moyen (ET)	49,3 (7,1)	48,7 (6,0)	50,0 (7,9)	≥,05
âge médian [IQR]	51 [45-54]	49 [45-53]	51 [45-55]	
10-24	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,6)	
25-34	11 (3,2)	3 (1,8)	8 (4,7)	
35-44	73 (21,5)	42 (24,6)	31 (18,3)	
45-54	183 (53,8)	104 (60,8)	79 (46,7)	
55 -64	72 (21,2)	22 (12,9)	50 (29,6)	
65 et +	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<,0001
œstrogènes associés à l'instauration				
oui	19 (5,6)	12 (7,0)	7 (4,1)	≥,05
durée de suivi				
moins de 2 ans	122 (35,9)	69 (40,4)	53 (31,4)	
[2 à 5 ans[	99 (29,1)	46 (26,9)	53 (31,4)	
5 ans et plus	119 (35,0)	56 (32,7)	63 (37,3)	≥,05
Dose cumulée				
≤ 0,15g	169 (49,7)	0 (0)	169 (100)	
]0,15 g ; 0,6 g [	21 (6,2)	21 (12,3)	0 (0)	
[0,6 g ; 1,2 g [	17 (5,0)	17 (9,9)	0 (0)	
[1,2 g ; 3,6 g [	41 (12,1)	41 (24,0)	0 (0)	
[3,6 g ; 6 g [	24 (7,1)	24 (14,0)	0 (0)	
6 g et plus	68 (20,0)	68 (39,8)	0 (0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome				
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	72 (23,6)	47 (29,2)	25 (17,4)	
groupe 2 : Etage moyen	87 (28,5)	53 (32,9)	34 (23,6)	

groupe 3 : Etage postérieur	34 (11,1)	14 (8,7)	20 (13,9)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	54 (17,7)	21 (13,0)	33 (22,9)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	29 (9,5)	14 (8,7)	15 (10,4)	
groupe 6 : faux et tente	29 (9,5)	12 (7,5)	17 (11,8)	<,05
manquants (pas de chirurgie)	36	11	25	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne (a)	47 (15,4)	29 (18,0)	18 (12,5)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	25 (8,2)	18 (11,2)	7 (4,9)	
Etage moyen de la base du crâne	29 (9,5)	14 (8,7)	15 (10,4)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	55 (18,0)	37 (23,0)	18 (12,5)	
Loge hypophysaire	3 (1,0)	2 (1,2)	1 (0,7)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	22 (7,2)	9 (5,6)	13 (9,0)	
Convexité du cervelet avec atteinte du sinus veineux dural	5 (1,6)	3 (1,9)	2 (1,4)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	
Clivus	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,7)	
Foramen magnum	3 (1,0)	2 (1,2)	1 (0,7)	
Région pétroclivale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	54 (17,7)	21 (13,0)	33 (22,9)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	29 (9,5)	14 (8,7)	15 (10,4)	
Faux du cerveau	17 (5,6)	5 (3,1)	12 (8,3)	
Tente du cervelet	3 (1,0)	1 (0,6)	2 (1,4)	
Incisure de la tente	9 (3,0)	6 (3,7)	3 (2,1)	
manquants (pas de chirurgie)	35	10	25	
Durée d'hospitalisation pour le traitement initial				
durée moyenne (ET) en jours	9,1 (8,5)	9,1 (6,3)	9,1 (10,3)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	7 (6-10)	7 (6-9)	7 (6-10)	
moins de 7 jours	124 (36,5)	55 (32,2)	69 (40,8)	
7 à 9 jours	130 (38,2)	75 (43,9)	55 (32,5)	
10 jours et plus	86 (25,3)	41 (24)	45 (26,6)	≥,05
Décès				
décès à 30 jours	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	≥,05
décès à 1 an	3 (0,9)	2 (1,2)	1 (0,6)	≥,05
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)				
N (%)	264 (100)	136 (100)	128 (100)	
Traitement par méd. à propriété antiépileptique				
date de sortie à 1 an	147 (55,7)	68 (50)	79 (61,7)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	82 (31,1)	33 (24,3)	49 (38,3)	<,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie				
date de sortie à 1 an	6 (2,3)	3 (2,2)	3 (2,3)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,8)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie				
date de sortie à 1 an	6 (2,3)	6 (4,4)	0 (0)	<,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	2 (0,8)	2 (1,5)	0 (0)	≥,05

Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal.

4.6. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de nomégestrol (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition)

Le risque de méningiome après un an d'arrêt de l'exposition à l'acétate de nomégestrol n'était pas significativement supérieur au risque du groupe contrôle « très faible exposition » (HR ajusté 1,1 [0,9-1,3]). Le risque était toutefois 1,6 fois [1,1-2,2] plus élevé quand la dose cumulée d'acétate de nomégestrol avant l'arrêt avait atteint 1,2 gramme et plus (tableau 7).

La différence du nombre de cas, 210 cas (tableau 7) observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 171 cas (tableau 4) chez les personnes exposées (analyse principale en deux groupes) s'expliquait par une gestion de l'exposition en tant que variable dépendante du temps dans l'analyse en trois groupes. Ainsi 39 femmes initialement classées dans le groupe « très faiblement exposé » avaient repris dans un second temps de l'acétate de nomégestrol et avaient développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, donnant un total de 210 cas (le suivi de ces 39 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale).

Tableau 7 : Taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome après arrêt du traitement par acétate de nomégestrol

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Groupe contrôle. (<=0,15 g)	2 418 616	169	7,0	référence	référence
Exposées (> 0,15 g)	1 227 783	210	17,1	2,4 [2,0-3,0]	2,8 [2,2-3,4]
Exposition arrêtée	1909168	171	9,0	1,3 [1,0-1,6]	1,0 [0,8-1,3]
Exposition arrêtée ; selon la dose cumulée jusqu'à l'arrêt					
]0,15 g ; 1,2 g [	1 591 171	128	8,0	1,2 [0,9-1,4]	1,0 [0,8-1,3]
1,2 g et plus	317 997	43	13,5	1,9 [1,4-2,7]	1,5 [1,1-2,2]

a Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps

4.7. Analyse complémentaire des femmes exposées en 2006 (cohorte prévalente)

4.7.1. **Description de la cohorte prévalente 2006**

Cette cohorte dite prévalente avait deux objectifs principaux : estimer en complément de la cohorte incidente le nombre de cas de méningiomes attribuable à l'acétate de nomégestrol et décrire plus précisément les caractéristiques des méningiomes sous acétate de nomégestrol (patientes concernées, localisation, prise en charge…)

L'âge moyen des femmes consommant de l'acétate de nomégestrol en 2006 était de 43,4 ans (écart type 9,9) et un âge médian de 45 ans [Q1, Q3 : 38, 50].

Les éléments descriptifs de la « cohorte prévalente » figurent en annexe XI.

4.7.2. **Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de nomégestrol dans la « cohorte prévalente 2006 »**

Chez les femmes du groupe « exposé » de la cohorte prévalente nous avons observé dans l'analyse en deux groupes 531 cas de méningiomes pris en charge par une intervention neurochirurgicale ou une irradiation (tableau 8). Pour cette population exposée l'incidence de méningiome était de 73,7 pour 100 000 personnes-années, ce qui correspond, après ajustement sur l'âge en variable dépendante du temps, à un risque multiplié par 13,3 [10,3-17,2].

Ce HR ajusté de 13,3 a été utilisé pour le calcul du nombre total de cas attribuables dans cette population (cf. chapitre 4.11 Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de nomégestrol entre 2007 et 2018).

Tableau 8 : taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome selon l'exposition à l'acétate de nomégestrol : cohorte prévalente des femmes déjà exposées en 2006

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Groupe contrôle. (<=0,15 g)	756 180	74	9,8	référence	référence
Exposées (> 0,15 g)	720 299	531	73,7	7,5 [5,9-9,6]	13,0 [10,1-16,7]
Selon la dose cumulée à partir 2006					
]0,15 g ; 0,6 g [	105 343	4	3,8	0,4 [0,1-1,1]	1,9 [0,6-5,8]
[0,6 g ; 1,2 g [	109 121	8	7,3	0,7 [0,4-1,6]	1,5 [0,7-3,4]
[1,2 g ; 3,6 g [	237 622	113	47,6	4,9 [3,6-6,5]	4,7 [3,3-6,8]
[3,6 g ; 6 g [	115 154	98	85,1	8,7 [6,4-11,8]	8,8 [6,3-12,2]
6 g et plus	153 059	308	201,2	20,6 [16-26,5]	19,3 [14,7-25,3]

a Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps

4.7.3. **Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de nomégestrol dans la « cohorte prévalente 2006 » (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition)**

Dans l'analyse en trois groupes, chez les femmes exposées en 2006 à l'acétate de nomégestrol nous avons observé 552 cas[3] de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie (tableau 9). La différence du nombre de cas, 552 cas observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 531 cas (tableau 8) chez les personnes exposées (analyse principale en deux groupes) s'explique par une gestion de l'exposition en tant que variable dépendante du temps dans l'analyse en trois groupes. Ainsi 21 femmes initialement classées dans le groupe très faiblement exposées ont repris dans un second temps de l'acétate de nomégestrol et ont développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, soit un total de 552 cas (le suivi de ces 21 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale). L'incidence atteignait 61,3 pour 100 000 femmes-années pour le groupe exposé. Il existait aussi une forte relation dose-effet. A partir d'une dose cumulée de 6 grammes d'acétate de nomégestrol après 2006 l'incidence atteignait 199 pour 100 000. C'est notamment dans ce dernier groupe que figuraient les femmes exposées durant de très longue durée, 10 à 30 ans par exemple sans qu'il soit possible de déterminer de façon individuelle la date de début de l'exposition et donc sa durée.

En cas d'exposition arrêtée depuis au moins une année le risque était de 20,2 pour 100 000, correspondant à un HR de 1,5[1,1-1,9] avec 304 cas dans cette population qui avait arrêté. On

[3] Cohorte « prévalente » Analyse en 2 groupes = 531 cas de méningiome chez les exposées ; Analyse en 3 groupes = 552 cas de méningiome chez les exposées.

retrouve aussi un excès de risque en cas d'arrêt à partir de 1,2 gramme cumulé d'acétate de nomégestrol.

Tableau 9 : Taux d'incidence et *hazard ratio* ajusté de méningiome après arrêt du traitement par acétate de nomégestrol : cohorte prévalente des femmes déjà exposées en 2006

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	HRa [IC 95 %] (a)
Groupe contrôle (<=0,15 g)	695 347	74	10,6	référence
Exposées (> 0,15 g)	900 065	552	61,3	6,9[5,4-8,9]
Exposition arrêtée	1 502 563	304	20,2	1,5[1,1-1,9]
Exposées ; selon la dose cumulée à partir de 2006				
]0,15 g ; 0,6 g [	222 111	13	5,9	0,8 [0,4-1,4]
[0,6 g ; 1,2 g [	139 799	12	8,6	1,1 [0,6-2]
[1,2 g ; 3,6 g [	261 899	117	44,7	3,3 [2,4-4,5]
[3,6 g ; 6 g [	119 949	99	82,5	7,2 [5,3-9,9]
6 g et plus	156 306	311	199,0	17,8 [13,7-23,3]
Exposition arrêtée ; selon la dose cumulée à partir de 2006 jusqu'à l'arrêt				
]0,15 g ; 0,6 g [	581 638	64	11,0	0,9 [0,6-1,2]
[0,6 g ; 1,2 g [	278 192	45	16,2	1,2 [0,8-1,8]
[1,2 g ; 3,6 g [	407 564	86	21,1	1,6 [1,2-2,3]
[3,6 g ; 6 g [	135 981	56	41,2	3,2 [2,3-4,6]
6 g et plus	99 188	53	53,4	4,2 [2,9-6,1]

a Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps

4.7.4. **Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes dans la « cohorte prévalente » - (analyse principale en 2 groupes : exposé et contrôle)**

La description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes de la « cohorte prévalente » (analyse principale) est présentée dans le tableau 10. Près de 95% des femmes exposées qui ont présenté un évènement d'intérêt ont été traitées par une intervention neurochirurgicale d'exérèse ou de décompression.

Les localisations d'exérèse et les éléments de suivi (durée d'hospitalisation, traitement antiépileptique secondaire, réintervention et décès toute cause) figurent dans le tableau 10.

