Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone.

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 13

3.1. Schéma d'étude 13
3.2. Source des données 13
3.3. Populations d'étude 14
3.4. Critères d'exclusion 15
3.5. Définition de l'exposition 15
3.6. Critère de jugement 16
3.7. Suivi 16
3.8. Covariables et facteurs de confusion 17
3.9. Analyses statistiques 17
3.9.1. Analyse principale 17
3.9.2. Analyse complémentaire sur la cohorte des participantes exposées en 2006 18
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 25
4.4. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de chlormadinone (cohorte incidente) 26
4.5. Description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes (cohorte incidente) 27
4.6. Mesure du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de chlormadinone (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition) 30

4.7. Analyse complémentaire des femmes exposées en 2006 (population prévalente) 31
4.7.1. Description de la cohorte prévalente 2006 ..... *31*
4.7.2. Mesure du risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de chlormadinone dans la « cohorte prévalente 2006 » *32*
4.7.3. Mesure du risque de méningiome après l'arrêt de l'acétate de chlormadinone dans la « cohorte prévalente 2006 » (analyse en 3 groupes : exposé, contrôle et arrêt de l'exposition) .. *32*
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 très faiblement exposé) *34*
4.8. Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente (N = 414 pour les femmes exposées) 36
4.8.1. Description des cas de méningiome *36*
4.8.2. Risque de méningiome par localisation anatomique selon l'exposition à l'acétate de chlormadinone (N = 552 pour les femmes exposées) *39*
4.9. Analyse de la fréquence des IRM cérébrales pendant l'exposition à l'acétate de chlormadinone avant le traitement du méningiome et après le traitement du méningiome 39
4.10. Usage d'acétate de chlormadinone après traitement du méningiome 40
4.11. Estimation du nombre de cas de méningiome attribuable à l'exposition à l'acétate de chlormadinone en France entre 2007 et 2018 41

5. Discussion 42

5.1. Principaux résultats 42
5.2. Comparaison avec les données de la littérature 42
5.3. Forces et limites de l'étude 44
5.3.1. Forces *44*
5.3.2. Limites *46*
5.4. Perspectives futures 46
5.5. Implications cliniques de cette étude 47

6. Conclusion 48

Références bibliographiques 49

Annexes 56

Annexe I : Libellé des indications et des posologies de l'AMM des spécialités à base d'acétate de chlormadinone en France 56

Annexe II : Liste des médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone 59
Annexe III : Liste des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone à forte dose 60
Annexe IV : Liste des médicaments contenant de l'acétate de nomégestrol 61
Annexe V : Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse du méningiome..... 62
Annexe VI : Liste des autres actes susceptibles d'être utilisés pour la chirurgie du méningiome.... 63
Annexe VII : Actes de radiothérapie..... 64
Annexe VIII : Liste des classes ATC des œstrogènes..... 66
Annexe IX : Algorithme de classification des zones anatomiques selon la localisation de l'exérèse 67
Annexe X : Schémas des principales localisations des méningiomes 70
Annexe XI : Description de la cohorte « prévalente » en 2006..... 73
Annexe XII : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes 74
Annexe XIII : Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome (ANSM 2021) 76

Résumé

Contexte : L'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone.

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

Participantes : 1 057 392 femmes âgées de 10 à 70 ans vivant en France qui ont commencé l'acétate de chlormadinone entre 2007 et 2017. Les participantes ont eu au moins un remboursement d'acétate de chlormadinone (comprimés 2 mg ou 5 mg ou 10 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 nomégestrol. Les participantes étaient considérées comme exposées lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée supérieure à 360 milligrammes d'acétate de chlormadinone au cours des six premiers mois (469 976 participantes) et très légèrement exposés (groupe contrôle) lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée inférieure ou égale à 360 milligrammes (358 523 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 164 pour 888 305 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et 104 pour 1 535 775 personnes-années de suivi dans le groupe contrôle. L'incidence du méningiome dans les deux groupes était respectivement de 18,5 et 6,8 pour 100 000 personnes-années (risque relatif brut 2,7, [intervalle de confiance à 95% 2,1 à 3,5] ; hazard ratio ajusté sur l'âge (HRa) 4,4 [3,4-5,8]). Le hazard ratio ajusté pour une dose cumulée d'acétate de chlormadinone de plus de 8,64 grammes était de 6,6 [4,8-9,2]. Dans l'analyse de sensibilité en 3 groupes, le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation d'acétate de chlormadinone pendant au moins un an et sans reprise diminuait à 1,4 [1,1-1,7]. 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 chlormadinone.

Conclusions : Une association forte et dose-dépendante a été observée entre l'utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone 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 de sorte que le nombre de cas attribuables (34 cas par an) reste important au regard de celui attribuable à l'acétate de cyprotérone (60 cas par an environ) en France. Pour les populations les plus exposées le risque de méningiome associé à l'acétate de chlormadinone était élevé, mais un peu inférieur à celui lié à l'acétate de nomégestrol, et nettement inférieur à celui lié à l'acétate de cyprotérone.

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

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse qui possède une activité progestative puissante aux dosages de 2 mg, 5 mg ou 10 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 chlormadinone 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 confirme une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de chlormadinone et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie

Le risque absolu de méningiome chez les femmes qui ont utilisé l'acétate de chlormadinone durant de nombreuses années, par exemple 10 mg / jour pendant 5 à 30 ans dans le traitement de l'endométriose, est de 1/1000 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 chlormadinone ; le risque a diminué après l'arrêt de l'acétate de chlormadinone.

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
CMA	Acétate de Chlormadinone
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 - Epidémiologie 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
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 chlormadinone est un progestatif de synthèse commercialisé en France depuis 1965. Il est prescrit en séquentiel ou en continu aux dosages de 10 mg et 5 mg, seul ou associé à un estrogène. Il était également prescrit mais beaucoup plus rarement au dosage de 2 mg (arrêt de commercialisation déclaré fin 2011 pour le princeps). L'acétate de chlormadinone est indiqué dans le traitement des troubles gynécologiques suivants : irrégularités du cycle menstruel, syndrome prémenstruel et règles douloureuses, douleurs des seins, cycle artificiel en association à un traitement œstrogénique, endométriose - présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus (dosages de 5 mg et 10 mg uniquement), hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes. Le libellé des indications et de la posologie 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 [1,2]. Celle-ci faisait suite à des cas rapportés [3–13] et au constat d'une réduction ou d'une stabilisation du volume de ces tumeurs après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone [5,6,9,10,13,14]. 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 [15], 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 [1,2].

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, [16] concluait à un risque de méningiome significativement augmenté sous THS avec un risque relatif de 1,35 [1,21-1,49].

En 2008, Shimizu *et al.* décrivaient au Japon un cas de méningiome frontal gauche survenu chez un homme après une exposition de plusieurs années à de l'acétate de chlormadinone pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate (indication inconnue en France). Ce méningiome avait réduit de

volume à l'arrêt de l'acétate de chlormadinone [17]. En 2018, Peyre *et al.* rapportaient un cas de méningiome associées à la prise d'acétate de chlormadinone traité par chirurgie [18]. Par ailleurs, au 30/06/2018 dix cas de méningiome associés à l'acétate de chlormadinone seul (hors acétate de cyprotérone) avaient été saisis dans la base nationale de pharmacovigilance, le premier cas datant de 2014.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices patient des médicaments à base d'acétate de chlormadinone (princeps et génériques) ont été modifiés en France entre fin 2018 et début 2019 [19–22]. 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 chlormadinone. 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 chlormadinone 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 chlormadinone, d'identifier les caractéristiques spécifiques des méningiomes liés à l'acétate de chlormadinone, de mesurer le taux effectif d'arrêt de l'acétate de chlormadinone après le traitement du méningiome et d'estimer le nombre de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuables à l'utilisation d'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone et chez celles ayant arrêté prématurément la prise d'acétate de chlormadinone et ayant ainsi été très faiblement exposées.

L'étude incluait une cohorte principale de femmes ayant commencé l'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone 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 chlormadinone et le nombre de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie qui étaient attribuables à l'utilisation d'acétate de chlormadinone.

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 certains contraceptifs oraux combinés de troisième et quatrième génération comme les pilules combinées 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 chlormadinone ;
3) instauration d'acétate de chlormadinone entre 2007 et 2017 (absence de délivrance d'acétate de chlormadinone en 2006 ; liste des médicaments dosés à 10 mg, 5 mg et 2 mg concernés en annexe II). Les données avant 2006 ne sont pas disponibles dans le SNDS.
4) Les femmes présentant les critères 1) et 2) mais ayant des délivrances d'acétate de chlormadinone en 2006 sont incluses dans la cohorte complémentaire.

Les hommes non concernés par les AMM de l'acétate de chlormadinone 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 nomégestrol 3,75 mg ou 5 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 chlormadinone (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 360 milligrammes d'acétate de chlormadinone (soit au moins 4 boites pour le conditionnement de 12 comprimés à 10 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 chlormadinone entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2017 et ayant reçu une dose cumulée strictement inférieure ou égale à 360 milligrammes (soit 3 boites ou moins délivrées pour le conditionnement standard de 12 comprimés à 10 mg) au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance. Ce groupe contrôle correspondait majoritairement à des femmes ayant initié un traitement à 10 mg/jour mais qui soit l'avaient très rapidement/précocement arrêté soit avaient switché vers un traitement à plus faible doses (avec des spécialités à 5 mg ou 2 mg). Dans une moindre mesure, il correspondait à des femmes ayant d'emblée initiée un traitement à plus faible doses avec les spécialités à 5 mg ou de façon encore plus rare avec les spécialités à 2 mg/jour. Ces femmes du groupe contrôle qui prenaient de faibles doses d'acétate de chlormadinone étaient exclues si elles continuaient le traitement après

les 6 premiers mois de sorte qu'il ne restait plus dans le groupe contrôle que des femmes ayant véritablement arrêtées le traitement.

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

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 nomégestrol (3,75 mg ou 5 mg) ;
- grossesse ;
- reprise du traitement par acétate de chlormadinone pour le groupe des « très faiblement exposées » ;

- censure après un an après arrêt de la délivrance d'acétate de chlormadinone 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 délivrance d'acétate de chlormadinone après le début du suivi qui entraînait une dose cumulée supérieure à 360 milligrammes déclenchait un passage dans le groupe des « exposées ». Dans le groupe des « exposées », un arrêt du traitement pendant un an entraînait un passage 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

1 La 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.

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 chlormadinone 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.
- 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 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 chlormadinone 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 chlormadinone (date index). Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de chlormadinone.

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.

