

**Enquête concernant les méningiomes et progestatifs  
hors acétate de cyprotérone seul**

**Présentation en réunion du Comité Scientifique Permanent « Surveillance et Pharmacovigilance » le 15 décembre 2020**

<b>Date d'ouverture de l'enquête</b>	<b>31/10/2018</b>
<b>CRPV rapporteur</b>	<b>Strasbourg</b>
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)</b>	
<b>CRPV relecteur</b>	<b>Fernand-Widal (Paris)</b>
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	
<b>Nom des laboratoires</b>	<b>ARROW – BAYER – BESINS – BIOGARAN – CCD – CRISTERS – EFFIK – EG LABO – GEDEON RICHTER – GENEVRIER – HRA PHARMA – IPRAD – JANSSEN – MAJORELLE – MEDIPHA – MERCK – MSD – MYLAN – NOVARTIS SANDOZ – PFIZER – PIERRE FABRE – SANOFI – SERB – TEVA – THERAMEX - ZENTIVA</b>
<b>Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CTPV</b>	<b>Point du 14 mars 2014, CRPV rapporteur Strasbourg Enquête du 18/06/2019, CRPV rapporteur Fernand Widal Enquête du 19/11/2019, CRPV Strasbourg rapporteur</b>
<b>Période couverte par le rapport</b>	<b>01/08/2019 au 31/07/2020 pour nomégestrol et chlormadinone 01/05/2019 au 31/07/2020 pour les progestatifs hors nomégestrol et chlormadinone</b>

## Table des matières

Table des figures et tableaux .....	5
Tables des annexes .....	7
Abréviations .....	8
Résumé .....	9
1. Contexte .....	13
1.1. Données épidémiologiques générales .....	15
1.2. Facteurs prédisposants/facteurs de risque .....	15
1.2.1. Facteurs hormonaux.....	15
1.2.2. Autres facteurs hormonaux .....	16
1.2.3. Radiothérapie encéphalique antérieure .....	16
1.2.4. Cancer du sein.....	16
1.2.5. Facteurs génétiques impliqués.....	17
1.3. Classification histologique .....	17
2. Généralités sur les progestatifs (Annexes 1 à 7), données d'exposition et chiffres de vente.....	19
3. Méthodologie .....	21
3.1. Méthodologie de la recherche et d'analyse des cas .....	21
3.1.1. Cas de la base nationale de pharmacovigilance.....	21
3.1.2. Cas des laboratoires.....	22
3.2. Paramètres analysés .....	22
3.3. Méthode de calcul des doses cumulées .....	23
3.4. Méthodologie de recherche dans la littérature .....	23
4. Résultats.....	23
4.1. Données de la base nationale de pharmacovigilance et des cas laboratoires .....	23
4.2. Cas notifiés sous chlormadinone.....	24
4.2.1. Caractéristiques des notifications.....	24
4.2.2. Dates de notifications, dates de diagnostic .....	25
4.2.3. Type de déclarants. ....	25
4.2.4. Données démographiques .....	25
4.2.5. Antécédents.....	26
4.2.6. Indications.....	27
4.2.7. Caractéristiques des méningiomes .....	28
4.2.7.1. Grade OMS.....	29
4.2.7.2. Sous-type histologique .....	30
4.2.7.3. Récepteurs .....	30
4.2.7.4. Index de prolifération cellulaire.....	31
4.2.7.5. Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique) .....	32
4.2.7.6. Signes cliniques.....	34
4.2.8. Exposition médicamenteuse.....	35
4.2.8.1. Chlormadinone tous dossiers confondus (n=76).....	35
4.2.8.2. Chlormadinone seul.....	36
4.2.9. Autres traitements.....	38

4.2.10.	Prise en charge thérapeutique .....	38
4.2.10.1.	Arrêt /poursuite /diminution du traitement.....	38
4.2.10.2.	Chirurgie .....	40
4.2.10.3.	Radiothérapie .....	42
4.2.10.4.	Evolution du méningiome .....	42
4.2.11.	Cas du laboratoire .....	44
4.3.	Cas notifiés sous nomégestrol .....	46
4.3.1.	Caractéristiques des notifications.....	46
4.3.2.	Dates de notifications, dates de survenue .....	46
4.3.3.	Type de déclarants .....	46
4.3.4.	Données démographiques .....	47
4.3.5.	Antécédents.....	47
4.3.6.	Indications.....	48
4.3.7.	Caractéristiques des méningiomes .....	50
4.3.7.1.	Grade OMS.....	50
4.3.7.2.	Sous-type histologique .....	51
4.3.7.3.	Récepteurs et autres marqueurs .....	52
4.3.7.4.	Caractéristiques selon le nombre des tumeurs (multiples/uniques).....	53
4.3.7.5.	Répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades .....	54
4.3.7.6.	Signes cliniques.....	55
4.3.8.	Exposition médicamenteuse.....	56
4.3.8.1.	Nomégestrol tous dossiers confondus .....	56
4.3.8.2.	Nomégestrol seul.....	57
4.3.9.	Autres traitements.....	58
4.3.10.	Prise en charge thérapeutique .....	59
4.3.10.1.	Arrêt /poursuite /diminution de la posologie /switch .....	59
4.3.10.2.	Chirurgie .....	60
4.3.10.3.	Radiothérapie .....	62
4.3.10.4.	Evolution du méningiome .....	62
4.3.11.	Cas laboratoires.....	64
4.4.	Cas notifiés sous nomégestrol et chlormadinone.....	66
4.4.1.	Cas laboratoires.....	67
4.5.	Principales caractéristiques des méningiomes sous AC, ACM et NMG .....	67
4.6.	Cas de méningiome sous Levonorgestrel .....	68
4.6.1.	Cas de méningiome sous Mirena® .....	69
4.6.2.	Cas de méningiome sous lévonorgestrel hors Mirena® .....	70
4.6.3.	Cas de méningiome sous Mirena® - cas du laboratoire .....	72
4.7.	Cas notifiés sous acétate de cyprotérone et autres progestatifs .....	73
4.8.	Cas concernant les autres progestatifs hors chlormadinone, ni nomégestrol ni acétate de cyprotérone, ni LNG .....	73
4.8.1.	Progestérone (n=9).....	74
4.8.2.	Désogestrel (n=3) .....	75
4.8.3.	Médrogestone (n=2) .....	75

4.8.4.    Drospirénone (n=1).....	75
5.    Données de la littérature .....	76
5.1.    « Case report » avec différents progestatifs :.....	76
5.2.    Etudes de cohorte .....	77
5.3.    Etudes cas-témoins .....	78
5.4.    Etudes immunohistochimiques et génomiques .....	78
6.    Discussion et conclusions .....	80
7.    Propositions du CRPV .....	83
Bibliographie.....	84
Annexes.....	87

## Table des figures et tableaux

Figure 1 : Localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet).....	18
Figure 2 : Evolution du nombre de femmes traitées par an par ACM ou NMG .....	20
Figure 3 : Ventes progestatifs (ACM 10 mg et NMg 5 mg) de janvier 2018 à Août 2020 (source Medicam).....	21
Figure 4 : Répartition des observations selon les années de notification et de diagnostic du méningiome .....	25
Figure 5 : Répartition des types de déclarants.....	25
Figure 6 : Répartition des indications de l'ACM .....	28
Figure 7 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées ACM tous dossiers confondus, n=76.....	35
Figure 8 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition ACM tous dossiers confondus (n=76).....	36
Figure 9 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous ACM seul (n=56) .....	37
Figure 10 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition ACM seul (n=56) .....	37
Figure 11 : Nombre d'années d'arrêt de l'ACM avant le diagnostic de méningiome (n=21).....	39
Figure 12 : Durée de traitement après le diagnostic (n=23).....	40
Figure 13 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (ACM tous confondus, n=76).....	41
Figure 14 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (ACM seul, n=56).....	42
Figure 15 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome .....	46
Figure 16 : Répartition des types de déclarants.....	47
Figure 17 : Répartition des indications de nomegestrol .....	50
Figure 18 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées NMG tous dossiers confondus (n=70) .....	56
Figure 19 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition NMG tous dossiers confondus (n=70).....	57
Figure 20 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées NMG seul (n=57) .....	58
Figure 21 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition NMG seul (n=57).....	58
Figure 22 : Nombre d'années d'arrêt avant le diagnostic (n=34) .....	60
Figure 23 : Durée de traitement après le diagnostic (n=14).....	60
Figure 24 : nombre de cas NMG tous dossiers confondus opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (NMG tous confondus, n=69/70) .....	61
Figure 25 : Nombre de cas NMG seul opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes .....	62

Tableau 1 : Données d'exposition concernant ACM et NMG (nombre de patientes traitées par année) (source CNAM).....	19
Tableau 2 : Nombre de SIUs au LNG (délivrés par année) .....	21
Tableau 3 : Résultats de la requête dans la BNPV .....	23
Tableau 4 : Répartition des cas sous chlormadinone (N = 76) .....	24
Tableau 5 : Données démographiques .....	25
Tableau 6 : Répartition des BMI .....	26
Tableau 7 : Indications .....	27
Tableau 8 : Répartition selon le grade du méningiome.....	29
Tableau 9 : Caractéristiques histologiques des méningiomes .....	30
Tableau 10 : Index de prolifération cellulaire Ki67 .....	31
Tableau 11 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique).....	32
Tableau 12 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 75 cas avec 122 tumeurs).....	33
Tableau 13 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à l'ACM seul .....	34
Tableau 14 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue .....	35
Tableau 15 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue .....	36
Tableau 16 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	39
Tableau 17 : Statut chirurgical des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 76) .....	41
Tableau 18 : Statut chirurgical des patientes sous ACM seul (N = 56).....	41
Tableau 19 : Evolution du méningiome pour les cas sous ACM seul (n = 56) .....	43
Tableau 20 : Répartition des cas sous nomegestrol (N = 70).....	46
Tableau 21 : Données démographiques .....	47
Tableau 22 : Répartition des BMI.....	47
Tableau 23 : Indications .....	49
Tableau 24 : Répartition selon le grade du méningiome.....	50
Tableau 25 : Sous-type histologique .....	51
Tableau 26 : Index de prolifération cellulaire Ki67 .....	52
Tableau 27 : Caractéristiques selon le nombre des tumeurs multiples / uniques.....	53
Tableau 28 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG tous dossiers confondus .....	54
Tableau 29 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG seul.....	54
Tableau 30 : Doses cumulées/durée d'exposition et délai de survenue .....	56
Tableau 31 : Doses cumulées/durée d'exposition et délai de survenue .....	57
Tableau 32 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	59
Tableau 33 : Statut chirurgical des patientes sous NMG tous dossiers confondus (N = 70).....	61
Tableau 34 : Statut chirurgical des patientes sous NMG seul (N = 57) .....	61
Tableau 35 : Evolution du méningiome pour les cas sous NMG seul (n=57) .....	64
Tableau 36 : tableau de comparaison des données des enquêtes.....	67
Tableau 37 : Répartition des cas sous LNG (N = 26) .....	69
Tableau 38 : Indications .....	69
Tableau 39 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	70
Tableau 40 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	71
Tableau 41 : Répartition des cas sous autres progestatifs (N = 14 .....	74

## Tables des annexes

Annexe 1 : Classification et indications thérapeutiques des progestatifs .....	87
Annexe 2 : Indications autres progestatifs .....	88
Annexe 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs .....	90
Annexe 4 : Activités biologiques des progestatifs naturels et synthétiques (Schindler, 2003) .....	91
Annexe 5 : Tableau récapitulatif des spécialités .....	92
Annexe 6 : Informations administratives et réglementaires : chlormadinone.....	100
Annexe 7 : Informations administratives et réglementaires : nomégestrol .....	101
Annexe 8 : Cas non retenus .....	102
Annexe 9 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV.....	103
Annexe 10 : Cas publiés et présentés.....	118
Annexe 11 : Données de la littérature du rapport précédent (rapport 2019) .....	119
Annexe 12 : Traitement hormonal substitutif et méningiome (synthèse de la littérature) .....	125
Annexe 13 : Discussion du précédent rapport (rapport 2019) .....	126
Annexe 14 : Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance du 19 novembre 2019.....	129
Annexe 15 : Questions/réponses sur les risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran et leurs génériques.....	136

## Abréviations

AC	Acétate de Cyprotérone
ACM	Acétate de Chlormadinone
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Ac anti-EMA	Anticorps anti - <i>epithelial membrane antigen</i>
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
ATCD	Antécédent
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMI	« Body Mass Index » (Indice de Masse Corporelle)
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CI	Intervalle de confiance
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
COC	Combined oral contraceptives ou contraception orale combinée
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
CST	Comité Scientifique Temporaire
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
DCI	Dénomination commune internationale
EE	Ethinyl Estradiol
EMA	European Medicines Agency
FSH	Follicle-Stimulating Hormone (Hormone Folliculostimulante)
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GIS	Groupement d'Intérêt Scientifique
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone (gonadolibérine)
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine
hPL	« Human Placental Lactogen » (hormone lactogène placentaire)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Ki67	Index de prolifération cellulaire
LH	Hormone Lutéinisante
LNG	Lévonorgestrel
MiB1	« E3 ubiquitin-protein ligase »
NF2	Neurofibromin 2
NMG	Nomégestrol
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRL	Prolactine
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport périodique actualisé de sécurité)
PV	Pharmacovigilance
RA	Récepteurs aux androgènes
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RE	Récepteurs aux estrogènes
RP	Récepteurs à la progestérone
RR	Risque relatif
SEP	Sclérose en plaques
SIU	Système de diffusion intra-utérin
SMR	Service Médical Rendu
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
THS	Traitement hormonal substitutif
SAI	Sans autre indication

## Résumé

Le risque de méningiome sous progestatifs a fait l'objet de plusieurs études et points d'informations concernant l'AC, l'ACM et le NMG depuis 2009.

Concernant plus spécifiquement l'ACM et le NMG (et autres progestatifs hors AC), l'ANSM avait demandé :

- aux laboratoires titulaires des spécialités à base d'ACM et de NMG, la mise à jour de leur RCP afin d'y faire figurer le risque de méningiome
- a mis en place un CST dédié, qui s'est réuni à plusieurs reprises pour discuter des recommandations en fonction des données disponibles
- a réouvert l'enquête de PV portant sur l'ensemble des progestatifs hors AC et le risque de méningiome

En novembre 2019, l'enquête de PV a été discutée lors d'un CSP expertise en présence d'associations de patients ; cette première enquête avait permis de relever des informations et des caractéristiques importantes concernant notamment l'exposition à l'ACM et le NMG, leur utilisation AMM et hors AMM, les durées de traitement et d'exposition, les posologies, les caractéristiques macroscopiques et immuno-histochimiques des méningiomes ainsi que des caractéristiques concernant leur localisation. Un renforcement de l'information auprès des professionnels de santé (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc) avait été souligné.

En juin 2020, l'étude du GIS EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la Cnam, réalisée sur la base de données de la CNAM confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à l'ACM et au NMG, 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 NMG ou ACM 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 le NMG et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de l'ACM. 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

Les objectifs de cette seconde enquête de PV sont de :

- Caractériser le risque connu de méningiomes sous NMG et ACM
  - Paramètres démographiques, utilisation (classe d'âge), hors AMM, exposition
  - Analyse descriptive des cas de méningiomes
  - Description factuelle comparative des caractéristiques des méningiomes sous NMG et ACM versus AC
- recherche de signaux de méningiome avec les autres progestatifs

La période de cette seconde enquête va du 01/08/2019 au 31/07/2020 pour l'ACM et le NMG et du 01/05/2019 au 31/07/2020 pour les progestatifs hors NMG et ACM.

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors AC seul) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 180 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (76 notifications dont 56 sous ACM seul) et NMG (70 notifications dont 57 sous NMG seul). De plus, il y a 26 notifications sous LNG, 14 notifications concernant les autres progestatifs (hors ACM, NMG, AC, LNG) et 5 notifications concernant l'AC (Androcur®) associé à un autre progestatif.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données de notification spontanée. De manière générale, l'analyse n'a pas été toujours aisée concernant l'imputabilité du fait de la prise successive de progestatifs (ACM, NMG et AC). A noter que 9 notifications concernent la prise successive d'ACM/NMG et 9 autres notifications concernent la prise d'ACM et d'AC.

La plupart des notifications quel que soit le progestatif imputé sont très probablement secondaires aux différentes communications et recommandations émises par l'ANSM en 2018 concernant l'AC et début 2019 concernant l'ACM et le NMG.

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2001 ; 70% des cas sous ACM et 45% des cas sous NMG ont été diagnostiqués entre 2019 et 2020. Les déclarations proviennent de patientes dans près de la moitié des cas essentiellement pour les cas sous ACM et NMG.

### **Concernant les notifications sous ACM et NMG seul (56 et 57 cas respectivement):**

**L'âge moyen des patientes** est respectivement de 48,7 ans pour les cas sous ACM et de 50,1 ans pour les cas sous NMG.

Un seul cas d'ATCD notable est relevé ; il s'agit d'un ATCD de méningiome opéré. Nous ne relevons pas de cas de grossesse ni de radiothérapie cérébrale antérieure.

**Concernant l'indication**, on relève un usage hors AMM dans 55,35 % des cas sous ACM et dans 57,9% des cas sous NMG. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriose pour le NMG (l'ACM ayant l'AMM dans l'endométriose).

Un facteur de risque a été noté chez une patiente (sous NMG) ayant un antécédent de méningiome opéré. Nous ne relevons pas de cas de grossesse ni de radiothérapie cérébrale antérieure.

**Les durées d'exposition** sont en moyenne de 12,0 ans (dose connue et inconnue) et de 13,0 ans (dose connue) sous ACM seul et de 13,1 ans (dose connue et inconnue) et de 13,5 ans (dose connue) sous NMG seul. Néanmoins il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes.

On note une **dose cumulée moyenne** moins importante en cas de tumeurs multiples qu'en cas de tumeurs uniques sous ACM seul. La dose cumulée moyenne est supérieure pour les cas de tumeurs multiples par rapport aux cas de tumeurs uniques sous NMG seul, ceci va de pair avec une durée d'exposition plus longue. A noter que pour les tumeurs multiples, la dose cumulée moyenne est connue pour 9 patientes qui sont traitées par NMG seul.

On note un **arrêt du traitement** lors du diagnostic dans 44,6% des cas sous ACM seul ; pour les dossiers sous NMG, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 24,6%.

Ceci traduit très probablement une méconnaissance de l'imputabilité possible de ces 2 macroprogestatifs.

Nous ne disposons pas de nombre de cas suffisant pour déterminer une période après l'arrêt soit de l'ACM soit du NMG pour laquelle la patiente serait encore à risque.

**Des signes cliniques** sont rapportés dans 64,3% et 73,7% des cas sous ACM et NMG respectivement. Ces symptômes sont essentiellement des céphalées et des troubles visuels. Des tableaux neurologiques plus sévères ont également été notés : crises comitiales; troubles de la sensibilité, de la mémoire et/ou confusion, désorientation.

**Le méningiome est asymptomatique** chez 15 patientes (26,8%) sous ACM et chez 11 patientes (19,3%) sous NMG.

**La localisation topographique** des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 55/56 patients sous ACM seul avec un total de 92 tumeurs et chez les 57 patientes sous NMG (total de 92 tumeurs)

On note une **prépondérance de cas de tumeur unique** aussi bien sous ACM (66,1% des cas) que sous NMG (68,4% des cas)

**Le siège des tumeurs** se situe essentiellement au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux et de la base du crâne que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG.

**Une exérèse chirurgicale complète, partielle ou ne portant que sur une partie des localisations** concerne respectivement 30,4% des cas pour ACM et environ 36,8% des cas sous NMG. Cette proportion de cas opérés est en diminution par rapport à la précédente enquête, (environ 50% des cas). Ceci est à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radio-clinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent. De ce fait, moins de données histologiques sont disponibles.

Il s'agit majoritairement de méningiomes de grade 1 lorsque les données anatomo-pathologiques sont mentionnées.

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout en 2019 (respectivement 55,35% sous ACM et 35,1% sous NMG) et en 2020 (respectivement 17,85% sous ACM et 10,7% sous NMG), nous ne disposons pas toujours d'un recul suffisant pour juger de l'évolution.

**L'analyse de l'évolution des méningiomes** en prenant en compte l'existence ou non d'une chirurgie ainsi que la date d'arrêt du traitement (au moment du diagnostic, après ou avant le diagnostic) permet de relever pour les cas sans chirurgie :

- une stabilité de méningiome (respectivement 9 cas sous ACM seul et 8 cas sous NMG seul), les traitements sont arrêtés soit au moment du diagnostic soit avant le diagnostic
- une diminution de volume du méningiome dans 4 cas sous ACM seul et dans 1 cas sous NMG seul (traitement arrêté après le diagnostic dans ces 5 cas)
- une augmentation du volume du méningiome dans 3 cas où le traitement a été arrêté après le diagnostic (2 cas sous ACM et 1 cas sous NMG) ; dans 1 cas sous ACM où le traitement a été arrêté lors du diagnostic, dans un cas sous NMG où le traitement a été arrêté avant le diagnostic.
- 2 cas fluctuant sous NMG où le traitement a été arrêté au moment du diagnostic et avant le diagnostic
- une évolutivité avec apparition de 2 méningiomes sous ACM qui avait été poursuivi

Par ailleurs, on note 2 cas de récurrence après chirurgie dans des situations où le traitement avait été arrêté respectivement 2 et 4,5 ans avant le diagnostic

En comparant les **principales caractéristiques des cas de méningiomes sous AC à fortes doses, ACM et NMG à partir des données des enquêtes nationales** menées depuis 2018; on relève essentiellement :

- une proportion importante de prescriptions hors AMM pour ces 3 molécules dans les 3 enquêtes. Elle est proportionnellement plus importante pour l'AC et le NMG
- une proportion plus importante de patientes ayant une tumeur unique et moins de tumeurs multiples dans les deux enquêtes concernant l'ACM et le NMG comparativement aux données de l'enquête concernant l'AC
- la localisation des tumeurs est préférentiellement située au niveau de la base du crâne dans les cas sous AC par rapport aux cas sous ACM et NMG et ceci dans une proportion plus importante
- Concernant le grade OMS des méningiomes, les 3 enquêtes permettent de noter une prépondérance de méningiomes de grade 1. Les données histologiques sont proportionnellement plus souvent disponibles pour les cas des 2 enquêtes ACM et NMG. La proportion des méningiomes de grade 1 est plus importante pour les cas sous ACM et NMG par rapport aux cas sous AC
- La proportion de méningiomes de grade 2 est plus importante en cas de méningiomes sous AC par rapport aux méningiomes des 2 enquêtes concernant l'ACM et le NMG

**Concernant les 26 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG.** Au total, sont rapportés : 15 cas sous SIU au LNG, 11 cas sous COC à base de LNG et 2 cas sous pilule à base LNG seul. L'indication, connue pour l'ensemble des cas, concernait majoritairement la contraception et 2 cas les métrorragies. L'âge moyen des patientes (48,5 ans pour les cas SIU au LNG et 43,4 ans pour les cas LNG per os) est plus jeune que pour les autres patientes concernées par cette enquête. Nous notons également une durée d'exposition plus courte pour les patientes exposées au LNG que celles exposées à l'ACM ou NMG tous confondus).

La localisation des méningiomes est prépondérante au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux et de la base du crâne. Une chirurgie a été pratiquée dans 40% des cas (SIU au LNG) et dans 53,8% des cas (LNG en per os).

**Concernant les 5 notifications où les patientes étaient traitées par AC (Androcur®) à fortes doses associé à un autre progestatif** (drospirénone, progestérone, désogestrel, médrogestone, promégestone et désogestrel). Il s'agit de patientes traitées par AC pendant une durée allant de 2 ans à 12,7 ans puis arrêté et relayé par un autre progestatif dans 4 cas. Le 5<sup>ème</sup> cas concerne un transgenre (MtoF) traité par AC et progestérone dans un contexte de transition de genre pendant 31 ans. Il s'agit de patientes plus jeunes que celles traitées par ACM ou NMG avec un âge moyen de 42,6 ans et en surpoids avec un BMI moyen de 29 Kg/m<sup>2</sup>. Ce sont toutes des tumeurs uniques. Dans 3 cas, les méningiomes ont été diagnostiqués devant l'apparition de symptômes cliniques tels que céphalées, syndrome extrapyramidal et une diplopie binoculaire motivant la réalisation d'un IRM cérébrale. Aucune chirurgie n'a été réalisée chez ces patientes, mais elles bénéficient d'un suivi radio-clinique. A noter une diminution de la taille du méningiome à 1 an de suivi dans 1 cas.

**Concernant les 14 patientes traitées par un autre progestatif que ACM, NMG et LNG**, il est difficile de conclure sur l'imputabilité de chacun des progestatifs. En effet, le nombre de cas par progestatif est faible (sauf la progestérone qui concerne 9 cas), les indications sont variables (traitement hormonal substitutif et contraception).

### **Conclusion**

L'analyse des cas de méningiomes rapportés sous ACM et NMG se superposent à celle de la première enquête avec comme différences notables une moindre prise en charge chirurgicale à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radioclinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent et une proportion de méningiome de grade 2 moins importante.

Tout comme lors de la première enquête en 2019, l'analyse des cas de méningiomes sous autre progestatif (hors ACM et NMG) et leur faible nombre ne permettent pas de noter un signal concernant un risque de survenue de méningiomes.

### **Propositions du CRPV**

Discuter de la clôture de cette enquête

Renforcer la communication auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, arrêt du traitement en cas de méningiome, de la réévaluation de la pertinence du traitement, etc)

Mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.

Bien que les 2 enquêtes nationales ne rapportent aucun cas de méningiome sous médroxyprogestérone, une association est rapportée dans la littérature dans 2 études uniquement ; des investigations complémentaires peuvent être discutées.

Devant l'absence de recommandations au niveau international à l'heure actuelle, il serait intéressant de rediscuter de manière globale, pluridisciplinaire en CST de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome

## 1. Contexte

En 2014, le CRPV de Strasbourg présentait les résultats d'un point de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous les types de progestatifs. Cette enquête faisait suite aux conclusions de l'arbitrage Européen de 2009 sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de cyprotérone (AC). Du fait du faible nombre de cas rapportés, ou de l'utilisation concomitante d'AC, l'association entre l'exposition aux progestatifs autres que l'AC (dont l'acétate de noméggestrol [NMG] et de chlormadinone [ACM]) et la survenue de méningiome n'avait pas pu être mise en évidence à ce stade.

Entre 2014 et 2016, l'ANSM a procédé à une surveillance régulière du nombre de notifications de méningiomes, rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), avec l'utilisation d'ACM ou de NMG. En 2016, moins de 10 cas pour les deux spécialités étaient rapportés.

En 2015, les cas relatifs au NMG ont également été discutés au niveau européen dans le cadre de rapports périodiques de sécurité européen (PSUSA) ; l'ANSM avait demandé le rajout du risque de méningiome pour les spécialités à base de noméggestrol. Cette demande a été refusée par le PRAC considérant qu'il n'était pas possible de statuer sur un lien causal entre l'exposition au NMG du fait d'un nombre de cas trop faible et de l'existence de facteurs confondants.

En 2017, l'ANSM a demandé au laboratoire TEVA, titulaire de la spécialité princeps LUTENYL (nomegestrol) en France, de modifier son AMM et sa notice afin d'y ajouter le risque de méningiome (contre-indication en cas d'existence ou antécédent de méningiome, dans les précautions d'emploi en cas d'apparition de méningiome et ajout du risque en effet indésirable).

Ainsi, le RCP/notice a été modifié en décembre 2017, en France uniquement, en raison du refus des autorités européennes de prendre en compte ce risque. Ce risque a par la suite été mentionné dans les RCP européens, en octobre 2018, lors de l'évaluation du rapport de sécurité périodique du nomegestrol au niveau européen (PRAC). A noter que la spécialité princeps LUTENYL a été transférée du Laboratoire Teva au laboratoire Theramex en octobre 2018.

En 2018, l'ANSM a demandé au laboratoire Sanofi, titulaire de la spécialité princeps LUTERAN, de modifier son AMM et d'y ajouter le risque de méningiome. Cette modification a été effectuée en octobre 2018. Dans les suites des modifications réalisées sur les princeps, les AMM des génériques ont été modifiées de la même manière.

La ré-ouverture d'une enquête de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des progestatifs hors AC et le risque de méningiome a été décidée en 2018 et une première enquête a été discutée lors du CSP expertise de l'ANSM en novembre 2019.

Parallèlement, en février 2019, un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM et adressé aux professionnels de santé afin de les informer :

- du risque potentiel de méningiomes associé à ces traitements à doses thérapeutiques et leurs génériques,
- de l'ajout de ce risque dans les documents d'information (RCP et notice) de ces médicaments,
- de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de diagnostic de méningiome.

En octobre 2019, le CST méningiomes et progestatifs (ACM/NMG) a préconisé une conduite générale sur l'utilisation des progestatifs en cas d'ATCD de méningiomes dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique. Le groupe a également proposé des recommandations préliminaires de réalisation d'IRM cérébrale rediscutées lors de la présentation en juin 2020 des résultats de l'enquête menée par le groupe scientifique EpiPhare sur la base de données de la CPAM.

En novembre 2019, l'enquête de PV a été présentée et discutée lors d'un CSP expertise en présence d'associations de patients ; cette enquête avait permis de relever des informations et des caractéristiques importantes concernant notamment l'exposition à l'ACM et le NMG, leur utilisation AMM et hors AMM, les durées de traitement, les posologies, les caractéristiques macroscopiques et immuno-histochimiques des méningiomes ainsi que des caractéristiques concernant leur localisation.

Un renforcement de l'information auprès des professionnels de santé (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc) avait été souligné.