Tableau 10 : Description des évènements d'intérêt du méningiome de la population prévalente 2006

	Total	Exposées	Groupe contrôle	p
N (%)	605 (100)	531 (100)	74 (100)	
Traitement inital				
neurochirurgie	569 (94)	501 (94,4)	68 (91,9)	
radiothérapie	36 (6)	30 (5,6)	6 (8,1)	≥,05
Âge au traitement du méningiome				
âge moyen (ET)	52,7 (7,4)	52,4(7,4)	55,1 (6,7)	<,01
âge médian [IQR]	51,9 [48,4-56,0]	51,6 [48,1-55,3]	55,4 [50,9-59,1]	
10-24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
25-34	4 (0,7)	4 (0,8)	0 (0)	
35-44	69 (11,4)	62 (11,7)	7 (9,5)	
45-54	350 (57,9)	323 (60,8)	27 (36,5)	
55 -64	143 (23,6)	107 (20,2)	36 (48,6)	
65 et +	39 (6,4)	35 (6,6)	4 (5,4)	<,0001
Durée de suivi				
moins de 2 ans	96 (15,9)	87 (16,4)	9 (12,2)	
[2 à 5 ans[	175 (28,9)	153 (28,8)	22 (29,7)	
5 ans et plus	334 (55,2)	291 (54,8)	43 (58,1)	≥,05
Dose cumulée				
≤ 0,15g	74 (12,2)	0 (0,0)	74 (100)	
]0,15 g ; 0,6 g [	4 (0,7)	4 (0,8)	0 (0,0)	
[0,6 g ; 1,2 g [	8 (1,3)	8 (1,5)	0 (0,0)	
[1,2 g ; 3,6 g [	113 (18,7)	113 (21,3)	0 (0,0)	
[3,6 g ; 6 g [	98 (16,2)	98 (18,5)	0 (0,0)	
6 g et plus	308 (50,9)	308 (58,0)	0 (0,0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome				
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
Groupe 1 : Etage antérieur	166 (29,2)	153 (30,6)	13 (19,1)	
Groupe 2 : Etage moyen	181 (31,9)	170 (34)	11 (16,2)	
Groupe 3 : Etage postérieur	40 (7)	29 (5,8)	11 (16,2)	
Groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	104 (18,3)	88 (17,6)	16 (23,5)	
Groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	39 (6,9)	32 (6,4)	7 (10,3)	
Groupe 6 : faux et tente	36 (6,3)	26 (5,2)	10 (14,7)	
Décompression du nerf optique	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	<,0001
Localisation non classée	1	1	0	
Manquants (pas de chirurgie)	37	31	6	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne(a)	120 (21,1)	109 (21,8)	11 (16,2)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	46 (8,1)	44 (8,8)	2 (2,9)	

Etage moyen de la base du crâne	57 (10)	52 (10,4)	5 (7,4)	
Tiers int, ét, moy, de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	123 (21,7)	117 (23,4)	6 (8,8)	
Loge hypophysaire	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	12 (2,1)	10 (2,0)	2 (2,9)	
Convexité du cervelet avec atteinte du sinus veineux dural	10 (1,8)	5 (1,0)	5 (7,4)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	8 (1,4)	5 (1,0)	3 (4,4)	
Clivus	4 (0,7)	4 (0,8)	0 (0,0)	
Foramen magnum	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	
Région pétroclivale	4 (0,7)	3 (0,6)	1 (1,5)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	104 (18,3)	88 (17,6)	16 (23,5)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	39 (6,9)	32 (6,4)	7 (10,3)	
Faux du cerveau	26 (4,6)	18 (3,6)	8 (11,8)	
Tente du cervelet	3 (0,5)	2 (0,4)	1 (1,5)	
Incisure de la tente	7 (1,2)	6 (1,2)	1 (1,5)	
Décompression du nerf optique	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	<,0001
Localisation non classée	1	1	0	
Manquants (pas de chirurgie)	37	31	6	
Durée d'hospitalisation pour le traitement initial				
durée moyenne (ET) en jours	10,4 (10,3)	10,5 (10,7)	26 (35,1)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	8 (6-11)	8 (6-11)	7 (6-10)	
moins de 7 jours	175 (28,9)	149 (28,1)	22 (29,7)	
7 à 9 jours	242 (40,0)	216 (40,7)	26 (35,1)	
10 jours et plus	188 (31,1)	166 (31,3)	22 (29,7)	≥,05
Décès				
décès à 30 jours	4 (0,7)	3 (0,6)	1 (1,4)	≥,05
décès à 1 an	8 (1,3)	7 (1,3)	1 (1,4)	≥,05
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)				
N (%)	544 (100)	480 (100)	64 (100)	
Traitement par méd, à propriété antiépileptique				
date de sortie à 1 an	310 (57)	262 (54,6)	48 (75)	<,01
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	176 (32,4)	150 (31,3)	26 (40,6)	≥,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie				
date de sortie à 1 an	12 (2,2)	11 (2,3)	1 (1,6)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	6 (1,1)	6 (1,3)	0 (0)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie				
date de sortie à 1 an	14 (2,6)	12 (2,5)	2 (3,2)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	11 (2)	8 (1,7)	3 (4,8)	≥,05

(a) Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal

4.8. Éléments supplémentaires calculés à partir de l'ensemble des deux cohortes, incidente et prévalente 2006 (N = 702 pour les femmes exposées)

4.8.1. **Description des cas de méningiome**

Parmi les 702 femmes (171 issues de la cohorte principale « incidente » et 531 issues de la cohorte « prévalente ») exposées à l'acétate de nomégestrol et hospitalisées et traitées pour un méningiome, 94,3% ont été traitées par chirurgie et 5,7% ont été traitées par radiothérapie (tableau 11).

Il existait une différence significative dans la localisation des méningiomes opérés entre les femmes exposées et celles du groupe contrôle dans la localisation anatomique en 6 groupes.

Chez les femmes exposées à l'acétate de nomégestrol, les cinq localisations anatomiques les plus fréquentes dans la classification en 16 groupes des méningiomes étaient 1) le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire (n=154), 2) l'étage antérieur de la base du crâne (n=138), 3) la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=109), 4) l'étage moyen de la base du crâne (n=66) et 5) la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=62). La région optochiasmatique et/ou hypothalamique, le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire et l'étage antérieur de la base du crâne semblaient particulièrement associée aux expositions prolongées à l'acétate de nomégestrol. A l'inverse les tumeurs de l'étage postérieur de la base du crâne et de la faux du cerveau ou la tente du cervelet étaient (relativement) moins souvent associées à une exposition prolongée à l'acétate de nomégestrol.

Pour ces 702 femmes exposées qui avaient eu une intervention neurochirurgicale ou une radiothérapie, le séjour hospitalier initial avait duré en moyenne 10 jours. Dans l'année qui suivait le traitement initial une réhospitalisation pour une intervention neurochirurgicale était constatée dans 2,9% des cas et une hospitalisation pour crise d'épilepsie ou état de mal épileptique également dans 2,3% des cas. Un traitement antiépileptique était poursuivi entre un an et deux ans après la sortie hospitalière pour 29,7% des patientes. Les taux de décès toutes causes confondues à 30 jours du séjour initial et à un an étaient respectivement de 0,6% (4 cas) et 1,1% (8 cas).

Tableau 11 : Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente

	Groupe éxposé	Groupe contrôle	p
N (%)	702 (100)	243 (100)	
Traitement inital			
neurochirurgie	662 (94,3)	212 (87,2)	
radiothérapie	40 (5,7)	31 (12,8)	<,001
Âge au traitement du méningiome			
âge moyen (ET)	51,5 (7,3)	51,6 (7,9)	≥,05
âge médian [IQR]	51,2 [47,1-54,8]	52,4 [47,1-57,1]	
10-24	0 (0)	1 (0,4)	
25-34	7 (1,0)	8 (3,3)	
35-44	104 (14,8)	38 (15,6)	
45-54	427 (60,8)	106 (43,6)	
55 -64	129 (18,4)	86 (35,4)	
65 et +	35 (5)	4 (1,6)	<,0001
Durée de suivi			
moins de 2 ans	156 (22,2)	62 (25,5)	
[2 à 5 ans[	199 (28,3)	75 (30,9)	
5 ans et plus	347 (49,4)	106 (43,6)	≥,05
Dose cumulée			
≤ 0,15g	0 (0)	243 (100)	
]0,15 g ; 0,6 g [	25 (3,6)	0 (0)	
[0,6 g ; 1,2 g [	25 (3,6)	0 (0)	
[1,2 g ; 3,6 g [	154 (21,9)	0 (0)	
[3,6 g ; 6 g [	122 (17,4)	0 (0)	
6 g et plus	376 (53,6)	0 (0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome			
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM			
groupe 1 : Etage antérieur	200 (30,3)	38 (17,9)	
groupe 2 : Etage moyen	223 (33,7)	45 (21,2)	
groupe 3 : Etage postérieur	43 (6,5)	31 (14,6)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	109 (16,5)	49 (23,1)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	46 (7,0)	22 (10,4)	
groupe 6 : faux et tente	38 (5,7)	27 (12,7)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	2 (0,3)	0 (0)	<,0001
localisations non classées	1	0	
manquants (pas de chirurgie)	40	31	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM			
Etage antérieur de la base du crâne (a)	138 (20,9)	29 (13,7)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	62 (9,4)	9 (4,2)	

Etage moyen de la base du crâne	66 (10,0)	20 (9,4)	
Tiers int, ét, moy, de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	154 (23,3)	24 (11,3)	
Loge hypophysaire	3 (0,5)	1 (0,5)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	19 (2,9)	15 (7,1)	
Convexité du cervelet avec atteinte du sinus veineux dural	8 (1,2)	7 (3,3)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	5 (0,8)	6 (2,8)	
Clivus	4 (0,6)	1 (0,5)	
Foramen magnum	4 (0,6)	1 (0,5)	
Région pétroclivale	3 (0,5)	1 (0,5)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	109 (16,5)	49 (23,1)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	46 (7,0)	22 (10,4)	
Faux du cerveau	23 (3,5)	20 (9,4)	
Tente du cervelet	3 (0,5)	3 (1,4)	
Incisure de la tente	12 (1,8)	4 (1,9)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	2 (0,3)	0 (0,0)	<,0001
localisations non classées	1	0	
manquants (pas de chirurgie)	40	31	
Durée d'hospitalisation pour le traitement initial			
durée moyenne (ET) en jours	10,2 (9,8)	9,2 (9,4)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	8 (6-10)	7 (6-10)	
moins de 7 jours	204 (29,1)	95 (39,1)	
7 à 9 jours	291 (41,5)	81 (33,3)	
10 jours et plus	207 (29,5)	67 (27,6)	<,05
Décès			
décès à 30 jours	4 (0,6)	2 (0,8)	≥,05
décès à 1 an	8 (1,1)	3 (1,2)	≥,05
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)			
N (%)	616 (100)	192 (100)	
Traitement par méd, à propriété antiépileptique			
date de sortie à 1 an	330 (53,6)	127 (66,1)	<,01
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	183 (29,7)	75 (39,1)	<,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie			
date de sortie à 1 an	14 (2,3)	4 (2,1)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	6 (1)	1 (0,5)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie			
date de sortie à 1 an	18 (2,9)	2 (1,0)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	10 (1,6)	3 (1,6)	≥,05

(a) Ce libellé correspond au regroupement des 3 actes de la CCAM : ACFA001 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale ; ACFA015 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale ; ACFA026 : Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal

4.8.2. **Risque de méningiome par localisation anatomique selon l'exposition à l'acétate de nomégestrol**

Il existait selon les régions anatomiques du cerveau un risque absolu et relatif de méningiome très différent selon l'exposition (tableau 12). La région optochiasmatique et/ou hypothalamique, le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire et l'étage antérieur de la base du crâne étaient particulièrement associée aux expositions prolongées à l'acétate de nomégestrol avec un risque brut multiplié respectivement par 13,6, 12,7 et 9,4. Dans toutes les zones anatomiques analysées (>= 20 cas dans le groupe exposé) on retrouvait un surrisque de méningiome sous acétate de nomégestrol.