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

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, 1 332 724 patientes du régime général avec au moins une délivrance d'acétate de chlormadinone entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2017 ont été identifiées. Parmi elles 19,1% (N= 254 233) consommaient de l'acétate de chlormadinone en 2006 et ont été exclues de l'analyse principale.

L'instauration d'acétate de chlormadinone entre le 1er janvier 2007 et 31 décembre 2017 a concerné 1 057 392 patientes. Après exclusion des patientes de moins de 10 ans (n=1 433) ou de plus de 70 ans (n=1 704), des patientes avec une neurofibromatose de type 2 (n=233), des patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau (n=906), des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de cyprotérone (N=31 569) et des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de nomégestrol (N=192 765), des patientes décédées (n=283) avant le début du suivi (débutant 6 mois après la première délivrance d'acétate de chlormadinone), 828 499 femmes ont été incluses dans l'étude principale dont 469 976 (56,7%) dans le groupe « exposé » et 358 523 (43,3%) dans le groupe contrôle (figure 1).

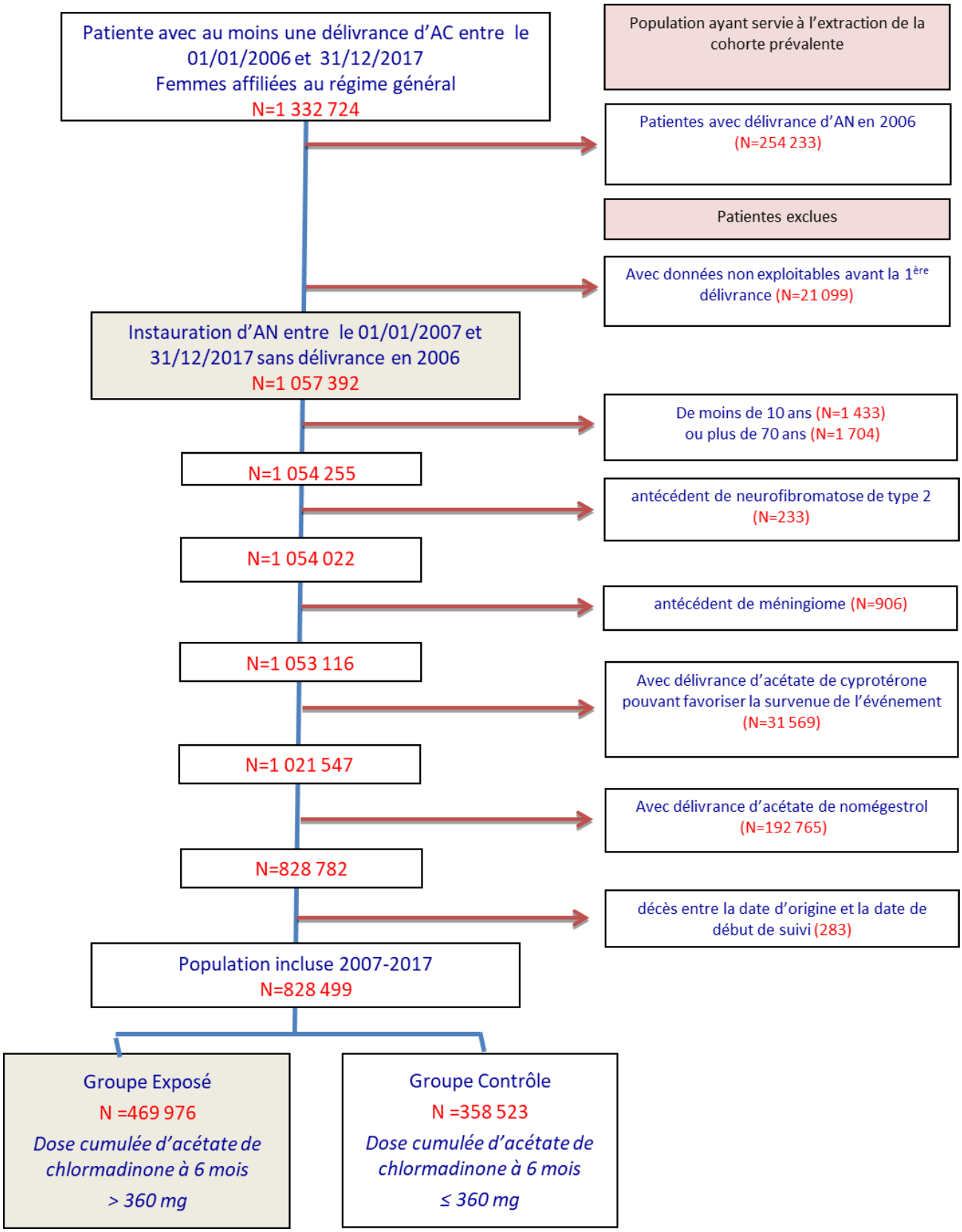


Figure 1. Diagramme de flux de la cohorte d'instauration d'acétate de chlormadinone 2007-2017

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Les patientes avaient un âge moyen de 38,8 ans et un âge médian de 41 ans [Q1-Q3 : 32 – 47]. Près de 30% avaient un âge inférieur à 35 ans. Le nombre annuel d'instaurations d'acétate de chlormadinone diminuait de 2007 à 2017, passant de 94 223 à 70 832 (conséquence du design de l'étude).

Le prescripteur initial était presque exclusivement un gynécologue (68,8%) ou un généraliste (27,2%). La population « exposée » et celle du groupe contrôle « très faiblement exposée » présentaient des différences à l'inclusion. Les femmes du groupe « exposé » étaient socialement un peu moins défavorisées (CMUc 7,1 % *versus* 12,8%), un peu plus âgées (plus de 35 ans : 71,7% *versus* 66,6%), ayant plus souvent débuté le traitement avec un gynécologue (72,9% *versus* 63,4%) et moins souvent avec un généraliste (23,1% versus 32,6%).

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

	Total	Groupe exposé	Groupe contrôle	p
N (%)	828499	469 976	358 523	
Age (années) à l'instauration				
âge moyen (ET)	38,8 (10,5)	39,1 (10,1)	38,3 (11,0)	<,0001
âge médian [IQR]	41 [32 ; 47]	41 [33 ; 47]	41 [31 ; 47]	
10-24	103 505 (12,5)	54 048 (11,5)	49 457 (13,8)	
25-34	149 463 (18,0)	79 338 (16,9)	70 125 (19,6)	
35-44	283 966 (34,3)	169 098 (36,0)	114 868 (32)	
45-54	273 073 (33,0)	159 142 (33,9)	113 931 (31,8)	
55 et +	18 492 (2,2)	8 350 (1,8)	10 142 (2,8)	<,0001
Année d'instauration de CMA				
2007	94 223 (11,4)	52 235 (11,1)	41 988 (11,7)	
2008	83 332 (10,1)	46 186 (9,8)	37 146 (10,4)	
2009	76 716 (9,3)	42 207 (9,0)	34 509 (9,6)	
2010	73 909 (8,9)	41 323 (8,8)	32 586 (9,1)	
2011	73 310 (8,8)	41 258 (8,8)	32 052 (8,9)	
2012	70 714 (8,5)	39 881 (8,5)	30 833 (8,6)	
2013	74 858 (9,0)	42 522 (9,0)	32 336 (9,0)	
2014	70 326 (8,5)	40 268 (8,6)	30 058 (8,4)	
2015	69 259 (8,4)	39 897 (8,5)	29 362 (8,2)	
2016	71 020 (8,6)	41 884 (8,9)	29 136 (8,1)	
2017	70 832 (8,5)	42 315 (9,0)	28 517 (8,0)	<,0001
Région de résidence				
Auvergne-Rhône-Alpes	74 768 (9,0)	43 816 (9,3)	30 952 (8,6)	
Bourgogne-Franche-Comté	26 730 (3,2)	14 974 (3,2)	11 756 (3,3)	
Bretagne	34 431 (4,2)	19 510 (4,2)	14 921 (4,2)	
Centre-Val de Loire	31 495 (3,8)	19 717 (4,2)	11 778 (3,3)	
Corse	3 442 (0,4)	1 362 (0,3)	2 080 (0,6)	
DOM	16 457 (2,0)	6 840 (1,5)	9 617 (2,7)	
Grand-Est	68 107 (8,2)	37 059 (7,9)	31 048 (8,7)	
Hauts-de-France	89 828 (10,8)	51 958 (11,1)	37 870 (10,6)	
Île-de-France	220 452 (26,6)	129 778 (27,6)	90 674 (25,3)	
Normandie	39 673 (4,8)	22 900 (4,9)	16 773 (4,7)	
Nouvelle-Aquitaine	66 090 (8,0)	37 748 (8,0)	28 342 (7,9)	
Occitanie	59 127 (7,1)	31 682 (6,7)	27 445 (7,7)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	59 735 (7,2)	30 365 (6,5)	29 370 (8,2)	
Pays-de-la-Loire	34 344 (4,1)	19 919 (4,2)	14 425 (4,0)	
Valeurs manquantes	3 820 (0,5)	2 348 (0,5)	1 472 (0,4)	<,0001
Affiliée CMUc a				
Oui	79 018 (9,5)	33 230 (7,1)	45 788 (12,8)	
Non	749 366 (90,4)	436 701 (92,9)	312 665 (87,2)	
Valeurs manquantes	122 (0)	47 (0)	75 (0)	<,0001

Spécialité Prescripteur initial				
Gynécologue	569 645 (68,8)	342 397 (72,9)	227 248 (63,4)	
Généraliste	225 579 (27,2)	108 621 (23,1)	116 958 (32,6)	
Autres	25 533 (3,1)	14 467 (3,1)	11 066 (3,1)	
Valeurs manquantes	7 742 (0,9)	4 491 (1)	3 251 (0,9)	<,0001
oestrogènes				
Oui	56 563 (6,8)	30 900 (6,6)	25 663 (7,2)	
Non	771 936 (93,2)	439 076 (93,4)	332 860 (92,8)	<,0001
dose cumulée de CMA au début du suivi (mg)*				
moyenne (ET)	733 (597)	1 128 (509)	214 (95)	
médiane [IQR]	480 [240-1200]	1 080 [720-1440]	240 [120-240]	

a *Couverture médicale universelle complémentaire*

*Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de chlormadinone

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 1,9 année pour les femmes « exposées » et 4,3 pour les femmes du groupe contrôle « très faiblement exposées » (tableau 2).

Plus de 35 000 femmes du groupe « exposé » étaient suivies plus de 5 années dont plus de 10 000 plus de 8 années. Au total, le suivi en personnes-années atteignait près de 2 424 080 personnes-années dont 888 305 dans le groupe « exposé » et 1 535 775 dans le groupe contrôle.