Dans le cadre de l'évaluation européenne du rapport de sécurité périodique des SIU au LNG en décembre 2019, l'ANSM a demandé une revue cumulative des cas de méningiomes sous SIU au LNG. En effet, 34 cas avaient été identifiés au cours de la précédente enquête de pharmacovigilance (novembre 2019) et il était nécessaire d'avoir l'exhaustivité des données européennes. Cette revue a été discutée au PRAC de Septembre et de novembre 2020. Nous sommes en attente des conclusions définitives.

Lors du CST de juin 2020, la présentation des données épidémiologiques réalisée sur la base de données de la CPAM par les épidémiologistes experts du groupement d'intérêt scientifique constitué par l'ANSM et la CNAM (GIS) Epi-Phare a confirmé les données de pharmacovigilance et a permis de quantifier pour la première fois le risque de méningiome sous ACM et NMG ; elle met en évidence une augmentation importante du risque avec la posologie utilisée, la durée de traitement et l'âge de la patiente.

L'incidence des méningiomes opérés a été suivie dans deux groupes : exposées/faiblement exposées. La méthodologie employée est assez similaire à celle utilisée pour l'étude sur l'acétate de cyprotérone. Les patientes étaient suivies de la première délivrance jusqu'à fin 2018 (soit environ 12 ans de recul). Au total, 500 000 femmes ont été incluses dans la cohorte NMG et dans la cohorte ACM.

Résultats :

- Pour Lutényl® (acétate de nomégestrol) :
  - le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées,
  - une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement à une posologie de 5 mg par jour, 20 jours par mois.
- Pour Lutéran® (acétate de chlormadinone) :
  - un risque multiplié par 3,4 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées,
  - une forte relation dose effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement à une posologie de 10 mg par jour, 20 jours par mois.
- Le risque est fortement augmenté avec l'âge : par exemple 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes opérés, attribuables au NMG ou à l'ACM est d'environ 100 cas par an.

L'étude épidémiologique permet de confirmer les données de l'enquête de pharmacovigilance de 2019 et notait que la localisation préférentielle des méningiomes sous ACM ou NMG est principalement sur la base du crâne et en convexité antérieure.

Des recommandations préliminaires ont été établies par les experts lors de ce CST :

Les indications thérapeutiques de ces spécialités prescrites dans l'insuffisance lutéale, les pathologies endométriales, ou mammaires bénignes doivent être réévaluées par les Sociétés Savantes de gynécologie afin de déterminer les situations où la balance bénéfice risque reste favorable compte tenu du risque de méningiome. Dans l'attente des conclusions de ce travail, la pertinence de la prescription devra être réévaluée pour chaque patiente par son médecin, en tenant compte du bénéfice-risque individuel.

- Compte tenu de l'effet dose cumulée, le groupe recommande de limiter la durée d'utilisation et la posologie de ces spécialités aux durées et posologies minimales efficaces.
- Le groupe recommande de ne pas substituer un macroprogestatif par un autre (ACM, NMG ou AC) ou ne pas substituer les macroprogestatifs entre eux (ACM, NMG ou AC) en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome et rappelle que ces spécialités sont contre-indiquées en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome (RCP/Notice).
- Une imagerie cérébrale par IRM est conseillée :
  - à l'initiation du traitement par ACM ou NMG pour les femmes de plus de 35 ans chez qui la durée prévisionnelle de traitement est de 5 ans ou plus ;

- chez les femmes de plus de 35 ans qui ont déjà été traitées plus de 5 ans.
- En cas de symptômes pouvant faire suspecter un méningiome
- Le risque de méningiome augmentant avec l'âge et les doses cumulées de NMG/ACM reçues, il n'y a pas lieu de proposer une IRM cérébrale chez des jeunes filles ou chez des femmes jeunes traitées pour de courtes durées.

La recommandation d'une IRM cérébrale à l'initiation du traitement pour toutes les patientes a fait l'objet d'avis divergents ; en effet la pertinence de cet examen en cas d'initiation de traitement chez des patientes pour des courtes durées a fait l'objet de discussion.

Ces recommandations préliminaires seront rediscutées lors d'un prochain CST.

En octobre 2020, l'ANSM a mis en ligne un document de Questions/Réponses sur le risque de méningiome sous Lutényl®/Lutéran® et leurs génériques destiné aux patientes et aux professionnels de santé (Annexe 15).

En novembre 2020, l'ANSM a tenu une consultation publique dédiée au risque de méningiome sous Lutényl®/Lutéran® et leurs génériques. Des auditions publiques de patientes, de représentants d'association de patients et de professionnels de santé ont eu lieu, conduites par un comité d'experts indépendants de médecins et d'acteurs associatifs. Cette consultation publique sera diffusée sur la chaîne Youtube de l'ANSM.

Les objectifs de cette seconde enquête de PV sont de :

- poursuivre l'analyse des caractéristiques des cas de méningiome sous ACM et NMG
- décrire de manière factuelle des caractéristiques des méningiomes sous ACM, NMG et AC
- Confirmer ou infirmer le signal de méningiome potentiel avec d'autres progestatifs
- Analyser l'ensemble des cas de la classe des progestatifs

## 1.1. Données épidémiologiques générales

Les méningiomes représentent environ un tiers des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1.28 /100000 à 7.8 /100 000 selon les registres. Il existe une nette prédominance féminine (60-75% des patients) qui tend à s'atténuer à la ménopause. La moyenne d'âge est de 61 ans dans la population générale, la médiane est de 52 ans (après exclusion des enfants et des personnes âgées). L'incidence augmente avec l'âge avec un maximum de 22.2/100000 entre 75 et 89 ans.

Il peut exister des disparités géographiques importantes ; ainsi l'incidence des méningiomes varie de 0,6 (Finlande) à 7,8/100 000 habitants par an (Gironde) (Loiseau, 2010).

L'incidence est sous-évaluée pour 2 raisons :

- un grand nombre de méningiomes restent asymptomatiques et ne sont pas diagnostiqués. Dans des grandes séries d'autopsies, 2 à 3% de la population présente un méningiome asymptomatique
- les registres habituels de tumeurs fournissent peu d'information (voire une absence totale d'information) concernant les tumeurs bénignes. Depuis 2004 le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC ou FBTDB) qui est un enregistrement prospectif a été mis en place.

Il s'agit de tumeurs dont le pic de fréquence se situe vers la 5ème décennie ; l'âge moyen est de 62 ±2 ans (base de données SEER aux USA, Cahill, 2011)

L'étiologie du méningiome reste largement inconnue indépendamment des facteurs présentés ci-dessous.

## 1.2. Facteurs prédisposants/facteurs de risque

### 1.2.1. Facteurs hormonaux

Une relation entre des facteurs hormonaux et les méningiomes a été évoquée par :

- L'incidence et la prévalence des méningiomes plus élevée chez la femme, cet effet s'accroissant avec l'âge
- L'existence de pics de décompensation des signes cliniques de ces tumeurs lors de la grossesse, de la phase lutéale et de la ménopause (Lusis, 2012)

-l'accroissement tumoral plus rapide durant la grossesse en cas de méningiome connu et la régression de la taille tumorale en post-partum.

-La présence de récepteurs aux hormones sexuelles sur la plupart des méningiomes. Une étude portant sur 500 méningiomes a retrouvé 88% de récepteurs à la progestérone (RP), 40% de récepteurs aux œstrogènes (RE) et 39% de récepteurs aux androgènes.

-Une action des antagonistes des récepteurs à la progestérone comme la mifépristone dans le traitement des méningiomes, rapportée sur des données in vitro mais également en clinique (Cossu et al. 2015).

Le rôle des hormones sexuelles sur la croissance des méningiomes reste cependant non élucidé.

Les récepteurs à la progestérone ont un taux d'expression faible dans le tissu arachnoïdien normal. Dans les méningiomes, il s'agit de récepteurs actifs mais leur régulation est encore mal connue.

Le tissu méningé normal n'exprime pas de récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs aux œstrogènes sont retrouvés en faible quantité dans les méningiomes : 5 à 10 % des méningiomes ont des récepteurs aux œstrogènes. La présence de récepteurs aux œstrogènes est associée à une récurrence et une progression tumorale.

Le niveau élevé d'expression des récepteurs à la progestérone est corrélé à un grade tumoral et un taux de récurrence plus bas. L'index de prolifération cellulaire des méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que celui des méningiomes n'exprimant pas ces récepteurs. Un faible nombre de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux œstrogènes est corrélé à une accumulation d'anomalies du caryotype quantitatives et qualitatives, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récurrence, malignité) (Pravdenkova, 2006).

### 1.2.2. Autres facteurs hormonaux

Une étude réalisée in vitro sur des cultures cellulaires de méningiomes humains a montré une régression tumorale entre 5 et 50%, 10 et 63%, et 2,4 et 34% après utilisation de LH, FSH et hCG respectivement. D'autre part, les hormones PRL et hPL ont généré un effet stimulant sur les méningiomes avec une prolifération de 12 à 55,5% et 11,4 à 73,6% pour des doses de 200 ng/mL de PRL et 10 µg/mL de hPL (Boyle-Walsh et al, 1995). Afin de mieux évaluer le rôle de la prolactine sur la croissance des méningiomes, Ciccarelli mesure la liaison de l'hormone sur les récepteurs de 22 méningiomes. Il observe une liaison accrue dans 10 méningiomes (45,4%) (Ciccarelli, 2001). Dans une autre étude, il a été examiné la présence de récepteurs à la prolactine dans 60 méningiomes obtenus par chirurgie (34 femmes et 26 hommes).

Des récepteurs à la prolactine ont été détectés dans 61,7% des méningiomes, vs aucun sur des échantillons de tissus arachnoïdiens sains (Muccioli, 1997).

L'utilisation d'analogues de la GnRH comme l'acétate de leuproréline serait un facteur favorisant la prolifération de méningiomes (Anda, 2014 ; Li, 2013).

### 1.2.3. Radiothérapie encéphalique antérieure

Elle serait associée à un risque 6 à 10 fois plus élevé de méningiome. Ce facteur de risque rare est bien établi selon des critères chronologiques, de localisation et de type histologique, de dose d'irradiation reçue. Le méningiome est la tumeur cérébrale la plus fréquente après irradiation cérébrale (Menon, 2009).

### 1.2.4. Cancer du sein

L'association méningiome et cancer du sein est suggérée par plusieurs études (Marosi, 2008). Pourtant, on note la grande fréquence des récepteurs à la progestérone et la rareté des récepteurs aux œstrogènes dans les méningiomes à l'inverse des cancers du sein. Cependant, les résultats des études ne suggèrent pas de lien de causalité entre méningiomes et cancer du sein mais soulignent le fait que ces populations partagent des facteurs de risques communs comme l'âge, le sexe féminin, et l'influence hormonale (Custer, 2002 ; Wiemsel, 2010) ; Claus (2011) ne retrouve pas d'association statistiquement significative.

### 1.2.5. Facteurs génétiques impliqués

Il existe une association claire entre méningiome et neurofibromatose de type 2. L'anomalie du gène NF2 (aboutissant à une protéine tronquée, instable et rapidement dégradée) situé sur le chromosome 22 (en 22q12) est clairement reliée à la tumorigenèse des méningiomes de tous grades (environ 60 %). (Bouvier, 2005) Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement expliqué. L'anomalie du gène NF2 (responsable de la neurofibromatose de type 2) est liée soit à une mutation soit à une perte d'un chromosome 22 (Taberner, 2013).

La délétion partielle ou complète du chromosome 22q est l'altération chromosomique la plus fréquente. La perte d'un chromosome 22 survient dans 75% des méningiomes transitionnels et constitue la seule anomalie chromosomique dans 50% des cas (Rockhill, 2007).

Le gène NF2 codant pour une protéine (protéine Merlin ou schwannomin) qui joue un rôle inhibiteur de la prolifération cellulaire des méningiomes, la perte de cette protéine survenant lors de mutations sur ce gène entraînerait une augmentation de la prolifération cellulaire (Shaik et al. 2018).

Sur ce même chromosome, les altérations peuvent concerner diverses régions : 1p, 9p, 10p, 11, 14q, 15, 17, et 18q (Han et al. 2017).

L'association de plusieurs anomalies génétiques a un rôle dans la progression « maligne » des méningiomes bénins tout comme dans le caractère anaplasique ou atypique des lésions de novo (Modha, 2005). Ainsi, les délétions les plus fréquentes ont été situées sur les régions chromosomiques 1p, 6q, 8, 9p, 10q, 14q, 16, 17q et 19q ; une amplification de la région chromosomique 17q ou un gain de la région chromosomique 1q sont également notés. Les anomalies des régions 14q et 19q sont plus fréquentes en cas de négativité des récepteurs. La réactivation de l'activité de la télomérase (qui rend la cellule immortelle) est rapportée dans les méningiomes agressifs.

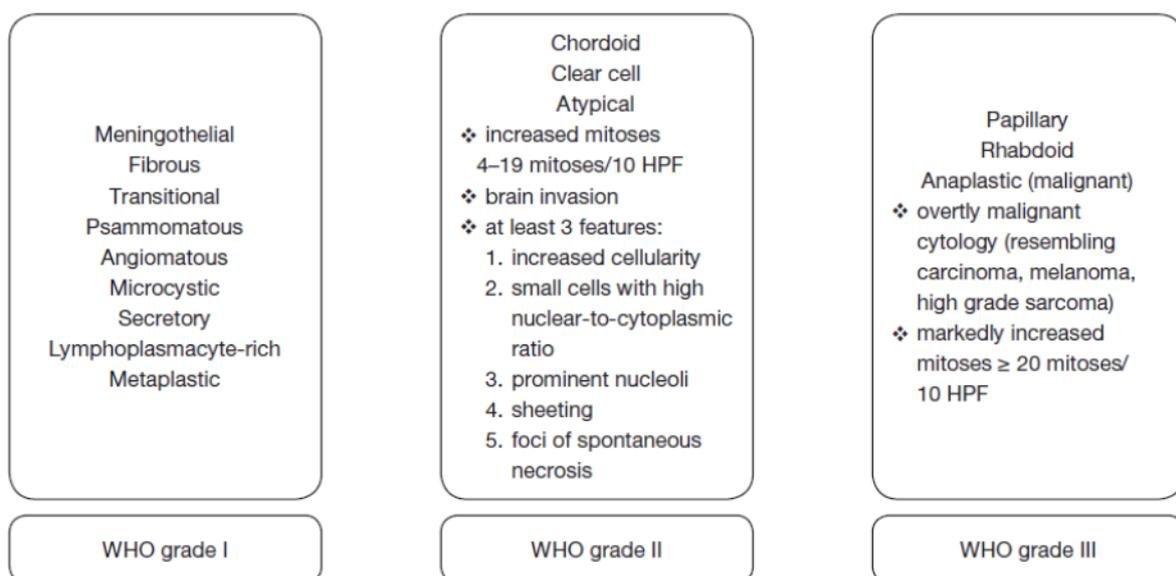
L'inactivation du gène p1/CDKN2A, la délétion des chromosomes 1p, 14q, 10q et 9p et la réactivation de la télomérase interviennent dans la progression vers des stades II et III (Dezamis, 2003).

Ainsi il existe des corrélations fines entre génotype et phénotype. (Dezamis, 2003)

### 1.3. Classification histologique

Les méningiomes sont classés en 3 grades selon des critères histologiques et cytologiques. Cette classification OMS date de 2016 et remplace la précédente datant de 2007 (Louis et al, 2016).

Classification histologique et correspondance avec le grading



La fréquence de chacun des grades est de 92% pour le Grade I, 6% pour le grade II et 2% pour le grade III.

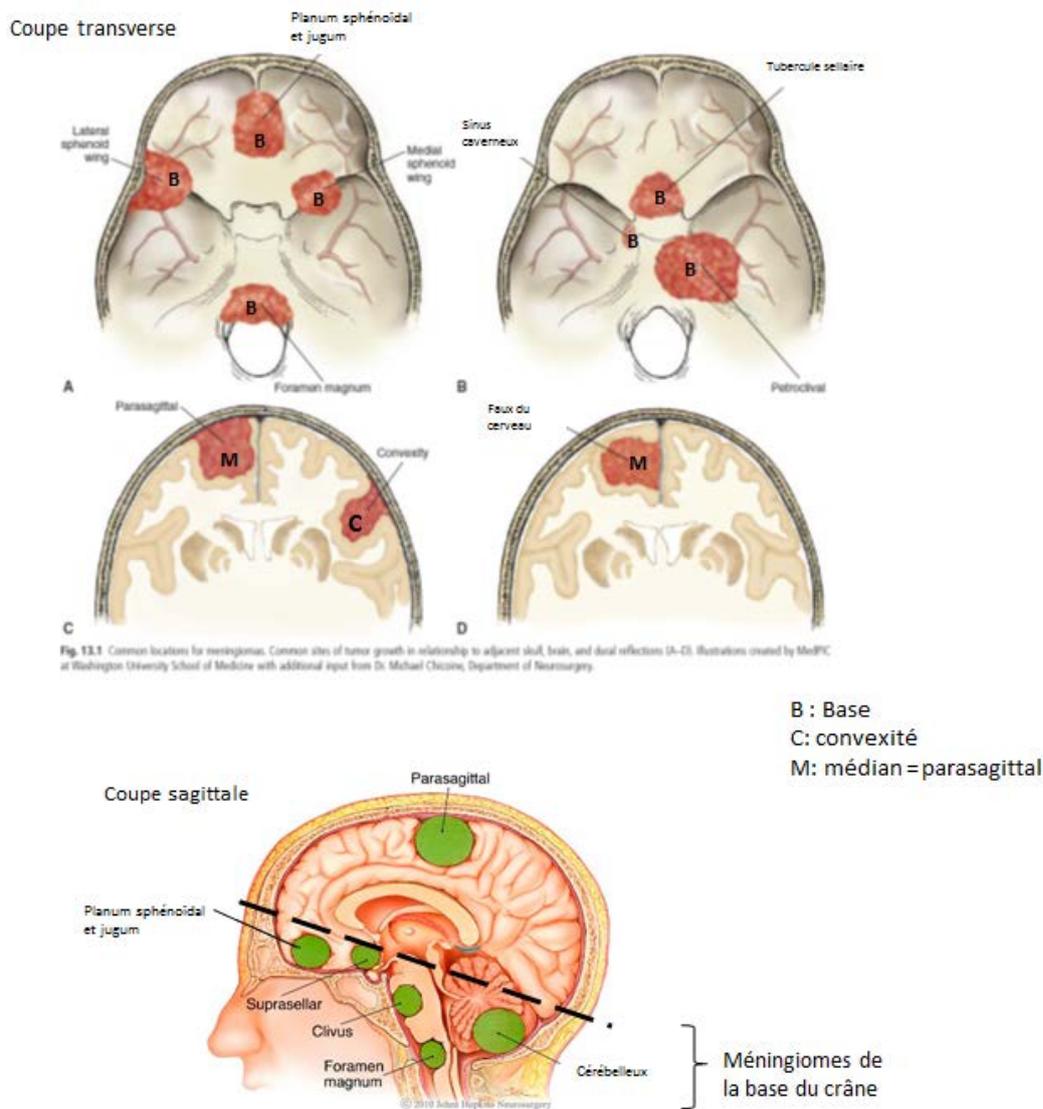
Avec cette nouvelle classification OMS de 2016 (remplaçant celle de 2007), l'attribution d'un grade à un type de méningiome ne présage pas toujours du pronostic et de l'évolution de la tumeur

Le paysage mutationnel du méningiome est variable en fonction de la localisation.

Les méningiomes peuvent avoir diverses localisations le long de l'axe crânio-spinal. Les localisations les plus fréquemment rencontrées sont la convexité ou la faux interhémisphérique (parasagittal ou médian) (Perry et al 2018).

Les méningiomes de la convexité grossissent sur la surface du cerveau juste en dessous de la boîte crânienne. Les méningiomes parasagittaux grossissent médialement le long du sinus longitudinal supérieur et/ou sur la faux du cerveau.

Enfin les méningiomes de la base du crâne, lors de leur croissance, peuvent impliquer variablement les éléments anatomiques suivants : planum sous les sillons olfactifs, région parasellaire, jugum ou planum sphénoïdal, foramen magnum, sinus caverneux (Perry et al 2018 ; John Hopkins Medicine web site).



**Figure 1 : Localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet)**

## 2. Généralités sur les progestatifs (Annexes 1 à 7), données d'exposition et chiffres de vente

La classification des différents progestatifs et de leur indication est présentée dans le tableau en annexe 1 et 2

Les principaux produits utilisés en thérapeutique sont la médrogestone, la chlormadinone, la médroxyprogestérone, la cyprotérone, le nomegestrol, la démégestone, la promégestone, la noréthistérone, le lynestrénol, l'éthinodiol, la norgestriénone et le lévonorgestrel.

Les données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique des progestatifs sont synthétisées dans les tableaux en annexes 3 et 4.

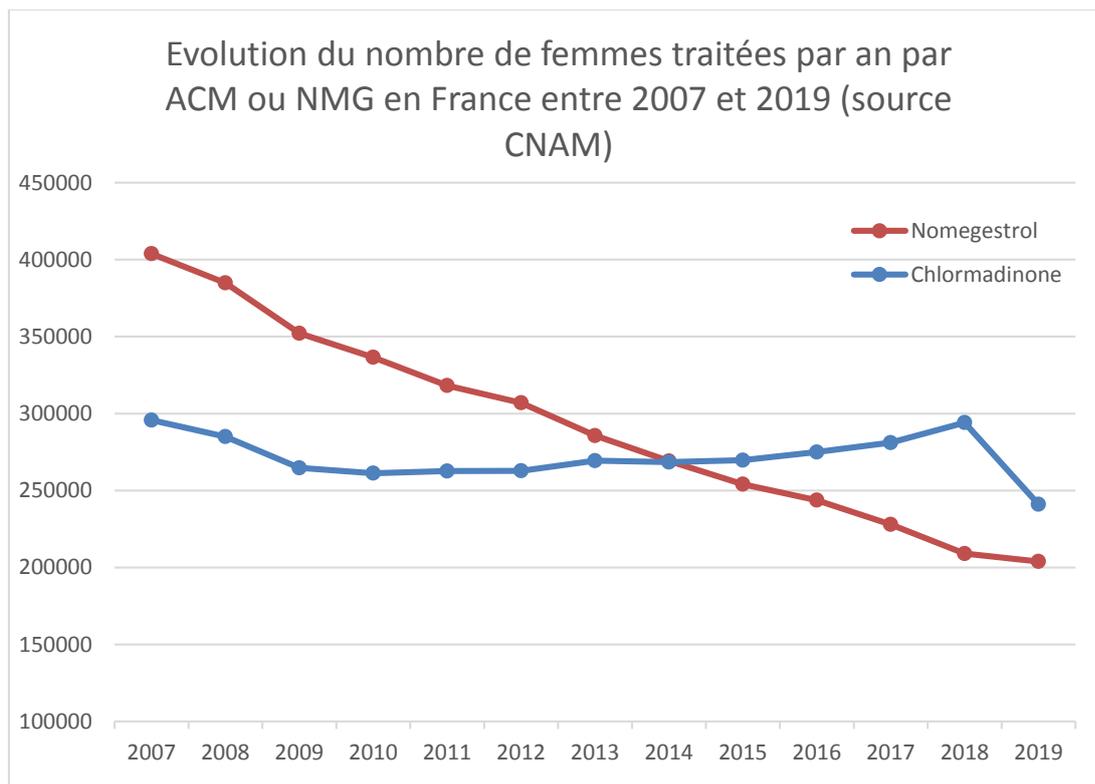
Le tableau récapitulatif des spécialités concernées par cette enquête est en annexe 5.

Les informations administratives et réglementaires concernant le Lutéran® et le Lutényl® sont mentionnées en annexes 6 et 7.

### Données d'exposition et chiffres de ventes

**Tableau 1 : Données d'exposition concernant ACM et NMG (nombre de patientes traitées par année) (source CNAM)**

Année	Nomegestrol	Chlormadinone
2007	403864	295741
2008	384889	285002
2009	352123	264696
2010	336540	261244
2011	318179	262621
2012	307005	262818
2013	285654	269405
2014	269173	268440
2015	254085	269675
2016	243708	274991
2017	227941	281097
2018	208994	294138
2019	203872	241032



**Figure 2 : Evolution du nombre de femmes traitées par an par ACM ou NMG**

D'après les données d'exposition issues des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie, on note une diminution du nombre de patientes traitées par année de l'ordre de 50% entre 2007 et 2019 concernant l'exposition à l'acétate de NMG. Concernant l'ACM, on relève une très légère baisse du nombre de patientes traitées entre 2007 et 2009 de l'ordre de 10 % avec augmentation du nombre de patientes traitées à partir de 2016 jusqu'en 2018. Il y a eu de nombreuses ruptures de stocks entre 2018 et 2019 sur l'ACM en France ce qui peut expliquer des chiffres très variables. Nous ne disposons pas d'information quant à cette réaugmentation d'environ 10 % (report des prescriptions du NMG vers ACM ?). Une baisse de 18 % est notée sur l'année 2019 (chiffres issus de l'étude Epiphare prenant en compte le nombre réel de femmes exposées à partir des données de remboursements/ assuré social).

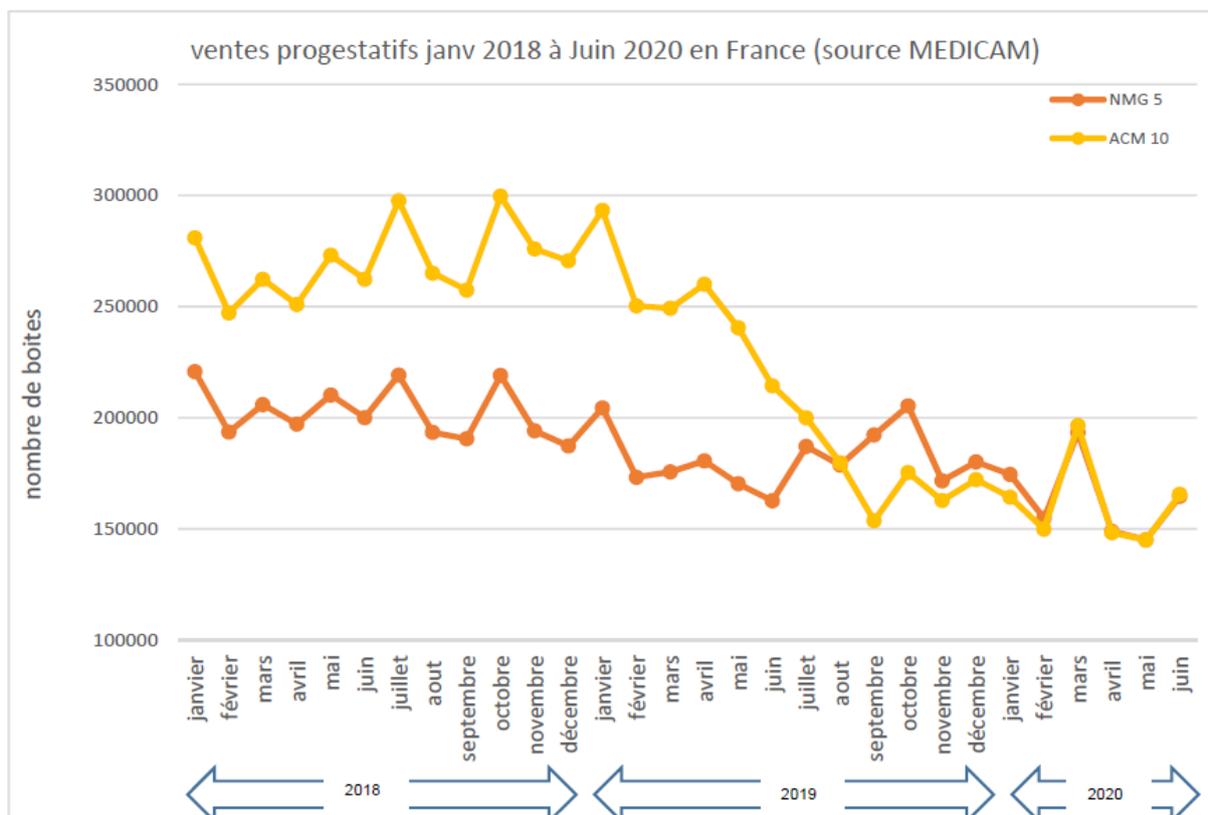


Figure 3 : Ventés progestatifs (ACM 10 mg et NMG 5 mg) de janvier 2018 à Août 2020 (source Medicam)

La base Medic'Am (Données sur les médicaments délivrés par les pharmacies de ville et remboursés par l'Assurance Maladie) permet d'estimer qu'entre juin 2018 et Juin 2020, les ventes d'ACM 10 mg et de NMG 5mg ont chuté de 37% et 18% respectivement.

Tableau 2 : Nombre de SIUs au LNG (délivrés par année)

Année	Mirena®	Jaydess®	Kyleena®
2015			
2016			
2017			
2018			
2019			

Pour les SIU au LNG qui se distinguent entre eux par des taux de libération de LNG in vivo différents, nous ne disposons pas du nombre de patientes exposées. On note une relative stabilité du nombre de SIU délivrés entre 2015 et 2017 pour les 2 SIU Mirena® et Jaydess®. Par contre en 2018, à partir de la mise sur le marché de Kyleena®, on note une nette diminution du chiffre de vente des SIU Mirena® et Jaydess® parallèlement à une augmentation du chiffre de vente du Kyleena® de 140% en 2019

Pour les autres progestatifs, l'exposition est plus difficile à établir car les indications sont par exemple variées pour la progestérone (troubles du cycle, menaces de fausses couches).

### 3. Méthodologie

#### 3.1. Méthodologie de la recherche et d'analyse des cas

##### 3.1.1. Cas de la base nationale de pharmacovigilance

Le choix des progestatifs étudiés s'est essentiellement porté sur les cas hors AC seul pour lesquels une notification de méningiome était retrouvée dans la BNPV.