Tableau 12 : Description des localisations anatomiques des méningiomes (>= 20 cas) ayant subi une exérèse selon l'exposition à l'acétate de nomégestrol (cohorte incidente et cohorte prévalente)

Localisation anatomique des méningiomes ayant subi une exérèse	Groupe exposé		Groupe contrôle		Risque relatif exp. vs. contrôle
	nombre de cas	TI par million de PA	nombre de cas	TI par million de PA	
Etage antérieur de la base du crâne	138	86,0	29	9,1	9,4 [6,3-14]
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	109	67,9	49	15,4	4,4 [3,1-6,2]
Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire	154	95,9	24	7,6	12,7 [8,3-19,5]
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	62	38,6	9	2,8	13,6 [6,8-27,4]
Etage moyen de la base du crâne	66	41,1	20	6,3	6,5 [4-10,8]
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	46	28,7	22	6,9	4,1 [2,5-6,9]
Faux du cerveau	23	14,3	20	6,3	2,3 [1,2-4,1]

4.9. Analyse de la fréquence des IRM cérébrales pendant l'exposition à l'acétate de nomégestrol avant le traitement du méningiome et après le traitement du méningiome

Sur les 702 cas de méningiome traités chez les femmes exposées de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente, 79 (11,3%) ont eu une ou plusieurs IRM cérébrales entre 6 et 18 mois avant l'évènement. Cet indicateur était destiné à mesurer un éventuel suivi d'un ou plusieurs méningiomes déjà connus.

La presque totalité (95,2%) ont eu au moins une IRM cérébrale de suivi après la neurochirurgie ou la radiothérapie.

4.10. Usage d'acétate de nomégestrol après traitement du méningiome

Sur les 702 femmes exposées à l'acétate de nomégestrol et hospitalisées et traitées pour un méningiome, 322 soit 45,9% avaient repris de l'acétate de nomégestrol dans l'année suivant la neurochirurgie ou la radiothérapie. Parmi ces 322 femmes, 252 (soit 35,9% des 702 cas exposés) avaient eu 4 délivrances ou plus dans l'année.

Il n'existait pas de décroissance statistiquement significative de la reprise d'acétate de nomégestrol après la neurochirurgie ou radiothérapie au cours du temps (44,4% de reprise pour 2007 *versus* 54,2% pour 2013 et 43,1% pour 2017) mais une tendance à la baisse en 2018 (avec un taux de reprise de 31,4 %) (figure 2).

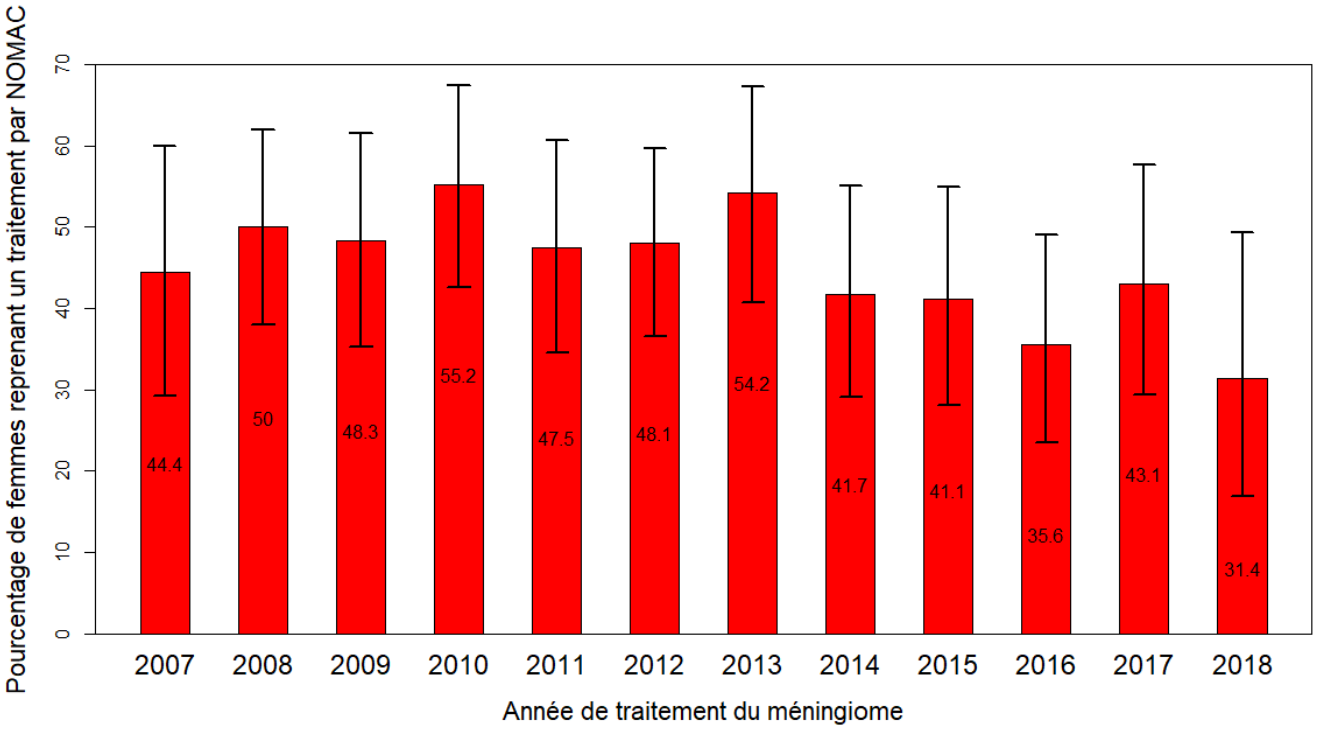


Figure 2 : Histogramme des pourcentages de reprise de l'acétate de nomégestrol après traitement du méningiome

4.11. Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de nomégestrol en France entre 2007 et 2018

En faisant l'hypothèse que la relation entre l'exposition à l'acétate de nomégestrol et le méningiome soit causale, la proportion puis le nombre de cas attribuables (PCA et NCA) à cette exposition parmi les femmes exposées atteintes de méningiome peuvent être estimés et la formule suivante permet de calculer la PCA : PCA= (RR-1)/RR.

Cette PCA pour la cohorte « incidente » est de (4,4-1)/4,4) soit 0,773

Pour la cohorte « prévalente » PCA = ((13,0-1)/13,0) soit 0,923

La population étudiée concernait le seul régime général et les sections locales mutualistes, soit 87% de la population résidente en France.

Le nombre de cas attribuables peut quant à lui être estimé ainsi : NCA = ((171x0,773) + (531x0,923))/0,87) =715,3 soit 715 cas attribuables pour la période 2007 à 2018 (près de 60/an) avec un calcul conservateur qui ne tient pas compte des cas diagnostiqués plus d'une année après l'arrêt de l'acétate de nomégestrol, des cas diagnostiqués après un classement initial en « très faiblement exposé » et reprise secondaire d'un traitement et des méningiomes suivis et surveillés médicalement sans traitement chirurgical ou radiothérapie.

5. Discussion

5.1. Principaux résultats

Cette étude montre une association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée d'acétate de nomégestrol et le risque de méningiome nécessitant un traitement invasif. Au-delà d'une dose cumulée de 1,2 gramme, le risque était doublé et après 6,0 grammes multiplié par douze. Le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation pendant au moins un an et sans reprise n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin.

Les méningiomes liés à l'utilisation d'acétate de nomégestrol étaient localisés préférentiellement dans certains sites anatomiques. Le risque était augmenté de près de 13 fois pour le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire ainsi que pour la région optochiasmatique et/ou hypothalamique.

Le nombre de cas de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuable à l'exposition à l'acétate de nomégestrol en France a été estimé à 715 en 12 ans (60 cas par an). Durant ces années 2007-2018 près de la moitié des femmes (45,9%) avaient repris l'acétate de nomégestrol après le traitement du méningiome.

5.2. Comparaison avec les données de la littérature

Les principaux facteurs de risque du méningiome connus en dehors de l'âge et du genre féminin sont la neurofibromatose de type 2 [16,48–50] et l'exposition environnementale ou médicale à des radiations ionisantes [51–61]. Un certain nombre d'éléments suggèrent une association entre les hormones endogènes et le risque de méningiome, notamment a) l'augmentation de l'incidence de la maladie après la puberté chez les femmes par rapport aux hommes (2: 1), le ratio le plus élevé étant de (3,15: 1) chez les femmes en âge de procréer, b) la présence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et aux androgènes dans certains méningiomes, c) des observations selon lesquelles les méningiomes augmentent de taille au cours de la phase lutéale du cycle menstruel et pendant la grossesse [62–69] ou régressent après l'accouchement.

Les premières données sur l'acétate de nomégestrol et le risque de méningiome ont été rapportées dans la littérature scientifique par une équipe française du service de neurochirurgie de l'hôpital

Lariboisière AP-HP. Champagne *et al.* ont décrit en 2018, chez une femme de 46 ans, un méningiome parasagittal découvert après 15 années d'utilisation d'acétate de cyprotérone qui a réduit de volume à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Ce méningiome a ensuite ré-augmenté de volume sous acétate de nomégestrol puis a régressé à nouveau à l'arrêt de l'acétate de nomégestrol. Cette observation suggérait un effet similaire entre acétate de cyprotérone et acétate de nomégestrol [18].

Passeri *et al.* ont rapporté en 2019 trois cas cliniques de femmes présentant des méningiomes de l'étage moyen de la base du crâne (crête sphénoïdale, clinoïde), du clivus et de la convexité frontale qui ont diminué de volume après l'arrêt de l'acétate de nomégestrol [19]. Dernièrement, une revue de la littérature et une série de cas décrits par Apra *et al.* ont montré que les méningiomes sphéno-orbitaires tendaient à survenir chez des utilisatrices d'analogues de la progestérone dont 14 étaient survenus chez des patientes utilisant de l'acétate de nomégestrol [70]. Malaize *et al*, rapportent début 2021, dans une série monocentrique sur 23 années de suivi dans un centre de neurochirurgie , 71 femmes (avec 1 à 6 méningiomes par femme) sous progestatifs dont sept cas sous acétate de nomégestrol contre 41 cas sous acétate de cyprotérone et 14 sous acétate de chormadinone [71].

À notre connaissance il n'existait pas avant notre travail d'études épidémiologiques évaluant le risque de méningiome en cas d'exposition prolongée à l'acétate de nomégestrol.

La comparaison avec notre étude récente [2] montre que le risque de méningiome est moindre en vie réelle sous acétate de nomégestrol que sous acétate de cyprotérone (risque absolu =19,3 pour 100 000 PA et HRa = 4,5 [3,5-5,7] *vs* risque absolu = 23,8 pour 100 000 PA et HRa = 6,6 [4,0-11,1]). Toutefois l'âge des personnes sous acétate de nomégestrol étant plus élevé (40 ans *vs* 30 ans) et surtout le traitement plus utilisé, le nombre de cas attribuables était aussi important avec l'acétate de nomégestrol qu'avec l'acétate de cyprotérone avec environ 60 cas par an en France.

L'amplitude du risque de méningiome retrouvé pour l'acétate de nomégestrol est beaucoup plus importante que celle mise en évidence avec les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS). La méta-analyse de Benson *et al*, [17] concluait à un risque de méningiome significativement augmenté sous THS avec un risque relatif de 1,35 [1,21-1,49].

Notre étude, qui porte sur un seul progestatif, l'acétate de nomégestrol, apporte des éléments nouveaux de connaissances relatifs aux effets des hormones sexuelles sur le risque de méningiome. Par l'importance du risque, la forte relation dose-effet, le caractère presque spécifique de certaines localisations ou encore la décroissance du risque après l'arrêt de l'exposition, elle apporte des éléments probants en faveur d'une relation causale ce d'autant que la présence de récepteurs à la progestérone dans le tissu arachnoïdien, où les méningiomes se développent, a été observée [72–

76], même si d'autres chercheurs ont constaté une diminution des récepteurs à la progestérone sous progestatifs [77,78].

Plusieurs auteurs ont montré qu'il existait une hétérogénéité des récepteurs à la progestérone selon la localisation des méningiomes. Une présence plus marquée pour les localisations à la base du crâne a souvent été rapporté, confirmé par une publication récente [79,80]. Notre observation d'une prédominance de méningiomes sur la base du crâne sous acétate de nomégestrol, progestatif puissant à la dose de 3,75 et 5 mg, est tout à fait cohérente avec ces éléments biologiques.