Une majorité des femmes (72,4%) du groupe « exposé » à l'acétate de chlormadinone 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 (16,0%) du groupe contrôle sortait de la cohorte pour une reprise du traitement d'acétate de chlormadinone. La sortie de la cohorte pour prise d'acétate de nomégestrol a concerné environ 5% des femmes des 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 chlormadinone 2007-2017, modalités de sortie de la cohorte

	Groupe exposé	Groupe contrôle
N	465 711	354 850
Durée de suivi (années)		
durée moyenne (ET)	1,9 (1,8)	4,3 (3,4)
durée médiane [IQR]	1,0 [1,0-2,0]	3,4 [1,3-6,9]
< 2ans	350 503 (74,6)	124 946 (34,9)
[2 ans ; 5 ans[	83 900 (17,9)	98 893 (27,6)
[5 ans ; 8 ans[	25 239 (5,4)	65 954 (18,4)
>= 8 ans	10 334 (2,2)	68 730 (19,2)
patientes-années (PA)	888 305	1 535 775
Modalité de sortie cohorte		
au 31/12/2018	79 501 (16,92)	217 756 (60,74)
décès	709 (0,15)	1 891 (0,53)
évènement d'intérêt	164 (0,03)	104 (0,03)
grossesse	23 329 (4,96)	49 125 (13,7)
prise d'acétate de cyprotérone	2 900 (0,62)	2 561 (0,71)
prise d'acétate de nomégestrol	23 034 (4,9)	23 336 (6,51)
arrêt de l'exposition pour le groupe exposé	340 339 (72,42)	-
perdus de vue	-	6 325 (1,76)
Nouvelle délivrance pour le groupe très faib. exposé	-	57 425 (16,02)

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 (268 cas pour 828 499 femmes et 2,4 millions de personnes-années de suivi) avec pour la tranche d'âge 25-34 ans en référence, un hazard ratio [HR] 8,6 [IC 95% 3,5-21,0) pour les 45 à 54 ans et 6,2 (2,4-16,0) 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 associées au risque de méningiome.

Tableau 3 : Taux d'incidence et *hazard ratio* d'un méningiome selon l'âge, la CMUc, l'indication, 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	200 705	0	0,0	NC	NC	NC
25-34	304 639	5	1,6	réf.		
35-44	630 123	59	9,4	5,6	2,2	13,9
45-54	1 005 095	161	16,0	8,6	3,5	21,0
55 et +	283 519	43	15,2	6,2	2,4	16,0
Ajustement sur l'âge						
CMU-C						
Oui	217 292	18	8,3	0,8*	0,5	1,3
Non	2 206 418	250	11,3	réf.		
Spécialité du primo-prescripteur						
Autre (Hospitalier/autres spéc.)	97 598	16	16,6	1,5*	0,9	2,6
Médecin généraliste	670 321	67	10,0	0,9*	0,7	1,2
Gynécologue	165 6161	185	11,3	réf.		
Œstrogène associé						
Oui	185 980	17	9,1	0,8*	0,5	1,3
Non	2 238 100	251	11,2	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 chlormadinone (cohorte incidente)

Les femmes avec un ou plusieurs méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient respectivement au nombre de 164 pour 888 305 personnes-années de suivi et 104 pour 1 535 775 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et dans le groupe contrôle. L'incidence dans les deux groupes était respectivement de 18,5 et 6,8 pour 100 000 personnes-années, soit un risque relatif brut de 2,7 [2,1-3,5] et un HR ajusté sur l'âge de 4,4 [3,4-5,8] pour l'exposition à l'acétate de chlormadinone (tableau 4).

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de chlormadinone 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 47 cas pour 100 000 personnes-années dans le groupe avec une exposition

cumulée de plus de 8,64 g, soit un risque relatif brut de 6,9 [5,2-9,2] comparé au groupe contrôle. Le HR, ajustés sur l'âge, n'était pas significativement différents de 1 en dessous d'une exposition cumulée de 1,44 gramme d'acétate de chlormadinone. Au-delà, le risque croissait fortement avec la dose cumulée et atteignait un HR ajusté de 6,6 [IC95% 4,8-9,2] pour plus de 8,64 grammes de dose cumulée d'acétate de chlormadinone.

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

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Faiblement exp. (<=0,36 g)	1 535 775	104	6,8	réf.	réf.
Exposée (> 0,36 g)	888 305	164	18,5	2,7 [2,1-3,5]	4,4 [3,4-5,8]
selon la dose cumulée					
]0,36 g ; 1,44 g [	259034	13	5,0	0,7 [0,4-1,3]	1,1 [0,6-2,2]
[1,44 g ; 2,88 g [	168109	19	11,3	1,7 [1-2,7]	2,6 [1,4-4,7]
[2,88 g ; 5,76 g [	177799	22	12,4	1,8 [1,2-2,9]	2,5 [1,5-4,2]
[5,76 g ; 8,64 g [	100432	24	23,9	3,5 [2,3-5,5]	3,8 [2,3-6,2]
8,64 g et plus	182931	86	47,0	6,9 [5,2-9,2]	6,6 [4,8-9,2]

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

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 5. Une chirurgie d'exérèse ou de décompression était très majoritairement réalisée et ceci encore plus fréquemment chez les femmes « exposées » comparé au groupe contrôle (89,6% versus 81,7%). Par contre, les femmes du groupe contrôle étaient plus fréquemment traitées par une radiothérapie que les femmes « exposées » (18,3% versus 10,4%). L'âge médian au traitement du méningiome était inférieur de 1,4 an chez les exposées (49 ans *versus* 50,4 ans dans le groupe contrôle), ce qui contrastait avec un âge médian égal à l'instauration (médiane de 41 ans dans les deux groupes). 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 moyen étaient plus fréquentes chez les exposées que chez les contrôles (32,0% *versus* 21,2%) tout comme celles de l'étage antérieur de la

base du crâne (25,2% *versus* 21,2%). A l'inverse les tumeurs de l'étage postérieur et de la convexité du cerveau sans atteinte du sinus veineux dural étaient proportionnellement plus fréquentes dans le groupe contrôle (respectivement 17,6% *versus* 8,8% et 28,2% *versus* 19%). 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 sphénoorbitaire (n=36), la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=28), l'étage antérieur de la base du crâne (n=24), la convexité du cerveau avec atteinte du sinus veineux dural (n=14), la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=13) et les tumeurs de l'étage moyen de la base du crâne (n=10).

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 chlormadinone. Une utilisation d'antiépileptique dans la 2ème année suivant l'hospitalisation initiale était significativement plus fréquente chez les exposées (43,5% vs 26,4%). Ni la survenue de crise d'épilepsie entrainant une hospitalisation (2 cas à un an post sortie d'hospitalisation), ni la réintervention neurochirurgicale suivant l'hospitalisation initiale (deux cas à un an et cinq cas dans la $2^{ème}$ année pour le groupe exposé), ni le décès toutes causes confondues à 30 jours et à un an (un cas à un an pour le groupe exposé) n'étaient significativement différents entre les 2 groupes.

Tableau 5 : Description des évènements d'intérêt du méningiome

	Total	**Groupe exposé**	**Groupe contrôle**	**p**
N (%)	268 (100)	164 (100)	104 (100)	
traitement inital				
neurochirurgie	232 (86,6)	147 (89,6)	85 (81,7)	
radiothérapie	36 (13,4)	17 (10,4)	19 (18,3)	≥,05
âge au traitement du méningiome				
âge moyen (ET)	48,9 (6,3)	48,1 (5,6)	50,2 (7,1)	<,05
âge médian [IQR]	49,5 [45,2-52,6]	49,0 [45,0-51,5]	50,4 [45,5-54,5]	
10-24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
25-34	5 (1,9)	3 (1,8)	2 (1,9)	
35-44	59 (22,0)	38 (23,2)	21 (20,2)	
45-54	161 (60,1)	105 (64,0)	56 (53,8)	
55 -64	39 (14,6)	17 (10,4)	22 (21,2)	
65 et +	4 (1,5)	1 (0,6)	3 (2,9)	≥,05
œstrogènes associés à l'instauration				
oui	17 (6,3)	9 (5,5)	8 (7,7)	≥,05

durée de suivi				
moins de 2 ans	82 (30,6)	56 (34,1)	26 (25,0)	
[2 à 5 ans[	95 (35,4)	53 (32,3)	42 (40,4)	
5 ans et plus	91 (34,0)	55 (33,5)	36 (34,6)	≥,05
Dose cumulée				
≤ 0,36g	104 (38,8)	0 (0)	104 (100)	
]0,36 g ; 1,44 g [	13 (4,9)	13 (7,9)	0 (0)	
[1,44 g ; 2,88 g [	19 (7,1)	19 (11,6)	0 (0)	
[2,88 g ; 5,76 g [	22 (8,2)	22 (13,4)	0 (0)	
[5,76 g ; 8,64 g [	24 (9,0)	24 (14,6)	0 (0)	
8,64 g et plus	86 (32,1)	86 (52,4)	0 (0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome				
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	55 (23,7)	37 (25,2)	18 (21,2)	
groupe 2 : Etage moyen	65 (28,0)	47 (32,0)	18 (21,2)	
groupe 3 : Etage postérieur	28 (12,1)	13 (8,8)	15 (17,6)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	52 (22,4)	28 (19,0)	24 (28,2)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	18 (7,8)	14 (9,5)	4 (4,7)	
groupe 6 : faux et tente	13 (5,6)	7 (4,8)	6 (7,1)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	36	17	19	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne (a)	39 (16,8)	24 (16,3)	15 (17,6)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	16 (6,9)	13 (8,8)	3 (3,5)	
Etage moyen de la base du crâne	14 (6,0)	10 (6,8)	4 (4,7)	
Tiers int, ét, moy, de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	50 (21,6)	36 (24,5)	14 (16,5)	
Loge hypophysaire	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	10 (4,3)	4 (2,7)	6 (7,1)	
Convexité du cervelet avec atteinte du sinus veineux dural	9 (3,9)	4 (2,7)	5 (5,9)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	2 (0,9)	2 (1,4)	0 (0,0)	
Clivus	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Foramen jugulaire	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Foramen magnum	5 (2,2)	1 (0,7)	4 (4,7)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	52 (22,4)	28 (19)	24 (28,2)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	18 (7,8)	14 (9,5)	4 (4,7)	
Faux du cerveau	7 (3,0)	4 (2,7)	3 (3,5)	
Tente du cervelet	4 (1,7)	1 (0,7)	3 (3,5)	
Incisure de la tente	2 (0,9)	2 (1,4)	0 (0,0)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	36	17	19	

Durée d'hospitalisation pour le traitement initial				
durée moyenne (ET) en jours	9,0 (10,8)	8,6 (7,3)	9,7 (14,7)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	7 (5-9)	7 (6-9)	7 (5-10)	
moins de 7 jours	111 (41,4)	67 (40,9)	44 (42,3)	
7 à 9 jours	92 (34,3)	59 (36,0)	33 (31,7)	
10 jours et plus	65 (24,3)	38 (23,2)	27 (26,0)	≥,05
Décès				
décès à 30 jours	2 (0,7)	1 (0,6)	1 (1,0)	≥,05
décès à 1 an	2 (0,7)	1 (0,6)	1 (1,0)	≥,05
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)				
N (%)	187 (100)	115 (100)	72 (100)	
Traitement par méd, à propriété antiépileptique				
date de sortie à 1 an	103 (55,1)	65 (56,5)	38 (52,8)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	69 (36,9)	50 (43,5)	19 (26,4)	<,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie				
date de sortie à 1 an	2 (1,1)	2 (1,7)	0 (0)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	1 (0,5)	1 (0,9)	0 (0)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie				
date de sortie à 1 an	2 (1,1)	2 (1,7)	0 (0)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	6 (3,2)	5 (4,3)	1 (1,4)	≥,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.