Les critères de requête étaient les suivants :

%M\_DROXYPROGEST\_RONE% ; %HYDROGEST\_RONE% ; %HYDROXYPROGEST\_RONE% ; %DANAZOL% ; %D\_SOGESTREL% ; %DI\_NOGEST% ; %DYDROGEST\_RONE% ; %DROSPIR\_NONE% ; %NOR\_THIST\_RONE% ; %GESTOD\_NE% ; %L\_VONORGESTREL% ; %TRIM\_GESTONE% ; %PROGEST\_RONE% ; %TONOGESTREL% ; %ETYNODIOL% ; %LYNESTR\_NOL% ; %M\_DROGESTONE% ; %NORELGESTROMINE% ; %NORGESTIMATE% ; %NORGESTREL% ; %NORGESTRI\_NONE% ; %PROM\_GESTONE% ; %TIBOLONE% ; %TRENGESTONE% ; %CHLORMADINONE% ; %NOM\_GESTROL%

\* Date de la première version >=01/05/2019 hormis pour ACM et NMG : >=01/08/2019

Imputabilité OMS : suspect/interaction

\* effets : l'un des PTs suivant :

- Chirurgie de méningiome
- Hémangiopéricytome des méninges
- Méningiome
- Méningiome anaplasique
- Méningiome bénin
- Méningiome bénin de la moelle épinière
- Méningiome malin
- Méningiome malin de la moelle épinière
- Méningiome malin intracrânien
- Méningiome malin métastatique
- OU le terme %m\_ningiom% dans les narratifs.

La date de fin de cette seconde enquête est le 31 juillet 2020.

Trois requêtes ont été effectuées respectivement en date du 04/07/2019 concernant toutes les observations sous ACM ET NMG notifiées entre le 01/08/2019 et le 31/05/2020 puis entre le 01/06/2020 et le 31/07/2020. La troisième requête en date du 06/08/2020 concerne uniquement les progestatifs sus-cités hors ACM ET NMG notifiés entre le 01/05/2019 et le 31/07/2020.

Les cas de méningiomes sous les progestatifs mentionnés ci-dessus enregistrés dans la BNPV pour les périodes de temps ont été analysés de même que les follow-up obtenus par les CRPV transmis jusqu'à début octobre 2020.

### 3.1.2. Cas des laboratoires

Une analyse des cas a été effectuée sur les cas envoyés par les laboratoires pour les progestatifs ayant au moins 3 notifications dans la BNPV sur les périodes suivantes

Du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020 pour ACM et NMG

Du 1<sup>er</sup> mai 2019 au 31 juillet 2020 pour les autres progestatifs

Nous avons également demandé les données du laboratoire commercialisant le danazol en raison de son indication dans l'endométriose.

### 3.2. Paramètres analysés

- a. Caractéristiques des notifications : dates des notifications, année de diagnostic des méningiomes, type de déclarant
- b. Données démographiques : sexe, âge et l'index de masse corporelle des patientes lors du diagnostic
- c. Antécédents : notamment grossesse, antécédents de tumeur et/ou irradiation cérébrale, antécédents familiaux (notamment une neurofibromatose)
- d. Indications AMM et hors-AMM pour lesquelles le progestatif a été prescrit
- e. Caractéristiques du (des) méningiome(s) : nombre, siège, caractère uni-ou multifocal, données anatomopathologiques : le grade histologique selon la classification OMS, le sous-type histologique, le Ki67.
- f. Exposition au progestatif : doses cumulées/nombre d'années de prise de progestatif au moment où le diagnostic de méningiome a été posé ;
- g. Traitement hormonal (œstrogène, autre progestatif) pris durant la période précédant le diagnostic du méningiome
- h. Durée de traitement avant le diagnostic du méningiome.
- i. Signes cliniques associés au(x) méningiome(s)

- j. Type de prise en charge au moment du diagnostic de méningiome : chirurgie, radiothérapie, arrêt, diminution ou poursuite du progestatif
- k. Evolution : évolution globale du cas selon le codage de la BNPV ; évolution du méningiome d'après les données de l'imagerie, selon le type de prise en charge.

### 3.3. Méthode de calcul des doses cumulées

Lorsque les posologies journalières ainsi que le schéma de traitement étaient mentionnés la dose cumulée a été calculée à partir des dates de début de prise du progestatif jusqu'à la date du diagnostic du méningiome.

La date exacte (jour/mois/année) n'était pas toujours connue de façon complète ; il a été choisi de considérer

- la date exacte si jour/mois/année sont connus
- le 15 du mois si mois/année sont connus
- le 1<sup>er</sup> juillet de l'année mentionnée si seule l'année est connue.

Pour les patientes ayant un schéma continu, la durée de traitement correspond au nombre de jours exacts entre la date de début et la date d'arrêt du traitement.

Pour les schémas posologiques exprimés sous forme de cycle, les calculs ont été effectués en tenant compte du nombre de cycle séparant la date de début et la date de fin de traitement (1 cycle = 28 jours) (exemple : 1 cycle de 10mg/j pendant 20 jours par cycle correspond à 200 mg/cycle).

La dose cumulée n'a pas pu être calculée :

- en l'absence d'une date de début de prise et/ou d'une date de diagnostic de méningiome
- et/ou la posologie était exprimée en nombre de comprimés par jour sans précision sur le dosage du comprimé.
- en l'absence de précision sur le schéma continu/discontinu

La durée d'exposition se calcule :

- à partir de la date de début de traitement et la date de fin de traitement pour les patientes ayant arrêté le médicament avant le diagnostic
- à partir de la date de début du traitement et la date de diagnostic pour celles qui ont arrêté au moment du diagnostic ou qui ont poursuivi le médicament.

Pour le calcul des moyennes de doses cumulées exprimées en mg et en année, le calcul a pris en compte la dose cumulée pour chaque patient à partir de la posologie renseignée et la durée d'exposition.

### 3.4. Méthodologie de recherche dans la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée par :

- les laboratoires concernés par l'enquête de pharmacovigilance
- le CRPV de Strasbourg sur les bases de données PUBMED, Google Scholar, Reactions.

## 4. Résultats

### 4.1. Données de la base nationale de pharmacovigilance et des cas laboratoires

Neuf cas n'ont pas été retenus dans l'analyse en raison d'un autre diagnostic dans 7 cas (2 cas étant des doublons) (cf. annexe 8)

**Tableau 3 : Résultats de la requête dans la BNPV**

Nombre de cas reçus	189
Nombre de cas non retenus	9
Nombre de cas analysés	180
Cas médicalement confirmés	166
Cas non médicalement confirmés	14
Nombre de cas graves	180

Les données de la BNPV sont présentées, analysées et discutées selon le progestatif imputé (cf. annexe 9).

Le nombre de notifications effectuées au réseau des CRPV est de 95 en 2019 et 85 en 2020

Une notification a fait l'objet de publication mentionnée en annexe 10. Les cas de méningiomes sous progestatifs notifiés au CRPV d'Amiens ont fait l'objet d'une présentation sur la chaîne Youtube dans le cadre d'une journée de formation continue en pharmacovigilance

Une étude menée au niveau du CHU de Brest a été mentionnée dans certains dossiers : L'étude Hopiprac : Système sentinelle de validation de signaux du PRAC à partir d'une base de données hospitalière au CHU de Brest (10 cas). La mise en place de cette étude peut expliquer par ailleurs le nombre important de dossiers émanant du CRPV de Brest (effet de halo)

La répartition des notifications en fonction du progestatif considéré est présentée ci-dessous. Nous aborderons successivement les notifications sous ACM, NMG, ACM+NMG, LNG et puis les autres progestatifs. Dix-huit dossiers mentionnent la prise d'AC avant ou après les progestatifs à l'étude ; nous les avons mentionnés dans les paragraphes en donnant les informations disponibles. Dans 17 cas, il s'agissait de prise d'Androcur®.

La répartition des notifications en fonction du progestatif considéré est mentionnée sur le tableau ci-dessous.

Progestatif(s) imputé(s)	Nb cas CRPV	Nb cas laboratoire
chlormadinone tous dossiers confondus	76	4
nomegestrol tous dossiers confondus	70	4
chlormadinone + nomegestrol	9 <sup>a</sup>	1
LNG tous dossiers confondus (dont SIUs)	26 (15 <sup>b</sup> )	1 (5 <sup>c</sup> )
AC tous dossiers confondus	18	0
progestérone tous dossiers confondus	13 <sup>d, e</sup>	0
désogestrel tous dossiers confondus	3	0
médrogestone tous dossiers confondus	2	0
drospirénone tous dossiers confondus	1	0

<sup>a</sup>dont 1 cas NMG + ACM + AC <sup>b</sup>dont 15 cas Mirena®, <sup>c</sup>dont 4 cas Mirena® et 1 cas Kyleena®, <sup>d</sup>patiente traitée par progestérone et désogestrel, <sup>e</sup>dont 1 cas NMG + progestérone 1 cas AC + progestérone et 2 cas LNG + progestérone

## 4.2. Cas notifiés sous chlormadinone

### 4.2.1. Caractéristiques des notifications

Tableau 4 : Répartition des cas sous chlormadinone (N = 76)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n
chlormadinone + tous progestatifs confondus	76
chlormadinone seule	56
chlormadinone + nomegestrol	8
chlormadinone + acétate de cyprotérone	8
chlormadinone + nomegestrol + acetate de cyproterone	1 <sup>a</sup>
chlormadinone + levonorgestrel	1 <sup>b</sup>

chlormadinone + levonorgestrel + autre progestatif	1 <sup>c</sup>
chlormadinone + autre progestatif	1 <sup>d</sup>

Détail des cas avec un autre progestatif (a,b,c,d)

a:                      b:                      c:                      (désogestrel) ; d:                      (désogestrel)

#### 4.2.2. Dates de notifications, dates de diagnostic

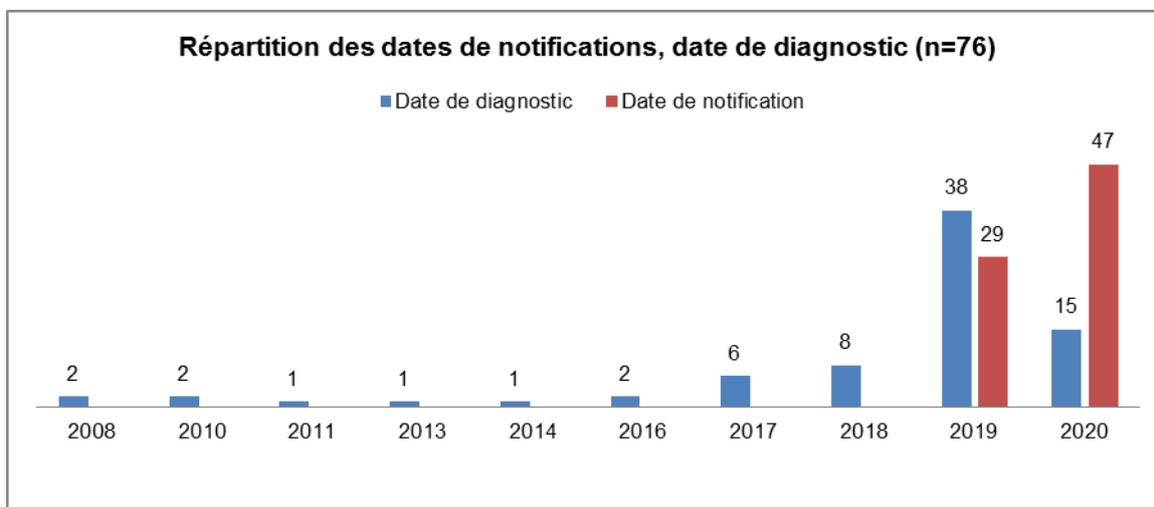


Figure 4 : Répartition des observations selon les années de notification et de diagnostic du méningiome

#### 4.2.3. Type de déclarants.

57,9% (44/76 cas) des notifications proviennent de professionnels de santé et 42,1 % sont des « déclarations patients » dont 23 déclarations sont « confirmées médicalement » et 9 sont « non confirmées médicalement ».

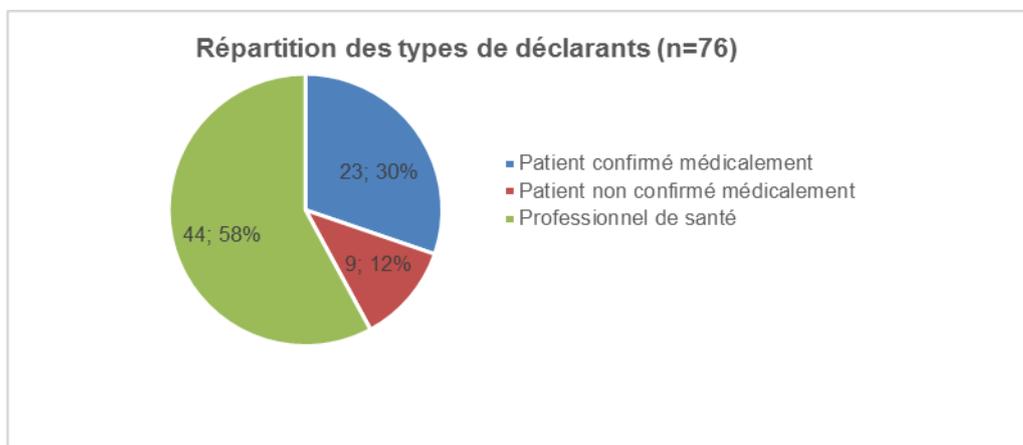


Figure 5 : Répartition des types de déclarants

#### 4.2.4. Données démographiques

Tableau 5 : Données démographiques

Données démographiques (N=76)	
<b>Sexe</b>	N=76
<b>Femmes</b>	76
<b>Age (ans)</b>	N=76
<b>Moyen</b>	48,5 ± 6,2 [37-71]
<b>Médiane</b>	48

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N=42
<b>Moyen</b>	25,2 ± 3,5 [19-34]
<b>Médiane</b>	24,5

**Tableau 6 : Répartition des BMI**

BMI	Nombre de cas (N=42/76)
<18,5	0
[18,5-24,9]	21
[25-29,9]	17
[30-39,9]	4
> 40	0

Nous disposons de la valeur du BMI pour 55,3% des patientes ; 40,5 % (17/42) des patientes présentent un surpoids et 9,5% (4/42) présentent une obésité.

#### 4.2.5. Antécédents

Les antécédents sont mentionnés dans 63/76 (82,9%) notifications en considérant l'ensemble des dossiers mentionnant la prise d'ACM.

Nous notons 13 notifications pour lesquelles aucune mention d'ATCD hormis l'indication de la prise d'ACM.

Concernant les ATCD identifiés comme étant des facteurs de risque de méningiome, on retrouve :  
2 cas de méningiome familiaux : un cas dans la fratrie, un cas de méningiome maternel

Nous ne relevons aucun cas de radiothérapie cérébrale antérieure chez les patientes exposées.

Les ATCD obstétricaux ne sont souvent pas déclarés dans les notifications de pharmacovigilance; nous avons pu noter la mention de grossesse(s) parmi les ATCD chez 8/76 patientes (dont 6 cas chez des patientes traitées par ACM seul).

Parmi les antécédents mentionnés, nous relevons surtout :

1 cas de cancer du sein ayant motivé l'arrêt de l'ACM

1 cas de cancer du poumon sans autre information

9 cas d'HTA

5 cas de dépression (dont 2 syndromes anxio-dépressifs)

1 cas de SEP diagnostiqué à la même date que le méningiome

1 cas de lupus érythémateux disséminé

2 cas d'asthme

1 cas de névrite optique rétrobulbaire

1 cas de neurofibromatose de type 1 (maladie de Von Recklinghausen)

2 cas de portage de VHC

1 cas de syndrome de Turner

1 cas de spondylarthrite ankylosante

1 cas de troubles hypophysaires SAI

2 cas de lésions du col de l'utérus ayant nécessité un traitement par laser (HPV positive)

1 cas d'accident vasculaire ischémique transitoire

1 cas de thrombose veineuse profonde

1 cas de troubles hypophysaires SAI

1 cas de troubles parkinsoniens

1 cas de SAOS

6 cas d'atteintes thyroïdiennes :

Hypothyroïdie : 1 cas

Thyroïdectomie : 2 cas

Nodule thyroïdien : 2 cas  
Ablation d'un adénome thyroïdien : 1 cas

#### 4.2.6. Indications

Les indications thérapeutiques étaient différentes selon les spécialités jusqu'en 2010 (cf. annexe 6).  
LUTERAN 10 mg :

- « - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...)
- Cycle artificiel en association avec un œstrogène.
- Dysménorrhée. »

Les indications concernant « hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes » ainsi que « endométriose » ont été rajoutées à partir de 2011.

LUTERAN 5 mg et LUTERAN 2 mg :

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

**Tableau 7 : Indications**

	ACM tous cas confondus (N=76) <sup>a, b, c, d, e, f, g, h</sup>	ACM seul (N=56)	ACM +AC (N=9) <sup>e</sup>
<b>AMM (ACM)</b>	<b>N=22/76<sup>a, b, c</sup></b>	<b>N=14/56</b>	<b>N=3/9<sup>e</sup></b>
Troubles liés à une insuffisance en progestérone	1	1	/
Fibrome utérin	3 <sup>a</sup>	1	1
Polype Utérin	2	2	/
Endométriose	13 <sup>b, c</sup>	7	2 <sup>c</sup>
Dysménorrhée	3	3	/
<b>Hors AMM (ACM)</b>	<b>N=37/76<sup>g, h</sup></b>	<b>N=31/56</b>	<b>N=3/9</b>
Contraception	16	16	/
Kyste ovarien	2	2	/
Syndrome des ovaires polykystiques	2	1	1
Ménopause (progestatif non associé à un œstrogène)	4	4	
Ménorragie / Métorragie	7 <sup>g, h</sup>	4	
Autres*	6	4	2
Inconnue	17 <sup>d, e, f</sup>	11	3

ACM : Chlormadinone ; NMG : Nomégestrol, AC : Acétate de cyprotérone; LNG : Lévonorgestrel

<sup>a</sup>dont 1 cas où ACM associé à NMG

<sup>b</sup>dont 4 cas où ACM associé à NMG

<sup>c</sup>dont 1 cas où ACM associé à AC+NMG

<sup>d</sup>dont 1 cas où ACM associé à NMG

<sup>e</sup>dont 1 cas où ACM associé à LNG

<sup>f</sup>dont 1 cas où ACM associé à désogestrel

<sup>g</sup>dont 2 cas où ACM associé à NMG

<sup>h</sup>dont 1 cas où ACM associé à LNG+désogestrel

**\*Autres :**

- hyperandrogénisme : ACM+AC ;
- mastodynie/acné : ACM+AC ;
- mastopathie : ACM ;
- Mastose sclérokystique : ACM ;
- Syndrome de Turner : ACM ;
- Troubles hypophysaires : ACM

On note une prescription dans le cadre de l'AMM pour 28,9 % des notifications si on considère l'ensemble des notifications sous ACM tous dossiers confondus ou pour 25% des notifications sous ACM seul.

On note une prescription hors AMM pour 48,7 % des notifications si on considère l'ensemble des notifications sous ACM tous dossiers confondus ou pour 55,35% des notifications sous ACM seul.

On note une prépondérance de prescription de l'ACM comme contraceptif. Cette utilisation hors AMM peut s'expliquer du fait qu'un autre macro-progestatif tel que le lynestrérol (Orgamétil®) avait une AMM en tant que contraceptif en 2<sup>ème</sup> intention chez les femmes présentant une contre-indication à la contraception estro-progestative. Concernant la contraception macro-progestative, il n'existe pas de données validées dans le cadre de l'AMM bien qu'elle soit utilisée en France. L'efficacité de la contraception macro-progestative est extrapolée par des études ayant montré son activité anti-gonadotrope. Il ne s'agit en général pas d'une prescription en première intention mais nous ne disposons que rarement de cette information.

A titre de comparaison avec les avis de la HAS du 3 Février 2016, la prescription de l'ACM dans le cadre de l'AMM est plus fréquente (28,9%) dans notre rapport versus 13% pour examen gynécologique de routine et 13% pour menstruations trop abondantes et trop fréquente dans le rapport de la HAS. Concernant la prescription hors AMM, nous retrouvons une prescription hors AMM concernant la contraception (28,6 %) versus 27% des cas dans l'avis de la HAS.

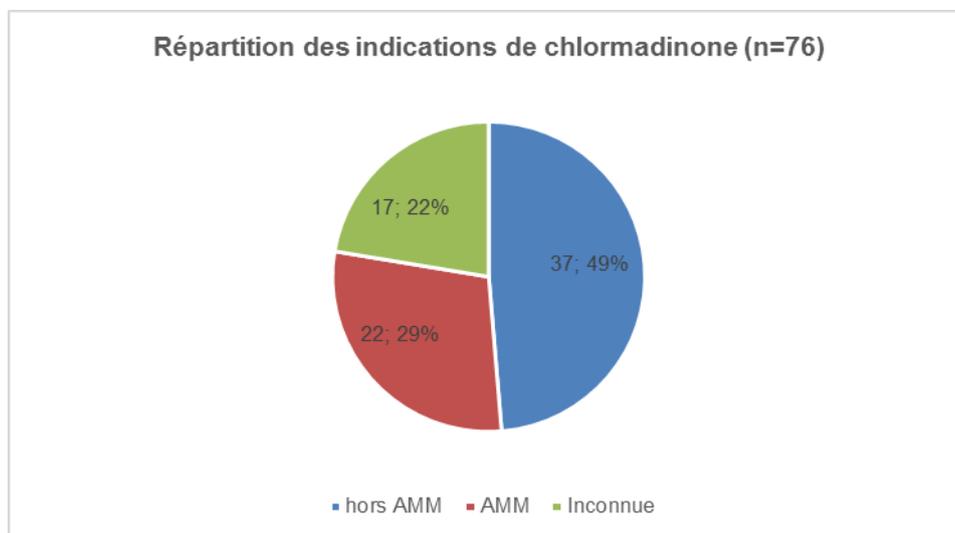


Figure 6 : Répartition des indications de l'ACM

#### 4.2.7. Caractéristiques des méningiomes

Les méningiomes, du fait de leur localisation et de leur possible évolutivité, sont des pathologies potentiellement graves, raison pour laquelle tous les dossiers ont été considérés comme graves.

En considérant l'ensemble des 76 cas avec une exposition à l'ACM, on relève (cf 5.2.10.2) :

- 46 cas où il n'y pas eu de chirurgie
- 2 cas pour lesquels nous ne disposons pas de l'information.
- 24 patientes ont bénéficié d'une chirurgie
- 3 patientes pour lesquelles une chirurgie est prévue
- 1 patiente en attente d'un avis neurochirurgical

Ces 24 notifications ont permis de récupérer les informations suivantes sur le grade, le sous-type histologique ainsi que certaines données immuno-histochimiques.

Parmi les 24 cas :

- 17 cas concernent l'ACM seul
- 7 cas concernent l'exposition successive à un autre progestatif soit le NMG, soit l'AC, soit le LNG ou le désogestrel (les cas avec exposition à l'ACM et au NMG sont détaillés dans le paragraphe « 5.4. Cas notifiés sous nomégestrol et chlormadinone », les cas avec exposition aux autres progestatifs sont détaillés dans le paragraphe 5.5)

#### 4.2.7.1. Grade OMS

Nous disposons des données concernant le grade dans 20/24 cas soit 83,3 % ayant bénéficié soit d'une exérèse chirurgicale complète ou partielle; le sous-type histologique est disponible pour 19/24 cas (79,2%).

Une radiothérapie a eu lieu dans 2 cas de méningiome opéré et dans 2 cas où une intervention chirurgicale n'a pas eu lieu

**Tableau 8 : Répartition selon le grade du méningiome**

<b>Grade</b>	<b>Tous cas avec exposition à ACM N = 24</b>	<b>Cas ACM seul n N= 17</b>	<b>Cas ACM et AC N = 2 cas</b>
<b>Grade 1</b>	19	14	1
<b>Grade 2</b>	1	-	1
<b>Non précisé</b>	4	3	-

Aucun cas ne concerne de patiente ayant des tumeurs de grades différents.

#### 4.2.7.2. Sous-type histologique

Tableau 9 : Caractéristiques histologiques des méningiomes

Sous type histologiques	Tous cas avec exposition à ACM N= 24	Cas ACM seul N= 17	Cas ACM et AC N = 2
Méningothélial	12	9	-
Transitionnel	3	3	-
Psammomateux	1	1	-
Mixte	2	1	1
Atypique	1	-	1
Non précisé	5	3	-
Composante osseuse	6	4	-
Infiltrant parenchyme	2	2	-
Zones nécrotiques	1	1	-

Le cas rapporte 2 méningiomes de sous-types histologiques différents : 1 transitionnel et 1 méningothélial ici il n'est compté que dans transitionnel

La majorité des sous-types histologiques sont des méningiomes méningothéliaux.

Dans 6/24 cas (25%), il est fait mention d'une composante osseuse qui traduit une certaine évolutivité. Il est parfois difficile, à la lecture des comptes rendus anatomo-pathologiques, de distinguer des hyperostoses réactionnelles au niveau de l'os crânien au contact du méningiome de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

Par ailleurs, l'IRM mentionne une composante osseuse chez 10 patientes n'ayant pas eu d'intervention chirurgicale. Dans ces situations a fortiori, il n'est pas possible de distinguer des hyperostoses réactionnelles de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

Les caractères de gravité que sont l'infiltration du parenchyme et la présence de zones nécrotiques sont mentionnés dans 3 cas au total.

Pour les cas sous ACM seul, l'évolution du méningiome dans les cas où le sous-type a été identifié (14/17 cas) est :

Inconnue : 1 (pas d'information sur le suivi)

Augmentation de volume : 1 Exérèse à 2 ans d'intervalle de 2/3 des méningiomes  
Augmentation à 2 ans de suivi d'1/3 méningiomes avec stabilité après radiothérapie.

Absence de récurrence : 3 cas avec un délai de suivi très court. Dans ces 3 cas le traitement avait été arrêté et une chirurgie a eu lieu Dans le dernier cas, la prise d'ACM a eu lieu 19 ans avant le diagnostic.

Stabilité : 2 cas (il s'agit de cas pour lesquels une chirurgie a été effectuée avec arrêt de l'ACM)

Suivi en cours : 7

#### 4.2.7.3. Récepteurs

La recherche de récepteurs à la progestérone (RP) et aux estrogènes (RE) est précisée dans 4/24 cas pour l'ensemble des cas sous ACM tous dossiers confondus ayant bénéficié d'une chirurgie.

Les RP sont positifs dans 4 cas

Les RE sont négatifs dans 2 cas.

Dans 4 observations, soit des marqueurs spécifiques des méningiomes identifiables en immunohistochimie ont été recherchés (Ac anti-EMA, vimentine, etc), soit des marqueurs spécifiques d'autres tumeurs ont été recherchés dans le cadre d'un diagnostic différentiel : STAT 6 permettant d'exclure une tumeur fibreuse solitaire, GFAP présente en cas de tumeur infiltrante et en cas d'astrocytome.

#### 4.2.7.4. Index de prolifération cellulaire

Tableau 10 : Index de prolifération cellulaire Ki67

Ki67	Tous cas avec exposition à ACM N = 11	Cas N = 9	ACM seul	Cas ACM et AC N = 0
<5%	7	7	-	-
5 à 10 %	2	-	-	-
Jusqu'à 15 %	1	1	-	-
Elevé	1	1	-	-

#### 4.2.7.5. Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)

Tableau 11 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)

Chlormadinone tous dossiers confondus (N=76)		
	Tumeurs multiples (N total = 23)	Tumeur unique (N total =53)
<b>Age (ans)</b>		
<b>Moyen</b>	49,8± 6,6[42-68]	48,0±6,0 [37-71]
<b>Médian</b>	48	48
<b>Inconnu</b>	0	1
<b>Dose cumulée moyenne (mg)</b>	34 224,4 ± 16 782,6 [7607,1-64874,3] (n=14)	34 924,8± 24 314,2 [615-83570] (n=32)
<b>Dose cumulée médiane (mg)</b>	35 875,0	30 559,3
<b>Inconnue</b>	9	21
<b>Nombre d'années de prise (ans)</b>	11,7± 6,1 [1,3-23,3]	10,1±7,1[0,2-25,1]
<b>Médiane</b>	12,3	8,8
<b>Inconnu</b>	4	4
<b>Chirurgie</b>	Oui : 5 Non : 17 En attente avis neurochirurgien : 0 Prévue : 1 Non précisé : 0	Oui : 19 Non : 29 En attente avis neurochirurgien : 1 Prévue : 2 Non précisé : 2
<b>Radiothérapie</b>	Oui : 1 Non : 20 Non précisée : 2	Oui : 3 Non : 44 Non précisée : 6
<b>Grades OMS</b>	Grade 1 : 4 Grade 2 : 1 Non précisé : 0	Grade 1 : 15 Grade 2 : 0 Non précisé : 4
Chlormadinone seule (N=56)		
	Tumeurs multiples (N total =19)	Tumeurs unique (N total =37)
<b>Age (ans)</b>		
<b>Moyenne</b>	49,6±6,7 [42-68]	48,2±6,4 [37-71]
<b>Médiane</b>	48	48
<b>Inconnu</b>	0	1
<b>Dose cumulée moyenne (mg)</b>	33 225,5 ± 17029,2 [7607,1-64874,3] (n=13)	42 216,2± 22 406,4 [5470-83570] (n=21)
<b>Dose cumulée médiane (mg)</b>	35 440	42 120
<b>Inconnue</b>	6	16
<b>Nombre d'années de prise (ans)</b>	12,6±5,8 [4,6-23,3]	12,0±6,5 [2-25,1]
<b>Médiane</b>	12,6	12
<b>Inconnue</b>	3	4
<b>Chirurgie</b>	Oui : 3 Non : 15 En attente avis neurochirurgien : 0 Prévue : 1 Non précisé : 0	Oui : 14 Non : 18 En attente avis neurochirurgien : 1 Prévue : 2 Non précisé : 2
<b>Radiothérapie</b>	Oui : 1 Non : 16 Non précisée : 2	Oui : 2 Non : 31 Non précisée : 4
<b>Grades OMS</b>	Grade 1 : 3 Grade 2 : 0 Non précisé : 0	Grade 1 : 11 Grade 2 : 0 Non précisé : 3

Ces localisations sont celles mentionnées lors du diagnostic, on note :

- une nette prépondérance de tumeur unique qu'il s'agisse de situations où l'ACM est associé à un autre progestatif ou de situations où l'ACM est prise seul.
- une dose cumulée moyenne similaire pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques dans les cas d'ACM tous dossiers confondus. Cette dose cumulée moyenne est plus importante sous ACM seul pour les cas de tumeur unique par rapport aux cas de tumeurs multiples.
- la durée de traitement est plus longue dans les cas rapportant des tumeurs multiples ce qui est évidemment corrélée à la dose cumulée moyenne aussi bien dans les cas d'ACM tous dossiers confondus que sous ACM seul.
- pour les tumeurs multiples, on note une dose cumulée moyenne similaire sous ACM seul et ACM tous dossiers confondus. Pour les cas de tumeur unique, la dose cumulée moyenne sous ACM seul est plus élevée que celle notée pour les cas d'ACM tous dossiers confondus.

Répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades

La répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades OMS est connue pour 75 patientes sous ACM tous dossiers confondus. Nous ne disposons pas de toutes les localisations, ni du nombre exact de tumeurs, ni du détail du siège pour 1 observation mentionnant des tumeurs multiples

**Tableau 12 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 75 cas avec 122 tumeurs)**

Siège	Chirurgie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade			Non	Non précisée	prévue	
	1	2	Non précisé				
Basal	11	0	3 <sup>d</sup>	26		4	44
Convexité	10	1	0	49	2 <sup>a</sup>	0	62
Médian	0	0	0	3	1	1	5
Postérieur	0	0	0	6	0	0	6
médullaire	1	0	0	0	0	0	1
Non précisé <sup>b, c</sup>	2 <sup>b</sup>	0	1	1 <sup>c</sup>	0	0	4
Nombre de tumeurs total (n)	24	1	4	85	3	5	122

<sup>a</sup>dont 1 cas en attente d'avis du neurochirurgien

<sup>b</sup>tumeurs multiples (n=4) : localisation non précisée (n=2) et en basal (n=2)

<sup>c</sup>tumeurs multiples (n=2) : localisation non précisée (n=1) et en basal

<sup>d</sup> : localisation en basal mais opérée à 2 reprises (comptabilisée en 1 chirurgie)

: tumeurs multiples qui ne figurent pas dans le tableau

: médullaire D3-D4

Dans 3 cas, l'exérèse a concerné une ou 2 localisations sur l'ensemble des tumeurs. Dans le tableau, les tumeurs qui ont été opérées sont notées en chirurgie « oui » et les tumeurs non opérées sont notées en chirurgie « non » :

- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en basal (grade 1) et pas de chirurgie pour 1 tumeur localisée en convexité
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en convexité (grade 2) et pas de chirurgie pour 2 tumeurs localisées en basal, 1 en convexité et 1 en médian
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en basal et pour 1 tumeur localisée en convexité (grade 1) et pas de chirurgie pour la tumeur localisée en médian.

**Tableau 13 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à l'ACM seul**  
Sous ACM seul (N = 55 cas avec 92 tumeurs)

Siège	Chirurgie/Biopsie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade			Non	Non précisée	prévues	
1	2	Non précisé					
Basal	6	0	2 <sup>d</sup>	18	0	4	30
Convexité	9	0	0	42	2 <sup>a</sup>	0	53
Médian	0	0	0	1	1	1	3
Postérieur	0	0	0	3	0	0	3
médullaire	1	0	0	0	0	0	1
Non précisé <sup>b</sup>	0	0	1	1 <sup>b</sup>	0	0	2
Nombre de tumeurs total (n)	16	0	3	65	3	5	92

<sup>a</sup>dont 1 cas en attente d'avis du neurochirurgien

<sup>c</sup>tumeurs multiples (n=2) : localisation non précisée (n=1) et en basal

<sup>d</sup> : localisation en basal mais opérée à 2 reprises (comptabilisée en 1 chirurgie)

: tumeurs multiples qui ne figurent pas dans le tableau

: médullaire D3-D4

Dans 2 cas, l'exérèse a concerné une ou plusieurs localisations sur l'ensemble des tumeurs :

- La tumeur localisée en basal a été opérée mais pas celle localisée en convexité
- Les tumeurs localisées en basal et en convexité ont été opérées mais pas celle localisée en médian

On note une prépondérance des localisations basales et convexes aussi bien pour les notifications sous ACM tous dossiers confondus que sous ACM seul.

#### 4.2.7.6. Signes cliniques

La topographie du méningiome conditionne la sémiologie neurologique et explique que le diagnostic est d'autant plus précoce que le méningiome (surtout pour les méningiomes de petite taille) se situe près d'une structure neurologique à expression clinique riche.

Dans certains cas, un symptôme a justifié la réalisation d'une IRM et il est parfois difficile de relier le méningiome diagnostiqué à la sémiologie initiale qui a fait poser l'indication de l'imagerie.

Enfin certaines imageries ont été réalisées suite aux informations transmises par l'ANSM mais nous ne disposons que rarement de cette information. Nous avons pu retrouver 6 notifications mentionnant que les investigations avaient été menées suite aux courriers de l'ANSM

Parmi les 76 cas, 51 (67,1%) patientes ont présenté une symptomatologie clinique dont la sémiologie est éminemment variable et est fonction de la localisation du ou des méningiomes ainsi que de leur taille. Les symptômes les plus souvent rapportés sont les céphalées (n=24/51), les migraines (n=1/51), les troubles visuels (n=11/51), essentiellement des troubles visuels sans autre information mais également des altérations du champ visuel ou de l'acuité visuelle, une exophtalmie (n=3/51 cas), les vertiges (n=7/51). Cinq cas font état d'une crise comitiale. Deux patientes présentent un retentissement hypophysaire avec une hyperprolactinémie associée à des troubles endocriniens centraux.

19 patientes (25%) étaient asymptomatiques. Dans un certain nombre de cas, l'IRM a été réalisée pour dépistage systématique en raison de l'exposition suite à la médiatisation concernant l'AC ou l'information concernant l'ACM et le NMG. Nous avons pu retrouver 2 cas mentionnant que les investigations radiologiques avaient été menées suite aux courriers de l'ANSM

Nous ne disposons pas d'information pour 6 patientes (7,9%).

## 4.2.8. Exposition médicamenteuse

### 4.2.8.1. Chlormadinone tous dossiers confondus (n=76)

Tableau 14 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue

Cas ACM tous dossiers confondus (N=76)	Dose cumulée (mg)	Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années)		Durée d'exposition	
		N=68	N=46*	N=69	N=46*	N=69	N=46*
	N=46			(par rapport à l'ACM)			
<b>Moyenne</b>	34711,7	10,5	11,7	12,0	12,1	10,3	11,3
<b>Ecart-type</b>	22107,2	6,8	6,9	7,0	6,5	6,7	6,8
<b>Médiane</b>	33 390,0	9,8	11,4	11,4	11,7	9,7	10,9
<b>Min</b>	615,0	0,2	0,3	0,5	0,5	0,2	0,3
<b>Max</b>	83 570,0	25,1	25,1	31,8	25,1	25,1	25,1

\* cas où la dose cumulée est connue.

On note une durée moyenne de traitement quasi similaire (10,5 ans pour n=68 ou 11,7 ans pour n=46) à la durée moyenne d'exposition (10,3 ans pour n=69 ou 11,3 ans pour n=46) que la dose soit connue ou non connue.

La différence de durée moyenne de traitement (10,5 ans pour n=68) et de délai de survenue (12,0 ans pour n=69) s'explique par le fait que le diagnostic ait été posé après l'arrêt du progestatif dans certains cas ; pour ces cas, le délai de survenue calculé à partir de la date de début de traitement est parfois long.

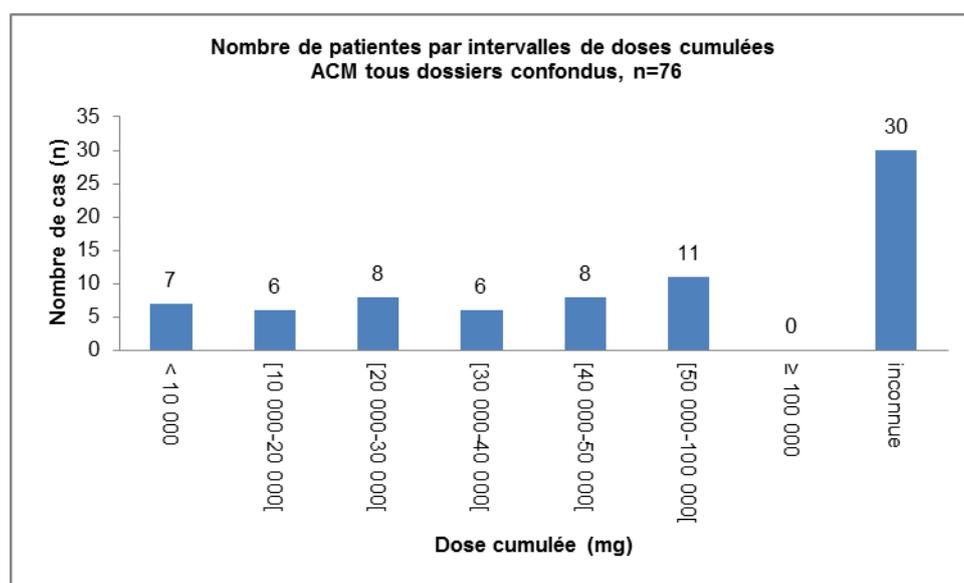


Figure 7 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées ACM tous dossiers confondus, n=76

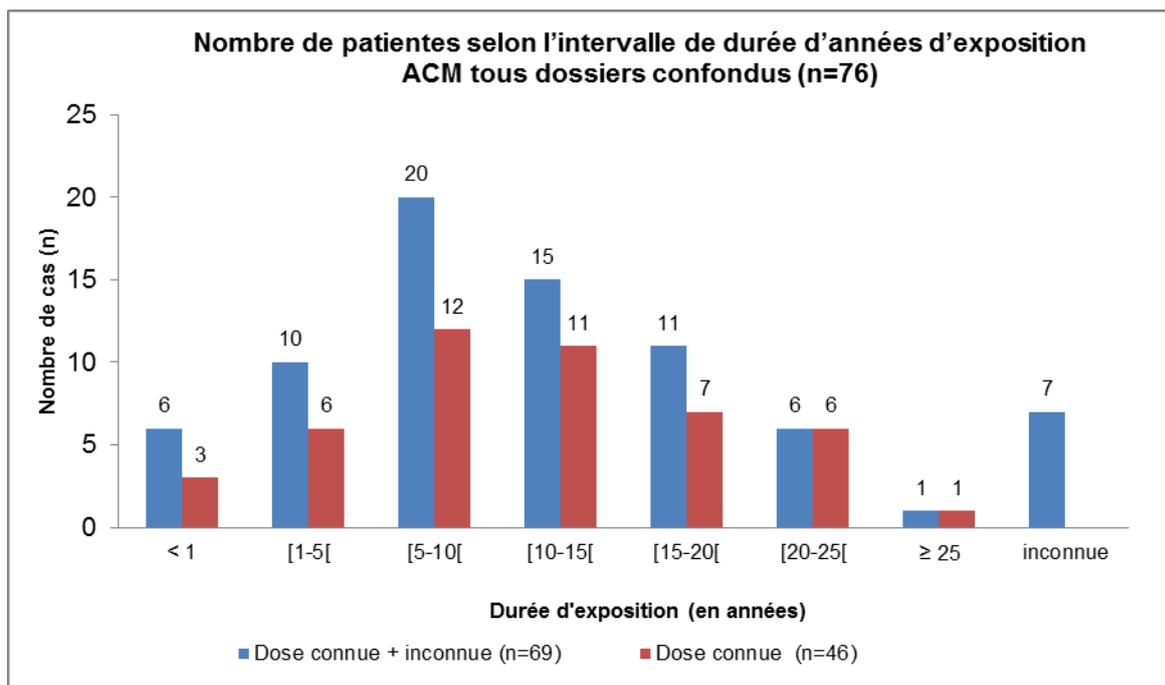


Figure 8 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition ACM tous dossiers confondus (n=76)

On note une prépondérance des notifications rapportant des durées d'exposition entre 5 et 15 ans. On note néanmoins 18 notifications avec des durées d'exposition supérieures à 15 ans.

#### 4.2.8.2. Chlormadinone seule

Tableau 15 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue

Cas ACM seul (N=56)	Dose cumulée (mg)		Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années)		Durée d'exposition	
	N=34	N=49	N=34*	N=50	N=34*	N=50	N=34*	
<b>Moyenne</b>	38 778,6	12,2	13,5	13,0	13,6	12,0	13,0	
<b>Ecart-type</b>	20 721,8	6,2	6,2	6,5	6,0	6,1	6,2	
<b>Médiane</b>	37 781,3	12,3	12,3	12,9	12,9	11,7	12,0	
<b>Min</b>	5 470	2,0	2,0	1,5	1,5	1,5	1,5	
<b>Max</b>	83 570,0	25,1	25,1	31,8	25,1	25,1	25,1	

\*patientes pour lesquelles la dose est connue

Nous avons présenté la moyenne des durées de traitement pour tous les cas (n=49 ; durée moyenne : 12,2 ans) y compris ceux pour lesquels nous ne disposons pas de la posologie, ainsi que la moyenne des durées de traitement pour lesquels la posologie était disponible (n=34 ; durée moyenne : 13,5 ans). On note une durée moyenne de traitement quasi similaire (12,2 ans pour n=49 ou 13,5 ans pour n=34) à la durée moyenne d'exposition (12,0 ans pour n=50 ou 13,0 ans pour n=34) que la dose soit connue ou non connue.

Nous avons mis en parallèle les délais de survenue pour ces 2 groupes respectivement qui sont 13,0 ans et 13,6 ans. La différence entre le délai moyen de survenue (13 ans pour n=50) et la durée moyenne de traitement (12,2 pour n=49) s'explique par le fait que certains diagnostics ont été posés quelques années après l'arrêt de l'ACM dans certains cas.

Chez les patientes exposées à l'ACM seul, on note des durées de traitement supérieures par rapport aux patientes exposées à l'ACM et autres progestatifs. On note une dose cumulée moyenne de 39 162,3 mg dans ce groupe de patientes qui est supérieure à la dose cumulée moyenne de 34 995,3 mg du groupe de patientes exposées à l'ACM et autres progestatifs.

Ceci s'explique par le fait que pour les patientes du groupe ACM tous dossiers confondus sont également exposés en sus à d'autres progestatifs notamment le NMG et l'AC. Pour ce groupe de patientes, il faut prendre en compte les doses cumulées de tous les progestatifs et les durées de traitements cumulées.

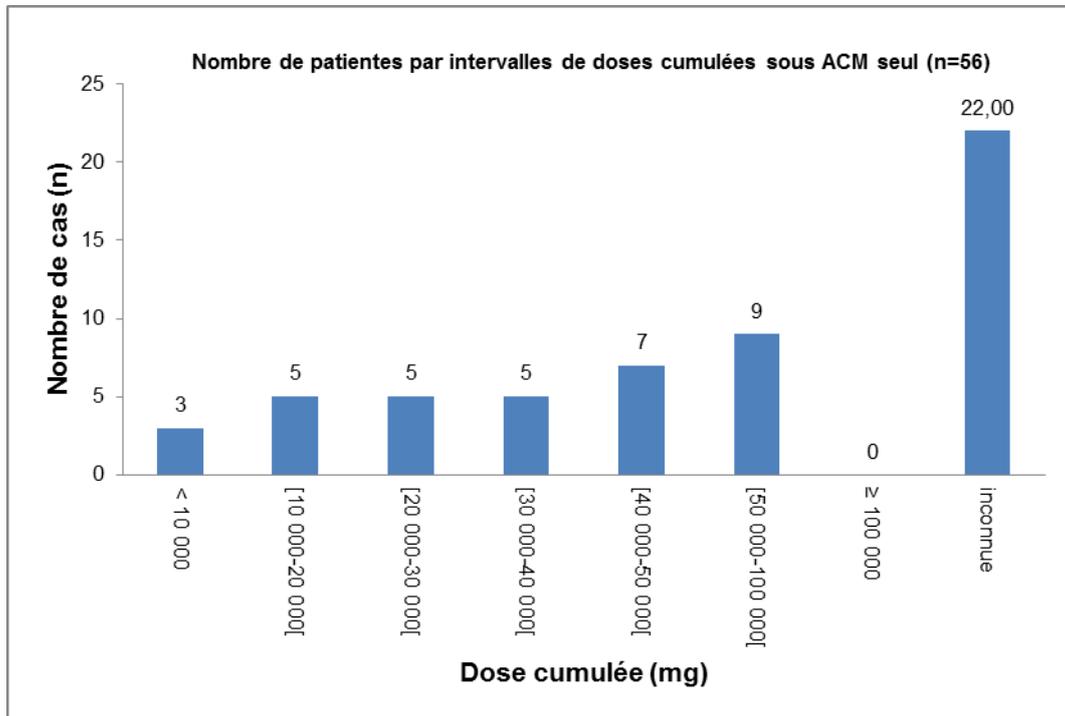


Figure 9 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous ACM seul (n=56)

La présentation par intervalles de doses cumulées compte tenu du faible nombre de cas ne permet pas de retenir un intervalle en particulier.

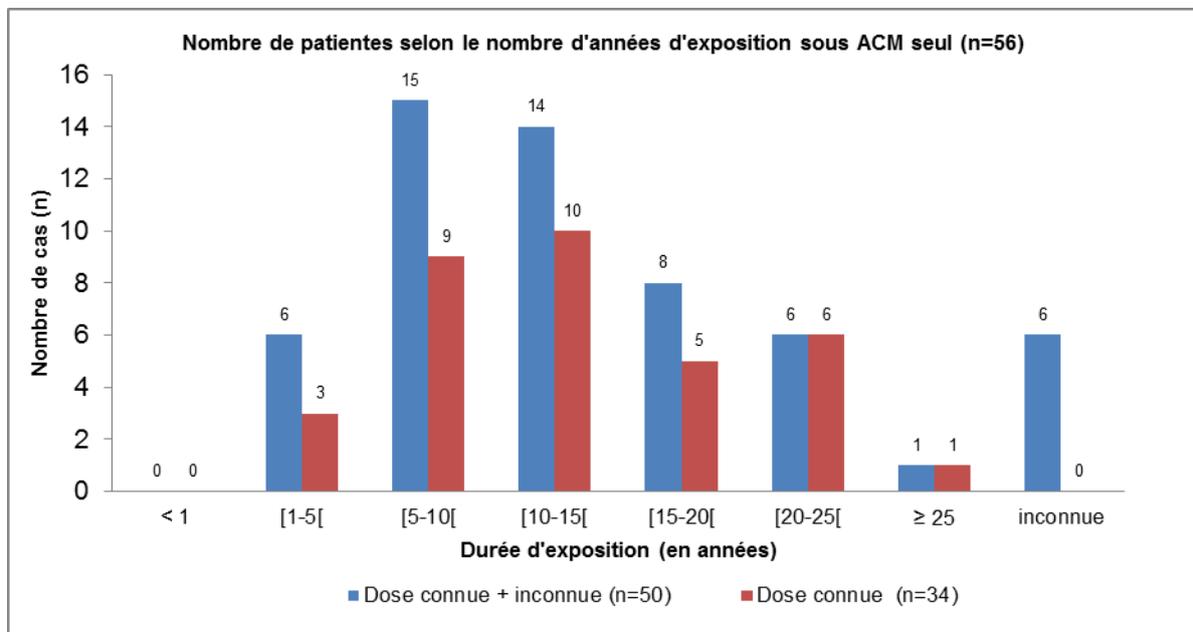


Figure 10 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition ACM seul (n=56)

On note une prépondérance de notifications pour des durées d'exposition entre 5 et 15 ans ; il n'est néanmoins pas possible d'extrapoler une période de risque particulière. On note néanmoins 15 notifications avec des durées d'exposition supérieures à 15 ans.

#### 4.2.9. Autres traitements

##### Estrogènes.

On note un traitement par estrogène dans 7 cas.

Dans 2 cas, il s'agit de prise de Diane 35® à une période différente de la prise de l'ACM.

Dans 1 cas, il s'agit de prise de Provames® associé à de l'ACM SAI dans le cadre de la prise en charge d'un syndrome de Turner

Dans 2 cas, on note la prise d'EE dans le cadre d'une COC à une période différente de la prise d'ACM.

Dans 2 observations, on note la prise d'estrogènes à des périodes différentes dans un cas associé à de l'AC et dans le second cas en association avec l'ACM durant une période de 3 ans

##### Autres progestatifs.

Certains dossiers mentionnent la prise de progestatifs avant ou après la prise d'ACM.

Pour ces cas, il faut tenir compte des durées de traitement cumulées et des posologies cumulées.

Les cas sous ACM et NMG sont exposés dans le paragraphe « 5.4. Cas notifiés sous noméggestrol et chlormadinone »

##### **3 cas associent de l'ACM et un autre progestatif (LNG, désogestrel)**

: exposition au Mirena® (LNG) durant 2 ans et prise de désogestrel et d'Adépal® sur une période de quelques mois. Prise d'ACM durant 4 ans

: prise successive de Mirena® durant 10 ans et d'ACM durant 4 mois

: prise de Cerazette® (désogestrel) durant 2 ans antérieurement à la prise d'ACM qui a duré 7 ans.

**L'analyse des cas où il y a eu prise successive d'ACM et d'AC** concerne 9 notifications. Ces 9 dossiers concernent l'exposition à de l'Androcur®. Dans 2 cas il y a également eu prise de Diane® avec des périodes d'exposition de 19 ans et de 2 ans. Dans un cas, il existe également une exposition au NMG

Les caractéristiques de ces cas imputant également l'ACM concernant les grades, sous type histologique, caractère unique et multiples ont été présentés dans les tableaux précédents.

Les durées d'exposition à l'AC vont de 1 an à 24 ans pour 7 dossiers concernant l'Androcur® (non connu pour 2 dossiers); les doses totales de traitement par AC ont pu être calculées pour 7/9 dossiers

On dénombre 4 dossiers pour lesquels nous disposons des doses totales d'ACM qui vont de 6008 mg à 47210 mg ainsi que des doses totales d'AC allant de 63175 mg à 337016 mg.

En considérant les durées de traitement respectives par ACM et AC dans ces dossiers :

2 dossiers concernent l'administration successive d'ACM et de Diane 35® :

- l'ACM étant pris durant une période non connue et Diane 35® durant 19 ans prise par ailleurs d'Androcur® durant 24 ans) ;
- dans le l'ACM est pris durant 2,2 ans, Diane 35® durant 2 ans et l'Androcur® durant 17,9 ans.

Parmi ces dossiers concernant l'administration successive d'ACM et d'Androcur®, nous ne pouvons pas comparer les durées de traitement dans 2 dossiers

Pour le dossier la durée de traitement de 5 ans par ACM est supérieure à celle par AC (1 an) ; cette patiente ayant par ailleurs également été traitée par NMG durant 7 ans.

Pour le dossier les durées de traitement identiques et les 2 molécules ont été administrées en même temps durant 12,9 ans.

Pour 5 dossiers, les durées de traitement par Androcur® sont très supérieures à celles par ACM

#### 4.2.10. Prise en charge thérapeutique

##### *4.2.10.1. Arrêt / poursuite / diminution du traitement*

L'ACM a été arrêté chez 75/76 patientes (ACM tous confondus) et chez 55/56 patientes (ACM seul) et poursuivi chez 1 patiente.

## Statut du traitement lors du diagnostic

Tableau 16 : Statut du traitement lors du diagnostic

Statut du traitement	Chlormadinone tous confondus n (%)	Chlormadinone seule n (%)	
<b>Arrêt</b>	avant diagnostic	21 (27,6)	13 (23,2)
	au moment du diagnostic	30 (39,5)	25 (44,6)
	après diagnostic	23 (30,3)	17 (30,4)
	à une date non précisée	1 (1,3)	0
<b>Poursuivi</b>	1 (1,3)	1 (1,8)	
<b>Inconnu</b>	0	0	
<b>Total</b>	<b>76 (100,0)</b>	<b>56 (100,0)</b>	

**NB :** Modalité "au moment du diagnostic" considérée si arrêt du traitement dans un délai de +/- 1 mois par rapport au diagnostic

## Traitement arrêté avant le diagnostic

Pour les 21 patientes (dont 13 patientes sous ACM seul), le traitement avait déjà été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic a été posé après l'arrêt du traitement). Cette période d'arrêt est de moins d'un an pour 4 patientes et est supérieure à 10 ans dans 5 cas. Ceci pose la question de la datation exacte d'apparition du méningiome.

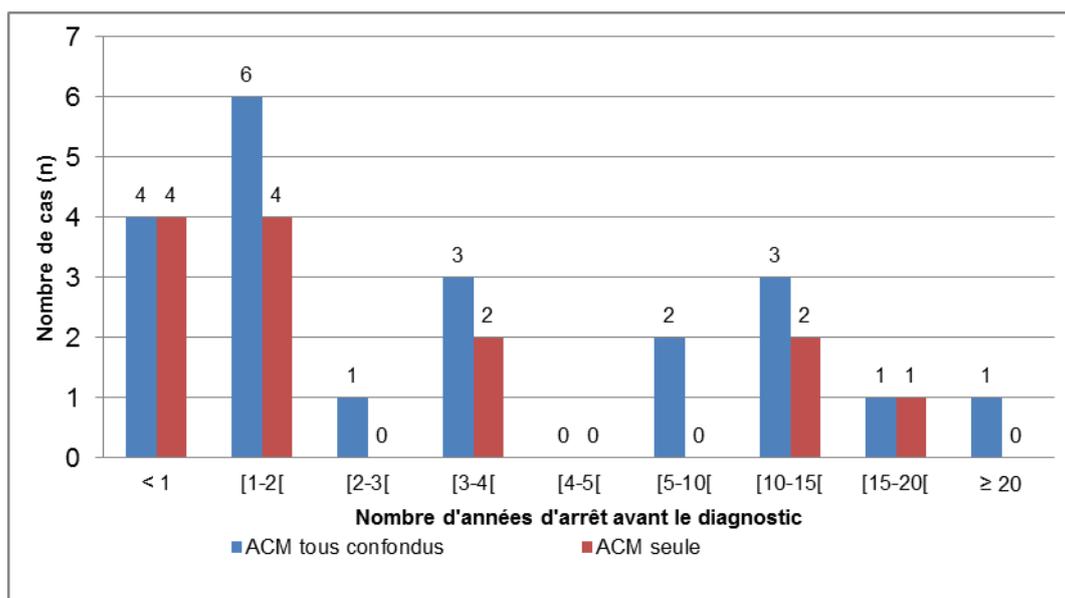


Figure 11 : Nombre d'années d'arrêt de l'ACM avant le diagnostic de méningiome (n=21)

Dans 8 dossiers, l'ACM ainsi que les autres progestatifs associés ont été arrêtés avant que le diagnostic ne soit posé

Compte tenu du faible nombre de cas par tranche d'années et de l'existence de cas pour toutes les périodes de temps, il n'est pas possible d'établir de période de risque après l'arrêt de l'ACM.

## Traitement arrêté après le diagnostic

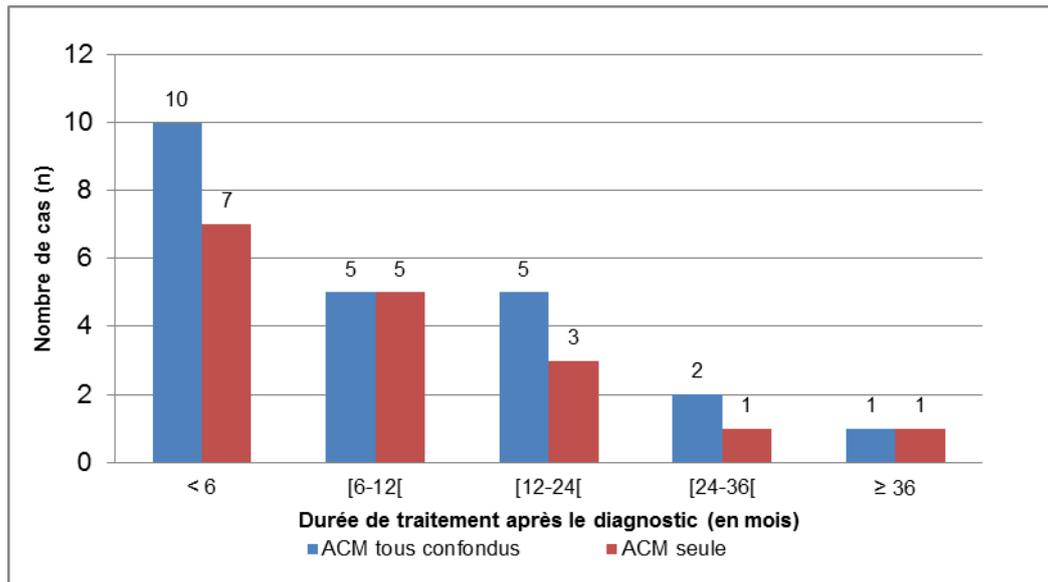


Figure 12 : Durée de traitement après le diagnostic (n=23)

Dans 5 cas l'ACM a été arrêté après le diagnostic mais le progestatif associé a été arrêté avant le diagnostic :

- : arrêt ACM 17 mois après le diagnostic et arrêt NMG 16 ans avant le diagnostic
- : arrêt ACM 5 mois après le diagnostic et arrêt NMG 6 ans avant le diagnostic
- : arrêt ACM 5 mois après le diagnostic et arrêt AC 6 ans avant le diagnostic
- : arrêt ACM 15 mois après le diagnostic et arrêt AC 6 mois avant le diagnostic
- : arrêt ACM 3 mois après le diagnostic et arrêt NMG 9 ans avant le diagnostic

Parmi les patientes ayant poursuivi leur traitement au-delà de la date de diagnostic de méningiome : 23 patientes ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic de méningiome. La poursuite du traitement est en moyenne 12 mois (médiane : 6, minimum : 1,5, maximum : 56,2 mois, SD : 13) 17 patientes sous ACM seul ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic de méningiome. La poursuite du traitement est en moyenne de 11,5 mois (médiane : 6, minimum : 1,5, maximum : 56,2, SD : 13,6)

Dans 1 cas l'ACM a été arrêté 35 mois après que le diagnostic ne soit posé mais le NMG a été poursuivi (il s'agissait d'un switch ACM vers NMG pour lequel on ne dispose pas de la date d'arrêt)

On note une proportion importante (n=10/23) d'arrêt de traitement dans les 6 mois suivant le diagnostic qui peut correspondre à la période entre la date de l'imagerie et la date de consultation chez le médecin. La poursuite du traitement au-delà de cette fenêtre de 6 mois peut traduire une méconnaissance de l'imputabilité du progestatif.