Une grande proportion des méningiomes sous progestatifs impliquent la base du crâne, ce qui est d'une importance considérable car les interventions chirurgicales qui visent à reséquer ces méningiomes de la base du crâne situés sous le cerveau sont particulièrement complexes. Cette chirurgie est associée à un risque de complications beaucoup plus élevé que pour la chirurgie des méningiomes de la convexité. Les complications du traitement chirurgical du méningiome, malgré sa nature histologique « bénigne », ne sont pas rares. Ce point n'était pas un objectif de notre étude mais plusieurs résultats donnent des indications sur les suites opératoires : un traitement antiépileptique poursuivi au-delà d'une année pour plus de 30% des patientes exposées à l'acétate de nomégestrol, des interventions neurochirurgicales de reprise ou sur d'autres méningiomes dans l'année pour 3%, une hospitalisation pour crise d'épilepsie pour 2% des cas et huit décès à un an (1,1%). Van der Vossen S *et al.* [81] ont montré que 40% des personnes opérées d'un méningiome cérébral avaient des problèmes cognitifs ou émotionnels (dépression, anxiété…) 2 ans ½ en moyenne après la chirurgie.

5.3. Forces et limites de l'étude

5.3.1. **Forces**

Les cohortes incidente et prévalente étudiées (1 400 000 femmes exposées à l'acétate de nomégestrol et 4 800 000 femmes-années suivies au total) fournissent des informations inédites sur la relation dose-effet, la localisation anatomique des méningiomes nécessitant une intervention chirurgicale ou une radiothérapie, l'effet de l'arrêt du traitement et le nombre de cas attribuables. Cette étude était basée sur le SNDS, une base de données nationale et a été menée sur une large population non sélectionnée, chez qui l'utilisation de l'acétate de nomégestrol a été mesurée de manière prospective au fil du temps par les pharmaciens dispensant des médicaments, enregistrée

par code à barres à des fins de suivi financier, et indépendamment de l'évènement d'intérêt. Il n'y avait pas de biais de mémorisation, contrairement aux études plus anciennes qui étaient généralement basées sur des données rétrospectives sur l'usage de médicaments dérivées des registres des méningiomes.

Une autre force de cette étude est que nous avons utilisé un évènement d'intérêt liant un diagnostic (méningiome) à une prise en charge interventionnelle (neurochirurgie, dans 96% des cas, ou radiothérapie). Cette définition de l'évènement garantit une spécificité élevée et minimise par conséquent l'effet d'une erreur de classification sur l'estimation du risque. L'utilisation d'un geste thérapeutique comme événement d'intérêt limite l'étude aux méningiomes symptomatiques ou à risque d'aggravation [82], ce qui est moins sujet à un biais de dépistage. La confirmation du diagnostic par un examen histologique dans le cas des méningiomes opérés (qui représentent plus de 90% des évènements d'intérêt), élimine le risque d'inclure à tort d'autre type de tumeur. Une telle définition des cas, utilisée dans le cadre d'une approche pharmacoépidémiologique, évite également les limites d'une approche de pharmacovigilance basée sur des déclarations spontanées hétérogènes des professionnels de santé. Dans le cas présent seule une approche pharmacoépidémiologique peut fournir des estimations du risque absolu, du risque relatif et du nombre attribuable de cas d'un évènement indésirable [68].

La censure du suivi des femmes au moment d'une délivrance d'acétate de cyprotérone (50 mg ou 100 mg) et d'acétate de chlormadinone ou au moment d'une grossesse contribue également au renforcement d'une estimation fiable du risque du traitement.

Par ailleurs contrairement à l'étude réalisée sur le lien entre les méningiomes et l'acétate de cyprotérone nous avons gardé toutes les femmes présentant une affection de longue durée (diabète, troubles mentaux, cancer, maladie auto-immune…), ce qui permet une estimation du risque dans l'ensemble de la population traitée.

5.3.2. **Limites**

Comme toute étude observationnelle en vie réelle, notre étude présente des limites.

Tout d'abord, les indications thérapeutiques de l'acétate de nomégestrol sont inconnues dans cette étude. Cette limite est importante, voire majeure, pour évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament. Cette évaluation est capitale en raison du très large usage hors AMM de l'acétate de nomégestrol en France. L'influence de la pathologie pour laquelle le traitement est prescrit sur le

risque de méningiome ne peut être formellement exclue. Deux arguments peuvent néanmoins être avancés. La spécialité du prescripteur initial, gynécologue ou généraliste n'avait aucune influence sur le risque de méningiome pour l'acétate de nomégestrol et ce malgré des contextes médicaux probablement différents. Deuxième argument, pour l'acétate de cyprotérone où le contexte thérapeutique était mieux défini, celui-ci n'avait aucune influence sur le risque de méningiome.

Une autre limite est l'absence de prise en compte de la pilule contraceptive orale combinée Zoely® (non remboursée donc non présente dans le SNDS), contenant 2,5 mg d'acétate de nomégestrol et 1,5 mg d'estradiol et qui devra faire l'objet d'études futures sur le risque de méningiome. La dose journalière est deux fois moindre que la dose à 5 mg la plus étudiée, mais les doses cumulées (782 mg par an) atteignent rapidement l'ordre de grandeur du nomégestrol seul, puisque Zoely® est prise 24 jours par mois contre 10 à 20 jours par mois en moyenne pour le nomégestrol seul.

Par ailleurs, la profondeur d'historique du SNDS (consommation médicamenteuse non disponible avant 2006) ne permettait pas d'étudier avec précision l'impact d'une exposition prolongée de plus de 12 années à l'acétate de nomégestrol au moment de la réalisation de cette étude.

D'autres limites concernent les caractéristiques cliniques et histologiques du méningiome : d'une part nous ne disposons pas directement des résultats des IRM, des résultats de l'anatomo-pathologie (biais non différentiel au champ du recueil d'information) et finalement du caractère multiple ou non des méningiomes sauf en cas d'interventions dans des zones anatomiques différentes.

Enfin, les circonstances de découverte des méningiomes ne sont pas connues mais le recours à un traitement chirurgical ou à une radiothérapie semble indiquer, si l'on se réfère aux recommandations européennes en vigueur [83] (annexe XII), que c'est le caractère symptomatique et/ou une croissance qui a motivé le traitement. Onze pourcents des patientes exposées avaient une IRM entre 6 et 18 mois avant l'intervention. Les résultats des IRM (nombre de méningiomes, taille) ne sont d'ailleurs pas disponibles, mais seulement la connaissance de l'acte d'IRM cérébrale par son remboursement.

5.4. Perspectives futures

Près de la moitié des femmes (45,9%) ont repris de l'acétate de nomégestrol après la chirurgie ou la radiothérapie d'un méningiome. Cependant notre étude s'arrêtait fin 2018 et la contre-indication en cas d'antécédent ou de méningiome existant a été ajoutée aux RCP en décembre 2017 pour le

princeps et en avril 2018 pour les génériques des spécialités à base d'acétate de nomégestrol. En outre, les premiers résultats de cette étude, avant même la publication de ce rapport ont eu en France un impact médiatique fort dans la presse généraliste [84,85] et médicale, à partir de juin 2020.

D'autres études menées à partir du SNDS seront nécessaires pour mesurer l'impact des actions entreprises depuis juin 2020, en sachant que le comité scientifique temporaire sur les macroprogestatifs et risque de méningiome de l'ANSM a pris en janvier 2021 des mesures sur l'utilisation de l'acétate de nomégestrol (en particulier la mise en place d'une surveillance par IRM ; annexe XIII).

Des études sur d'autres bases de données du risque de méningiome avec l'utilisation du contraceptif Zoely® devront être entreprises dans des pays disposant de ce type de données.

Compte tenu du fait que le risque de méningiome après un traitement hormonal est biologiquement plausible, il faudra également évaluer le risque de méningiome associé à d'autres progestatifs en utilisation prolongée tels que les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel.

5.5. Implications cliniques de cette étude

Les personnes qui utilisent de l'acétate de nomégestrol (à la dose de 5mg ou 3,75 mg) pendant plusieurs années doivent être informées du risque accru de méningiome intracrânien. L'indication de l'acétate de nomégestrol doit être bien définie et justifiée, en utilisant la dose la plus faible possible et la durée d'utilisation la plus courte possible. Dans le cadre d'une utilisation prolongée d'acétate de nomégestrol, un dépistage régulier par imagerie par résonance magnétique du méningiome est recommandé en France. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente en cours de traitement, l'acétate de nomégestrol doit être définitivement arrêté et la patiente doit faire l'objet d'un suivi neurochirurgical [86]. En effet, le méningiome pourrait régresser en réponse à l'arrêt du traitement et un traitement invasif par chirurgie pourrait être évité.

6. Conclusion

Plus de 1 600 000 femmes affiliées au Régime Général de l'assurance maladie ont utilisé de l'acétate de nomégestrol en comprimés dosés 5 mg ou plus rarement à 3,75 mg entre 2006 et 2017.

Une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de nomégestrol et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie a été observée chez ces personnes ; le risque était

multiplié par plus de 12 au-delà d'une exposition cumulée de 6 grammes (soit par exemple plus de 5 ans de traitement avec 5 mg / jour 20 jours par mois ou plus de 10 ans de traitement à 5 mg / jour 10 jours par mois). Sur la base du suivi disponible, le risque de méningiome a fortement diminué après l'arrêt du traitement.

En France, le nombre de cas de méningiomes traités attribuables à l'exposition à l'acétate de nomégestrol a été de 700 entre 2007 et 2018.

À la lumière de ces résultats, la prescription d'acétate de nomégestrol doit être examinée attentivement et nécessite une évaluation plus précise du rapport bénéfice-risque pour les indications approuvées. De plus, un dépistage et une surveillance plus approfondis du méningiome par imagerie par résonance magnétique cérébrale doivent être effectués lorsqu'une prescription prolongée d'acétate de nomégestrol semble nécessaire.

Références bibliographiques

1 HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 3 février 2016 acétate de nomégestrol LUTENYL 3,75 mg, comprimé B/14 (CIP : 34009 365 572 4 6) LUTENYL, comprimé sécable B/10 (CIP : 34009 326 611 2 1). 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13487_LUTENYL_PIS_RI_Avis2_CT13487.pdf

2 Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ 2021;**372**:n37. doi:10.1136/bmj.n37

3 Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée a de fortes doses d'acetate de cyproterone et risque de meningiome chez la femme - Etude pharmaco-epidemiologique de cohorte a partir des donnees du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019;:106.

4 Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a Meningioma in a Transsexual Patient after Estrogen–Progestin Therapy. New England Journal of Medicine 2007;**357**:2411–2. doi:10.1056/NEJMc071938

5 Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts 2008;**16**.https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158 (accessed 25 Mar 2021).

6 Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, et al. Abrupt Regression of a Meningioma after Discontinuation of Cyproterone Treatment: Fig 1. American Journal of Neuroradiology 2010;**31**:1504–5. doi:10.3174/ajnr.A1978

7 Cebula H, Pham TQ, Boyer P, et al. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. Acta Neurochirurgica 2010;**152**:1955–6. doi:10.1007/s00701-010-0787-2

8 Bergoglio MT, Gómez-Balaguer M, Almonacid Folch E, et al. 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 2013;**60**:264–7. doi:10.1016/j.endonu.2012.07.004

9 Sys C, Kestelyn P. Unilateral proptosis and blindness caused by meningioma in a patient treated with cyproterone acetate. GMS ophthalmology cases 2015;**5**. doi:10.3205/oc000027

10 Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. Acta Neurochirurgica 2015;**157**:1741–6. doi:10.1007/s00701-015-2532-3

11 Botella C, Coll G, Lemaire J-J, et al. [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 2015;**61**:339–42. doi:10.1016/j.neuchi.2015.05.002

12 Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists 2016;**31**:500–4. doi:10.4140/TCP.n.2016.500

13 Borghei-Razavi H, Fragoza-Padilla V, Hargus G, et al. Meningioma: The Unusual Growth in a Transsexual Patient after Estrogen-Progesterone Therapy. SOJ Neurology 2014;**1**.https://symbiosisonlinepublishing.com/neurology/neurology09.php (accessed 25 Mar 2021).