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

Le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation d'acétate de chlormadinone pendant au moins un an et sans reprise diminuait à 1,4 [1,1-1,7]. Le risque était 2,1 fois [1,5-3,0] plus élevé quand la dose cumulée d'acétate de chlormadinone avant l'arrêt avait atteint 2,88 grammes et plus (tableau 6).

La différence du nombre de cas, 184 cas (tableau 6) observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 164 cas (tableau 4) 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 20 femmes initialement classées dans le groupe « très faiblement exposé » avaient repris dans un second temps de l'acétate de chlormadinone et avaient développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, donnant un total de 184 cas (le suivi de ces 20 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale).

Tableau 6 : taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome après arrêt du traitement par acétate de chlormadinone

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Faiblement exp. (<=0,36 g)	1 535 775	104	6,8	réf.	réf.
Exposée (> 0,36 g)	1 091 311	184	16,9	2,5 [2-3,2]	3,1 [2,4-4,0]
Exposition arrêtée	1338536	156	11,7	1,7 [1,3-2,2]	1,4 [1,1-1,7]
exposée arrêtée ; selon la dose cumulée					
]0,36 g ; 2,88 g [	1085110	108	10	1,5 [1,1-1,9]	1,3 [1,0-1,7]
2,88 g et plus	253426	48	18,9	2,8 [2-3,9]	2,1 [1,5-3,0]

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 (population 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 chlormadinone et décrire plus précisément les caractéristiques des méningiomes sous acétate de chlormadinone (patientes concernées, localisation, prise en charge…)

L'âge moyen des femmes consommant de l'acétate de chlormadinone en 2006 était de 42,2 ans (écart type 10,2) et l'âge médian de 44 ans [Q1, Q3 : 36, 49].

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 chlormadinone dans la « cohorte prévalente 2006 »**

Chez les femmes exposées en 2006 à l'acétate de chlormadinone nous avons observé dans l'analyse en deux groupes 250 cas de méningiomes pris en charge par une intervention neurochirurgicale ou une irradiation (tableau 7). Pour cette population l'incidence de méningiome était de 44,9 pour 100 000 personnes-années, ce qui correspond, après ajustement sur l'âge en variable dépendante du temps, à un risque multiplié par 9,9 [6,8-14,4].

Ce HR ajusté de 9,9 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 chlormadinone entre 2007 et 2018).

Tableau 7 : Taux d'incidence, risque relatif et *hazard ratio* ajusté de méningiome selon l'exposition à l'acétate de chlormadinone : cohorte prévalente des femmes déjà exposées en 2006

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**RR** [IC 95 %]	**HRa** [IC 95 %] (a)
Faiblement exp. (<=0,36 g)	474 566	34	7,2	réf.	réf.
Exposée (> 0,36 g)	556 421	250	44,9	6,3 [4,4-9]	9,9 [6,8-14,4]
Exposée ; selon la dose cumulée à partir 2006					
]0,36 g ; 1,44 g [	74 788	1	1,3	0,2 [0-1,4]	1,5 [0,2-13]
[1,44 g ; 2,88 g [	87 283	3	3,4	0,5 [0,1-1,6]	1,7 [0,5-6,1]
[2,88 g ; 5,76 g [	113 071	27	23,9	3,3 [2-5,5]	5,4 [2,8-10,3]
[5,76 g ; 8,64 g [	73 639	23	31,2	4,4 [2,6-7,4]	5,8 [3,2-10,5]
8,64 g et plus	207 639	196	94,4	13,2 [9,2-19]	11,8 [8,0-17,4]

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 l'arrêt de l'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone nous avons observé 275 cas[3] de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie (tableau 8). La différence du nombre de cas, 275 cas observés chez les exposées (analyse de sensibilité en 3 groupes) et 250 cas (tableau 7) chez les personnes exposées (analyse principale en deux groupes)

[3] Cohorte « prévalente » Analyse en 2 groupes = 250 cas de méningiome chez les exposées ; Analyse en 3 groupes = 275 cas de méningiome chez les exposées.

s'explique par une gestion de l'exposition en tant que variable dépendante du temps dans l'analyse en trois groupes. Ainsi 25 femmes initialement classées dans le groupe très faiblement exposées ont repris dans un second temps de l'acétate de chlormadinone et ont développé un méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie, soit un total de 275 cas (le suivi de ces 25 femmes avait été censuré à la reprise du traitement dans l'analyse principale). L'incidence atteignait 39,8 pour 100 000 femmes-années pour le groupe exposé. Il existait aussi une forte relation dose-effet. A partir d'une dose cumulée de 8,64 grammes d'acétate de chlormadinone après 2006 l'incidence atteignait 94,3 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 17 pour 100 000, correspondant à un HR de 1,8 [1,3-2,7] avec 164 cas dans cette population qui avait arrêté. On retrouve aussi un excès de risque en cas d'arrêt à partir de 1,44 gramme cumulé d'acétate de chlormadinone.

Tableau 8 : Taux d'incidence et *hazard ratio* ajustés de méningiome après arrêt du traitement par acétate de chlormadinone : cohorte prévalente des femmes déjà exposées en 2006

	PA	**Cas**	**Incidence pour 100 000 PA**	**HRa** [IC 95 %] (a)
Faiblement exp. (<=0,36 g)	474 566	34	7,2	réf.
Exposée (> 0,36 g)	690 277	275	39,8	7,1 [4,9-10,1]
Exposition arrêtée	964 110	164	17,0	1,8 [1,3-2,7]
Exposée ; selon la dose cumulée à partir de 2006				
]0,36 g ; 1,44 g [	159 128	15	9,4	2,0 [1,1-3,7]
[1,44 g ; 2,88 g [	112 201	4	3,6	1,0 [0,4-2,9]
[2,88 g ; 5,76 g [	127 534	32	25,1	5,0 [2,9-8,4]
[5,76 g ; 8,64 g [	78 220	23	29,4	4,8 [2,8-8,5]
8,64 g et plus	213 192	201	94,3	11,7 [8,1-17,1]
Exposition arrêtée ; selon la dose cumulée à partir de 2006 jusqu'à l'arrêt				
]0,36 g ; 1,44 g [	382 211	40	10,5	1,2 [0,8-2]
[1,44 g ; 2,88 g [	184 292	30	16,3	1,8 [1,1-3]
[2,88 g ; 5,76 g [	171 213	33	19,3	2,1 [1,3-3,3]
[5,76 g ; 8,64 g [	85 900	17	19,8	2,0 [1,1-3,6]
8,64 g et plus	140 494	44	31,3	2,9 [1,8-4,5]

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 très faiblement exposé)**

La description des caractéristiques cliniques et des prises en charge thérapeutiques des méningiomes de la « cohorte prévalente » (analyse principale) est présentée dans le tableau 9. Près de 90% des femmes exposées qui ont présenté un événement 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 9.

Tableau 9 : Description des évènements d'intérêt du méningiome de la population prévalente 2006

	Total	**Groupe exposé**	**Groupe contrôle**	**p**
N (%)	284 (100)	250 (100)	34 (100)	
traitement inital				
neurochirurgie	259 (91,2)	229 (91,6)	30 (88,2)	
radiothérapie	25 (8,8)	21 (8,4)	4 (11,8)	≥,05
âge au traitement du méningiome				
âge moyen (ET)	50,7 (7,2)	50,0 (6,8)	55,8 (8,5)	<,0001
âge médian [IQR]	50,1 [46,7 - 53,8]	49,9 [46,5 - 53,1]	55,4 [48,6 - 62,7]	
10-24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
25-34	3 (1,1)	3 (1,2)	0 (0)	
35-44	44 (15,5)	40 (16)	4 (11,8)	
45-54	178 (62,7)	166 (66,4)	12 (35,3)	
55 -64	48 (16,9)	35 (14)	13 (38,2)	
65 et +	11 (3,9)	6 (2,4)	5 (14,7)	<,0001
durée de suivi				
moins de 2 ans	28 (9,9)	23 (9,2)	5 (14,7)	
[2 à 5 ans[	84 (29,6)	77 (30,8)	7 (20,6)	
5 ans et plus	172 (60,6)	150 (60)	22 (64,7)	≥,05
Dose cumulée				
≤ 0,36g	34 (12)	0 (0)	34 (100)	
]0,36 g ; 1,44 g [	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	
[1,44 g ; 2,88 g [	3 (1,1)	3 (1,2)	0 (0)	
[2,88 g ; 5,76 g [	27 (9,5)	27 (10,8)	0 (0)	
[5,76 g ; 8,64 g [	23 (8,1)	23 (9,2)	0 (0)	
8,64 g et plus	196 (69)	196 (78,4)	0 (0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome				

localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	53 (20,5)	45 (19,7)	8 (26,7)	
groupe 2 : Etage moyen	99 (38,2)	90 (39,3)	9 (30)	
groupe 3 : Etage postérieur	16 (6,2)	11 (4,8)	5 (16,7)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	59 (22,8)	54 (23,6)	5 (16,7)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	19 (7,3)	19 (8,3)	0 (0,0)	
groupe 6 : faux et tente	12 (4,6)	10 (4,4)	2 (6,7)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (3,3)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	25	21	4	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne(a)	39 (15,1)	33 (14,4)	6 (20)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	14 (5,4)	12 (5,2)	2 (6,7)	
Etage moyen de la base du crâne	34 (13,1)	29 (12,7)	5 (16,7)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	65 (25,1)	61 (26,6)	4 (13,3)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	12 (4,6)	8 (3,5)	4 (13,3)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (3,3)	
Clivus	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Foramen magnum	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	59 (22,8)	54 (23,6)	5 (16,7)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	19 (7,3)	19 (8,3)	0 (0,0)	
Faux du cerveau	9 (3,5)	7 (3,1)	2 (6,7)	
Tente du cervelet	2 (0,8)	2 (0,9)	0 (0,0)	
Incisure de la tente	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (3,3)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	25	21	4	
Durée d'hospitalisation pour le traitement initial				
durée moyenne (ET) en jours	9,2 (7,2)	9,2 (7,4)	9,0 (5,6)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	8 [6-10]	8 [6-10]	8 [6-10]	
moins de 7 jours	92 (32,4)	79 (31,6)	13 (38,2)	
7 à 9 jours	109 (38,4)	99 (39,6)	10 (29,4)	
10 jours et plus	83 (29,2)	72 (28,8)	11 (32,4)	≥,05
Décès				
décès à 30 jours	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
décès à 1 an	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)				
N (%)	247 (100)	223 (100)	24 (100)	
Traitement par méd. à propriété antiépileptique				
date de sortie à 1 an	127 (51,4)	115 (51,6)	12 (50)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	78 (31,6)	68 (30,5)	10 (41,7)	≥,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie				

date de sortie à 1 an	3 (1,2)	2 (0,9)	1 (4,2)	<,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	4 (1,6)	3 (1,3)	1 (4,2)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie				
date de sortie à 1 an	9 (3,6)	9 (4)	0 (0)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	7 (2,8)	7 (3,1)	0 (0)	≥,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. Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente (N = 414 pour les femmes exposées)

4.8.1. **Description des cas de méningiome**

Parmi les 414 femmes (164 issues de la cohorte principale « incidente » et 250 de la cohorte « prévalente ») exposées à l'acétate de chlormadinone et hospitalisées et traitées pour un méningiome, 90,8% ont été traitées par chirurgie et 9,2% ont été traitées par radiothérapie (tableau 10). L'âge moyen lors du traitement était de 49,2 ans pour les femmes exposés et de 51,6 celles du groupe contrôle.

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 chlormadinone, 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=97), 2) la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=82), 3) l'étage antérieur de la base du crâne (n=57), 4) l'étage moyen de la base du crâne (n=39) et 5) la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural (n=33). Le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire et la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural semblaient particulièrement associés aux expositions prolongées à l'acétate de chlormadinone. 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 chlormadinone.

Pour ces 414 femmes exposées qui avaient eu une intervention neurochirurgicale ou une radiothérapie, le séjour hospitalier initial avait duré en moyenne 9 jours. Dans l'année qui suivait le traitement initial une réhospitalisation pour une intervention neurochirurgicale était constatée dans

3,3% des cas, une hospitalisation pour crise d'épilepsie ou état de mal épileptique dans 0,9% des cas. Un traitement antiépileptique était poursuivi entre un an et deux ans après la sortie hospitalière pour 34,9% des patientes. Il n'y avait qu'un seul décès, toutes causes confondues, à 1 an (0,2%).

Tableau 10 : Description globale des cas de méningiome de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente

	Total	Groupe exposé	Groupe contrôle	p
N (%)	552 (100)	414 (100)	138 (100)	
traitement inital				
neurochirurgie	491 (88,9)	376 (90,8)	115 (83,3)	
radiothérapie	61 (11,1)	38 (9,2)	23 (16,7)	<,05
âge au traitement du méningiome				
âge moyen (ET)	49,8 (6,9)	49,2 (6,4)	51,6 (7,8)	<,001
âge médian [IQR]	49,8 [45,9 - 53,2]	49,5 [45,8 - 52,5]	51,2 [46,2 - 56,0]	
10-24	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
25-34	8 (1,4)	6 (1,4)	2 (1,4)	
35-44	103 (18,7)	78 (18,8)	25 (18,1)	
45-54	339 (61,4)	271 (65,5)	68 (49,3)	
55 -64	87 (15,8)	52 (12,6)	35 (25,4)	
65 et +	15 (2,7)	7 (1,7)	8 (5,8)	<,001
durée de suivi				
moins de 2 ans	110 (19,9)	79 (19,1)	31 (22,5)	
[2 à 5 ans[	179 (32,4)	130 (31,4)	49 (35,5)	
5 ans et plus	263 (47,6)	205 (49,5)	58 (42)	≥,05
Dose cumulée				
≤ 0,36g	138 (25)	0 (0)	138 (100)	
]0,36 g ; 1,44 g [	14 (2,5)	14 (3,4)	0 (0)	
[1,44 g ; 2,88 g [	22 (4)	22 (5,3)	0 (0)	
[2,88 g ; 5,76 g [	49 (8,9)	49 (11,8)	0 (0)	
[5,76 g ; 8,64 g [	47 (8,5)	47 (11,4)	0 (0)	
8,64 g et plus	282 (51,1)	282 (68,1)	0 (0)	<,0001
Localisation anatomique méningiome				
localisation anatomique classification en 6 groupes selon CCAM				
groupe 1 : Etage antérieur	108 (22)	82 (21,8)	26 (22,6)	
groupe 2 : Etage moyen	164 (33,4)	137 (36,4)	27 (23,5)	
groupe 3 : Etage postérieur	44 (9)	24 (6,4)	20 (17,4)	
groupe 4 : Convexité sans atteinte de sinus dural	111 (22,6)	82 (21,8)	29 (25,2)	
groupe 5 : Convexité avec atteinte de sinus dural	37 (7,5)	33 (8,8)	4 (3,5)	
groupe 6 : faux et tente	25 (5,1)	17 (4,5)	8 (7)	

localisations non classées (décompression du nerf optique)	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,9)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	61	38	23	
localisation anatomique classification en 16 groupes selon CCAM				
Etage antérieur de la base du crâne(a)	78 (15,9)	57 (15,2)	21 (18,3)	
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	30 (6,1)	25 (6,6)	5 (4,3)	
Etage moyen de la base du crâne	48 (9,8)	39 (10,4)	9 (7,8)	
Tiers int. ét. moy. de la base du crâne : angle sphénoorbitaire	115 (23,4)	97 (25,8)	18 (15,7)	
Loge hypophysaire	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne	22 (4,5)	12 (3,2)	10 (8,7)	
Convexité du cervelet avec atteinte du sinus veineux dural	9 (1,8)	4 (1,1)	5 (4,3)	
Convexité du cervelet sans atteinte du sinus veineux dural	4 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,9)	
Clivus	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	
Foramen jugulaire	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Foramen magnum	6 (1,2)	2 (0,5)	4 (3,5)	
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	111 (22,6)	82 (21,8)	29 (25,2)	
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	37 (7,5)	33 (8,8)	4 (3,5)	
Faux du cerveau	16 (3,3)	11 (2,9)	5 (4,3)	
Tente du cervelet	6 (1,2)	3 (0,8)	3 (2,6)	
Incisure de la tente	3 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	
localisations non classées (décompression du nerf optique)	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,9)	<,0001
manquants (pas de chirurgie)	61	38	23	
Durée d'hospitalisation pour le traitement initial				
durée moyenne (ET) en jours	9,1 (9,1)	9,0 (7,4)	9,5 (13,1)	≥,05
durée médiane (IQR) en jours	7 [6 - 10]	7 [6 - 10]	7 [5 - 10]	
moins de 7 jours	203 (36,8)	146 (35,3)	57 (41,3)	
7 à 9 jours	201 (36,4)	158 (38,2)	43 (31,2)	
10 jours et plus	148 (26,8)	110 (26,6)	38 (27,5)	≥,05
Décès				
décès à 30 jours	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,7)	≥,05
décès à 1 an	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,7)	≥,05
Prise en charge faisant suite aux interventions (2007 - 2016)				
N (%)	434 (100)	338 (100)	96 (100)	
Traitement par méd. à propriété antiépileptique				
date de sortie à 1 an	230 (53)	180 (53,3)	50 (52,1)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière	147 (33,9)	118 (34,9)	29 (30,2)	≥,05
Hospitalisation pour crise d'épilepsie				
date de sortie à 1 an	5 (1,2)	3 (0,9)	2 (2,1)	≥,05
1 an à 2 ans après la sortie hospitalière initiale	5 (1,2)	4 (1,2)	1 (1)	≥,05
Réintervention pour neurochirurgie				

date de sortie à 1 an	11 (2,5)	11 (3,3)	0 (0)	≥,05
1 an à 2 ans après l'intervention initiale	13 (3)	12 (3,6)	1 (1)	≥,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 chlormadinone (N = 552 pour les femmes exposées)**

Il existait selon les régions anatomiques du cerveau un risque absolu et relatif de méningiome très différent selon l'exposition (tableau 11). La Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire et la région optochiasmatique et/ou hypothalamique étaient particulièrement associée aux expositions prolongées à l'acétate de chlormadinone avec un risque multiplié respectivement par 11,5, 7,5 et 7,0. Dans toutes les zones anatomiques analysées (>= 20 cas dans le groupe exposé) on retrouvait un sur risque de méningiome sous exposition à l'acétate de chlormadinone.

Tableau 11 : Description des localisations anatomiques des méningiomes (>= 20 cas) ayant subi une exérèse selon l'exposition à l'acétate de chlormadinone (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	57	35,5	21	6,6	3,8 [2,3-6,2]
Convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural	82	51,1	29	9,1	3,9 [2,6-6]
Tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire	97	60,4	18	5,7	7,5 [4,5-12,4]
Région optochiasmatique et/ou hypothalamique	25	15,6	5	1,6	7 [2,7-18,2]
Etage moyen de la base du crâne	39	24,3	9	2,8	6 [2,9-12,4]
Convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural	33	20,6	4	1,3	11,5 [4,1-32,4]

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

Sur les 414 cas de méningiomes traités chez les femmes exposées de la cohorte incidente et de la cohorte prévalente, 95 (23,0%) ont eu des IRM cérébrales entre 6 et 18 mois avant l'événement. Cet indicateur était destiné à mesurer un éventuel suivi d'un ou plusieurs méningiomes déjà connus.

La presque totalité (95,9%) ont eu au moins une IRM cérébrale de suivi après la neurochirurgie ou la radiothérapie.