Le diagnostic de méningiome a été posé en 2020 chez 1 patiente exposée à l'ACM seul et qui l'a arrêté 6 mois après le diagnostic. Le diagnostic de méningiome a été posé en 2019, chez 10 patientes (dont 8 sont exposées à l'ACM seul). Ces dernières ont arrêté l'ACM dans les 6 mois suivant le diagnostic (n=9 dont 7 exposées à l'ACM seul) et après 6 mois (n=1 exposée à l'ACM seule).

### 4.2.10.2. Chirurgie

Les 76 cas enregistrés dans la BNPV depuis la commercialisation jusqu'au 31 juillet 2020, concernent des méningiomes diagnostiqués entre 2008 et 2020. 24/76 patientes ont bénéficié d'une voire 2 intervention(s) chirurgicale(s).

Tableau 17 : Statut chirurgical des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 76)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
Oui	24 (31,6)
Non	46 (60,5)
En attente d'un avis neurochirurgical	1 (1,3)
Prévue	3 (3,9)
Non précisé	2 (2,6)

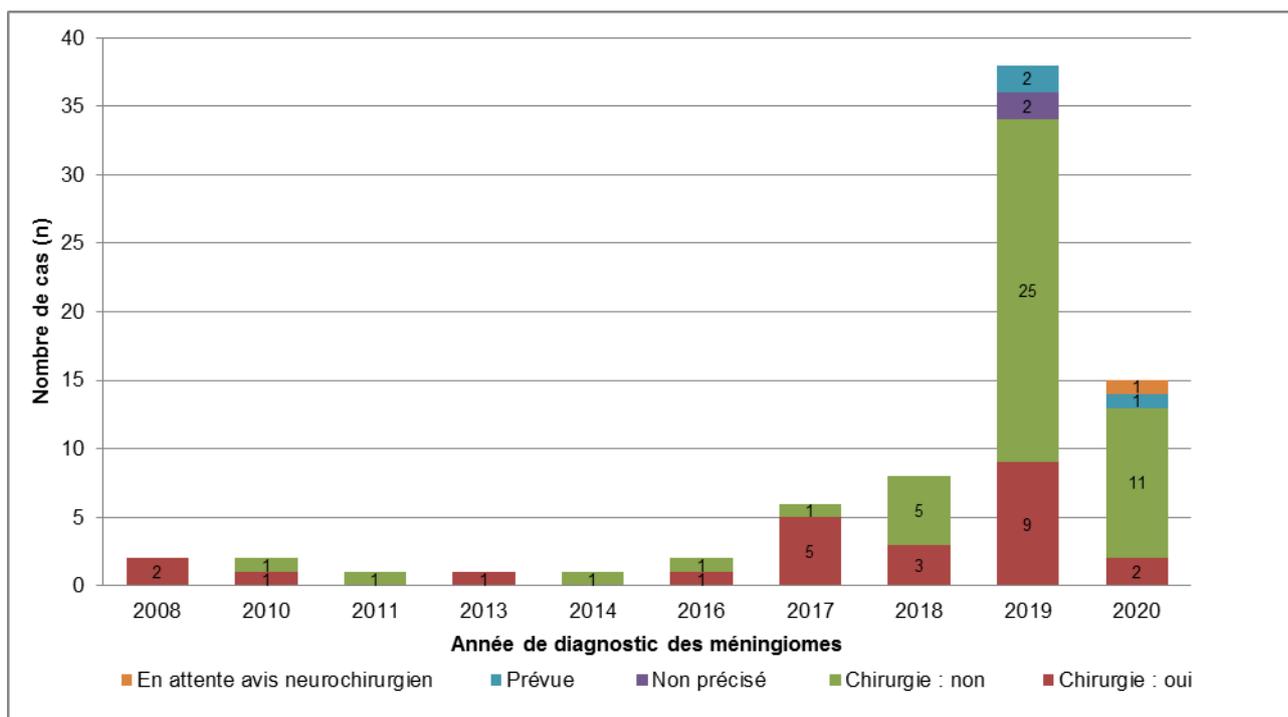


Figure 13 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (ACM tous confondus, n=76)

Tableau 18 : Statut chirurgical des patientes sous ACM seul (N = 56)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
Oui	17 (30,4)
Non	33 (58,9)
En attente d'un avis neurochirurgical	1 (1,8)
Prévue	3 (5,4)
Non précisé	2 (3,6)

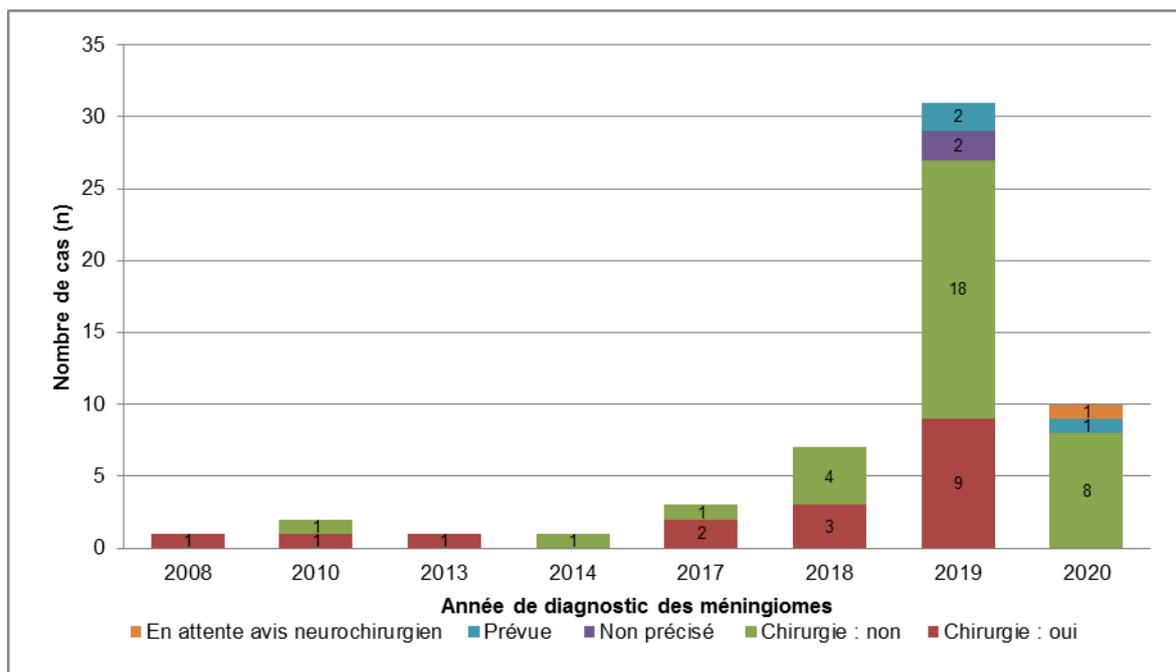


Figure 14 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (ACM seul, n=56)

#### 4.2.10.3. Radiothérapie

Pour 4 patientes une radiothérapie est mentionnée.

Dans 2 cas : du fait d'une exérèse chirurgicale impossible

Dans 2 cas en association à une chirurgie

#### 4.2.10.4. Evolution du méningiome

L'évolution du méningiome n'est pas toujours renseignée dans les notifications.

Pour les notifications concernant des cas diagnostiqués à partir du second semestre 2019 et en 2020, le suivi n'est pas disponible en dehors des informations disponibles concernant une exérèse chirurgicale et/ou une radiothérapie. Ces dossiers pour la plupart sont considérés comme ayant un suivi en cours car nous disposons de données relativement récentes concernant la prise en charge. De manière générale, nous disposons quelquefois des informations concernant la prise en charge lors du diagnostic avec l'évolution lors d'un geste chirurgical et/ou radio-thérapeutique et une période de suivi variable pouvant aller de 4 mois à 9 ans.

Nous ne disposons pas d'information pour 9 cas (dont 8 cas sous ACM seul). Dans 7 cas, il s'agit de notifications concernant des méningiomes diagnostiqués en 2019 (n=6) et en 2020 (n=2).

Parmi les 67 notifications pour lesquelles nous disposons d'une information, quel que soit le statut du traitement (ex : arrêt, poursuite,...) :

37 notifications (dont 26/37 cas sous ACM seul) notifications mentionnent un suivi en cours :

23 cas (dont 16 cas sous ACM seul n'ont pas été opérés. Parmi ces 16 cas, la date de diagnostic est en 2019 pour 10 cas et en 2020 pour 5 cas

**Concernant plus spécifiquement les cas sous ACM seul, on note une :**

Stabilité : 9/14 notifications sous ACM seul. Le délai de suivi va de 2 mois à 9 ans.

Dans 4 cas : le traitement avait été arrêté respectivement 7 mois, 11 ans, 10 ans et 17 mois avant la date de diagnostic. Aucun cas de chirurgie

Dans 5 cas : le traitement a été arrêté lors du diagnostic. Les cas ont bénéficié d'une chirurgie partielle dans le 1<sup>er</sup> cas et portant sur 1 des 2 méningiomes dans le second cas.

**Absence de récurrence** : 4/6 cas sous ACM seul. Dans ces 4 cas, une chirurgie a eu lieu.

: arrêt 3,2 ans avant le diagnostic.

: arrêt au moment du diagnostic

: arrêt 19 ans avant le diagnostic

Les durées de suivi vont de 4 à 10 mois.

**Diminution de volume** : 4 cas sous ACM seul arrêté dans des délais allant de 3 à 9,6 mois après le diagnostic ; le 1<sup>er</sup> cas note un suivi à 10 ans et les 3 autres cas un suivi de 6-7 mois. Aucun cas de chirurgie

### **Augmentation de volume (4 cas sous ACM seul)**

Dans 2 cas

- Le traitement a été poursuivi 2 ans après le diagnostic et l'augmentation est notée à 1 an. Méningiome asymptomatique ( ; absence de chirurgie)

- Dans on note une augmentation à 1 an de suivi alors que le traitement avait été poursuivi 279 jours. Absence de chirurgie

Dans les 2 autres cas, le traitement a été arrêté suite au diagnostic ; les délais de suivi sont respectivement de 3 mois ( ; absence de chirurgie) et de 2 ans ( (augmentation à 2 ans, exérèse à 2 reprises puis stabilité après radiothérapie)

**Evolutivité** : 1/2 cas sous ACM seul pour lequel on note l'apparition de 2 méningiomes alors que le traitement est poursuivi 4,6 ans après le diagnostic. Absence de chirurgie

### **En résumé,**

L'analyse de l'évolution des méningiomes en prenant en compte l'existence ou non d'une chirurgie ainsi que la date d'arrêt du traitement (au moment du diagnostic, après ou avant le diagnostic) permet de relever que :

- pour les 9 cas de stabilité où il n'y pas eu de chirurgie, le traitement a été arrêté avant le diagnostic ou au moment du diagnostic.

- l'absence de récurrence pour les 4 cas ayant eu une chirurgie là aussi les traitements avaient été arrêtés avant ou au moment du diagnostic

- une diminution de volume dans 4 cas non opérés dans des situations où l'ACM a été arrêté dans des délais de 3 à 9,6 mois après le diagnostic.

- une augmentation de volume dans 2 cas où le traitement par ACM avait été arrêté après la date de diagnostic (absence de chirurgie) ; dans 2 autres cas, où l'ACM avait été arrêté au moment du diagnostic (1 cas ayant bénéficié d'une chirurgie)

- une évolutivité du méningiome avec apparition de 2 méningiomes dans un cas où l'ACM avait été poursuivi (cas non opéré)

**Tableau 19 : Evolution du méningiome pour les cas sous ACM seul (n = 56)**

Evolution du méningiome	Nombre de cas
Absence d'information sur le suivi	8
Suivi en cours	26
Stabilité	9
Absence de récurrence	4
Diminution de volume	4
Augmentation de volume	4
Evolutivité	1

### **Cas particulier**

#### **Méningiome et cancer du sein**

Le cas note la découverte fortuite lors d'un bilan d'extension à 8 mois du diagnostic de cancer de sein, d'un méningiome frontal gauche avec un ostéome asymptomatique relevant d'un suivi radio-clinique. Prise d'ACM durant 7,1 ans pour des métrorragies. IRM cérébrale normale avant l'introduction de l'ACM

#### 4.2.11. Cas du laboratoire

Le laboratoire Sanofi rapporte 4 cas assez succincts sous ACM (dont un cas avec une prise successive d'ACM et de NMG. L'indication est connue dans 2 cas (endométriозe, phlébite). Les délais de survenue sont de 19 ans dans un cas ; le second cas très succinct note une exposition à l'ACM durant 0,8 an et au NMG durant 4,8 ans (inconnu pour 2 cas où la durée et les dates de traitement sont inconnues). Aucune information n'est disponible concernant la localisation topographique des méningiomes pour 3 cas ; un cas mentionne une localisation temporale. Aucun cas ne mentionne de chirurgie. 2 dossiers notent un suivi en cours et on ne dispose pas de l'évolution dans les 2 autres cas

##### **En résumé,**

42,1% des notifications proviennent de patientes

Les 76 notifications concernent des patientes d'âge moyen 48,5 ±6,2 ans

Le BMI est disponible pour 55,3% des patientes : parmi elles 9,5 % présentent une obésité

Les **antécédents notables** sont :

un ATCD de méningiome familial dans 2 cas

1 cas de cancer du sein dont le bilan d'extension a mis en évidence un méningiome

##### **Une prescription :**

dans le cadre de l'AMM est notée dans 28,9 % des cas (25 % sous ACM seul)

les prescriptions hors AMM représentent 48,7% (55,35% sous ACM seul) dont la contraception essentiellement (16/31 cas sous ACM seul)

##### **Les caractéristiques macroscopiques** permettent de noter :

- une prépondérance de tumeur unique que ce soit sous ACM tous dossiers confondus (69,7% des cas) ou ACM seul (66,1% des cas).  
Une dose cumulée moyenne similaire pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeur unique sous ACM tous dossiers confondus ; cette dose cumulée moyenne est plus importante pour les tumeurs uniques par rapport aux tumeurs multiples sous ACM seul.  
Une durée de traitement plus longue pour les cas de tumeurs multiples sous ACM tous dossiers confondus ; cette durée de traitement est similaire entre les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeur unique sous ACM seul.

##### **La localisation des méningiomes est prépondérante en région basale et convexe**

**Les caractéristiques microscopiques** évaluables dans 31,6 % des méningiomes permettent de noter :

- une très nette majorité de grade 1 (19/24 cas sous ACM tous dossiers confondus dont 14/17 cas sous ACM seul. On note un grade 2 dans un cas sous ACM+AC
- une prépondérance du sous-type méningothélial, transitionnel (ou mixte) (histologie disponible pour 17/24 cas soit 70,8% des cas.
- une composante osseuse est notée pour 6/24 cas sous ACM tous dossiers confondus et dans 4/17 cas sous ACM seul
- la recherche de récepteurs effectués dans 4/24 cas opérés note une positivité des RP dans 4 cas dont 3 sous ACM seul
- l'index de prolifération cellulaire Ki67 effectuée sur 11 cas ACM tous dossiers confondus note un index < 5% dans 7 cas et de 5 à 10 % dans 2 cas (sous ACM seul un index < 5% dans 7/9 cas)

**Les caractéristiques de l'exposition médicamenteuse** notent des durées d'exposition supérieures sous ACM seul par rapport aux cas sous ACM tous dossiers confondus ; on note également une dose cumulée supérieure dans les cas sous ACM seul par rapport à la dose cumulée des cas sous ACM tous dossiers confondus. Pour l'ensemble des patientes traitées, il faut prendre en compte l'ensemble des durées et des doses cumulées des autres progestatifs pris.

##### **L'exposition réelle aux estrogènes n'est pas évaluable**

**Les autres progestatifs** pris successivement sont surtout l'AC à fortes doses dans 9 cas ; les durées de traitement par AC allant de 0.6 à 26,9 années. En considérant les durées de traitement respectives de l'ACM et de l'AC à fortes doses dans 6 cas, on note :

Des durées de traitement par ACM et NMG très supérieures à celles d'AC dans 1 cas

Des durées de traitement similaires pour les 2 molécules administrées en même temps dans 1 cas

Des durées de traitement par AC très supérieures à celles par ACM dans 5 cas.

**La prise en charge thérapeutique** note :

**Un arrêt** du traitement :

Au moment du diagnostic dans 39,5% des cas (44,6% sous ACM seul)

Après le diagnostic dans 30,3% des cas (30,4 % sous ACM seul)

Pour 27,6% des cas (23,2% sous ACM seul), le traitement avait été arrêté avant le diagnostic de méningiome

Une **exérèse chirurgicale** complète, subtotale ou ne concernant qu'une ou des localisations dans 31,6% sous ACM tous dossiers confondus et 30,4 % sous ACM seul.

**Une radiothérapie** soit complémentaire soit exclusive a été effectuée dans 4 cas

**L'évolution du méningiome** pour les cas sous ACM seul (n=56) est mentionnée

<b>Evolution du méningiome</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>Absence d'information sur le suivi</b>	8
<b>Suivi en cours</b>	26
<b>Stabilité</b>	9
<b>Absence de récurrence</b>	4
<b>Diminution de volume</b>	4
<b>Augmentation de volume</b>	4
<b>Evolutivité</b>	1

**Cas particuliers**

1 cas de méningiome mis en évidence dans le cadre du bilan d'extension du cancer du sein

### 4.3. Cas notifiés sous nomegestrol

#### 4.3.1. Caractéristiques des notifications

Tableau 20 : Répartition des cas sous nomegestrol (N = 70)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n
nomegestrol + tous progestatifs confondus	70
nomegestrol seul	57
nomegestrol + chlormadinone	8
nomegestrol + acétate de cyprotérone	1 <sup>a</sup>
nomegestrol + autres progestatifs	3 <sup>b</sup>
nomegestrol + chlormadinone + acetate de cyproterone	1 <sup>c</sup>

Détail des cas avec un autre progestatif

<sup>a</sup>

<sup>b</sup> (progesterone), (promegestone, drospirénone, gestodène), (promegestone);

<sup>c</sup>

Dates de notifications, dates de survenue

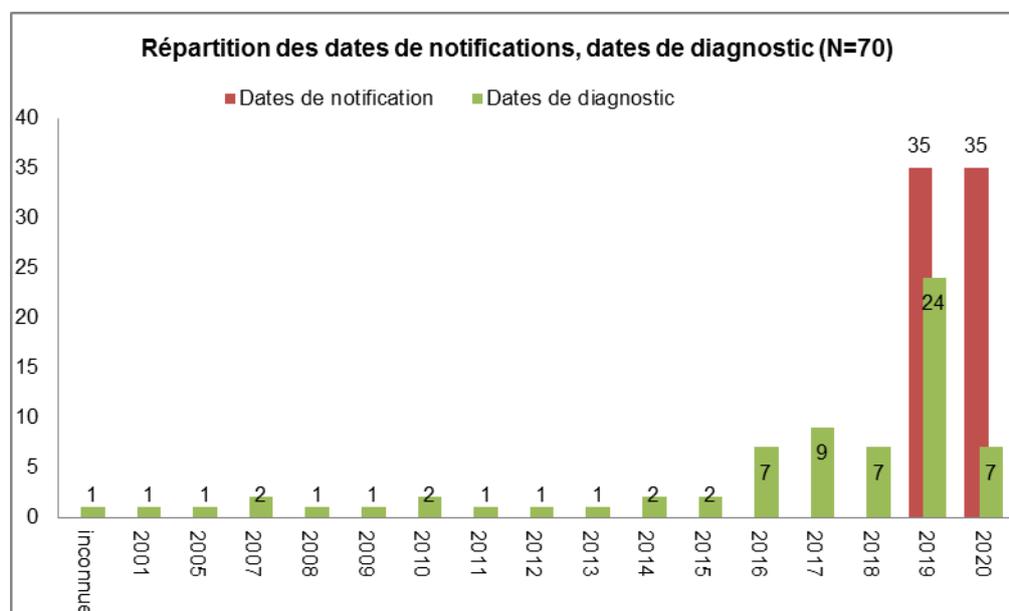
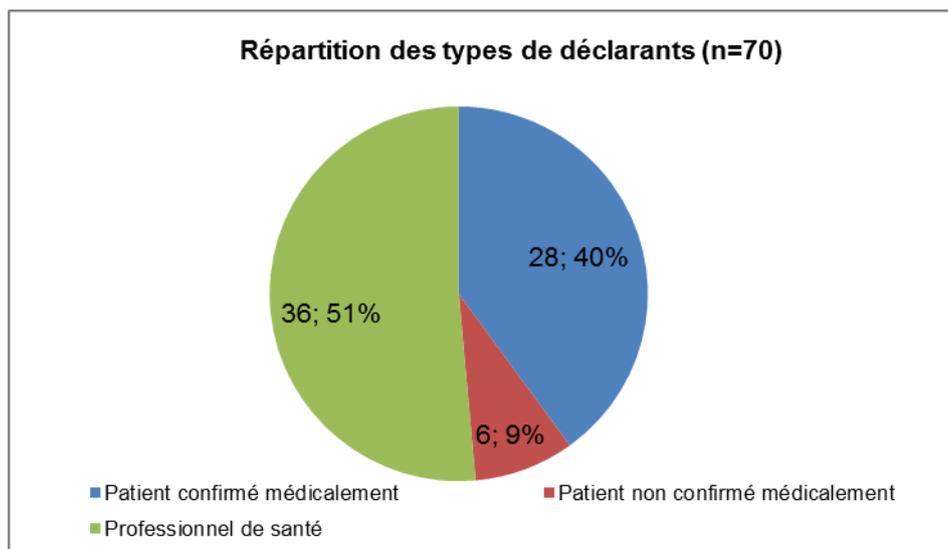


Figure 15 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome

#### 4.3.2. Type de déclarants

La moitié (36/70 cas) des notifications proviennent de professionnels de santé et l'autre moitié sont des « déclarations patientes » dont 28 déclarations sont « confirmées médicalement » et 6 sont « non confirmées médicalement ».



**Figure 16 : Répartition des types de déclarants**

#### 4.3.3. Données démographiques

**Tableau 21 : Données démographiques**

Données démographiques (N=70)	
<b>Sexe</b>	N=70
<b>Femmes</b>	70
<b>Age (ans)</b>	N=70
<b>Moyen</b>	50,0 ± 8,7 [23-69]
<b>Médiane</b>	50,5
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N=41
<b>Moyen</b>	25,3 ± 5,3 [19-39]
<b>Médiane</b>	24

**Tableau 22 : Répartition des BMI**

BMI	Nombre de cas (N=41/70)
<18,5	0
[18,5-24,9]	24
[25-29,9]	7
[30-39,9]	10
> 40	0

Nous disposons de la valeur du BMI pour 58,6% des patientes ; 17,1 % (7/41) présentent un surpoids et 24,4% (10/41) présentent une obésité.

#### 4.3.4. Antécédents

Les antécédents sont mentionnés dans 49/70 (70%) notifications en considérant l'ensemble de dossiers mentionnant la prise de NMG.

Nous notons 21 notifications pour lesquelles aucune mention d'ATCD ne figure hormis l'indication de la prise de NMG

Concernant les ATCD identifiés comme étant des facteurs de risque de méningiome, on retrouve :  
Un cas de méningiome diagnostiqué et opéré 8 ans avant l'instauration de la prise de NMG

Nous ne relevons aucun cas de radiothérapie cérébrale antérieure.

Les ATCD obstétricaux ne sont souvent pas mentionnés dans les déclarations de pharmacovigilance : nous avons pu noter la mention de grossesse(s) chez 5/70 patientes (dont 4 cas chez des patientes traitées par NMG seul)

Parmi les ATCD mentionnés, nous relevons surtout :

- 1 cas de cancer du sein SAI
- 3 cas de mastopathie : adénofibrome : 2 cas ; 1 cas de fibrose kystique du sein
- 3 cas de diabète
- 1 cas de dépression
- 1 cas de neurofibromatose de type 1
- 4 cas d'HTA
- 1 cas de polyarthrite rhumatoïde
- 1 cas de maladie de Bouveret
- 3 cas de fibromyalgies
- 1 cas d'AVC
- 1 d'hyperaldostéronisme primaire
- 1 cas de maladie de Berger
- 1 cas de sclérodémie systémique
- 2 cas de syndrome de Turner
- 2 cas de mutation du Facteur V von Leiden
- 1 cas de carcinome rénal
- 1 cas d'épilepsie
- 2 cas d'asthme
- 9 cas d'atteintes thyroïdiennes :
  - Hypothyroïdie : 2 cas
  - Thyroïdectomie : 2 cas
  - Thyroïdite de Hashimoto : 2 cas
  - Goître : multinodulaire 1 cas ; euthyroïdien : 1 cas
  - Troubles thyroïdiens SAI : 1 cas

#### 4.3.5. Indications

Les indications thérapeutiques sont les suivantes selon les spécialités (annexe 7) :

LUTENYL 3,75 mg, comprimé :

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

LUTENYL, comprimé sécable (5mg) :

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

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

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

**Tableau 23 : Indications**

AMM (NMG)	NMG tous cas confondus (N=70) <sup>a, b, c, d, e</sup> N=15/70 <sup>a, b</sup>	NMG seule (N=57) N=12/57
Fibrome utérin	7 <sup>a</sup>	6
Ménopause	3	3
métrorragie	2 <sup>b</sup>	/
Syndrome prémenstruel	1	1
Hyperplase de l'endomètre	1	1
Insuffisance lutéale	1	1
<b>Hors AMM (NMG)</b>	<b>N=39/70<sup>c, d, e</sup></b>	<b>N=33/57</b>
Endométriose	17 <sup>c, d</sup>	12
Contraception	15 <sup>e</sup>	14
Kyste ovarien	1	1
*Autres	6	6
Inconnue	16 <sup>f, g, h</sup>	12

ACM : Chlormadinone ; NMG : Nomégestrol, AC : Acétate de cyprotérone; LNG : Lévonorgestrel

<sup>a</sup>dont 1 cas où NMG associé à ACM

<sup>b</sup>2 cas où NMG associé à ACM

<sup>c</sup>dont 1 cas où NMG associé à AC+ACM

<sup>d</sup>dont 4 cas où ACM associé à NMG,

<sup>e</sup>dont 1 cas où NMG associé à 3 progestatifs ( : promégestone, drospirénone, gestodène),

<sup>f</sup>dont 2 cas où NMG associé à un autre progestatif (progestérone : , promégestone : ),

<sup>g</sup>dont 1 cas où NMG associé à AC

<sup>h</sup>dont 1 cas où NMG associé à ACM

**\* Autres :**

- Calcification vasculaire mammaires
- Fibroadénomatose
- Fibrose kystique du sein
- Mastose sclérokystique
- Syndrome de Turner

On note une prescription dans le cadre de l'AMM pour 21,4% des notifications si on considère l'ensemble des notifications sous NMG et pour 21% pour les notifications sous NMG seule.

La proportion de prescription hors AMM est différente puisqu'on note 55,7 % de hors AMM pour l'ensemble des notifications sous NMG et 57,9 % de hors AMM pour les cas NMG seul. Les administrations regroupées sous « autres » se répartissent selon les utilisations suivantes : mastopathie (4 cas), syndrome de Turner (2 cas).

On note une part importante de prescription de NMG dans la prise en charge de l'endométriose ; ceci peut s'expliquer par le fait que l'ACM a l'AMM dans cette indication et qu'un report voire des switches vers le NMG ont pu s'effectuer.

L'utilisation hors AMM dans la contraception peut également s'expliquer (comme pour l'ACM) par le fait qu'un autre macro-progestatif (le lynestrérol : Orgamétriol®) avait l'AMM en tant que contraceptif en 2<sup>ème</sup> intention (cf paragraphe indications ACM ; 5.2.6). Nous avons pu noter une notification où la patiente a spécifié la contraception comme indication ; dans ses antécédents on note un SOPK ainsi qu'une endométriose

Concernant la contraception macro-progestative, il n'existe pas de données validées bien qu'elle soit utilisée en France. L'efficacité de la contraception macro-progestative est extrapolée par des études ayant montré son activité anti-gonadotrope. Il ne s'agit en général pas d'une prescription en première intention mais nous ne disposons que rarement de cette information.

Les cas de THS ont été classés en hors AMM lorsque nous ne disposons pas d'information concernant la prise d'estrogènes.

Nous retrouvons des données relativement transposables entre celles du rapport et l'avis de la HAS avec une prescription dans le cadre de l'AMM dans 21,4% des cas du rapport et environ 20% des cas dans l'avis de la HAS. A noter que l'avis de la HAS fait la distinction entre les 2 spécialités de NMG

commercialisées et ne retrouve une prescription du Lutenyl® 3,75 pour son unique indication (troubles de la ménopause) que dans 14% des cas. Concernant la prescription hors AMM du NMG, nous retrouvons des proportions bien plus importantes dans le rapport que dans l'avis de la HAS et des indications différentes, avec dans ce rapport une prescription hors AMM dans 55,7% des cas qui concernaient essentiellement l'endométriose (24,3%) et la contraception (21,4%) et dans l'avis HAS une prescription pour la contraception dans 15% pour le Lutenyl® 3,75 et 12% pour le Lutenyl®.