14 Zairi F, Aboukais R, LE Rhun E, et al. Close follow-up after discontinuation of cyproterone acetate: a possible option to defer surgery in patients with voluminous intracranial meningioma. Journal of Neurosurgical Sciences 2017;**61**:98–101. doi:10.23736/S0390-5616.16.03243-4

15 Voormolen EH, Champagne PO, Roca E et al. Intracranial Meningiomas Decrease in Volume on MRI after Discontinuing Progestin. Neurosurgery, In press 2021.

16 Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. J Neurooncol 2010;**99**:307–14. doi:10.1007/s11060-010-0386-3

17 Benson VS, Kirichek O, Beral V, et al. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. International Journal of Cancer 2015;**136**:2369–77. doi:10.1002/ijc.29274

18 Champagne P-O, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. Acta Neurochir 2019;**161**:589–92. doi:10.1007/s00701-018-03782-4

19 Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. Acta Neurochir 2019;**161**:761–5. doi:10.1007/s00701-019-03848-x

20 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit LUTENYL 3,75 mg, comprimé. 2017.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0312806.htm (accessed 2 Apr 2021).

21 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit LUTENYL, comprimé sécable. 2017.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0312805.htm (accessed 2 Apr 2021).

22 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit NOMEGESTROL SANDOZ 5 mg, comprimé sécable. 2018.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0319334.htm (accessed 2 Apr 2021).

23 Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information (accessed 3 May 2020).

24 Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie applicable au 1er mars 2015 est publié au bulletin officiel : fascicule spécial n° 2015/6 bis. https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2015

25 Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Revue

D'epidemiologie Et De Sante Publique 2017;**65 Suppl 4**:S149–67. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004

26 Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2017;**26**:954–62. doi:10.1002/pds.4233

27 Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? La Revue De Medecine Interne 2015;**36**:411–7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009

28 Weill A, Païta M, Tuppin P, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010;**19**:1256–62. doi:10.1002/pds.2044

29 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012;**55**:1953–62. doi:10.1007/s00125-012-2538-9

30 Fagot J-P, Blotière P-O, Ricordeau P, et al. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. Diabetes Care 2013;**36**:294–301. doi:10.2337/dc12-0506

31 Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. The American Journal of Gastroenterology 2014;**109**:563–9. doi:10.1038/ajg.2014.8

32 Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. Circulation 2015;**132**:1252–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710

33 Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. The Lancet Haematology 2015;**2**:e150-159. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7

34 Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. BMJ (Clinical research ed) 2016;**353**:i2002. doi:10.1136/bmj.i2002

35 Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. Gut 2016;**65**:1664–9. doi:10.1136/gutjnl-2015-309690

36 Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, et al. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. JAMA ophthalmology 2016;**134**:415–21. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.6205

37 Poidvin A, Weill A, Ecosse E, et al. Risk of Diabetes Treated in Early Adulthood After Growth Hormone Treatment of Short Stature in Childhood. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2017;**102**:1291–8. doi:10.1210/jc.2016-3145

38 Miranda S, Chaignot C, Collin C, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. Vaccine 2017;**35**:4761–8. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.030

39 Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA 2017;**318**:1679–86. doi:10.1001/jama.2017.16071

40 Coste J, Billionnet C, Rudnichi A, et al. Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. European Journal of Preventive Cardiology 2018;:2047487318776831. doi:10.1177/2047487318776831

41 Chaignot C, Zureik M, Rey G, et al. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2018;**27**:1239–48. doi:10.1002/pds.4635

42 Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2018;**155**:337-346.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.012

43 Meyer A, Rudant J, Drouin J, et al. Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. Annals of Internal Medicine 2019;**170**:99–107. doi:10.7326/M18-1512

44 Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. Neurology Published Online First: 06-12 2019. doi:10.1212/WNL.0000000000007696

45 Coste J, Blotiere P-O, Miranda S, et al. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. Sci Rep 2020;**10**:17362. doi:10.1038/s41598-020-74409-x

46 Grave C, Boucheron P, Rudant J, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. Neurology 2020;**94**:e2168–79. doi:10.1212/WNL.0000000000009180

47 Rey G, Jougla E, Fouillet A, et al. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health 2009;**9**:33. doi:10.1186/1471-2458-9-33

48 Malmer B, Henriksson R, Grönberg H. Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. International Journal of Cancer 2003;**106**:260–3. doi:10.1002/ijc.11213

49 Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, et al. Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. The Lancet Oncology 2009;**10**:481–8. doi:10.1016/S1470-2045(09)70076-2

50 Hansson CM, Buckley PG, Grigelioniene G, et al. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. BMC genomics 2007;**8**:16. doi:10.1186/1471-2164-8-16

51 Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2007;**297**:1207–15. doi:10.1001/jama.297.11.1207

52 Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. Journal of the National Cancer Institute 2002;**94**:1555–63.

53 Ron E, Modan B, Boice JD, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. The New England Journal of Medicine 1988;**319**:1033–9. doi:10.1056/NEJM198810203191601

54 Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, et al. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. Journal of Neurosurgery 2002;**97**:1078–82. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1078

55 Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, et al. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005;**14**:969–76. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0366

56 Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the spinal cord and spinal meninges in Los Angeles County, 1972-1985. Neuroepidemiology 1990;**9**:106–11. doi:10.1159/000110757

57 Ryan P, Lee MW, North B, et al. Amalgam fillings, diagnostic dental x-rays and tumours of the brain and meninges. European Journal of Cancer Part B, Oral Oncology 1992;**28B**:91–5.

58 Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Risk of meningioma in European patients treated with growth hormone in childhood: results from the SAGhE cohort. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Published Online First: 08-17 2018. doi:10.1210/jc.2018-01133

59 Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, et al. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro-Oncology 2012;**14**:1316–24. doi:10.1093/neuonc/nos208

60 Taylor AJ, Little MP, Winter DL, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;**28**:5287–93. doi:10.1200/JCO.2009.27.0090

61 Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of the National Cancer Institute 2006;**98**:1528–37. doi:10.1093/jnci/djj411

62 Gurcay AG, Bozkurt I, Senturk S, et al. Diagnosis, Treatment, and Management Strategy of Meningioma during Pregnancy. Asian Journal of Neurosurgery 2018;**13**:86–9. doi:10.4103/1793-5482.181115

63 Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;**26**:279–82. doi:10.1200/JCO.2007.14.2133

64 Lee E, Grutsch J, Persky V, et al. Association of meningioma with reproductive factors. International Journal of Cancer 2006;**119**:1152–7. doi:10.1002/ijc.21950

65 Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. American Journal of Epidemiology 2006;**164**:629–36. doi:10.1093/aje/kwj254

66 Wigertz A, Lönn S, Hall P, et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2008;**17**:2663–70. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0406

67 Chakravarthy V, Kaplan B, Gospodarev V, et al. Houdini Tumor: Case Report and Literature Review of Pregnancy-Associated Meningioma. World Neurosurgery 2018;**114**:e1261–5. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.187

68 Hortobágyi T, Bencze J, Murnyák B, et al. Pathophysiology of Meningioma Growth in Pregnancy. Open Medicine (Warsaw, Poland) 2017;**12**:195–200. doi:10.1515/med-2017-0029

69 Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. Journal of Neurosurgery 2016;**124**:137–40. doi:10.3171/2014.12.JNS142112

70 Apra C, Roblot P, Alkhayri A, et al. Female gender and exogenous progesterone exposition as risk factors for spheno-orbital meningiomas. J Neurooncol 2020;**149**:95–101. doi:10.1007/s11060-020-03576-8

71 Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. J Neurooncol Published Online First: 15 January 2021. doi:10.1007/s11060-021-03696-9

72 Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. Journal of Neurosurgery 1979;**50**:499–502. doi:10.3171/jns.1979.50.4.0499

73 Poisson M, Magdelenat H, Foncin JF, et al. [Estrogen and progestin receptors in meningiomas: a study in 22 cases (author's transl)]. Revue Neurologique 1980;**136**:193–203.

74 Maiuri F, Montagnani S, Gallicchio B. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. Surgical Neurology 1986;**26**:435–40.

75 Goffin J. Estrogen- and progesterone-receptors in meningiomas. Review article. Clinical Neurology and Neurosurgery 1986;**88**:169–75.

76 Omulecka A, Papierz W, Nawrocka-Kunecka A, et al. Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas. Folia Neuropathologica 2006;**44**:111–5.

77 Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, et al. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. J Neurooncol 2006;**80**:1–7. doi:10.1007/s11060-006-9146-9

78 Supartoto A, Sasongko MB, Respatika D, et al. Relationships Between Neurofibromatosis-2, Progesterone Receptor Expression, the Use of Exogenous Progesterone, and Risk of Orbitocranial Meningioma in Females. Front Oncol 2019;**8**:651. doi:10.3389/fonc.2018.00651

79 Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, et al. Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. Correlation with clinical and morphological data. Journal of Neurosurgery 1994;**81**:765–73. doi:10.3171/jns.1994.81.5.0765

80 Ülgen E, Bektaşoğlu PK, Sav MA, et al. Meningiomas Display a Specific Immunoexpression Pattern in a Rostrocaudal Gradient: An Analysis of 366 Patients. World Neurosurgery 2019;**123**:e520–35. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.201

81 van der Vossen S, Schepers VPM, Berkelbach van der Sprenkel JW, et al. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. Journal of Rehabilitation Medicine 2014;**46**:430–7. doi:10.2340/16501977-1795

82 Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. The Lancet Oncology 2016;**17**:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

83 Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. The Lancet Oncology 2016;**17**:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

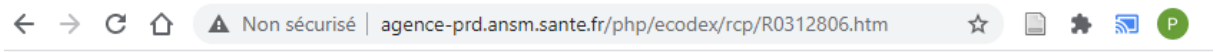
84 LuténYl et Lutéran, deux pilules contraceptives dans le viseur des autorités pour des risques de méningiome. Le Monde.fr. 2020.https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/09/25/pilules-contraceptives-lutenyl-et-luteran-dans-le-viseur-de-l-ansm-pour-des-risques-de-meningiome_6053574_1651302.html (accessed 23 Nov 2020).

85 LuténYl/Lutéran et risque de méningiome - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Lutenyl-Luteran/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome/(offset)/0 (accessed 23 Nov 2020).

86 Actualité - Acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) /acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), et risque de méningiome : recommandations d'utilisation et de suivi des patientes - ANSM. https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-lutenyl-et-generiques-acetate-de-chlormadinone-luteran-et-generiques-et-risque-de-meningiome-recommandations-dutilisation-et-de-suivi-des-patientes (accessed 2 Apr 2021).

Annexes

Annexe I : Libellé des indications de l'AMM des spécialités à base d'acétate de nomégestrol en France



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 11/12/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de nomégestrol..... 3,75 mg

Pour un comprimé.

Excipient : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé rond, blanc et gravé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

La posologie habituelle est de 1 comprimé de LUTENYL 3,75 mg par jour, 12 à 14 jours par mois.

Toutefois les modalités de traitement y compris la durée doivent être individuellement adaptées en fonction des symptômes cliniques, de la posologie de l'estrogène associé et de la réponse au traitement.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et de saignements.

Pour débuter et poursuivre un traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Non sécurisé | agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0312805.htm

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 11/12/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nomégestrol acétate..... 5,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée. spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique),
- les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies. ménorragies, incluant celles liées aux fibromes,
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie quotidienne est généralement de 5 mg, soit un comprimé par jour.

Chez la femme avant la ménopause, le traitement habituel est de 10 jours par cycle, du 16ème au 25ème jour inclus.

Chez la femme en ménopause, les modalités du traitement dépendent des modalités de l'estrogénothérapie substitutive. Dans les schémas séquentiels, le progestatif est prescrit 12 à 14 jours par mois.

Toutefois, la posologie y compris la durée du traitement peut être modifiée en fonction de la nature de l'indication et de la réponse de la patiente.

4.3. Contre-indications

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).
Comprimés pelliculés placebo jaunes : ces comprimés ne contiennent pas de substance active.

Excipients à effet notoire:
Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 57,71 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé placebo jaune contient 61,76 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés pelliculés actifs : blancs, ronds et portant l'inscription « ne » sur les deux faces.
Comprimés pelliculés placebo : jaunes, ronds et portant l'inscription « p » sur les deux faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Zoely doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Zoely en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris quotidiennement pendant 28 jours consécutifs. Chaque boîte comprend d'abord 24 comprimés actifs blancs, suivis de 4 comprimés placebo jaunes. Une nouvelle boîte doit être entamée immédiatement après que la boîte précédente a été terminée, sans faire de pause et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans la rubrique 4.4.