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

Sur les 414 femmes exposées à l'acétate de chlormadinone et hospitalisées et traitées pour un méningiome, 164 soit 39,6% avaient repris de l'acétate de chlormadinone dans l'année suivant la neurochirurgie ou la radiothérapie. Parmi ces 164 femmes, 128 (soit 30,9% des 414 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 chlormadinone après la neurochirurgie ou radiothérapie au cours du temps (50,0% de reprise en 2007 *versus* 23,7% en 2013 et 40,4% en 2018) (figure 2).

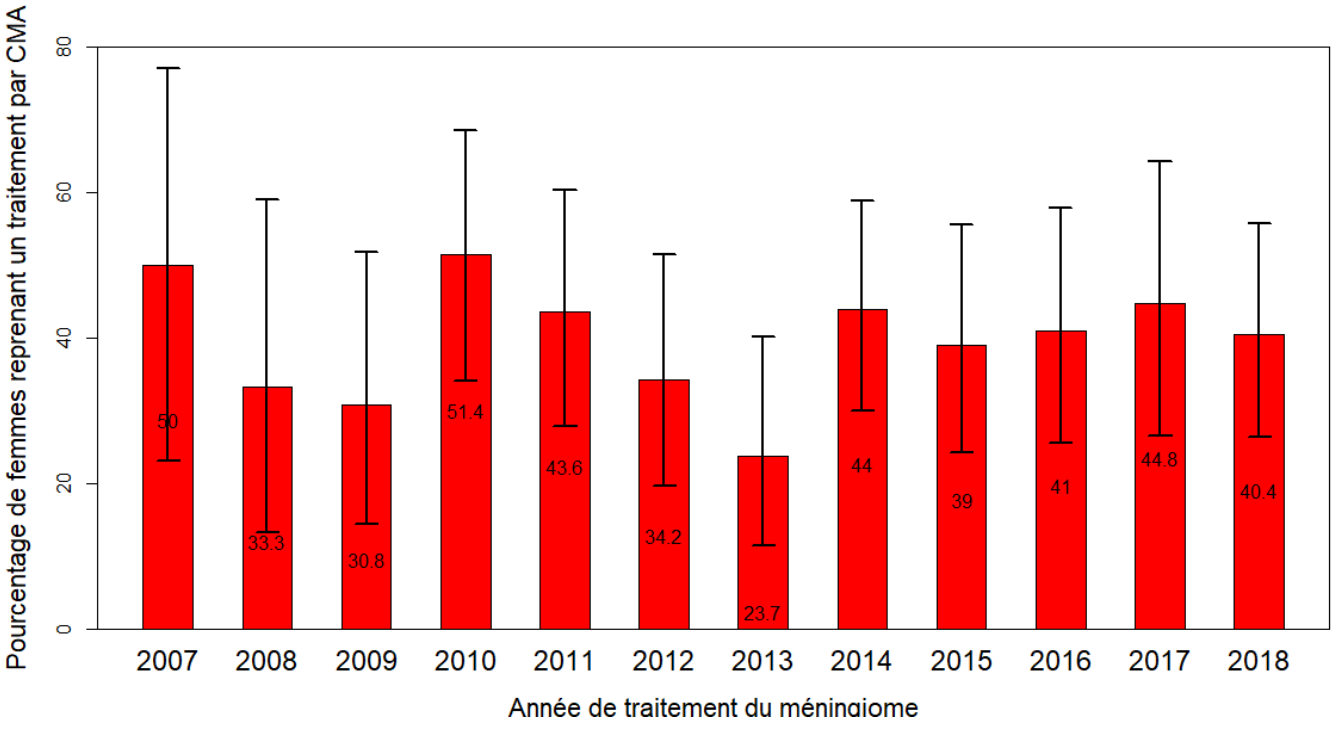


Figure 2 : Histogramme des pourcentages de reprise de l'acétate de chlormadinone après traitement du méningiome

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

En faisant l'hypothèse que la relation entre l'exposition à l'acétate de chlormadinone 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 = ((9,9-1)/9,9) soit 0,899

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 = ((164x0, 773) + (250x0,899))/0,87) =404,0 soit 404 cas attribuables pour la période 2007 à 2018 (34/an) avec un calcul conservateur qui ne tient pas compte des cas diagnostiqués plus d'une année après l'arrêt de l'acétate de chlormadinone, 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 chlormadinone et le risque de méningiome nécessitant un traitement invasif. Au-delà d'une dose cumulée de 1,44 gramme, le risque était doublé et après 8,6 grammes multiplié par près de sept. Le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation pendant au moins un an et sans reprise ne dépassait plus celui du groupe témoin que de 40%.

Les méningiomes liés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone étaient localisés préférentiellement dans certains sites anatomiques. Le risque était augmenté de près de 12 fois pour la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, de près de 8 fois pour le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire et de 7 fois pour la région optochiasmatique et/ou hypothalamique.

Le nombre de cas de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuables à l'exposition à l'acétate de chlormadinone en France a été estimé à 404 en 12 ans (34 cas par an). Durant ces années 2007-2018 près de 40% des femmes avaient repris l'acétate de chlormadinone 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 [15,48–50] 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.

Dans la littérature scientifique, Shimizu *et al.* décrivaient en 2008 au Japon un méningiome frontal gauche survenu chez un homme après une exposition de plusieurs années à de l'acétate de chlormadinone pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate (indication inconnue en France). Ce méningiome avait réduit de volume à l'arrêt de l'acétate de chlormadinone [17]. En 2018, Peyre *et al.* rapportaient un cas de méningiome associées à la prise d'acétate de chlormadinone traité par chirurgie [18]. En 2020, Roux *et al.* décrivaient en France chez une femme de 53 ans, des méningiomes intracrâniens multiples découverts après 8,5 ans d'utilisation d'acétate de cyprotérone suivis de 5,6 ans d'acétate de chlormadinone à 5 mg par jour puis près de 7 ans d'acétate de chlormadinone à 10 mg, soit plus de 20 années d'utilisation de progestatifs puissants. Un méningiome atypique de grade II était traité chirurgicalement tandis que les autres méningiomes ont réduit de volume à l'arrêt de l'acétate de chlormadinone [70].

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 13 étaient survenus chez des patientes utilisant de l'acétate de chlormadinone [71].

À notre connaissance il n'existait pas avant notre travail d'études épidémiologiques évaluant le risque de méningiome lié à l'utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone.

La comparaison avec notre étude récente [1] montre que le risque de méningiome est moindre en vie réelle sous acétate de chlormadinone 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 chlormadinone étant plus élevé (40 ans *vs* 30 ans) et surtout le traitement plus utilisé, le nombre de cas attribuables à l'acétate de chlormadinone (34 cas par an) restait important au regard de celui attribuable à l'acétate de cyprotérone (60 cas par an environ) en France.

L'amplitude du risque de méningiome retrouvé pour l'acétate de chlormadinone 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*, [16] 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 chlormadinone, 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 chlormadinone, progestatif puissant à la dose de 5 et 10 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 chlormadinone, des interventions neurochirurgicales de reprise ou sur d'autres méningiomes dans l'année pour 3%, une hospitalisation pour crise d'épilepsie pour 1% des cas. 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.

Pour les populations les plus exposées le risque de méningiome associé à l'acétate de chlormadinone était élevé, mais un peu inférieur à celui lié à l'acétate de nomégestrol [82], et nettement inférieur à celui lié à l'acétate de cyprotérone [1].

5.3. Forces et limites de l'étude

5.3.1. **Forces**

Les cohortes incidente et prévalente étudiées (1 060 000 femmes exposées à l'acétate de chlormadinone et 3 500 000 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 chlormadinone 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 [83] , 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 près 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 nomégestrol ou au moment d'une grossesse contribue également au renforcement d'une à 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 chlormadinone sont inconnues dans cette étude. Cette limite est importante, voire majeure, pour évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament, notamment dans le cas des prescriptions pour une endométriose. Cette évaluation est capitale en raison du large usage hors AMM de l'acétate de chlormadinone en France pour une contraception par exemple. 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 chlormadinone 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.

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 chlormadinone 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 [84] (annexe XII), que c'est le caractère symptomatique et/ou une croissance qui a motivé le traitement. Vingt-trois 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 40% des femmes ont repris de l'acétate de chlormadinone 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 entre fin 2018 et début 2019 pour le princeps et les génériques des spécialités à base d'acétate de chlormadinone. 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 [85,86] 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 chlormadinone (en particulier la mise en place d'une surveillance par IRM ; annexe XIII).

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 chlormadinone (à la dose de 10 mg ou 5 mg) pendant plusieurs années doivent être informées du risque accru de méningiome intracrânien. L'indication de l'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone, 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 chlormadinone doit être définitivement arrêté et la patiente doit faire l'objet d'un suivi neurochirurgical [87]. En effet, le méningiome pourrait régresser en réponse à l'arrêt du traitement et un traitement invasif par chirurgie pourrait être évité. L'acétate de chlormadinone ne doit pas être pris en relais de l'acétate de nomégestrol ou de cyprotérone pour éviter un risque d'aggravation de méningiome.

6. **Conclusion**

Plus de 1 300 000 femmes affiliées au Régime Général de l'assurance maladie ont utilisé de l'acétate de chlormadinone en comprimés dosés 10 mg ou plus rarement à 5 mg entre 2006 et 2017.

Une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de chlormadinone et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie a été observée chez ces personnes ; le risque était multiplié par 6,6 au-delà d'une exposition cumulée de 8,64 grammes (soit par exemple plus de 6 ans de traitement avec 10 mg / jour 12 jours par mois ou plus de 2,4 ans de traitement à 10 mg / jour en continu). 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 chlormadinone a été de 404 entre 2007 et 2018.

À la lumière de ces résultats, la prescription d'acétate de chlormadinone 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 chlormadinone semble nécessaire.

Références bibliographiques

1 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

2 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.

3 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

4 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).

5 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

6 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

7 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

8 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

9 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

10 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

11 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

12 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).

13 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

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

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

16 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

17 Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, *et al.* Spontaneous Regression of an Asymptomatic Meningioma Associated With Discontinuation of Progesterone Agonist Administration. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 2008;**48**:227–30. doi:10.2176/nmc.48.227

18 Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, *et al.* Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Annals of Oncology* 2018;**29**:681–6. doi:10.1093/annonc/mdx763

19 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit LUTERAN 10 mg, comprimé. 2018.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68054823&typedoc=R&ref=R0328087.htm (accessed 7 Apr 2021).

20 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit LUTERAN 5 mg, comprimé. 2019.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0332104.htm (accessed 7 Apr 2021).