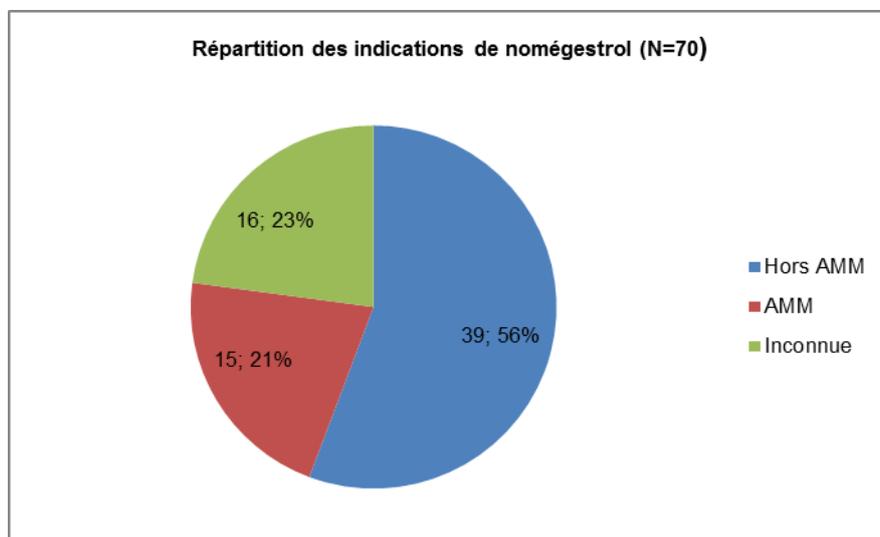


Figure 17 : Répartition des indications de nomegestrol

#### 4.3.6. Caractéristiques des méningiomes

En considérant l'ensemble des 70 cas avec une exposition au NMG, on relève :

37 cas où il n'y a pas eu de chirurgie

7 cas pour lesquels nous ne savons pas si une chirurgie a été effectuée.

24 patientes ont bénéficié d'une chirurgie

2 cas où une chirurgie est prévue

Ces 24 notifications ont permis de récupérer les informations suivantes sur le grade, le sous-type histologique ainsi que certaines données immuno-histochimiques

Parmi les 24 cas :

21 cas concernent le NMG seul

3 cas concernent l'exposition successive à du NMG et de l'ACM (voir paragraphe 5.4).

##### 4.3.6.1. Grade OMS

Parmi les 24 patientes (soit 34,8%) opérées, nous disposons des données concernant le grade dans 16/24 cas (66,6%) ayant bénéficié soit d'une chirurgie complète ou partielle ; le sous-type histologique est précisé pour 19/24 cas (79,2%).

Une radiothérapie a eu lieu dans 4 cas de méningiomes opérés ( ) est prévue dans un cas ( ).

Tableau 24 : Répartition selon le grade du méningiome

Grade	Tous cas avec exposition au NMG (n= 24)	Cas NMG seul (n= 21)
Grade 1	18	16
Grade 2	1	1
Non précisé	5	4

#### 4.3.6.2. Sous-type histologique

**Tableau 25 : Sous-type histologique**

	Tous cas avec exposition au NMG (n= 24)	Cas NMG seul (n= 21)
<b>Méningothélial</b>	7	6
<b>Fibroblastique</b>	2	2
<b>Angiomateux</b>	1	1
<b>Fibroblastique et kystique</b>	1	1
<b>Microkystique</b>	1	1
<b>Transitionnel</b>	1	1
<b>Sécrétoire</b>	1	1
<b>Mixte</b>	1	1
<b>Atypique infiltrant</b>	1	1
<b>Non précisé</b>	8	6
<b>Composante osseuse</b>		
Composante osseuse	8	7
Infiltration parenchyme	1	-
Zones nécrotiques	1	-

Les méningiomes sont de sous-type méningothélial dans 7/24 cas soit environ 1/3 des cas. Par ailleurs, nous ne disposons pas du sous-type histologique dans 1/3 des cas.

Dans 8/24 cas (33,3%), il est fait mention d'une composante osseuse qui traduit une certaine évolutivité. Il est parfois difficile, à la lecture des comptes rendus anatomo-pathologiques, de distinguer des hyperostoses réactionnelles au niveau de l'os crânien au contact du méningiome de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

Par ailleurs, l'IRM mentionne une composante osseuse chez 13 patientes n'ayant pas eu d'intervention chirurgicale et sans que nous disposions de données histologiques. Dans ces situations a fortiori, il n'est pas possible de distinguer des hyperostoses réactionnelles de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

Les caractères de gravité que sont l'infiltration du parenchyme et la présence de zones nécrotiques sont mentionnés dans 2 cas.

Pour les cas sous NMG seule, l'évolution du méningiome dans les cas où le sous-type (15/21) a été identifié est le suivant (le détail de l'évolution pour tous les méningiomes est présenté paragraphe 5.3.12.1) :

Évolutivité : 1 cas mentionnant une croissance lente en 2 ans sous NMG poursuivi durant 18 mois après le diagnostic et nécessitant une chirurgie

Augmentation du résidu : 1 cas où l'arrêt du NMG a eu lieu 20 ans avant le diagnostic

Absence de récurrence : 2 cas

1 cas avec une absence de récurrence d'un méningiome opéré et une régression du second méningiome

1 cas note une absence de récurrence à 5,5 ans ; le NMG avait été arrêté 14 ans avant le diagnostic

Absence d'information sur le suivi : 2 cas

Un cas concernant un méningiome de grade 2 atypique infiltrant où le NMG avait été arrêté 6 ans avant le diagnostic

Le second cas concerne un cas où le NMG avait été arrêté 11 ans avant le diagnostic

Stabilité : 2 cas

1 cas avec une stabilité d'un méningiome et une absence de récurrence concernant le méningiome opéré

1 cas avec une stabilité à un an d'une exérèse subtotale associée à une radiothérapie

Suivi en cours : pour 7 notifications (dont 6 cas de méningiomes diagnostiqués en 2018 et 2019).

#### 4.3.6.3. Récepteurs et autres marqueurs

La recherche des RP et des RE est précisée pour 4/24 cas pour l'ensemble des cas sous NMG tous progéniteurs confondus ayant bénéficié d'une chirurgie.

Les RP sont positifs dans 4 cas

Les RE sont négatifs dans un cas

Dans 4 observations, soit des marqueurs spécifiques des méningiomes identifiables en immunohistochimie ont été recherchés (Ac anti-EMA) soit une mutation somatique de l'AKT1 (E17K)

Index de prolifération cellulaire

L'index de prolifération cellulaire estimé par l'index Mib1/Ki67 a été précisé dans 7/24 cas (29,1%). A noter qu'il ne s'agit que de patientes exposées au NMG seul

**Tableau 26 : Index de prolifération cellulaire Ki67**

Ki67	Cas NMG seuls (n = 7)
<5%	6
15 %	1

#### 4.3.6.4. Caractéristiques selon le nombre des tumeurs (multiples/uniques)

Tableau 27 : Caractéristiques selon le nombre des tumeurs multiples / uniques

Nomégestrol tous dossiers confondus (N=70)		
	Tumeurs multiples (N total = 20)	Tumeur unique (N total =50)
<b>Age (ans)</b>		
<b>Moyen</b>	51,4± 8,2[33-66]	49,4±8,9 [23-69]
<b>Médian</b>	52	50
<b>Inconnu</b>	0	0
<b>Dose cumulée moyenne (mg)</b>	21 899,1±13 121,9 [2087,5-40 180] (n=9)	19 877,5± 12 404,3 [1368,8-54790] (n=26)
<b>Dose cumulée médiane (mg)</b>	17 260,0	18 348,1
<b>Inconnue</b>	11	24
<b>Nombre d'années de prise (ans)</b>	14,5± 7,1 [3,5-25,0]	11,3±7,5 [0,1-30]
<b>Médiane</b>	15,1	10,2
<b>Inconnu</b>	1	7
<b>Chirurgie</b>	Oui : 7 Non : 13 Prévue : 0 Non précisé : 0	Oui : 17 Non : 24 prévue : 1 non précisé : 8
<b>Radiothérapie</b>	Non : 16 Oui : 3 Prévue : 1	Non : 34 Oui : 4 Prévue : 1 Non précisée : 11
<b>Grades OMS</b>	Grade 1 : 5 Grade 2 : 0 Non précisé : 2	Grade 1 : 13 Grade 2 : 1 Non précisé : 3
Nomégestrol seul (N=57)		
	Tumeurs multiples (N total =18)	Tumeurs unique (N total =39)
<b>Age (ans)</b>		
<b>Moyenne</b>	51,3±8,3 [33-66]	49,6±9,7 [23-69]
<b>Médiane</b>	52	51
<b>Inconnu</b>	0	0
<b>Dose cumulée moyenne (mg)</b>	21 899,1 ± 13 121,9 [2087,5-40180] (n=9)	20 088,4± 12 670,0 [1368,8-54790] (n=22)
<b>Dose cumulée médiane (mg)</b>	17 260,0	19 260,6
<b>Inconnue</b>	9	17
<b>Nombre d'années de prise (ans)</b>	15,5±6,8 [3,5-25,0]	12,9±7,4 [1-30,]
<b>médiane</b>	17,0	12,1
<b>Inconnue</b>	1	4
<b>Chirurgie</b>	Oui : 7 Non : 11 Prévue : 0 Non précisé : 0	Oui : 14 Non : 17 prévue : 1 non précisé : 7
<b>Radiothérapie</b>	Non : 15 Oui : 3	Non : 26 Oui : 3 Prévue : 1 Non précisée : 9
<b>Grades OMS</b>	Grade 1 : 5 Grade 2 : 0 Non précisé : 2	Grade 1 : 11 Grade 2 : 1 Non précisé : 2

Ces localisations sont celles mentionnées lors du diagnostic, on note :

- une nette prépondérance de tumeur unique qu'il s'agisse de situations où le NMG est associé à un autre progestatif ou de situations où le NMG est pris seul.
- une dose cumulée moyenne supérieure pour les cas de tumeurs multiples par rapport aux cas de tumeurs uniques aussi bien dans les cas sous NMG tous dossiers confondus que sous NMG seul.
- la durée de traitement est plus longue pour les cas de tumeurs multiples aussi bien pour les cas sous NMG tous dossiers confondus que sous NMG seul
- concernant les cas de tumeurs multiples sous NMG, la dose cumulée moyenne n'a pu être calculée que pour les cas de NMG seul.
- la dose cumulée moyenne est quasi identique pour les cas de tumeur unique sous NMG tous dossiers confondus et NMG seul

#### 4.3.6.5. Répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades

La répartition des tumeurs en fonction de leur topographie et de leur grade OMS est connue pour 70 patientes sous NMG tous dossiers confondus.

**Tableau 28 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG tous dossiers confondus**  
(N = 70 cas avec 109 tumeurs)

Siège	Chirurgie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade			Non	Non précisée	prévue	
1	2	Non précisé					
Basal	7	0	6	19	2	1	35
Convexité	8	0	1	32	0	3	44
Médian	0	0	0	1	0	0	1
Postérieur	3	0	1	9	0	1	14
médullaire	1	0	0	0	0	0	1
Non précisé	0	1	0	12 <sup>a,b</sup>	1	0	14
<b>Nombre de tumeurs total (n)</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>73</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>109</b>

: plusieurs tumeurs, au moins 4 localisées en basal (n=1) et en convexité (n=3)

: plusieurs tumeurs, au moins 5 localisées en basal (n=2) et en convexité (n=3)

<sup>a</sup>dont 1 cas : 7 localisations : basal (n=1), convexité (n=1) et non précisés (n=5)

<sup>b</sup>dont 1 cas : 7 localisation basal (n=3), non précisés (n=4)

**Tableau 29 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG seul**  
(N = 57 cas avec 92 tumeurs)

Siège	Chirurgie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade			Non	Non précisée	prévue	
1	2	Non précisé					
Basal	6		5	15	2	1	29
Convexité	7		1	24	4		36
Médian				1			1
Postérieur	3		1	7			11
médullaire	1	0	0	0	0	0	1
Non précisé		1		12 <sup>a, b</sup>	1		14
<b>Nombre de tumeurs total (n)</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>59</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>92</b>

<sup>a</sup>dont 1 cas : 7 localisations : basal (n=1), convexité (n=1) et non précisés (n=5)

<sup>b</sup>dont 1 cas : 7 localisation en basal (n=3), non précisés (n=4)

Dans 5 cas (11 tumeurs), l'exérèse n'a concerné qu'une localisation. Dans le tableau, les tumeurs qui ont été opérées sont notées en chirurgie « oui » et les tumeurs non opérées sont notées en chirurgie « non » :

- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en basal (grade 1) et pas de chirurgie pour la 2ème localisée en basal
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en convexité (grade non précisé) et pas de chirurgie pour celle localisée en postérieur
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en basal (grade 1) et pas de chirurgie pour les 2 tumeurs localisées en postérieur
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en basal (grade 1) et pas de chirurgie pour la 2ème localisée en basal
- : chirurgie pour 1 tumeur localisée en convexité (grade 1) et pas de chirurgie pour la 2ème localisée en convexité

On note une prépondérance des localisations basales et convexes autant pour les notifications sous NMG tous dossiers confondus que sous NMG seul tout comme nous pouvons l'observer sous ACM.

#### 4.3.6.6. *Signes cliniques*

La topographie du méningiome conditionne la sémiologie neurologique et explique que le diagnostic est d'autant plus précoce que le méningiome (surtout pour les méningiomes de petite taille) se situe près d'une structure neurologique à expression clinique riche.

Dans certains cas, un symptôme a justifié la réalisation d'une IRM et il est parfois difficile de relier le méningiome diagnostiqué à la sémiologie initiale qui a fait poser l'indication de l'imagerie.

Enfin certaines imageries ont été réalisées suite aux informations transmises par l'ANSM mais nous ne disposons que rarement de cette information. Nous avons pu retrouver 6 notifications mentionnant que les investigations avaient été menées suite aux courriers de l'ANSM.

Parmi les 70 cas, 50 (71,4%) patientes ont présenté une symptomatologie clinique dont la sémiologie est éminemment variable et est fonction de la localisation du ou des méningiomes ainsi que de leur taille. Les symptômes les plus souvent rapportés sont les céphalées (n=20/50), les migraines (n= 3/50), les troubles visuels (n=11/50), une exophtalmie (n=7/50), des vertiges (1/50), une tuméfaction osseuse (4/50), des troubles auditifs (4/50), des troubles neurologiques (troubles de la sensibilité, troubles de la mémoire, troubles de la marche, confusion, désorientation etc) (17/50).

2 patientes ont présenté d'une crise comitiale.

15/70 (21,4%) patientes étaient asymptomatiques : dans un certain nombre de cas, l'IRM a été réalisée pour dépistage systématique en raison de l'exposition suite à la médiatisation concernant l'AC ou l'information concernant l'ACM et le NMG. Dans certains cas, un symptôme a justifié la réalisation d'une IRM et il est parfois difficile de relier le méningiome diagnostiqué à la sémiologie initiale qui a fait poser l'indication de l'imagerie. Enfin certaines imageries ont été réalisées suite aux informations transmises par l'ANSM mais nous ne disposons que rarement de cette information. Nous avons pu retrouver 4 notifications mentionnant que les investigations radiologiques avaient été menées suite aux courriers de l'ANSM

Nous ne disposons pas d'une quelconque information pour 5/70 (7,1%).

#### 4.3.7. Exposition médicamenteuse

##### 4.3.7.1. Nomégestrol tous dossiers confondus

Tableau 30 : Doses cumulées/durée d'exposition et délai de survenue

Cas NMG tous dossiers confondus (N=70)	Dose cumulée (mg)	Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années)		Durée d'exposition (années)	
		N=62	N=35*	N=62	N=35*	N=62	N=35*
		(par rapport à l'NMG)					
	N=35	N=62	N=35*	N=62	N=35*	N=62	N=35*
<b>Moyenne</b>	20 397,3	12,3	13,2	15,8	17,1	11,8	12,6
<b>Ecart-type</b>	12 428,0	7,5	7,7	7,3	7,7	7,3	7,5
<b>Médiane</b>	18 265,0	11,5	13,5	15,3	17,1	10,0	11,9
<b>Min</b>	1 368,8	0,1	1,0	3,2	3,2	0,1	1,0
<b>Max</b>	54 790,0	30,0	30,0	33,3	33,3	30,0	30,0

\*patientes pour lesquelles la dose est connue

On note une durée moyenne de traitement (12,3 ans pour N=62 ou 13,2 ans pour n=35) quasi similaire à la durée moyenne d'exposition (11,8 ans pour n=62 ou 12,6 ans pour n=35) que la dose soit connue ou non connue.

La différence de durée moyenne de traitement (12,3 ans pour n=62) et de délai de survenue (15,8 ans pour n=62) s'explique par le fait que le diagnostic ait été posé après l'arrêt du progestatif dans certains cas ; pour ces cas, le délai de survenue calculé à partir de la date de début de traitement est parfois très long.

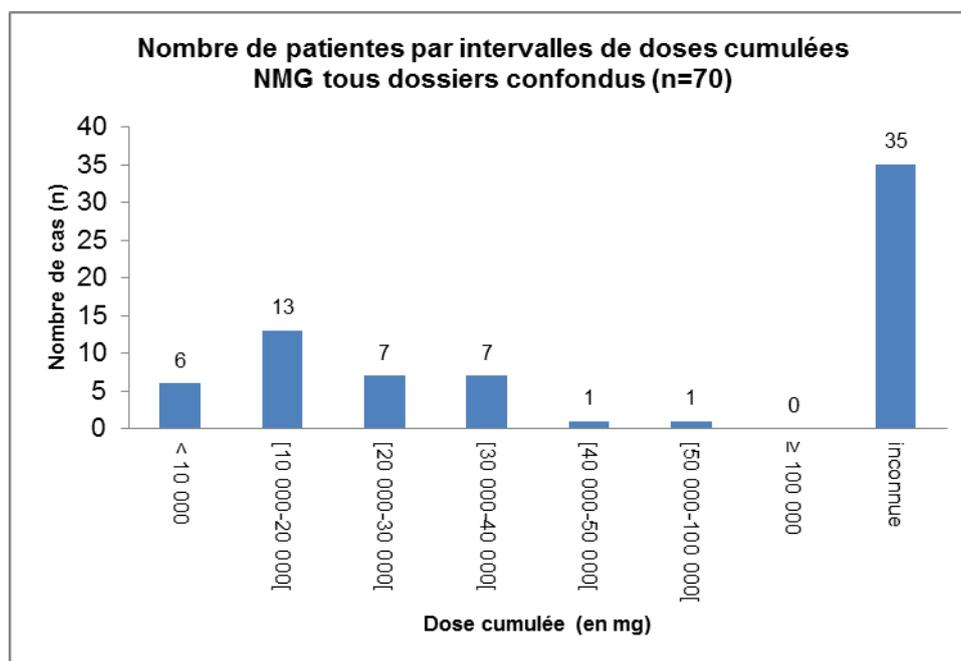


Figure 18 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées NMG tous dossiers confondus (n=70)

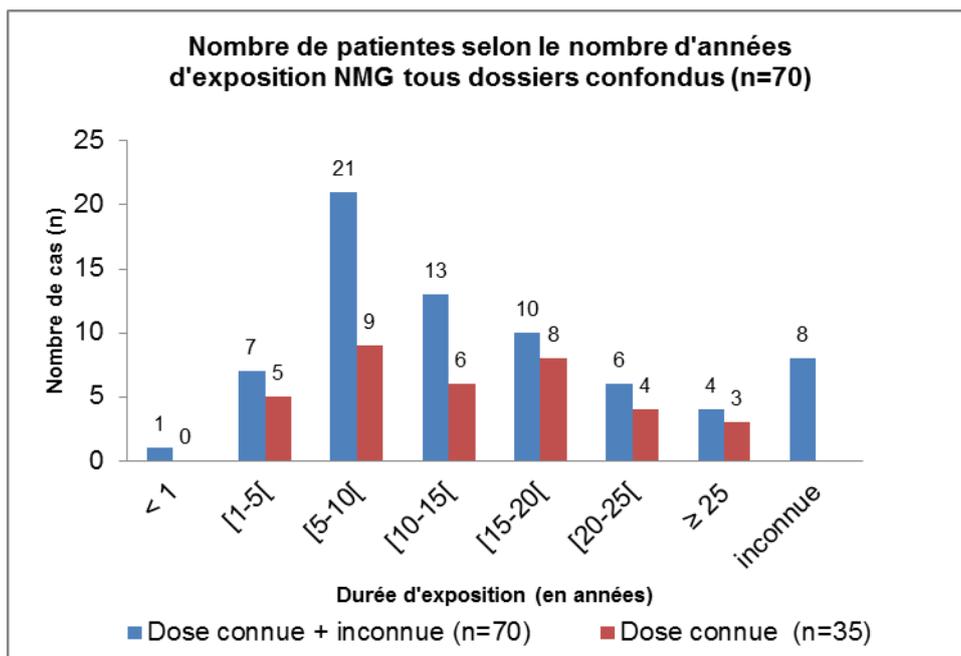


Figure 19 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition NMG tous dossiers confondus (n=70)

On note des durées d'exposition assez variables ; néanmoins on peut relever une majorité des cas entre 5 et 20 ans d'exposition.

#### 4.3.7.2. Nomégestrol seul

Tableau 31 : Doses cumulées/durée d'exposition et délai de survenue

Cas NMG seul (N=57)	Dose cumulée (mg)	Durée de traitement (années)	Délai de survenue (années) (par rapport à l'NMG)		Durée d'exposition (années)		
			N=52	N=31*	N=52	N=31*	
<b>Moyenne</b>	20 614,1	13,8	14,1	16,1	17,3	13,1	13,5
<b>Ecart-type</b>	12 608,9	7,2	7,6	7,8	8,0	7,1	7,5
<b>Médiane</b>	18 431,3	13,2	15,0	15,4	17,1	11,9	13,5
<b>Min</b>	1 368,8	1,0	1,0	3,2	3,2	1,0	1,0
<b>Max</b>	54 790,0	30,0	30,0	33,3	33,3	30	30,0

\*patientes pour lesquelles la dose est connue

Nous avons présenté la moyenne des durées de traitement pour tous les cas (n=52 ; durée moyenne : 13,8 ans) y compris ceux pour lesquels nous ne disposons pas de la posologie) ainsi que la moyenne des durées de traitement pour lesquels la posologie était disponible (n=31 ; durée moyenne : 14,1 ans). On note des durées de traitement quasi similaires entre ces 2 groupes.

De plus, on note une durée moyenne de traitement (13,8 ans pour n=52 ou 14,1 ans pour n=31) quasi similaire à la durée moyenne d'exposition (13,1 ans pour n=52 ou 13,5 ans pour n=31) que la dose soit connue ou non connue. Nous avons mis en parallèle les délais de survenue pour ces 2 groupes respectivement de 16,1 ans et de 17,3 ans. La différence s'explique par le fait que certains diagnostics ont été posés des années après l'arrêt du NMG dans certains cas.

Chez les patientes exposées au NMG seul, on note des durées de traitement légèrement supérieures par rapport aux patientes exposées au NMG et autres progestatifs ; on note des doses cumulées moyennes quasi similaires entre le groupe de patientes sous NMG seul et le groupe de patientes exposées au NMG et autres progestatifs. Ceci s'explique par le fait que les patientes du groupe NMG tous dossiers confondus concernent peu de cas et d'autre part les progestatifs imputés interviennent pour une moindre part en tenant compte des doses et des durées de traitement.

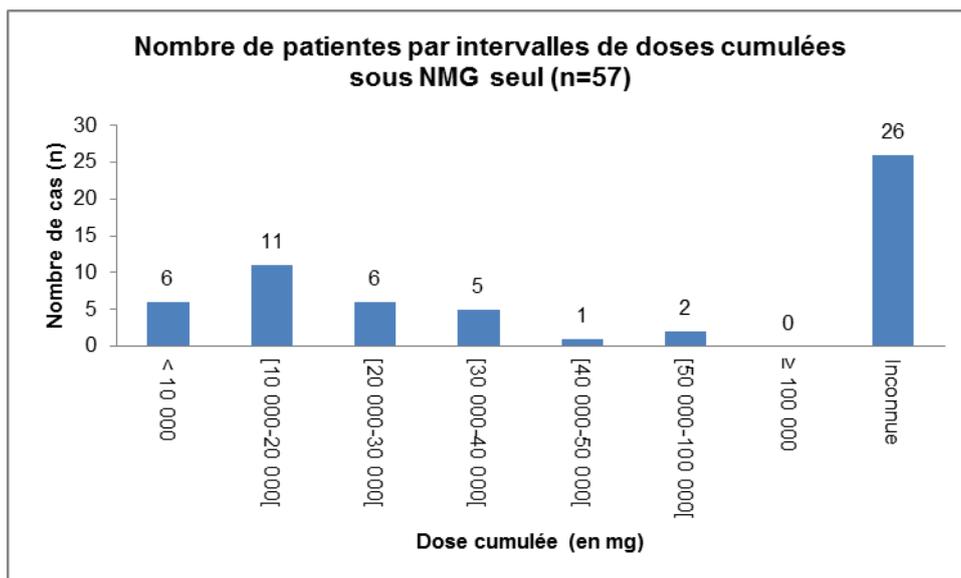


Figure 20 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées NMG seul (n=57)

La présentation par intervalles de doses cumulées compte tenu du faible nombre de cas ne permet pas de retenir un intervalle en particulier.

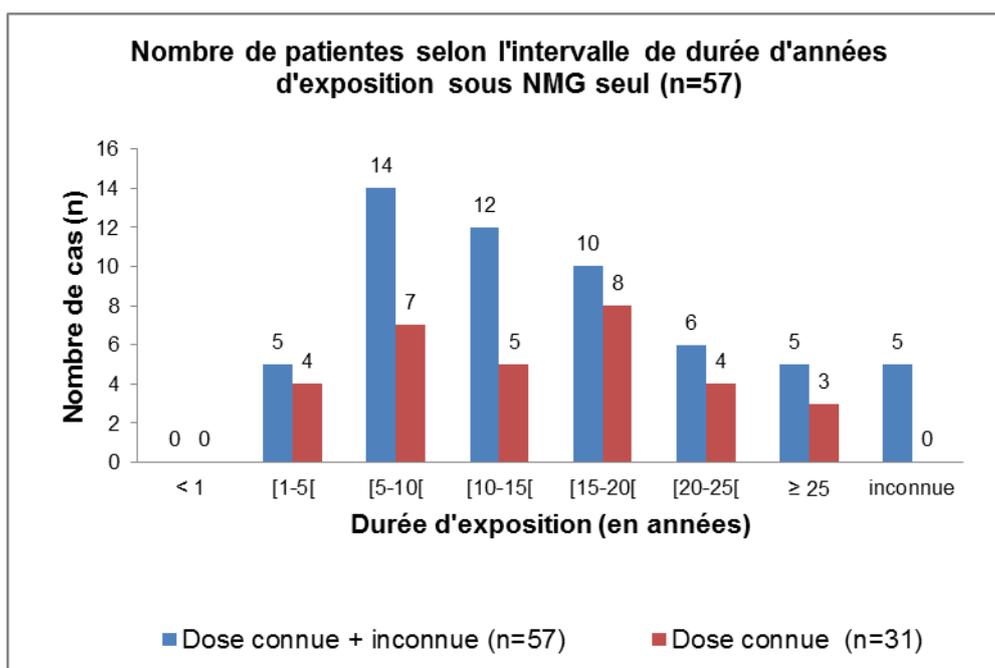


Figure 21 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition NMG seul (n=57)

#### 4.3.8. Autres traitements

##### Estrogènes

On note un traitement par estrogène dans 4 cas.

Dans 3 cas, il s'agit de COC pour lesquels

Nous ne disposons pas de la période de prise exacte de Jasmine® et Minulet®

la prise de COC minidosée SAI a eu lieu durant 10 ans avant l'introduction de NMG

La prise a eu lieu en même temps que la prise de NMG dans 2 cas :

Diane 35® dans un cas

Provames® dans un cas

## Progestatifs

Certains dossiers mentionnent la prise de progestatifs avant ou après la prise de NMG.

Pour certains de ces cas, notamment pour les cas associant ACM et/ ou NMG, il faut tenir compte des durées de traitement cumulées et des posologies cumulées.

Les cas sous ACM et NMG sont exposés dans le paragraphe 5.4

### **3 cas associant du NMG à un autre progestatif autre que l'AC**

: exposition au Progestogel® (progestérone) par voie locale durant une durée non précisée et à une période non précisée par rapport au traitement par NMG durant 5 ans.

Les 2 autres cas associent de la promegestone entre autre :

: prise à visée contraceptive de NMG, promegestone, drospirénone et gestodène durant des durées non précisées et à des périodes non précisées

: prise de Surgestone® durant 10 ans à une période non précisée par rapport au traitement par NMG pris lui durant 5 ans

### **2 cas associant NMG et AC**

Le cas note la prise concomitante de NMG et de Diane 35® à plusieurs reprises entre 2002 et 2010 ; la dose cumulée, la durée de traitement et le délai de survenue n'ont pas pu être calculés dans ce cas rapportant 4 méningiomes ayant bénéficié d'une chirurgie (grade 1 méningothélial)

Le cas associant NMG, ACM et AC est présenté dans 5.4

## 4.3.9. Prise en charge thérapeutique

### 4.3.9.1. Arrêt /poursuite /diminution de la posologie /switch

Le NMG a été arrêté chez 68/70 patientes (NMG tous confondus) et chez 57/57 patientes (NMG seul) et poursuivi chez 1 patiente.