D'après https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160421134586/anx_134586_fr.pdf consulté le 02/04/2021

Annexe II : Liste des médicaments contenant de l'acétate de nomégestrol

CIP13	CIP7	nom de la spécialité commerciale	debut rembt	code_atc
3400932661121	3266112	LUTENYL 5MG CPR 10	18/07/1985	G03DB04
3400936557246	3655724	LUTENYL 3,75 MG CPR 14	16/11/2007	G03DB04
3400938323917	3832391	NOMEGESTROL RATIOPHARM 5 MG CPR SEC 10	14/03/2008	G03DB04
3400938173451	3817345	NOMEGESTROL BIOGARAN 5 MG CPR SEC 10	12/12/2007	G03DB04
3400938172799	3817279	NOMEGESTROL EG 5 MG CPR SEC 10	25/10/2007	G03DB04
3400939016207	3901620	NOMEGESTROL SANDOZ 5 MG CPR SEC 10	10/02/2009	G03DB04
3400938280241	3828024	NOMEGESTROL TEVA 5 MG CPR SEC 10	26/03/2008	G03DB04
3400938692532	3869253	NOMEGESTROL ZENTIVA 5 MG CPR SEC 10	15/05/2009	G03DB04
3400936453708	3645370	NOMEGESTROL MYLAN 5MG CPR 10	05/08/2005	G03DB04
3400938691870	3869187	NOMEGESTROL ARROW 5 MG CPR SEC 10	30/10/2008	G03DB04
3400935846228	3584622	NAEMIS CPR 24	08/01/2003	G03FB12

Annexe III : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose

CIP13	CIP7	nom de la spécialité commerciale	debut rembt	code_atc
3400938844597	3884459	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 100 MG CPR SEC 60	17/12/2008	G03HA01
3400938844368	3884436	ACETATE DE CYPROTERONE ARROW 50 MG CPR 20	17/12/2008	G03HA01
3400936269705	3626970	ACETATE DE CYPROTERONE EG 50 MG CPR SEC 20	17/12/2003	G03HA01
3400937506120	3750612	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 100 MG CPR SEC 60	10/11/2006	G03HA01
3400937665995	3766599	ACETATE DE CYPROTERONE SANDOZ 50 MG CPR SEC 20	28/09/2006	G03HA01
3400938206203	3820620	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 100 MG CPR SEC 60	17/06/2009	G03HA01
3400938205251	3820525	ACETATE DE CYPROTERONE TEVA 50 MG CPR 20	10/01/2008	G03HA01
3400934041754	3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60	07/02/2002	G03HA01
3400932351008	3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20	02/09/1980	G03HA01
3400934201684	3420168	CYPROTERONE BIOGARAN 100MG CPR 60	17/10/2008	G03HA01
3400934232732	3423273	CYPROTERONE BIOGARAN 50MG CPR 20	14/01/2004	G03HA01
3400936945814	3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	02/12/2005	G03HA01
3400936218895	3621889	CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	17/12/2003	G03HA01
3400936935297	3693529	CYPROTERONE MYLAN 100MG CPR 60	18/12/2008	G03HA01
3400934090141	3409014	CYPROTERONE MYLAN 50MG CPR 20	30/01/2004	G03HA01
3400937466516	3746651	CYPROTERONE STRAGEN 50MG CPR 20	22/05/2010	G03HA01
3400941607523	4160752	CYPROTERONE ZENTIVA 100 MG CPR SEC 60	08/06/2011	G03HA01
3400936681583	3668158	KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	11/05/2005	G03HA01

Annexe IV : Liste des médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone

CIP13	CIP7	nom de la spécialité commerciale	debut rembt	code_atc
3400930633205	3063320	LUTERAN 5MG CPR 10	05/05/1965	G03DB06
3400930633144	3063314	LUTERAN 2MG CPR 10	05/05/1965	G03DB06
3400933943301	3394330	LUTERAN 10MG CPR 12	01/06/1997	G03DB06
3400936667747	3666774	CHLORMADINONE THERAMEX 5 MG CPR 10	21/04/2005	G03DB06
3400936561847	3656184	CHLORMADINONE TEVA 10MG CPR 12	15/10/2004	G03DB06
3400936526600	3652660	CHLORMADINONE SANDOZ 2MG CPR 10	11/11/2004	G03DB06
3400936328587	3632858	CHLORMADINONE QUALIMED 5MG CPR 10	24/02/2004	G03DB06
3400936647466	3664746	CHLORMADINONE MYLAN 10MG CPR 12	01/12/2004	G03DB06
3400937352161	3735216	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 10MG CPR 12	03/05/2006	G03DB06
3400936327986	3632798	CHLORMADINONE MYLAN 5MG CPR 10	24/02/2004	G03DB06
3400936560147	3656014	CHLORMADINONE SANDOZ 5MG CPR 10	11/11/2004	G03DB06
3400936647527	3664752	CHLORMADINONE SANDOZ 10MG CPR 12	28/12/2004	G03DB06
3400936526020	3652602	CHLORMADINONE TEVA 2MG CPR 10	15/10/2004	G03DB06
3400936647237	3664723	CHLORMADINONE THERAMEX 10MG CPR 12	21/04/2005	G03DB06
3400936526310	3652631	CHLORMADINONE TEVA 5MG CPR 10	15/10/2004	G03DB06
3400937352222	3735222	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 5MG CPR 10	03/05/2006	G03DB06

Annexe V : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome

Code CCAM	libellé de l'acte
ABFA005	Exérèse de lésion d'un ventricule latéral cérébral, par craniotomie
ABFA008	Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle
ABFA009	Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle
ABFA010	Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie
ACFA001	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale
ACFA002	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA003	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord translabyrinthique
ACFA004	Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie
ACFA005	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien
ACFA006	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA007	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique
ACFA008	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA009	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux
ACFA010	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétrosigmoïdien
ACFA011	Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie
ACFA012	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux
ACFA013	Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie
ACFA014	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords
ACFA015	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale
ACFA016	Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA018	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA019	Exérèse de tumeur du foramen magnum avec déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie
ACFA020	Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal
ACFA022	Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie
ACFA023	Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie
ACFA024	Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie
ACFA025	Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux
ACFA026	Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal
ACFA027	Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord transotique
ACFA028	Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie
ACFA029	Exérèse de tumeur de la pointe du rocher avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux

Annexe VI : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome

Code CCAM	libellé de l'acte
ADPA001	Décompression du nerf optique, par craniotomie
ADPA020	Décompression du nerf optique, par abord orbitaire
ADPA023	Décompression du nerf optique, par abord transsinusien [transethmoïdal]
ADPA016	Décompression du nerf infraorbitaire, par abord direct
ADPA008	Décompression du nerf facial, par abord transmastoïdien
ADPA011	Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux
ADPA021	Décompression du nerf facial, par abord transmastoïdien et par abord suprapétreux
BKFA001	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord latéral
BKFA002	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord conjonctivopalpébral
BKFA003	Exérèse de lésion de l'orbite, par abord coronal
KAFA001	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal
KAFA002	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie
KAFE900	Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par vidéochirurgie transsphénoïdale

Annexe VII : Actes de radiothérapie

Code CCAM	libellé de l'acte
ZZMP010	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMP900	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour utilisation dynamique
ZZMP011	Préparation à une irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques à dose fractionnée
ZZMP012	Préparation à une irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques en dose unique, avec pose de cadre effractif
ZZMP016	Préparation à une irradiation externe en conditions stéréotaxiques sans synchronisation avec la respiration avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par fusion numérique multimodale et simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle
AANL001	Irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques avec cadre effractif, en dose unique
AANL002	Séance d'irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques avec cadre non effractif, à dose fractionnée
ZANL001	Irradiation externe intracrânienne en conditions stéréotaxiques avec cadre effractif, en dose unique
ZZNL049	Irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration, en dose unique
ZZNL055	Irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration, en dose unique
ZZNL058	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL059	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL045	Séance d'irradiation externe par protonthérapie
ZZNL020	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL021	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL023	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL024	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL025	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL026	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie inférieure à 5 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL027	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL028	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL030	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL031	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau

ZZNL033	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL034	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL036	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL037	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL039	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL040	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL042	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, sans utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL043	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation de modificateur de faisceau
ZZNL059	Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, sans synchronisation avec la respiration
ZZNL900	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL902	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL903	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 5 faisceaux ou plus, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL904	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 1 ou 2 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL905	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 5 MV et inférieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]
ZZNL906	Séance d'irradiation externe par machine produisant des photons d'énergie égale ou supérieure à 15 MV par 3 ou 4 faisceaux, avec utilisation dynamique de collimateur multilame [modulation d'intensité]

Annexe VIII : Liste des classes ATC des œstrogènes

Code ATC	libellé de la classe ATC
G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
G03AA06	NORGESTREL ET ESTROGENE
G03AA07	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
G03AB03	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
G03AB04	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
G03CA03	ESTRADIOL
G03CA04	ESTRIOL
G03CA09	PROMESTRIENE

Annexe IX : Algorithme de classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse

Classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse		six groupes	16 groupes
acte CCAM	Code CCAM	code 6	code 16
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale	ACFA015	1	11
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal	ACFA026	1	11
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA001	1	11
Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie	ACFA022	1	12
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA006	2	21
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux	ACFA009	2	21
Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie	ACFA011	2	21
Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie	ACFA013	2	22
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal	KAFA001	2	23
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie	KAFA002	2	23
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien	ACFA005	3	31
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique	ACFA007	3	31
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétrosigmoïdien	ACFA010	3	31

Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux	ACFA012	3	31
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords	ACFA014	3	31
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA018	3	32
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA008	3	32
Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA020	3	33
Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie	ACFA004	3	33
Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie	ACFA023	3	34
Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie	ACFA019	3	35
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA016	3	36
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA002	4	41
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA028	5	51
Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ABFA010	6	61
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle	ABFA008	6	62
Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle	ABFA009	6	63