21 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé. 2019.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64053460&typedoc=R&ref=R0330643.htm (accessed 7 Apr 2021).

22 ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé. 2019.http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67684580&typedoc=R&ref=R0330642.htm (accessed 7 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 Roux A, Tauziede-Espariat A, Zanello M, *et al.* Symptomatic progestin-associated atypical grade II meningioma. A first case report. *Neurochirurgie* 2020;**66**:174–8. doi:10.1016/j.neuchi.2019.12.013

71 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

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 Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, *et al.* Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr. 04/21;:80.

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 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

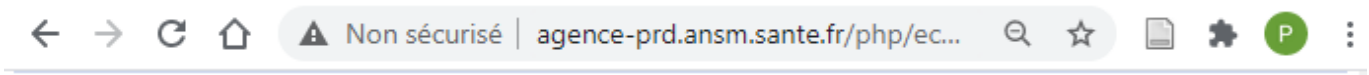
85 LuténYl et Lutéran, deux pilules contraceptives dans le viseur des autorités pour des risques de méningiome. Le Monde.fr. 2020.https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/09/25/pilules-contraceptives-lutenyl-et-luteran-dans-le-viseur-de-l-ansm-pour-des-risques-de-meningiome_6053574_1651302.html (accessed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

86 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).

87 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 et des posologies de l'AMM des spécialités à base d'acétate de chlormadinone en France



ANSM - Mis à jour le : 02/02/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTERAN 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone..... 10 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.
- Endométriose (traitement continu) : 10 mg par jour.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Dysménorrhée : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Non sécurisé | agence-prd.ansm.sante.fr/php/ec...

ANSM - Mis à jour le : 25/09/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTERAN 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone..... 5 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune: 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Cycle artificiel en association avec un estrogène: en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes: 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.
- Endométriose (traitement continu): 10 mg par jour.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Dysménorrhée: 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Non sécurisé | agence-prd.ansm.sante.fr/php/ec...

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 17/02/2011

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTERAN 2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone ..... 2 mg

Pour un comprimé.

Excipients: lactose et saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune:
10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Cycle artificiel en association avec un estrogène: en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes:
4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.
Endométriose (traitement continu): 10 mg par jour.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Dysménorrhée:
10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.
Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Annexe II : 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 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 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 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 jugulaire