## **Statut du traitement lors du diagnostic**

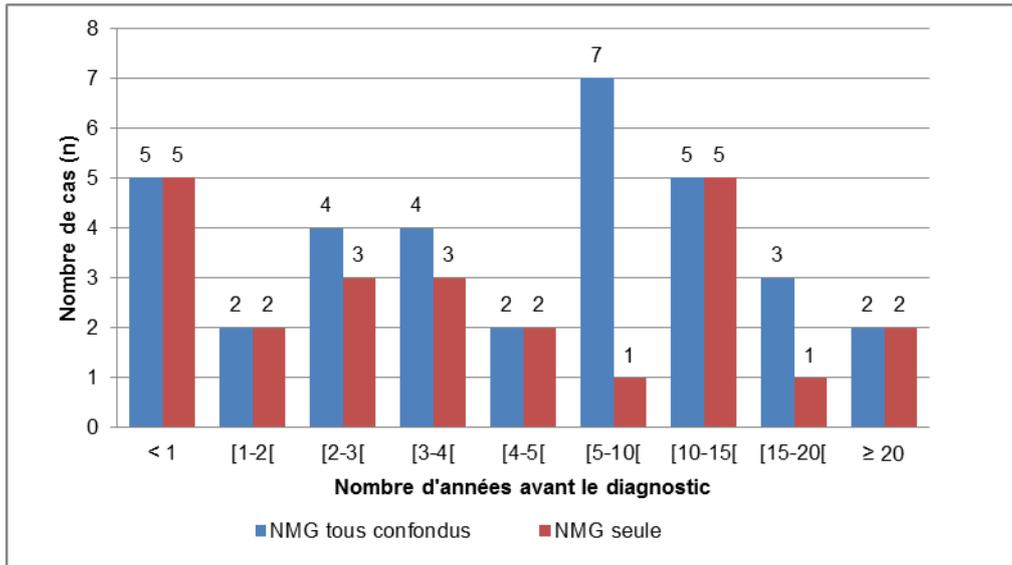
Tableau 32 : Statut du traitement lors du diagnostic

Statut du traitement	Nomegestrol tous confondus n (%)	Nomegestrol seul n (%)	
Arrêt	avant diagnostic	34 (48,6)	24 (42,1)
	au moment du diagnostic	14 (20,0)	14 (24,6)
	après diagnostic	14 (20,0)	14 (24,6)
	à une date non précisée	6 (8,6)	5 (8,8)
Poursuivi	1 (1,4)	0	
Inconnu	1 (1,4)	0	
<b>Total</b>	<b>70 (100,0)</b>	<b>57 (100,0)</b>	

**NB :** Modalité "au moment du diagnostic" considérée si arrêt du traitement dans un délai de +/- 1 mois par rapport au diagnostic

## **Traitement arrêté avant le diagnostic**

Pour 34 patientes (dont 24 sous NMG seul, le traitement avait déjà été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic de méningiome a été posé après l'arrêt du traitement)). Cette période d'arrêt est de moins d'un an pour 5 patientes ; pour 7 patientes elle est ≤ à 2 ans. Cette période va au-delà de 10 ans pour 10 patientes (dont 8 sous NMG seul). Ces cas posent la question de la date de début exact de survenue du méningiome.

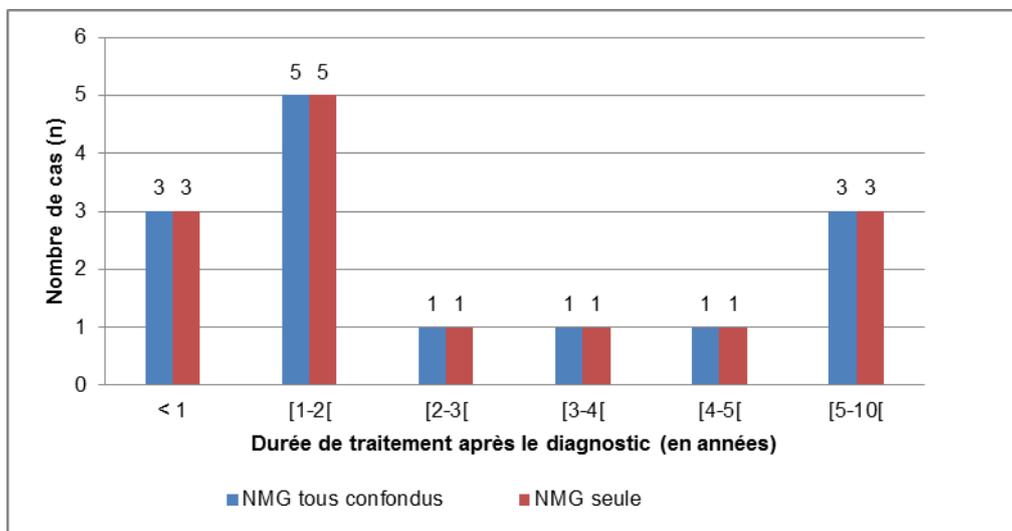


**Figure 22 : Nombre d'années d'arrêt avant le diagnostic (n=34)**

Compte tenu du faible nombre de cas par tranche d'années et de l'existence de cas pour toutes les périodes de temps, il n'est pas possible d'établir de période de risque après l'arrêt du NMG.

### Traitement arrêté après le diagnostic

14 patientes ont poursuivi leur traitement au-delà de la date de diagnostic de méningiome. Il est en moyenne de 2 ans (médiane : 1,1 an ; minimum : 0,2 ans ; maximum : 6,3 ans ; SD : 2,2 ans). Ce sont des patientes sous NMG seul.



**Figure 23 : Durée de traitement après le diagnostic (n=14)**

Dans plus de la moitié des cas (n=8/14) le traitement a été arrêté dans les 2 ans suivant le diagnostic de méningiome.

A noter que parmi ces patientes, le diagnostic de méningiome a été posé en 2019 chez 3 d'entre elles. Ce sont des patientes qui ont arrêté le NMG dans l'année suivant le diagnostic (2,4 à 4,5 mois).

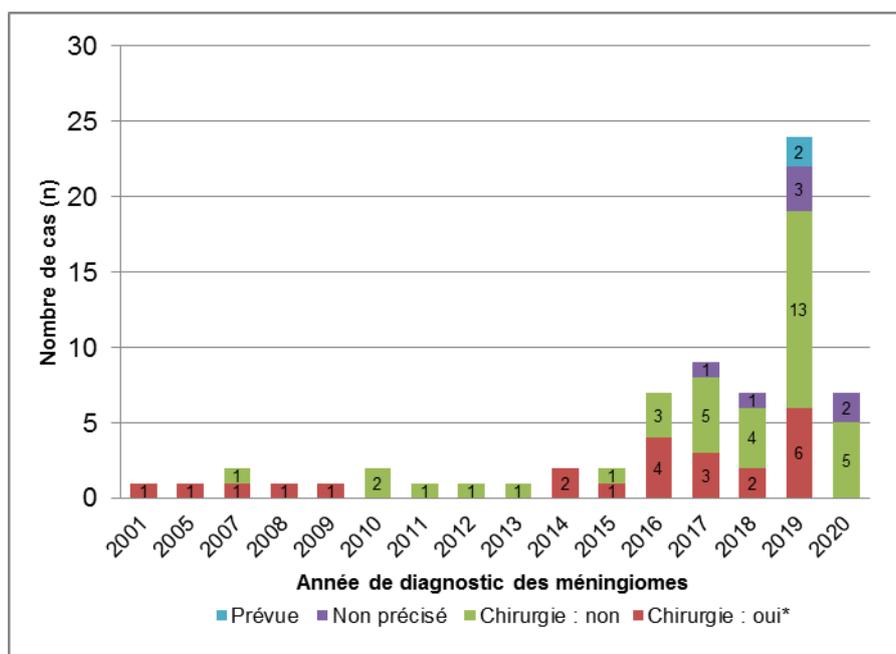
#### 4.3.9.2. Chirurgie

Parmi les 70 cas enregistrés dans la BNPV sous NMG tous dossiers confondus, 24/70 (34,3%) patientes ont bénéficié d'une intervention chirurgicale. Pour les cas sous NMG seul, on note une proportion de 36,8% de patientes opérées.

**Tableau 33 : Statut chirurgical des patientes sous NMG tous dossiers confondus (N = 70)**

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
Oui*	24 (34,3)
Non	37 (52,9)
Prévue	2 (2,9)
Non précisé	7 (10,0)

\* : cas pour lequel la date de diagnostic n'est pas renseignée (BX20200896)



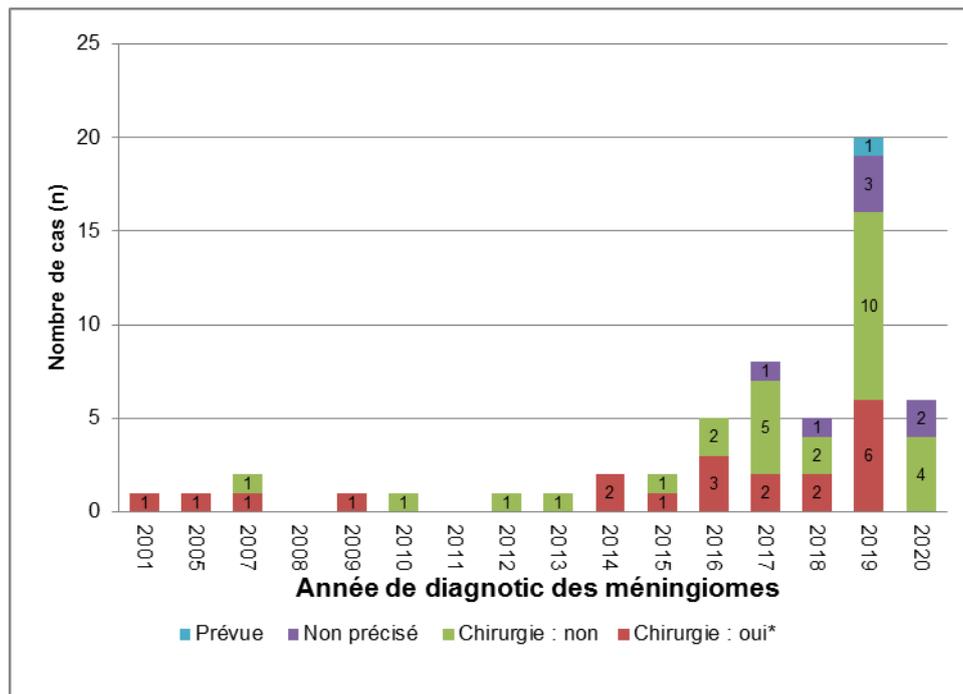
**Figure 24 : nombre de cas NMG tous dossiers confondus opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes (NMG tous confondus, n=69/70)**

\* : cas pour lequel la date de diagnostic n'est pas renseignée

**Tableau 34 : Statut chirurgical des patientes sous NMG seul (N = 57)**

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
Oui*	21 (36,8)
Non	28 (49,1)
Prévue	1 (1,8)
Non précisé	7 (12,3)

\* : cas pour lequel la date de diagnostic n'est pas renseignée



**Figure 25 : Nombre de cas NMG seul opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes**  
 \*: cas pour lequel la date de diagnostic n'est pas renseignée

#### 4.3.9.3. Radiothérapie

Pour 9 patientes, une radiothérapie est mentionnée :  
 Dans 5 cas en association avec une chirurgie  
 Dans 4 cas, aucune chirurgie n'a eu lieu.

#### 4.3.9.4. Evolution du méningiome

L'évolution du méningiome n'est pas toujours renseignée dans les notifications.

Pour les notifications concernant des cas diagnostiqués à partir du second semestre 2019 et en 2020, le suivi n'est pas disponible en dehors des informations disponibles concernant une exérèse chirurgicale et/ou une radiothérapie. Ces dossiers pour la plupart sont considérés comme ayant un suivi en cours car nous disposons de données relativement récentes concernant la prise en charge. De manière générale, nous disposons quelquefois des informations concernant la prise en charge lors du diagnostic avec l'évolution lors d'un geste chirurgical et/ou radio-thérapeutique et une période de suivi variable pouvant aller de 6 mois à 13 ans.

Nous ne disposons pas d'information pour 11 cas (dont 10 cas NMG seul). Dans 8 cas, il s'agit de notifications concernant des méningiomes diagnostiqués en 2019 (n =6) et durant le 1<sup>er</sup> semestre 2020 (n= 2). Parmi les 11 cas, 10 notifications concernent le NMG seul dont 7 cas concernent des diagnostics de méningiomes en 2019 (5 cas) et 2 cas diagnostiqués durant le 1<sup>er</sup> semestre 2020. Une chirurgie est notée dans 3 cas (il s'agit de cas NMG seul)

Parmi les 59 notifications pour lesquels nous disposons d'une information, quel que soit le statut du traitement (ex : arrêt, poursuite,...) :

29 notifications (dont 23 cas NMG seul) mentionnent un **suivi en cours** :

- 15 cas (dont 12 cas sous NMG seul) n'ont pas été opérés ; les dates de diagnostic sont en 2019 pour 8 cas et en 2020 pour 2 cas
- 2 cas dont la date de diagnostic est en 2019 mentionnent la prévision d'une chirurgie
  - o Le cas précise la prise à des dates non connues de NMG, promegestone, drospirénone et gestodène)
  - o Le cas (NMG seul)

2 cas sous NMG seul pour lesquels la mention d'une chirurgie ou non n'est pas précisée

## Concernant plus spécifiquement les cas sous NMG seul

**Stabilité** : 15 notifications rapportent une stabilité du ou des méningiomes. Le délai de suivi va de 3 mois à 10 ans. Dans 12 cas, il n'y a pas eu de chirurgie mais une radiothérapie dans un cas

Parmi ces cas ; 10 cas concernent le NMG seul (le délai de suivi va 3 mois à 9 ans)  
3 cas d'arrêt du NMG suite au diagnostic (chirurgie dans un cas)  
3 cas d'arrêt du NMG avant le diagnostic (absence de chirurgie dans ces 3 cas)  
2 cas d'arrêt du NMG après le diagnostic (chirurgie dans un cas)  
2 cas pour lequel le statut d'arrêt ou non n'est pas précisé (absence de chirurgie)

**Absence de récurrence** : l'absence de récurrence est rapportée dans 2 cas sous NMG seul pour lesquels une chirurgie avait été réalisée.

1 cas avec arrêt du NMG suite au diagnostic  
1 cas avec arrêt du NMG 14 ans avant le diagnostic de méningiome

**Diminution de volume** : 1 notification rapporte une diminution de volume à 2, 5 ans de suivi ( ; NMG arrêté 15 mois après le diagnostic et non opéré

**Augmentation** : 7 cas rapportent une augmentation de volume (dont 6 cas sous NMG seul). Le cas rapporte une exposition au Progestogel® à des dates non connues)

- dans 3 cas l'arrêt a eu lieu avant le diagnostic  
: 5 ans ; pas de chirurgie  
: 26 ans ; chirurgie  
: 5 mois ; chirurgie  
-dans 3 cas l'arrêt a eu après le diagnostic  
: 3,1 ans ; pas de chirurgie  
: 4,6 ans ; chirurgie  
: 1,6 ans ; chirurgie  
- un arrêt à une date non précisée ( ; non opéré)

**Cas fluctuant** : 2 cas sous NMG seul

Le cas mentionne une augmentation sur un suivi de 8 ans puis une stabilité des lésions à 13 ans (chirurgie puis radiothérapie ; arrêt au moment du diagnostic)

Le cas mentionne une augmentation puis une diminution (pas de chirurgie ; arrêt 6 mois avant le diagnostic)

**Récurrence** : 2 observations mentionnent une récurrence après chirurgie ; il s'agit d'exposition uniquement au NMG avec arrêt du NMG avant le diagnostic ( : 2 ans et : 4,5 ans)

### En résumé,

L'analyse de l'évolution des méningiomes en prenant en compte l'existence ou non d'une chirurgie ainsi que la date d'arrêt du traitement (au moment du diagnostic, après ou avant le diagnostic)

Permet de relever que :

-pour les 8 cas de stabilité sans chirurgie, les traitements ont été arrêtés suite au diagnostic dans 2 cas, avant le diagnostic dans 3 cas et après le diagnostic dans 1 cas ; dans 2 cas la date d'arrêt du traitement n'est pas précisée

-l'absence de récurrence pour les 2 cas ayant eu une chirurgie ; les traitements avaient été arrêtés avant ou au moment du diagnostic

-Une diminution de volume pour 1 cas non opéré où le traitement a été arrêté 15 mois après le diagnostic

-Une augmentation de volume dans

3 cas où l'arrêt a eu lieu avant le diagnostic (dont 2 cas ayant eu une chirurgie)

3 cas où l'arrêt a eu lieu après le diagnostic (dont 2 cas avec chirurgie)

1 cas non opéré pour lequel nous ne disposons pas de la date d'arrêt du traitement

-2 cas fluctuant avec augmentation du méningiome dans un 1<sup>er</sup> temps alors que les traitements avaient été arrêtés au moment du diagnostic dans un cas et avant le diagnostic dans le second cas.

-2 cas de récurrence après chirurgie dans des situations où le traitement avait été arrêté respectivement 2 et 4,5 ans avant le diagnostic

**Tableau 35 : Evolution du méningiome pour les cas sous NMG seul (n=57)**

<b>Evolution du méningiome</b>	<b>Nombre de cas sous NMG seul</b>
Absence d'information sur le suivi	10
Suivi en cours	23
Stabilité	10
Absence de récurrence	2
Diminution de volume	1
Augmentation de volume	7
Fluctuant	2
Récurrence	2

#### 4.3.10. Cas laboratoires

On note 3 cas provenant du laboratoire Theramex très succincts. Il s'agit de patientes âgées de 55 et 58 ans (inconnue pour le 3<sup>ème</sup> cas). L'indication est connue dans 2 cas (contraception pour 1 cas et ménorragies pour l'autre). La dose cumulée a pu être calculée dans 2 cas et elle est de 9266 mg (administration de NMG à la posologie de 3,75 mg/j, schéma continu, pendant 6 ans) et de 39 606 mg (administration de 5 mg selon un schéma discontinu 21 jours/28 jours pendant 5 ans puis 5 mg/j pendant 19 ans). Le NMG a été arrêté au moment du diagnostic dans 2 cas et avant le diagnostic dans 1 cas (mais à une date inconnue). Le méningiome est symptomatique dans 2 cas avec l'apparition d'une anxiété pour l'un et de maux de tête, troubles de la mémoire associés à une fatigue pour le second cas. Une chirurgie a été effectuée en 2 temps dans 1 cas (2 méningiomes frontaux). Le nombre de localisation est renseigné dans 2 cas (multiples avec 2 tumeurs localisées en frontal dans 1 cas et de localisations inconnues dans le 2<sup>ème</sup> cas).

**En résumé,**

La moitié des notifications proviennent de patientes

Les 70 notifications concernent des patientes ayant un âge moyen de  $50 \pm 8,7$  ans

Le BMI est disponible pour 58,6% des patientes : parmi elles 24,4% présentent une obésité

**Les antécédents notables** sont :

un ATCD de méningiome

un ATCD de cancer du sein

**Une prescription** dans le cadre de l'AMM est notée dans 21,4% des cas (21,% sous NMG seule)

Les prescriptions hors AMM (55,7%) qui sont essentiellement l'endométriose (17/70 cas NMG tous dossiers confondus et la contraception (15/70 cas)

**Les caractéristiques macroscopiques** permettent de noter :

-une prépondérance de tumeur unique que ce soit sous NMG tous dossiers confondus (71,4% des cas) ou sous NMG seul (68,4% des cas)

Une dose cumulée identique pour les cas de tumeurs multiples sous NMG tous dossiers confondus ainsi que sous NMG seul

**La localisation des méningiomes** est prépondérante en région basale et convexe.

**Les caractéristiques microscopiques** des méningiomes sont :

Une très nette majorité de grade 1 (18/24 cas sous NMG tous dossiers confondus et 16/21 sous NMG seul et on note un grade 2 dans un cas sous NMG seul)

Une prépondérance du sous-type méningothélial, fibroblastique; cette prépondérance se retrouve pour les cas sous NMG seul

Une composante osseuse est notée 8/24 cas sous NMG tous dossiers confondus et dans 7/21 cas sous NMG seul

La recherche de récepteurs effectuée dans 4/24 cas opérés note une positivité des RP sous NMG seul

L'index de prolifération Ki67 effectuée sur 7 cas note un index < 5% dans 6 cas et de 5 à 10% dans 1 cas sous NMG seul

**Les caractéristiques de l'exposition médicamenteuse** notent des durées d'exposition légèrement supérieures sous NMG seul par rapport aux cas sous NMG tous dossiers confondus. On note également une dose cumulée identique entre les cas sous NMG et les cas sous NMG tous dossiers confondus. Pour l'ensemble des patientes traitées sous NMG tous dossiers confondus, il faut prendre en compte l'ensemble des durées de traitement et des doses cumulées des autres progestatifs pris.

**L'exposition réelle aux estrogènes n'est pas évaluable**

**Les autres progestatifs pris successivement** sont d'autres progestatifs dans 3 cas et l'AC dans 2 cas.

**La prise en charge thérapeutique** note :

**Un arrêt du traitement :**

Au moment du diagnostic du méningiome dans 20% des cas (24,6% sous NMG seul)

Après le diagnostic dans 20 % des cas (24,6% sous NMG seul)

Pour 48,6% des cas (42,1% sous NMG seul) ; le traitement avait été arrêté avant le diagnostic de méningiome

**Une exérèse chirurgicale** complète ou subtotale ou ne concernant qu'une localisation dans 34,3% sous NMG tous dossiers confondus (36,8% des cas sous NMG seul)

**Une radiothérapie** soit complémentaire soit exclusive a été effectuée dans 9 cas

**L'évolution du/des méningiomes** pour les cas sous NMG seul est mentionnée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du méningiome pour les cas sous NMG seul (n=57)

Evolution du méningiome	Nombre de cas sous NMG seul
Absence d'information sur le suivi	10
Suivi en cours	23
Stabilité	10
Absence de récurrence	2
Diminution de volume	1
Augmentation de volume	7
Fluctuant	2
Récurrence	2

#### 4.4. Cas notifiés sous noméggestrol et chlormadinone

Nous relevons 9 notifications associant la prise successive de NMG et ACM (dont un cas associant également la prise d'AC).

Il s'agit dans un cas d'un diagnostic porté en 2020 et dans 3 cas le diagnostic a eu lieu en 2019.

**Dans 5 cas, l'indication des traitements était l'endométriose** avec un switch du NMG vers l'ACM dans 4 cas. Le 5<sup>ème</sup> cas concerne la prise d'ACM durant environ 17 ans avec poursuite de l'ACM au moment du diagnostic qui a finalement été arrêté 2,9 ans plus tard avec un switch vers le NMG pour lequel on ne dispose pas de la date d'arrêt

Parmi les 4 cas avec un switch NMG vers ACM,

L'ACM a été arrêté :

depuis 2 ans, l'IRM ayant été réalisée suite à l'information apportée par l'ANSM la patiente ayant été traitée durant 7 ans par NMG, 1 an par AC et puis 5 ans par ACM au moment du diagnostic la patiente ayant été traitée par NMG durant 3 ans puis par ACM durant 17,4 ans respectivement à 3 mois ( : NMG 10 ans suivi d'ACM durant 8 ans) et 5 mois ( : NMG durant 5 ans puis 6,4 ans d'ACM) après la date de diagnostic.

4 cas bénéficient d'un suivi radio-clinique :

en cours dans 3 cas notant une stabilité du méningiome à 3 ans de suivi dans (avec une composante osseuse)

Le cas note une majoration du méningiome de localisation sphéno-orbitaire à 4 ans de suivi après l'arrêt de l'ACM motivant une exérèse chirurgicale qui est partielle. Aucune information concernant le grade et le sous-type histologique n'est disponible. Amélioration partielle de la symptomatologie.

**Dans 2 cas, l'indication des traitements était les métrorragies** avec une exposition quasi exclusive à l'ACM durant 17, 9 ans (et 0,1 an pour le NMG) dans le cas . Dans le second cas l'exposition au NMG durant 6,1 ans est suivie par la prise d'ACM durant 5 ans.

Dans le premier cas, on note un arrêt du progestatif 17 mois après le diagnostic de méningiome suite aux informations de l'ANSM. L'histologie note un grade 1 de ce méningiome frontal avec ostéome opéré lors du diagnostic avec un suivi en cours. Le second cas pour lequel l'IRM a été réalisée dans le cadre d'information de l'ANSM note un méningiome du ptérior d'allure banale et bénigne.

Dans le cas , l'indication est le fibrome utérin ; note la prise d'ACM (durant 0,2 mois) arrêtée 363 mois avant le diagnostic et celle de NMG (durant 2,1 ans) arrêté 28 mois avant le diagnostic ; le dossier très succinct note une stabilité du méningiome de l'angle ponto-cérébelleux à 1 an.

Le cas pour lequel l'indication est non connue rapporte le diagnostic de méningiome sphéno-orbitaire (ayant justifié une chirurgie et une radiothérapie : grade 1 et sous-type méningothélial) 3 ans après l'arrêt de NMG (pris durant 5 ans) et l'ACM pris durant 6 mois auparavant. L'imagerie est stable à 10 ans de suivi.

Les indications thérapeutiques sont différentes selon les spécialités (ou le dosage de la spécialité) d'ACM et de NMG. Ceci a déjà été présenté dans les paragraphes concernant les indications respectivement pour l'ACM et le NMG

Ainsi l'endométriose représente une indication pour l'ACM mais non pour le NMG. Les métrorragies sont une indication pour le NMG mais ne le sont pas pour l'ACM.

Il s'agit de prises médicamenteuses successives d'ACM puis de NMG ou de NMG puis d'ACM dans la majorité des observations. Dans 3 cas, la durée d'exposition est quasi exclusive à l'ACM avec une exposition ultérieure au NMG de quelques mois.

Compte tenu du faible nombre de cas dans chaque groupe, il est difficile d'extrapoler des conclusions concernant les doses cumulées moyennes que ce soit pour l'ACM ou le NMG. Néanmoins, on relève une durée de traitement moyenne de 11,3 ans pour l'ACM (5 cas) et de 5,8 ans pour le NMG (4 cas).

On note une prépondérance des localisations uniques (8/9 cas).

On note une localisation au niveau de la convexité dans 5 cas ; au niveau de la base du crâne dans 4 cas et au niveau postérieur dans 1 cas. Il faut relever le très faible nombre de cas.

Deux notifications mentionnent un méningiome de grade 1 et un 3<sup>ème</sup> cas ne précise pas le grade

#### 4.4.1. Cas laboratoires

On note 1 cas très succinct provenant du laboratoire Sanofi. Il s'agit d'une patiente de 47 ans traitée pendant 5 ans par NMG puis par ACM pendant 6 à 8 mois dans le cadre d'une contraception. Le méningiome unique de localisation temporale est asymptomatique. Nous ne disposons pas d'informations complémentaires.

### 4.5. Principales caractéristiques des méningiomes sous AC, ACM et NMG

Les principales caractéristiques concernant les données des enquêtes nationales se rapportant aux méningiomes sous AC > 2 mg/j, ACM et NMG figurent dans le tableau ci-dessous.

Les périodes d'enquêtes sont différentes :

-enquête méningiomes et AC > 2 mg/j concernent les cas de BNPV enregistrés du 01/01/2014 au 31/10/2018

-Enquête numéro 1 méningiomes et progestatifs concernant les cas de la BNPV enregistrés depuis la commercialisation au 30/07/2019 pour ACM et NMG,

-enquête numéro 2 méningiomes et progestatifs concernent les cas enregistrés du 01/05/2019 au 31/07/2020 pour ACM

Ce tableau présente les caractéristiques des cas ACM et NMG tous dossiers confondus.

**Tableau 36 : tableau de comparaison des données des enquêtes**

	AC > 2 mg/j	NMG / ACM enquête n° 1	NMG / ACM enquête n° 2
Nombre de cas	293 cas	ACM : 82 cas NMG : 108 cas	ACM : 76 cas NMG : 70 cas
Age moyen	44,9 ans	ACM : 47,5 ans NMG : 48,8 ans	ACM : 48,5 ans NMG : 50 ans
Indications	Hors AMM : 56 %	ACM : hors AMM : 44 % NMG : hors AMM : 61 %	ACM : hors AMM : 48,7 % NMG : hors AMM : 55,7 %
Posologies	Fortes doses	Doses thérapeutiques	Doses thérapeutiques
Délai moyen de diagnostic	14,7 ans	ACM : 11,5 ans NMG : 13,2 ans	ACM : 12,0 ans NMG : 15,8 ans
Proportion de tumeur unique	55%	ACM : 67,1% NMG : 68,5 %	ACM : 69,7 % NMG : 71,4 %
Proportion de tumeurs multiples	41%	ACM : 32,9% NMG : 31,5%	ACM : 30,3 % NMG : 28,6 %
Localisation	Base du crâne (67%) Convexité : 25 %	Convexité / base du crâne ACM : 40,8 % / 40,8 % NMG : 40,3 % / 40,3 %	Convexité / base du crâne ACM : 50,8 % / 36,1 % NMG : 40,4 % / 32,1 %
Grade OMS	Disponible pour 62 cas Grade 1 : 40 cas Grade 2 : 20 cas Grade 1 et 2 : 1 cas Grade 3 : 1 cas	ACM : disponible pour 40 cas Grade 1 : 37 cas Grade 2 : 3 cas NMG : disponible pour 47 cas Grade 1 : 41 cas Grade 2 : 5 cas Grade 1 et 2 : 1 cas	ACM : disponible pour 20 cas Grade 1 : 19 cas Grade 2 : 1 cas NMG : disponible pour 19 cas Grade 1 : 18 cas Grade 2 : 1 cas

Lorsqu'on s'intéresse aux principales caractéristiques, on note :

- proportionnellement un nombre plus important de notifications dans l'enquête numéro 2 concernant l'ACM et le NMG actuelle par rapport aux 2 autres enquêtes. Ceci est à mettre en parallèle avec les

actions de communications sur le risque de méningiomes sous AC puis sous ACM et NMG menées par l'ANSM depuis 2018.