Classification à 6 groupes

groupe 1 : Etage antérieur

groupe 2 : Etage moyen

groupe 3 : Etage postérieur

groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural

groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural

groupe 6 : faux et tente

Classification en 16 groupes

Etage antérieur de la base du crâne

Région optochiasmatique et/ou hypothalamique

Etage moyen de la base du crâne

Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire

Loge hypophysaire

Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne

Convexité du cervelet envahissant ou non un sinus veineux dural

Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural

Clivus

Foramen magnum

Région pétroclivale

Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural

Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural

Faux du cerveau

Tente du cervelet

Incisure de la tente

Annexe X : Schémas des principales localisations des méningiomes

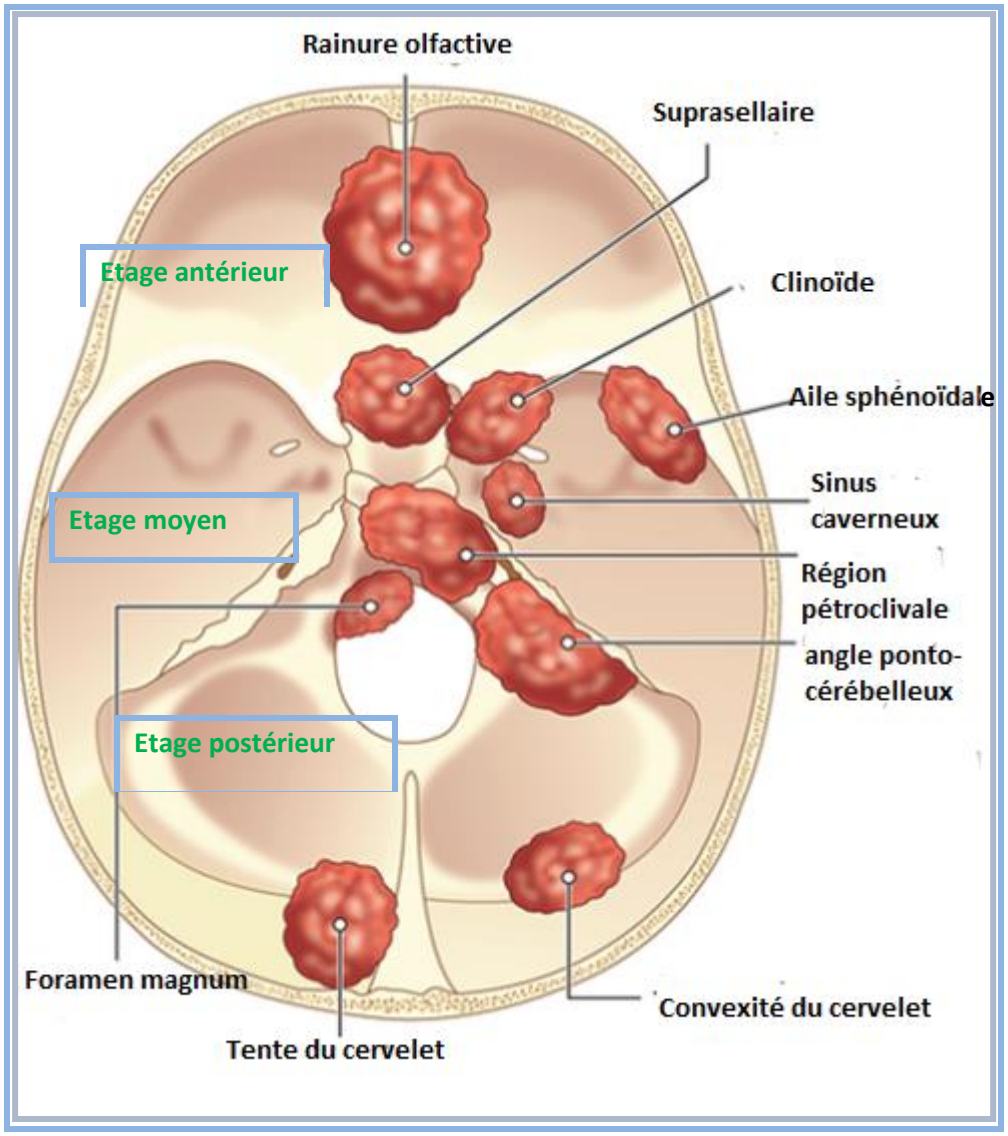


Figure 3 : Principales localisations des méningiomes de la base du crâne

Copyright LSU Health Sciences Center

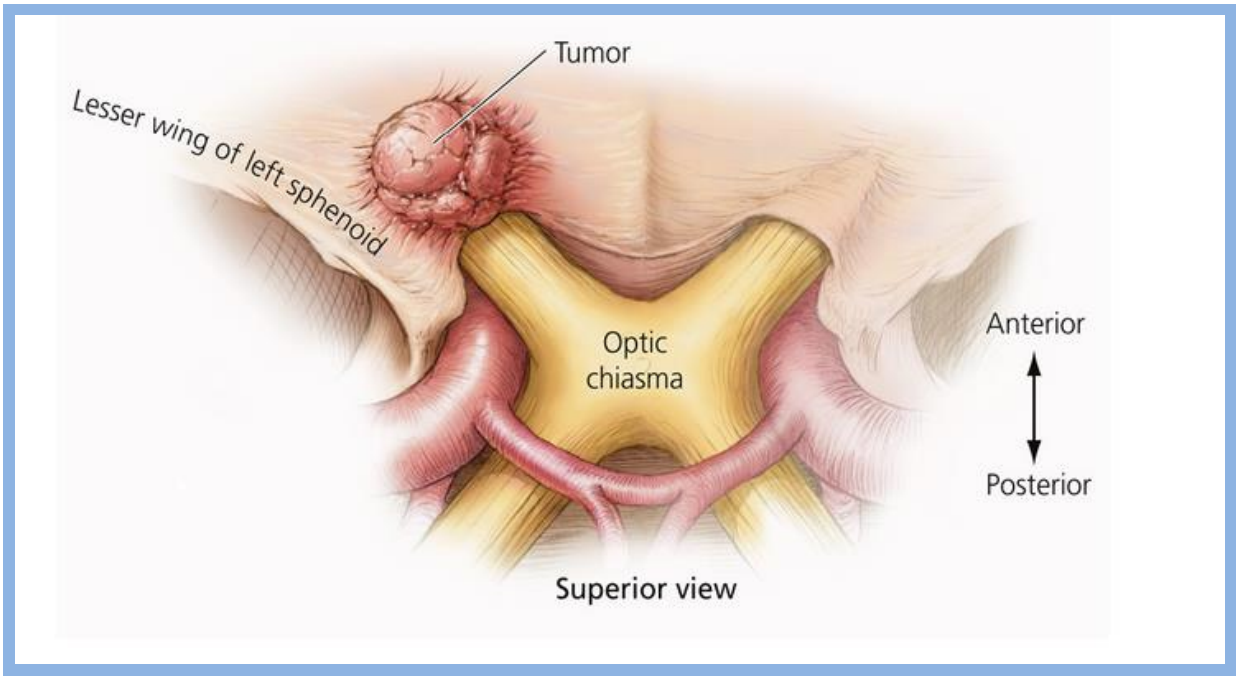


Figure 4 : Méningiome sphénoïdal avec atteinte du nerf optique

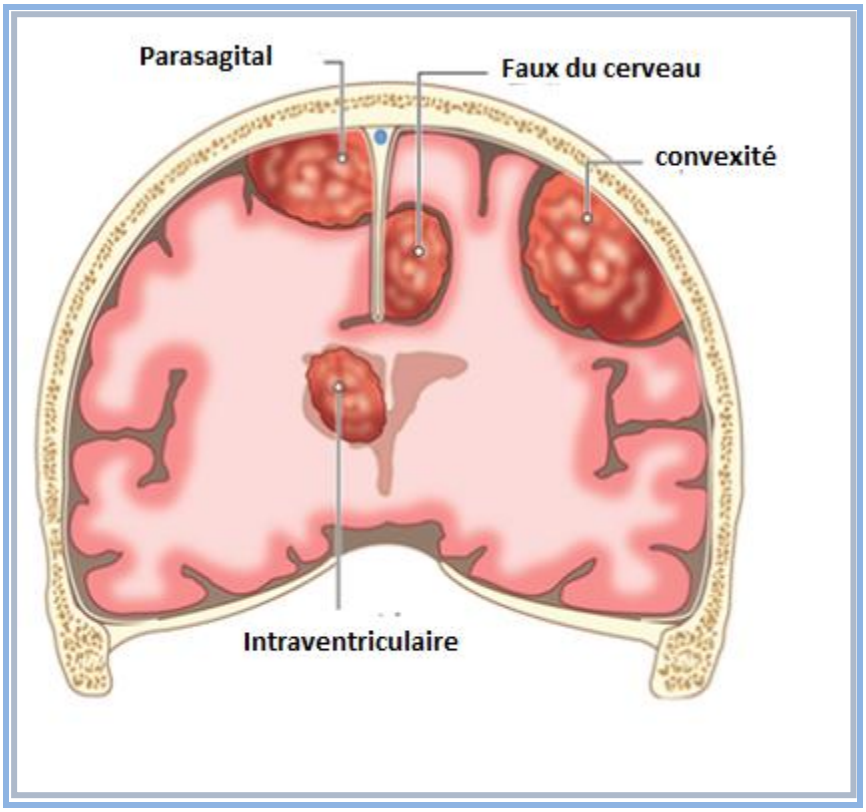


Figure 5 : Coupe coronale : principales localisations des méningiomes

Copyright LSU Health Sciences Center

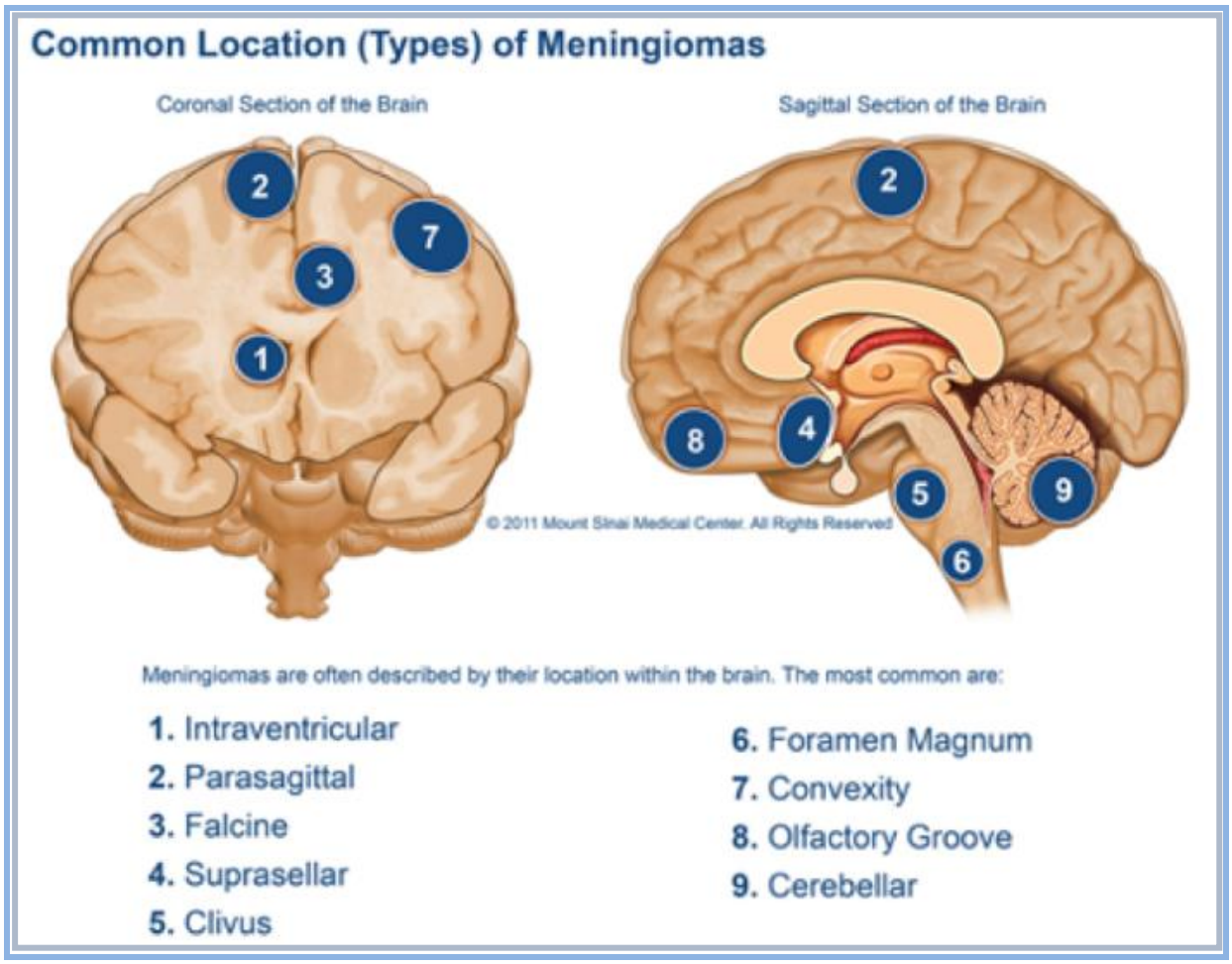


Figure 6 : Coupe coronale et sagittale : principales localisations des méningiomes