Foramen magnum

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

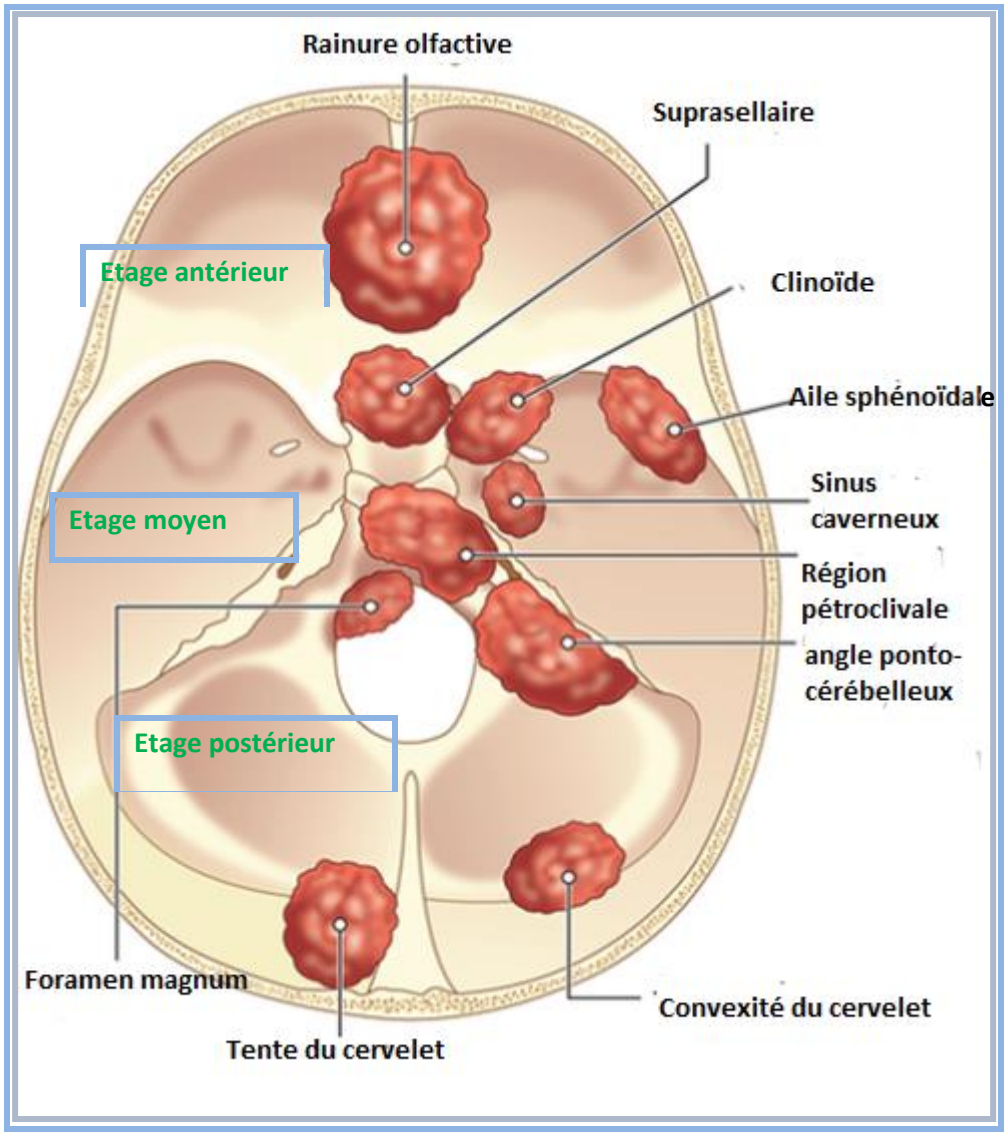


Figure 3 : Principales localisations des méningiomes de la base du crâne

Copyright LSU Health Sciences Center

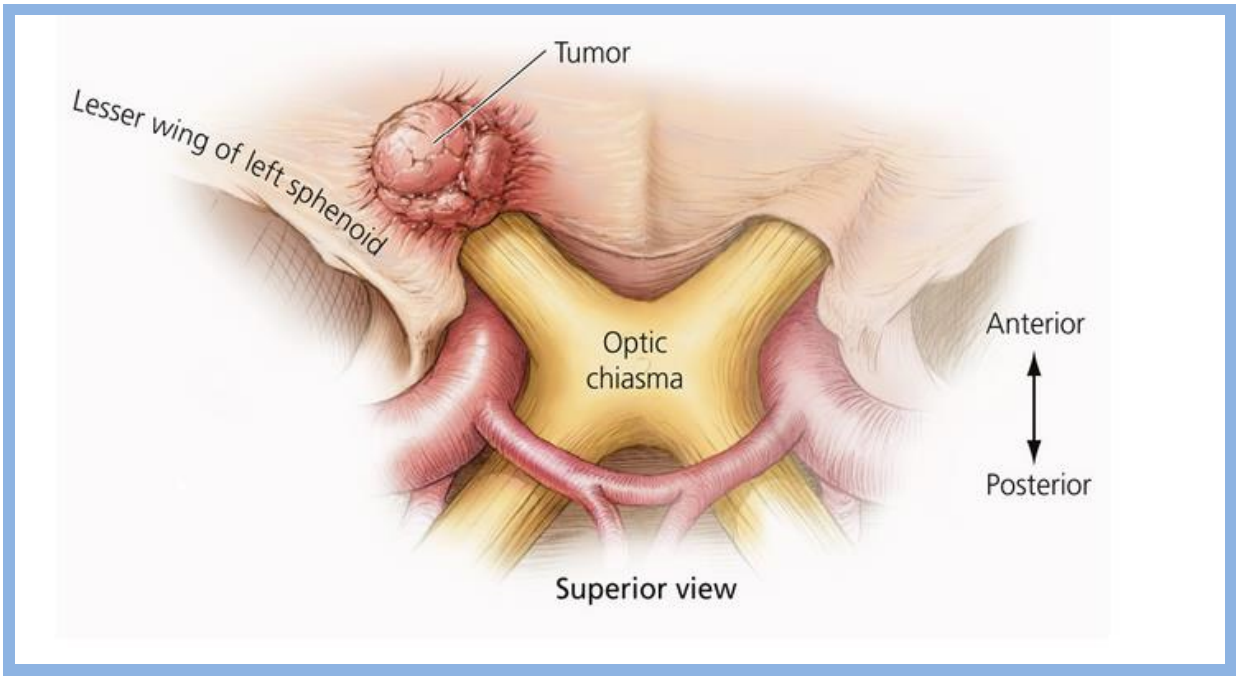


Figure 4 : Méningiome sphénoïdal avec atteinte du nerf optique

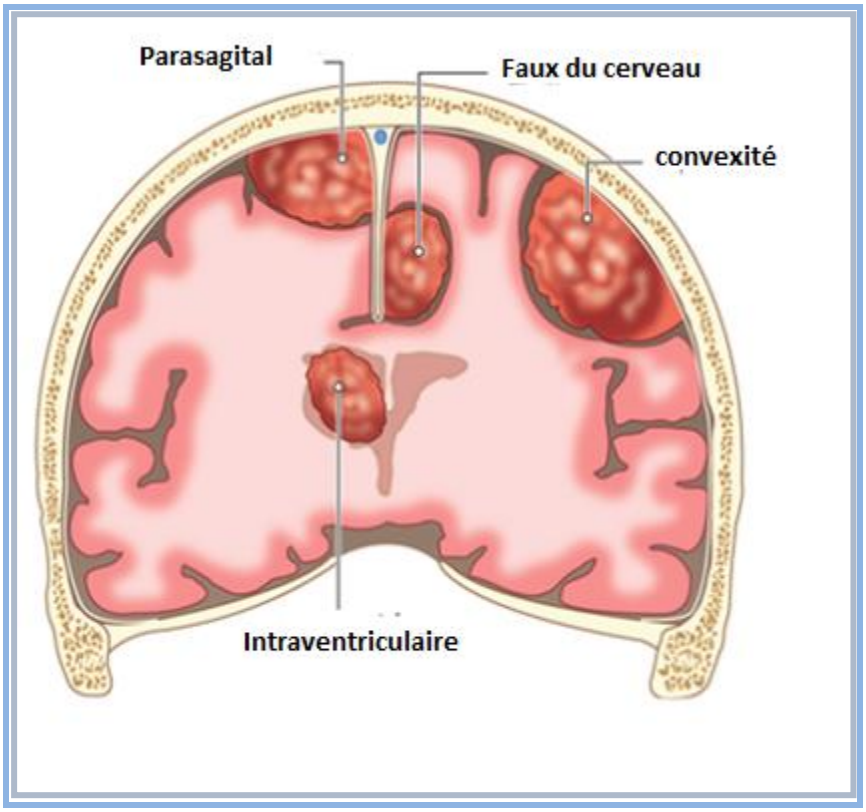


Figure 5 : Coupe coronale : principales localisations des méningiomes

Copyright LSU Health Sciences Center

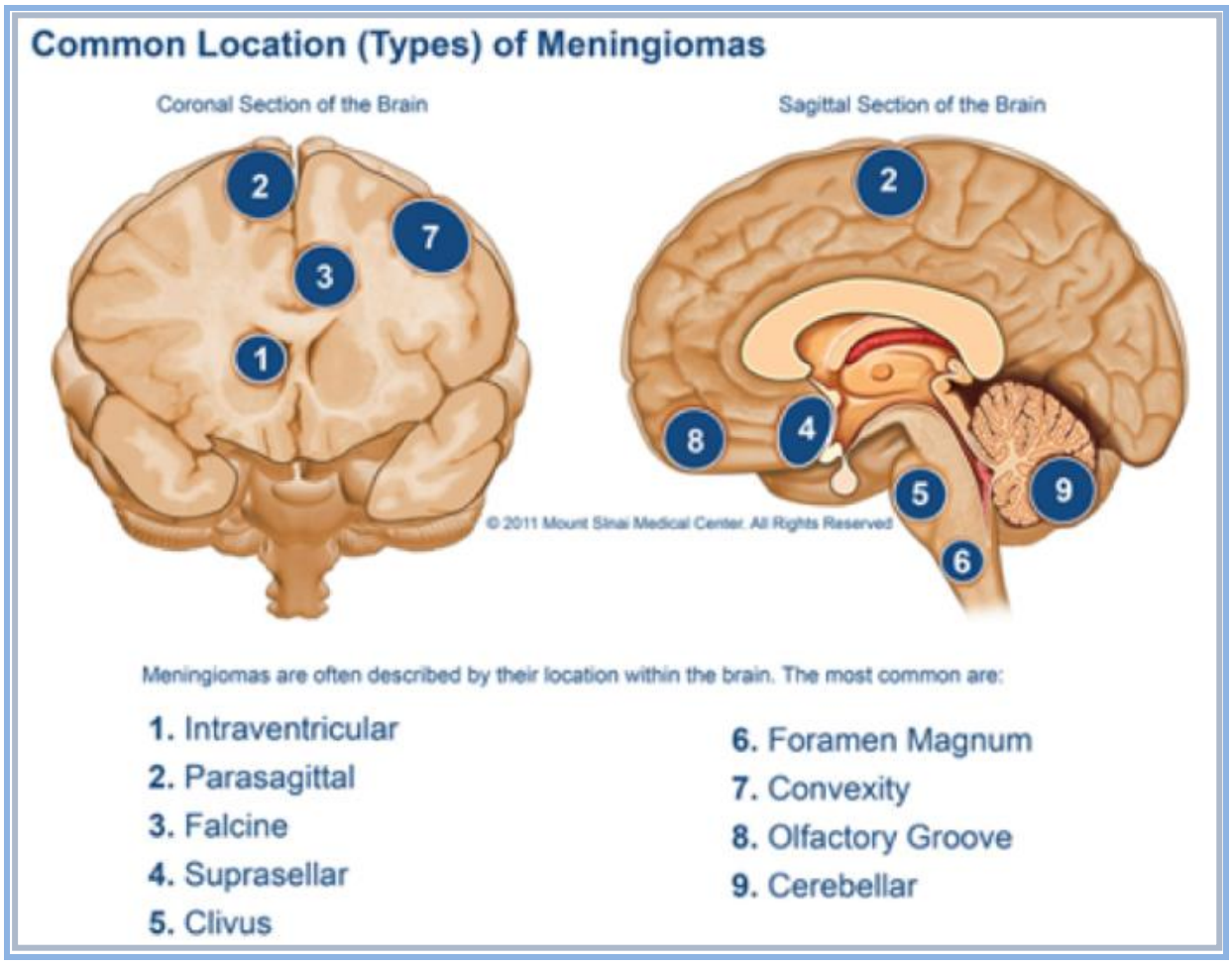


Figure 6 : Coupe coronale et sagittale : principales localisations des méningiomes

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

	Total	Exposées	Très faiblement exposées	p
N (%)	235 006	165 952	69 054	
Age (années) à l'instauration				
âge moyen (ET)	42,22 (10,28)	42,46 (9,9)	41,67 (11,12)	<,0001
âge médian [IQR]	44 [36 ; 49]	44 [37 ; 49]	44 [35 ; 49]	
10-24	17394 (7,4)	11015 (6,6)	6379 (9,2)	
25-34	32498 (13,8)	22111 (13,3)	10387 (15)	
35-44	71207 (30,3)	51491 (31)	19716 (28,6)	
45-54	96456 (41)	69546 (41,9)	26910 (39)	
55 et +	17451 (7,4)	11789 (7,1)	5662 (8,2)	<,0001
Région de résidence				
Auvergne-Rhône-Alpes	19673 (8,4)	13782 (8,3)	5891 (8,5)	
Bourgogne-Franche-Comté	7325 (3,1)	5043 (3)	2282 (3,3)	
Bretagne	10509 (4,5)	7400 (4,5)	3109 (4,5)	
Centre-Val de Loire	10592 (4,5)	8002 (4,8)	2590 (3,8)	
Corse	818 (0,3)	469 (0,3)	349 (0,5)	
DOM	2537 (1,1)	1320 (0,8)	1217 (1,8)	
Grand-Est	18599 (7,9)	12746 (7,7)	5853 (8,5)	
Hauts-de-France	22913 (9,7)	15968 (9,6)	6945 (10,1)	
Île-de-France	63047 (26,8)	45822 (27,6)	17225 (24,9)	
Normandie	12408 (5,3)	8868 (5,3)	3540 (5,1)	
Nouvelle-Aquitaine	20340 (8,7)	14645 (8,8)	5695 (8,2)	
Occitanie	18656 (7,9)	12993 (7,8)	5663 (8,2)	
Provence-Alpes-Côte d'azur	16220 (6,9)	10522 (6,3)	5698 (8,3)	
Pays-de-la-Loire	10515 (4,5)	7730 (4,7)	2785 (4)	
Valeurs manquantes	854 (0,4)	642 (0,4)	212 (0,3)	<,0001
Affiliée CMUc a				
Oui	14740 (6,3)	7802 (4,7)	6938 (10)	
Non	220256 (93,7)	158143 (95,3)	62113 (89,9)	
Valeurs manquantes	19 (0)	9 (0)	10 (0)	<,0001
Spécialité Prescripteur initial				
Gynécologue	159 409 (67,8)	114 317 (68,9)	45 092 (65,3)	
Généraliste	65 736 (28)	44 757 (27)	20 979 (30,4)	
Autres	6 559 (2,8)	4 502 (2,7)	2 057 (3)	
Valeurs manquantes	3 302 (1,4)	2 376 (1,4)	926 (1,3)	<,0001
oestrogènes				
Oui	32 776 (13,9)	24 242 (14,6)	8 534 (12,4)	
Non	202 230 (86,1)	141 710 (85,4)	60 520 (87,6)	<,0001
dose cumulée d'acétate de chlormadinone au début du suivi*				
moyenne (ET)	875 (580)	1 152 (460)	209 (93)	<,0001
médiane [IQR]	800 [350-1440]	1 200 [720-1440]	240 [120-240]	

a Couverture médicale universelle complémentaire

*Le suivi commençait six mois après la 1ère délivrance d'acétate de chlormadinone

Annexe XII : Recommandations européennes pour le traitement des méningiomes

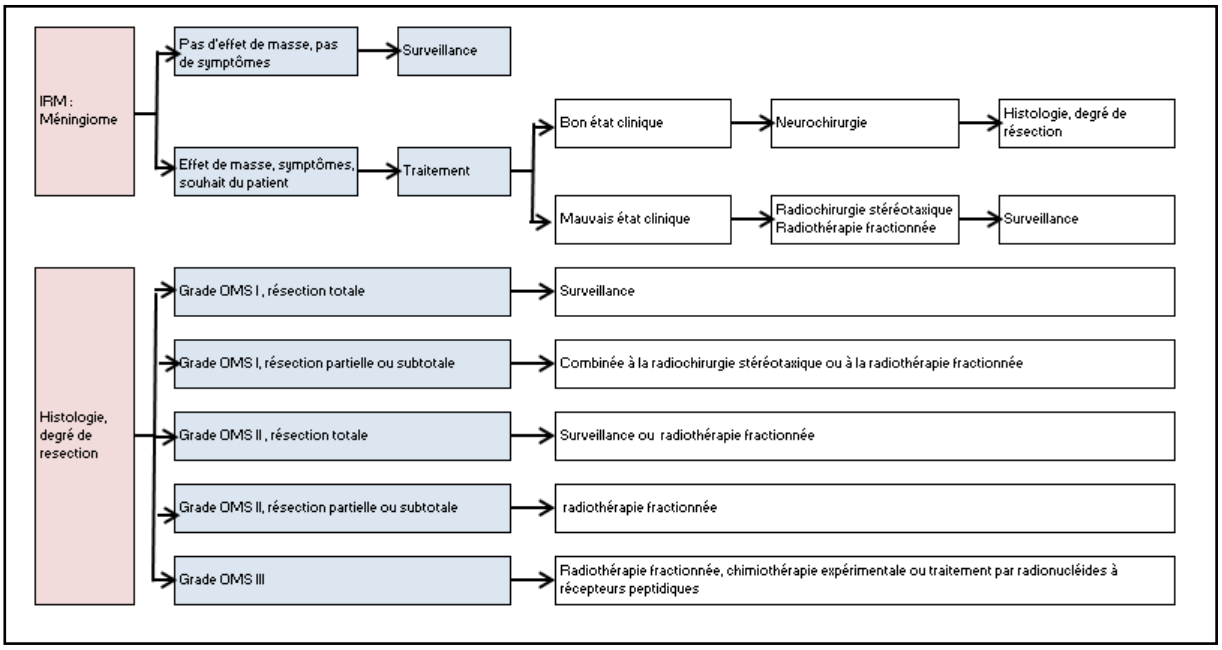


Figure 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des méningiomes de grade OMS I à III

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)

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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