Annexe XI : Description de la cohorte « prévalente » en 2006

	Total	Exposées	Très faiblement exposées	p
N (%)	344 332	238 869	105 463	
Age (années) à l'instauration				
âge moyen (ET)	43,4 (9,9)	44,6 (9,3)	40,5 (10,6)	<,0001
âge médian [IQR]	45 [38 - 50]	46 [40 - 50]	43 [34 - 48]	
10-24	19465 (5,7)	9369 (3,9)	10096 (9,6)	
25-34	41585 (12,1)	23265 (9,7)	18320 (17,4)	
35-44	98322 (28,6)	65972 (27,6)	32350 (30,7)	
45-54	156850 (45,6)	117402 (49,1)	39448 (37,4)	
55 et +	28110 (8,2)	22861 (9,6)	5249 (5,0)	<,0001
Région de résidence				
Auvergne-Rhône-Alpes	35760 (10,4)	25523 (10,7)	10237 (9,7)	
Bourgogne-Franche-Comté	12809 (3,7)	9189 (3,8)	3620 (3,4)	
Bretagne	16433 (4,8)	11602 (4,9)	4831 (4,6)	
Centre-Val de Loire	16331 (4,7)	12165 (5,1)	4166 (4,0)	
Corse	1272 (0,4)	784 (0,3)	488 (0,5)	
DOM	13266 (3,9)	6618 (2,8)	6648 (6,3)	
Grand-Est	26886 (7,8)	18611 (7,8)	8275 (7,8)	
Hauts-de-France	31027 (9,0)	20543 (8,6)	10484 (9,9)	
Île-de-France	64753 (18,8)	46486 (19,5)	18267 (17,3)	
Normandie	18122 (5,3)	13271 (5,6)	4851 (4,6)	
Nouvelle-Aquitaine	29803 (8,7)	20761 (8,7)	9042 (8,6)	
Occitanie	29600 (8,6)	20272 (8,5)	9328 (8,8)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	28466 (8,3)	19062 (8)	9404 (8,9)	
Pays-de-la-Loire	18683 (5,4)	13243 (5,5)	5440 (5,2)	
Valeurs manquantes	1121 (0,3)	739 (0,3)	382 (0,4)	<,0001
Affiliée CMUc a				
Oui	35099 (10,2)	17977 (7,5)	17122 (16,2)	
Non	309214 (89,8)	220883 (92,5)	88331 (83,8)	
Valeurs manquantes	19 (0)	9 (0)	10 (0)	<,0001
Spécialité Prescripteur initial				
Gynécologue	170974 (49,7)	122776 (51,4)	48198 (45,7)	
Généraliste	160952 (46,7)	107571 (45,0)	53381 (50,6)	
Autres	8383 (2,4)	5787 (2,4)	2596 (2,5)	
Valeurs manquantes	4023 (1,2)	2735 (1,1)	1288 (1,2)	<,0001
oestrogènes				
Oui	33634 (9,8)	26305 (11,0)	7329 (6,9)	
Non	310698 (90,2)	212564 (89,0)	98134 (93,1)	<,0001
dose cumulée d'acétate de nomégestrol au début du suivi*				
moyenne (ET)	395 (281)	527 (238)	96 (37)	<,0001
médiane [IQR]	350 [150-600]	500 [300-700]	100 [50-100]	

a Couverture médicale universelle complémentaire
*Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de nomégestrol

Annexe XII : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes

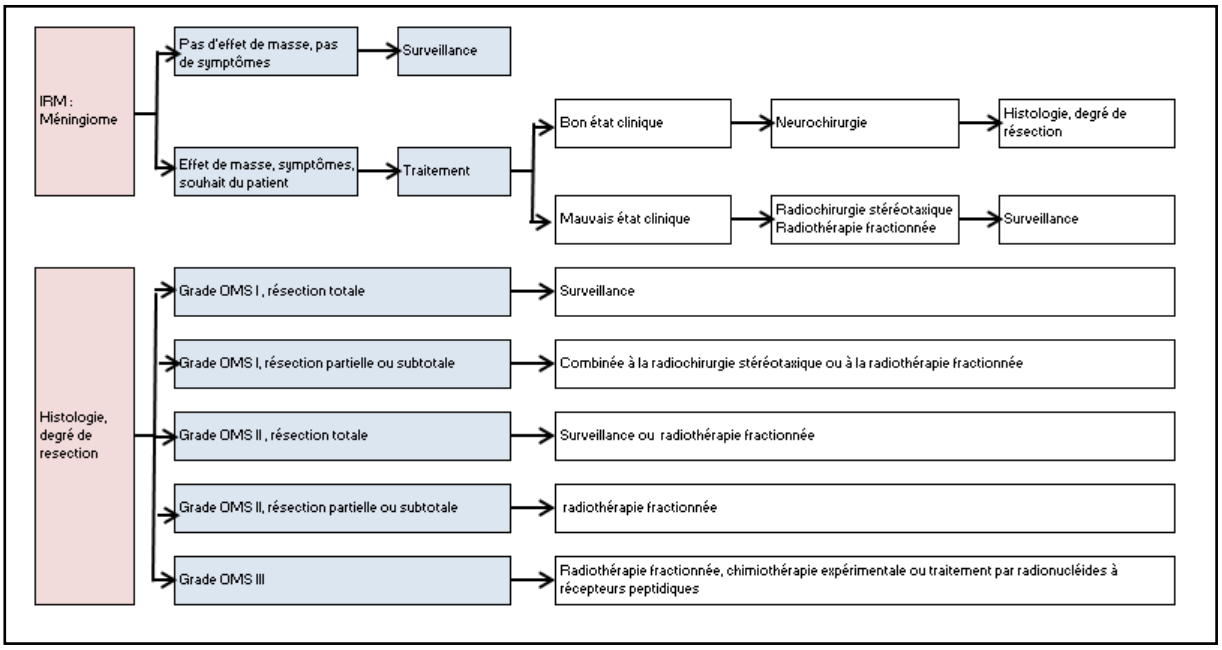


Figure 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des méningiomes de grade OMS I à III

D'après

Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol 2016;17:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

Principales recommandations pour la prise en charge des méningiomes

Diagnostic

- Le diagnostic radiologique du méningiome doit être réalisé par IRM.
- L'angiographie conventionnelle doit être limitée à certains cas.
- Le tissu histologique pour une future analyse moléculaire doit être stocké s'il est disponible.
- L'examen histologique du méningiome n'est pas obligatoire dans tous les cas.

Traitement

- Les patients asymptomatiques peuvent être pris en charge par une surveillance clinique et par IRM.
- Pour tout méningiome, si le traitement est indiqué, la chirurgie est la première option.

• L'ablation complète (niveau I de Simpson) est l'objectif principal de la chirurgie.

• Le degré de résection doit être confirmé par IRM.

• L'embolisation doit être limitée à certains cas.

• La radiochirurgie pourrait être la première option dans les petits méningiomes de grade I de l'OMS dans des localisations spécifiques.

• Les patients atteints d'un méningiome de grade I de l'OMS et qui ne peuvent pas subir d'opération peuvent être traités par radiothérapie fractionnée ou radiochirurgie.

• L'association d'une résection subtotale et d'une radiochirurgie ou d'une radiothérapie fractionnée doit être envisagée pour permettre un traitement complet de la tumeur tout en réduisant le risque d'effets indésirables du traitement dans les méningiomes de grade I de l'OMS.

• Les patients atteints d'un méningiome de grade II de l'OMS incomplètement réséqué doivent recevoir une radiothérapie fractionnée.

• La traitement pharmacologique est expérimental dans n'importe quel grade de méningiome et ne doit être envisagé qu'en l'absence d'autres options chirurgicales ou de radiothérapie.

Suivi

• Le suivi des méningiomes de grade I de l'OMS doit être effectué tous les ans, puis tous les 2 ans après 5 ans.

• Le suivi des méningiomes de grade II de l'OMS doit être effectué tous les 6 mois, puis tous les ans après 5 ans.

• Le suivi des méningiomes de grade III de l'OMS doit être effectué tous les 3 à 6 mois sans limitation de durée.

D'après

Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol 2016;17:e383–91. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7

Annexe XIII : Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome (ANSM 2021)

SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 13/10/2020 - MIS À JOUR LE 16/03/2021

Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome

L'ANSM alerte à nouveau les professionnels de santé et les femmes sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques).

Recommandation

Sur la base d'une étude épidémiologique réalisée chez un très grand nombre de patientes par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE et confirmant ce sur-risque, un comité scientifique de l'ANSM a émis des recommandations préliminaires d'utilisation et de surveillance, dans l'attente d'une phase de concertation qui sera organisée à l'automne, notamment avec les professionnels de santé et les patientes.

(Etude réalisée à partir des données nationales de remboursement de l'Assurance Maladie sur 1,8 et 1,5 millions de femmes ayant consommé de l'acétate de nomégestrol ou de l'acétate de chlormadinone entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2018)

L'étude du (GIS) EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la Cnam, confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à ces médicaments macroprogestatifs, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente. Ainsi, les femmes traitées plus de 6 mois par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone sont exposées 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. Par ailleurs le risque de méningiome conduisant à une chirurgie intracrânienne augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.

Afin d'élaborer les mesures adéquates d'encadrement de ce risque en tenant compte de l'ensemble des utilisations actuelles de ces macroprogestatifs, nous allons organiser à l'automne une phase de concertation impliquant tous les acteurs concernés, dont les représentants des professionnels de santé et des patientes.

Les résultats de l'étude épidémiologique ont été présentés le 8 juin 2020 lors d'une réunion du comité scientifique dédié aux

macroprogestatifs et au risque de méningiome. Compte tenu de ces nouvelles données et dans l'attente des mesures de réduction du risque à venir, les experts du comité ont émis des recommandations préliminaires d'utilisation et de surveillance du risque. Ils se sont prononcés en faveur du maintien de la commercialisation de ces médicaments en France au regard de leur intérêt thérapeutique dans certaines indications.

Ces recommandations seront discutées à l'occasion de la concertation avec les professionnels de santé et les patientes.

Pour les professionnels de santé

A l'aune des résultats de l'étude épidémiologique et des recommandations préliminaires du comité scientifique, nous invitons les professionnels de santé à :

- Informer leurs patientes du risque de méningiome ;
- Réévaluer la pertinence d'un traitement par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone en tenant compte du bénéfice-risque individuel ;
- Limiter la durée d'utilisation de ces médicaments ainsi que leurs posologies aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée) ;
- Ne pas substituer les macroprogestatifs entre eux (acétate de nomégestrol, acétate de chlormadinone et acétate de cyprotérone) en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome ;
- Faire réaliser une IRM cérébrale en cas de symptômes évocateurs d'un méningiome ;
- Proposer aux femmes de plus de 35 ans en cas de traitement prolongé (à partir de 5 ans), une imagerie cérébrale par IRM.

Pour mémoire, l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome. D'autre part toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement.

Pour les patientes

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).

- Si vous êtes actuellement traitée par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), nous vous invitons à consulter votre médecin pour discuter de votre prise en charge ;
- Si vous avez plus de 35 ans et que vous êtes traitée par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) depuis plus de 5 ans, votre médecin pourra vous proposer de réaliser une imagerie cérébrale (IRM) ;
- Si vous êtes, ou avez été, traitée par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) et que vous avez des symptômes évocateurs d'un méningiome (maux de tête fréquents, troubles de vision, du langage ou de l'audition, vertiges, troubles de la mémoire...), consultez votre médecin qui vous prescrira une imagerie cérébrale (IRM) ;
- Si vous avez des interrogations, parlez-en avec votre médecin.

Nous attirons par ailleurs l'attention des patientes et des professionnels de santé sur le fait que plusieurs traitements progestatifs sont actuellement en tension d'approvisionnement, voire en situation de rupture de stock. D'autre part, certains médicaments ne seront prochainement et définitivement plus commercialisés en France à la suite de décisions prises par les laboratoires qui les fabriquent (Surgestone, commercialisé par le laboratoire Serb, et Lutéran, commercialisé par le laboratoire Sanofi).

Dans ce contexte et au regard des résultats de l'étude épidémiologique, nous invitons les professionnels de santé et les patientes à engager une réflexion commune quant à l'opportunité d'initier ou de poursuivre un traitement par ces médicaments.

Lire aussi

Relevé de décision de la séance du 8 juin 2020 du CST « macroprogestatifs et risque de méningiomes » (17/06/2020)

Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du 19 novembre 2019 (09/06/2020)

Compte rendu du CST Méningiome et acétate de cyprotérone, séance du 23 octobre 2019 (13/02/2020)

RISQUES MEDICAMENTEUX – [RISQUE] AVEC [QUOI] [PRODUIT] PUBLIÉ LE 02/04/2021

Acétate de chlormadinone (Luteran® et génériques), acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) : risque de survenue de méningiome

Acétate de chlormadinone (Luteran® et génériques), acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) : risque de survenue de méningiome - Lettre aux professionnels de santé

En lien avec cette information

PUBLIÉ LE 24/09/2020

Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : rappel des recommandations préliminaires et des modalités de participation à la consultation publique

PUBLIÉ LE 07/02/2019

Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés

PUBLIÉ LE 10/09/2020

Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : appel à participation en vue d'une consultation publique