- une moyenne d'âge des patientes similaires dans les 2 enquêtes concernant l'ACM et le NMG légèrement supérieure à celle des patientes de l'enquête concernant l'AC
- une proportion importante de prescriptions hors AMM pour ces 3 molécules dans les 3 enquêtes. Elle est proportionnellement plus importante pour l'AC et le NMG

- les posologies sont celles utilisées aux doses thérapeutiques pour l'ACM et le NMG alors qu'il s'agit de fortes doses pour l'AC.

- les délais moyens de diagnostic sont plus prolongés pour les cas de méningiomes sous AC comparativement aux délais de diagnostic retrouvés dans la 1<sup>ère</sup> enquête ACM/NMG. Par contre, on note un délai moyen de diagnostic plus prolongé pour le NMG dans la 2<sup>ème</sup> enquête comparativement au délai retrouvé dans la 1<sup>ère</sup> enquête.

- une proportion plus importante de patientes avec une tumeur unique et moins de tumeurs multiples dans les deux enquêtes concernant l'ACM et le NMG comparativement aux données de l'enquête concernant l'AC.

- la localisation des tumeurs est préférentiellement située au niveau de la base du crâne dans les cas sous AC par rapport aux cas sous ACM et NMG et ceci dans une proportion plus importante.

- la localisation des tumeurs est préférentiellement située au niveau des convexités et de la base du crâne aussi bien sous ACM et NMG dans les 2 enquêtes concernant ces molécules

- on note moins de localisations des méningiomes au niveau de la base du crâne et plus de localisations au niveau des convexités lors d'exposition à l'ACM et au NMG comparativement aux localisations sous AC

- Concernant le grade OMS des méningiomes, les 3 enquêtes permettent de noter une prépondérance de méningiomes de grade 1. Les données histologiques sont proportionnellement plus souvent disponibles pour les cas des 2 enquêtes ACM et NMG. La proportion des méningiomes de grade 1 est plus importante pour les cas sous ACM et NMG par rapport aux cas sous AC.

- La proportion de méningiomes de grade 2 est plus importante en cas de méningiomes sous AC par rapport aux méningiomes des 2 enquêtes concernant l'ACM et le NMG

- Un méningiome de grade 3 a été noté dans l'enquête sous AC alors que les 2 enquêtes concernant l'ACM et le NMG n'en relèvent aucun

- En comparant les données des 2 enquêtes ACM et NMG, on note proportionnellement moins de méningiomes de grade 2 lors de la seconde enquête.

#### **4.6. Cas de méningiome sous Levonorgestrel**

Nous avons retrouvé 26 cas dans la BNPV où les patientes étaient traitées par LNG, la répartition détaillée figure dans le tableau ci-dessous. 15 patientes sont traitées par LNG sous forme de SIU (Mirena®) et 13 patientes sont traitées par LNG per os (Adépal®). A noter que 2 d'entre elles sont traitées successivement par LNG sous forme de SIU et LNG en per os

Dans plus de la moitié des cas (n=16), le LNG était le seul progestatif suspecté. Parmi eux, l'une des patientes a été traitée pendant une quinzaine d'années par Adépal® puis actuellement elle porte un SIU Mirena® dont le retrait est prévu

Le cas figurent dans le paragraphe 5.2.9 (ACM et autres progestatifs).

**Tableau 37 : Répartition des cas sous LNG (N = 26)**

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n	
	LNG SIU (Mirena®)	LNG en per os
LNG + tous progestatifs confondus	15 <sup>a, b, c,</sup>	13 <sup>a, b, d</sup>
LNG seul	11 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
LNG + Acétate de chlormadinone	1	0
LNG + Acétate de cyprotérone	0	2
LNG + autres progestatifs	2 <sup>c</sup>	3 <sup>d</sup>
LNG + Acétate de Chlormadinone + désogestrel	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>
LNG + Acétate de Cyprotérone + promégestone	0	1

<sup>a</sup> (Mirena® et Adepal®)

<sup>b</sup> (Mirena®, Adepal®, Luteran® et désogestrel)

<sup>c</sup> (Mirena® et progestatif non connu) et (Mirena® et progestérone)

<sup>d</sup> (Trinordiol® et gestodène) ; (Adepal® et drospirénone), (Adepal® et progestérone)

**Tableau 38 : Indications**

Mirena®	Contraception intra-utérine
Adepal®	Contraception hormonale orale
Trinordiol®	
Minidril®	
Leeloo®	
Ludeal®	
Mirena® - Adepal®	Métrorragie patiente traitée par : LNG, ACM et désogestrel

#### 4.6.1. Cas de méningiome sous Mirena®

Concernant les cas où la spécialité de LNG était le Mirena® (n=15), le Mirena® était le seul médicament suspect dans 11 cas dont 2 cas où la patiente avait également été traitée précédemment par Adepal® 4 patientes ont été traitées successivement par un autre progestatif :

- ACM, désogestrel ainsi qu'Adépal® (cf paragraphe 5.2.9 ACM et autres progestatifs)
- ACM (cf paragraphe 5.2.9 ACM et autres progestatifs)
- Progestérone
- Autre progestatif non précisé

L'indication était connue pour l'ensemble des cas (n=15) et concernait la contraception dans la majorité des cas (n=14) et le traitement de métrorragie dans 1 cas

L'âge moyen des femmes sous Mirena® ayant présenté un méningiome était de 48,5 ± 7,7 ans [31 ; 58] avec une médiane de 51,0 ans.

L'IMC n'est connu que pour 6 cas avec un IMC moyen à 25,3 ± 3,4 kg/m<sup>2</sup> [22 ; 31] (médiane à 24).

Une patiente est en surpoids et 1 est obèse.

Les antécédents n'étaient renseignés que dans 6 cas et l'une des patientes présentait un antécédent gynécologique de fibrome utérin

La durée de traitement était connue dans 10 cas avec une durée moyenne de 8,2 ± 6,6 [1 ; 19] ans (médiane = 6,7 ans). A noter que dans le dossier , le Mirena® a été implanté pendant 2 ans mais la durée d'Adépal® n'est pas connue. Nous n'avons pas pu prendre en compte les durées de traitement pour les dossiers suivants :

- : patiente traitée par Adépal® pendant 15 ans puis par Mirena®, celui-ci n'a pas été encore retiré (durée non connue pour Mirena®).
- : patiente traitée pendant 14 ans par une pilule oestroprogestative puis par Mirena® (durée exacte d'exposition au LNG non précisée).

La dose cumulée moyenne en LNG est renseignée chez 9 patientes et est de 60 000,0 ± 43 065,5 µg [7 300,0 – 124 180,0] avec une médiane à 50 200,0 µg. La dose cumulée a été calculée sur la base de 20 µg de LNG délivré par jour.

Dans la majorité des cas (n=14) le Mirena® a été retiré et dans 1 cas le retrait va être effectué. La date de retrait n'est pas connue pour 3 d'entre eux.

**Tableau 39 : Statut du traitement lors du diagnostic**

Statut du traitement	Mirena confondus n (%)	tous Mirena seul n (%)
avant diagnostic	4 (26,7)	1 (9,1)
Arrêt	après diagnostic	8 (72,7)
	à une date non précisée	1 (9,1)
Poursuivi	1 (6,7)	1 (9,1)
<b>Total</b>	<b>15 (100,0)</b>	<b>11 (100,0)</b>

Pour 4 patientes, le Mirena® avait déjà été retiré avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic de méningiome a été posé après l'arrêt du traitement). Cette période d'arrêt est de 4,5 ans, 15,9 ans et de 14,9 ans ; (date de retrait non connu pour le 4<sup>ème</sup> dossier

Ceci pose la question de la datation exacte d'apparition du méningiome.

On recense 8 patientes qui ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic du méningiome. Il est en moyenne de 1,1 an (médiane : 1,0 an ; minimum : 0,2 an ; maximum : 3,1 ans ; SD : 1,0 ans). Ce sont des patientes traitées uniquement par Mirena®.

On note que dans la majorité des cas (n=6), le traitement a été arrêté dans les 2 ans suivant le diagnostic de méningiome.

Le délai de survenue était évaluable pour 10 cas avec un délai moyen de survenue de 12,8 ± 7,6 ans [1,8 ; 25,9] (médiane = 14,1 ans).

La durée de traitement et le délai de survenue ont été recalculés en considérant uniquement les cas des patientes exposées au Mirena® (n=11), la durée moyenne de traitement est de 8,8 ± 7,0 ans [1,0 ; 19,0] (médiane = 6,7 ans) et le délai de survenue est de 11,9 ± 6,5 ans [1,8 ; 18,9] (médiane = 14,1 ans). A noter que les valeurs étaient disponibles pour 8 patientes avec des valeurs extrêmes de durée et de délai de plus de 15 ans respectivement pour 2 patientes et pour 4 patientes.

La durée moyenne d'exposition est de 9,0 ± 5,8 ans [1,8 – 17,0] avec une médiane de 8,4 ans.

Le grade était connu pour 6 cas avec un grade 1 (n=5) et un grade 2 (n=1). Dans ce dernier cas, il s'agit d'un méningiome atypique de grade 2 avec un certain potentiel évolutif. Il s'agit d'une patiente de 57 ans avec un BMI à 31 kg/m<sup>2</sup>, qui a eu un SIU Mirena® pendant quelques années puis un traitement par Progestogel® pendant plusieurs années. 6 patientes ont bénéficié d'une chirurgie. Pour l'ensemble des patientes (n=15), il y avait une tumeur unique localisée en basal (n=8), convexité (n=5) et postérieur (n=2).

Dans 1 cas le diagnostic de méningiome frontal a été posé chez une femme de 31 ans suite à la réalisation d'une IRM dans le cadre d'un diagnostic différentiel d'une hyperprolactinémie. La patiente a été traitée par LNG (Mirena®) pendant 1 an (le SIU a été retiré quelques mois avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé)

La majorité des patientes sont symptomatiques (n=12) et rapportent l'apparition de troubles visuels (n=6), de céphalées (n=3), d'une paralysie faciale (n=2), de crise d'épilepsie (n=1).

Dans seulement 1 cas, il s'agit d'une notification faite par une patiente

#### 4.6.2. Cas de méningiome sous lévonorgestrel hors Mirena®

Concernant les autres cas de LNG (n=13), dans 6 cas le LNG était le seul médicament suspect et dans 2 cas les patientes étaient aussi traitées par Mirena®

Dans 3 cas les patientes ont été traitées successivement par un autre progestatif :

- ACM, désogestrel et Mirena® (cf paragraphe 5.2.9 ACM et autres progestatifs)
- AC, promégestone

- AC (Diane® et Androcur®)

Dans 2 cas les patientes ont été traitées de façon concomitante à un autre progestatif :

- AC (Androcur®)
- Progestérone

Dans 2 cas, les dates de traitement ne sont pas précisées, mais les patientes ont également été traitées par drospirénone et gestodène

L'indication était connue pour tous les cas (n=13), elle était hors AMM dans 1 cas (métrorragie pour la patiente traitée par Mirena® et Adepal®) et concernait la contraception dans les 12 autres cas.

L'âge moyen des femmes était de 43,4 ± 12,6 ans [19 ; 70] avec une médiane de 43 ans.

L'IMC n'est connu que pour 6 cas avec un IMC moyen à 24,4 ± 6,6 kg/m<sup>2</sup> [16 ; 33] (médiane à 23,5). Nous notons un léger surpoids (2 patientes sont en surpoids et 1 est obèse).

Les antécédents étaient renseignés dans 7 cas, avec un antécédent gynécologique dans 2 cas avec une métrorragie et un syndrome des ovaires polykystique. Dans 1 cas les antécédents de la patiente ne sont pas renseignés mais il est précisé l'antécédent d'une tumeur cérébrale SAI chez le père

La durée de traitement était connue dans 9 cas avec une durée moyenne de 9,9 ans ± 8,1 ans [2,1 ; 27,1] (médiane = 6 ans). Dans le cas où la patiente a eu un stérilet Mirena® pendant 2 ans, la durée de traitement par Adépal® n'est pas connue.

La durée moyenne d'exposition est de 8,9 ± 8,3 ans [1,2 – 27,1] avec une médiane de 6,0 ans.

La dose cumulée moyenne en LNG est renseignée dans 7 cas et est en moyenne de 420 632,7 ± 389 677,2 µg [32300,0 ; 1 111 050,0] avec une médiane à 301 400,0. La valeur extrême de 1 111 050 µg correspond à la patiente traitée par LNG pendant 27,1 ans

**Tableau 40 : Statut du traitement lors du diagnostic**

Statut du traitement	LNG tous confondus n (%)	LNG seul n (%)
avant diagnostic	4 (30,8%)	0
<b>Arrêt</b>	après diagnostic	2 (33,3%)
	à une date non précisée	1 (16,7%)
	Au moment du diagnostic	3 (50%)
<b>Inconnu</b>	1 (7,7%)	0
<b>Total</b>	<b>13 (100,0)</b>	<b>6 (100,0)</b>

Pour 4 patientes le LNG a été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic de méningiome a été posé après l'arrêt du traitement). Cette période d'arrêt va de 11 mois à 28,3 ans. La date d'arrêt n'est pas connue pour les 2 autres dossiers

On recense 3 patientes qui ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic du méningiome. Le LNG a été arrêté dans un délai allant de 1,6 mois 3 mois et 2,8 ans après que le diagnostic ne soit posé. Ce sont des patientes traitées uniquement par LNG dans 2 cas.

Le délai de survenue était évaluable pour 5 cas avec un délai moyen de survenue de 14,8 ans ± 14,2 ans [1,2 ; 31,3] (médiane = 11,3 ans).

Le grade était connu pour 7 cas (grade 1 : n=6 et grade 2 : n=1 ( : traitement par Trinordiol® et Harmonet® respectivement pendant 6 et 4 ans). 7 patientes ont bénéficié d'une chirurgie. Une chirurgie est prévue pour l'une d'entre elle. Pour la majorité des patientes (n=10), il y avait une tumeur unique, localisée en basal (n=3), convexité (n=5), médian (n=2). 2 patientes avaient 2 localisations (convexité pour les 2 tumeurs des 2 patientes et une autre patiente avait 4 localisations (convexité pour 2 tumeurs, médian pour l'une et postérieure pour la 4<sup>ème</sup>)

Dans 1 cas, le bilan endocrinien réalisé au moment du diagnostic de méningiome, met en évidence une hyperprolactinémie vraisemblablement de compression. Le diagnostic de méningiome a été posé 28

ans après l'arrêt des progestatifs. La patiente rapporte avoir eu une contraception par Adepal® et avoir été traitée par progesterone (Progestogel®) pour la prise en charge d'une mastodynie pendant 3 ans. Une intervention chirurgicale est prévue

La majorité des patientes sont symptomatiques (n=12) et rapportent la survenue de céphalées (n=6), des troubles visuels (n=3), de crise d'épilepsie (n=2), d'une somnolence associée à une logorhée (n=1).

#### 4.6.3. Cas de méningiome sous Mirena® - cas du laboratoire

Le laboratoire Bayer nous a transmis 5 cas, qui sont dans la majorité, succincts. Ils concernaient le Mirena® dans 4 cas et le Kyleena® dans 1 cas. Dans l'ensemble des cas le LNG était le seul médicament suspect (n=5).

Nous ne disposons de l'indication que dans 1 cas et concerne une patiente qui a eu un SIU pendant 1.1 ans pour traiter des ménorragies

L'âge était connu dans 4 cas avec un âge moyen de 45,5 ans [43 ; 47] avec une médiane de 46 ans.

L'IMC n'a pas pu être calculé dans aucun de ces cas.

Les antécédents étaient renseignés dans 3 cas, avec un antécédent de méningiome dans 1 cas diagnostiqué 3 ans avant la pose du Mirena® Les 2 autres patientes rapportent un traitement par Mirena®, 14 ans avant le diagnostic de méningiome (durée inconnue) pour l'une et les dates de pose et de retrait sont inconnues pour l'autre

Dans seulement 1 cas, l'arrêt du traitement est renseigné (retrait du Mirena® 152 jours après le diagnostic de méningiome) et dans un autre cas le retrait du Mirena® est prévu

Le délai de survenue était évaluable pour 2 cas et était de 2,1 ans et de 0,7 ans

Une patiente a eu une chirurgie partielle puis complète, il s'agit d'un méningiome frontotemporal

A noter que dans un cas, il s'agit d'une patiente qui présente une augmentation de la taille de son méningiome avec aggravation des symptômes tels que diplopie et baisse de l'acuité visuelle 2 ans après la pose du Mirena®. Initialement, le méningiome avait été diagnostiqué 3 ans avant la pose du SIU

Une mutation génétique non spécifique liée à une maladie orpheline a été mise en évidence chez l'une de ces patientes. Il est difficile d'établir un lien entre la mutation et le méningiome

Les dossiers sont très succincts. Au vue des données dont nous disposons, il est difficile d'établir une imputabilité.

En résumé, concernant les 26 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG, l'indication était connue pour l'ensemble des cas et concernait majoritairement la contraception et 2 cas de métrorragie (1 SIU et 1 LNG en per os). L'âge moyen est de 48,5 ans pour les cas LNG sous forme de SIU et de 43,4 ans pour les cas LNG per os. La durée moyenne d'exposition est similaire entre les femmes exposées au LNG sous forme de SIU ou en per os, qui est respectivement de 9,0 ans et de 8,9 ans. Les antécédents étaient connus dans 40% des cas (LNG sous forme de SIU) et dans 53,8% des cas (LNG en per os) avec 1 antécédent de fibrome utérin (LNG sous forme de SIU), 1 SOPK et 2 antécédents de métrorragie (LNG en per os). La localisation des méningiomes est prépondérante en région convexe (n=5 pour LNG sous forme de SIU et n=11 pour LNG en per os) et basale (n=8 pour LNG sous forme de SIU et n=3 pour LNG en per os). Une chirurgie a été pratiquée dans 40% des cas (LNG sous forme de SIU) et dans 53,8% des cas (LNG en per os).

Nous disposons de 5 cas issus du laboratoire Bayer, qui sont dans la majorité, succincts. Ils concernaient le Mirena® (n=4) et le Kyleena® (n=1). L'indication n'est renseignée que dans 1 cas et concerne une patiente qui a eu un SIU pendant 1,1 ans pour traiter des ménorragies. L'âge moyen est de 45,5 ans. Une patiente mentionne un antécédent de méningiome diagnostiqué 3 ans avant la pose du Mirena® et une augmentation de la taille de son méningiome avec aggravation des symptômes 2 ans après la pose du Mirena®. Dans seulement 1 cas, l'arrêt du traitement est renseigné et dans un autre cas le retrait du Mirena® est prévu. Le délai de survenue était de 0,7 ans à 2,1 ans (n=2).

Une patiente a eu une chirurgie partielle puis complète de son méningiome frontotemporal.

Une mutation génétique non spécifique liée à une maladie orpheline a été mise en évidence dont il est difficile d'établir un lien entre la mutation et le méningiome.

#### **4.7. Cas notifiés sous acétate de cyprotérone et autres progestatifs**

Au total, nous avons retrouvé 5 notifications où les patientes étaient traitées par AC (Androcur®) associé à un autre progestatif (n=6), qui sont les suivants :

- la drospirénone,
- la progestérone,
- le désogestrel,
- la médrogestone
- la promégestone et le désogestrel.

Parmi ces notifications, 4 patientes ont été traitées par AC pendant une durée de 2 ans ; 5 ans ; 11,3 ans à 12,7 ans respectivement, puis par un autre progestatif dont la durée de traitement n'est connue que dans 1 cas (1,2 ans ; ). L'AC était utilisé dans le cadre de son AMM pour traiter un SOPK (n=1) et en dehors de son AMM (n=4) pour traiter une endométriose, une acné et une chute des cheveux. Les autres progestatifs (n=5) étaient utilisés dans le cadre de leur AMM (n=4), pour la contraception (n=3), le traitement d'une hémorragie génitale (n=1) et en dehors de leur AMM dans l'endométriose (n=1). Dans tous les cas l'AC, a été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé dans un délai de 2 mois, 7 mois, 15 mois et 15 ans respectivement. Les autres progestatifs ont été arrêtés au moment du diagnostic dans 2 cas (médrogestone ; désogestrel et promégestone), poursuivi dans 1 cas (désogestrel) et à une date non connue dans 1 cas.

Le 5<sup>ème</sup> cas concerne une patiente âgée de 56 ans qui a eu une chirurgie de réattribution sexuelle et qui a été traitée par AC 50 mg/j, progestérone 100 mg à raison de 10 jours/mois, estradiol 2mg/jours pendant 31 ans. L'hormonothérapie avait été arrêtée 7 mois avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé

On ne relève aucun antécédent gynécologique en dehors de l'indication du progestatif.

Il s'agit de patientes d'âge moyen de  $42,6 \pm 7,6$  [38-56] ans avec une médiane de 40 ans, présentant un surpoids avec un BMI moyen de  $29 \pm 9,8$  [17 - 40] avec une médiane à 29,5 kg/m<sup>2</sup> (donnée renseignée dans 4 cas).

Dans 3 cas, les patientes ont présenté des symptômes, tels que des céphalées, une diplopie binoculaire et un syndrome extra-pyramidal, motivant la réalisation d'une IRM cérébrale.

Ce sont des tumeurs uniques dans les 5 cas.

Aucune d'entre elles n'a eu de chirurgie ni de la radiothérapie. L'ensemble des patientes bénéficie d'un suivi radioclinique et on note une régression de la taille de 10 à 6 mm à un an de suivi soit 2 ans après l'arrêt de l'AC et de la progestérone pour une patiente

#### **4.8. Cas concernant les autres progestatifs hors chlormadinone, ni nomégestrol ni acétate de cyprotérone, ni LNG**

Au total, nous avons retrouvé 14 cas où les patientes étaient traitées par un autre progestatif (sans chlormadinone, ni nomégestrol ni acétate de cyprotérone, ni lévonorgestrel). La répartition détaillée figure dans le tableau ci-dessous. La progestérone est le progestatif le plus représenté (n=9).

**Tableau 41 : Répartition des cas sous autres progestatifs (N = 14**

Progestatif(s) imputé(s) (Princeps®)	Nombre de cas BNPV N=14
Progestérone (Utrogestan®, Progestogel®, Estima®, nom commercial non renseigné)	8
Désogestrel (Mercilon®, Cerazette®, Varnoline®) <sup>a</sup>	2
Médrogestone (Colprone®)	2
Drospirenone (Jasminelle®)	1
Progestérone (Progestan®, Utrogestan®) + désogestrel (Cerazette®) <sup>b</sup>	1

<sup>a</sup> : patiente traitée par Mercilon®, Cerazette®, Varnoline®

<sup>b</sup> : patiente traitée par Progestan®, Utrogestan® et Cerazette®

#### 4.8.1. Progestérone (n=9)

L'indication était connue dans la majorité des cas (n=8) et la progestérone était utilisée dans le cadre de son AMM dans 5 cas :

- Traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement oestrogénique) dans 4 cas. Parmi ces patientes l'une d'entre elle a également été exposée pendant plus de 20 ans au désogestrel (Cerazette®) dans le cadre d'une contraception
- Traitement d'une insuffisance gonadique

La progestérone était utilisée en dehors de son AMM dans 3 cas :

- THS sans association d'estrogène
- Traitement d'une hyperplasie de l'endomètre
- Traitement d'une endométriose

L'âge moyen était de 59,1 ± 9,4 ans [49-75] ans avec une médiane de 56 ans.

Les antécédents étaient renseignés dans 6 cas. L'une d'entre elle présente une ovariectomie avec annexectomie prophylactique dans le cadre d'un dépistage du gène BRCA1 en décembre

La durée de traitement était connue pour tous les cas avec une durée moyenne de 8,0 ± 7,3 ans [0,3-20,0] avec une médiane à 6 ans. 2 patientes ont été traitées par progestérone pendant 20 ans

La durée d'exposition est de 7,8 ± 7,1 ans [0,3-19,3] avec une médiane à 6 ans.

La dose cumulée de progestérone n'a pu être calculée que dans 6 cas avec une dose cumulée moyenne de 232 186,6 ± 260 113,4 mg [91,3 ; 70 4450,0] avec une médiane à 193 489,3 mg. La dose cumulée de progestérone est de 9400 mg pour la patiente traitée pendant 94 jours par progestérone et pendant plus de 20 ans par désogestrel

La progestérone a été arrêtée chez les 9 patientes. Dans 3 cas la progestérone a été arrêtée avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé. Le nombre d'années d'arrêt avant le diagnostic s'étend de 0,25, à 2,1 ans puis à 17,6 ans. Dans 3 cas la progestérone a été arrêtée suite au diagnostic de méningiome, et dans 3 cas la progestérone a été respectivement arrêtée 3,4 mois, 9,7 mois et 1 an après le diagnostic de méningiome.

Le délai moyen de survenue n'a pu être calculé que dans 8 cas et est de 11,3 ± 9,5 ans [0,7-27,6] ans avec une médiane de 6,4 ans. A noter 2 valeurs extrêmes de délai de survenue où le diagnostic a été posé 19 ans et 27,6 ans après le début de la progestérone.

Le grade (connu que dans un cas) est un grade 1 et la patiente a bénéficié d'une chirurgie  
Cette patiente présentait une tumeur unique siégeant en convexité.

Pour les autres patientes, on recense 1 tumeur unique dans 7 cas dont le siège est en basal (n=3), en convexité (n=2), en médian (n=1) et en postérieur (n=1). Enfin la 9<sup>ème</sup> patiente présente 2 tumeurs localisées, en convexité pour l'une et en médian pour l'autre

#### 4.8.2. Désogestrel (n=3)

On recense 3 cas de patientes traitées par désogestrel.

L'une d'entre elle, âgée de 55 ans, a été sous hormonothérapie pendant plusieurs années, à savoir sous contraception pendant plus de 20 ans par désogestrel (Cerazette<sup>®</sup>) puis a eu un traitement hormonal substitutif par progestérone (Utrogestan<sup>®</sup> puis Progestan<sup>®</sup>) en association à l'estradiol (Oestrodose 0,06%<sup>®</sup> et Oromone<sup>®</sup>) pendant 94 jours

Un méningiome a été diagnostiqué dans les suites d'une chute accidentelle et la présence de tremblements depuis 6 mois. La patiente a bénéficié d'une chirurgie de résection d'un volumineux méningiome, le mois suivant le diagnostic de méningiome par IRM. L'anatomo-pathologie retrouvant un méningiome de type transitionnel de grade 1, de localisation parasagittale frontale gauche. L'étude histo-chimique est la suivante : EMA (positif), Récepteur progestérone (20%), Ki 67 (3-5% selon les territoires). Le profil génomique quantitatif anormal de type simple montrant une délétion du chromosome 22 et une délétion du chromosome 14 sauf 14q21. On note l'absence de mutation détectée, notamment de mutation du promoteur du gène TERT. A noter une bonne évolution clinique mais néanmoins la persistance d'une fatigue et de céphalées. L'imputabilité du THS est peu probable dans la survenue du méningiome mais un effet aggravant potentiel ne peut être exclu.

Le second cas concerne une patiente âgée de 33 ans sous contraception par désogestrel (Varnoline<sup>®</sup>) pendant 5 ans puis Mercilon<sup>®</sup> pendant 7 ans

Dans un premier temps la patiente a été opérée d'un méningiome méningothélial de grade I, tentorial avec la pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale à l'issue. Le désogestrel (Cerazette<sup>®</sup>) avait été arrêté puis repris l'année suivante pendant 4 ans. Après l'arrêt de Cerazette<sup>®</sup>, il a été diagnostiqué des méningiomes multiples pour lesquels la patiente a été traitée par radiothérapie à 2 reprises (récidive du méningiome opéré et évolution d'un méningiome frontal droit antérieur). Un an plus tard l'IRM met en évidence une progression d'au moins trois méningiomes du côté gauche. Il semble que la patiente aura une radiothérapie.

Enfin le dernier cas concerne une patiente de 45 ans avec un BMI à 17 kg/m<sup>2</sup> sous contraception par désogestrel (Mercilon<sup>®</sup>) pendant 10 ans. Le diagnostic de méningiome a été posé 24 ans après l'initiation du désogestrel soit 14 ans après l'arrêt de la contraception, devant des cervicalgies associées à des céphalées, des nausées avec vomissements et des troubles de la marche avec sensation d'ébriété. La patiente a bénéficié d'une exérèse complète du méningiome situé à la face postérieure du rocher. Il s'agit d'un méningiome fibroblastique de grade I

#### 4.8.3. Médrogestone (n=2)

Le médrogestone était utilisé dans le cadre de son AMM pour la prise en charge d'une endométriose pendant 5 ans avec dose cumulée de 36 520 mg (schéma continu) pour le 1<sup>er</sup> cas

et dans une indication inconnue pour le second cas pendant 15 ans (dose cumulée non calculable car schéma non précisé) chez des patientes âgées respectivement de 46 et 53 ans. A noter que l'une d'entre elles est obèse avec un BMI à 39 Kg/m<sup>2</sup>

Le diagnostic de méningiome a été posé devant la présence de céphalées et une diplopie 5 ans après l'initiation de Colprone<sup>®</sup>. Pour l'autre patiente, le méningiome était asymptomatique et le diagnostic a été posé à une date non connue. Le médrogestone était arrêté chez les 2 patientes au moment du diagnostic pour la 1<sup>ère</sup> et à une date non connue pour la seconde. Les tumeurs présentaient 1 ou 2 localisations dont les sièges étaient respectivement en convexité pour l'une et basaux pour les 2 tumeurs de l'autre patiente. Aucune patiente n'a été opérée. Les 2 patientes ne sont pas rétablies.

#### 4.8.4. Drospirénone (n=1)

Femme de 41 ans sous contraception par drospirénone (Jasminelle<sup>®</sup>) pendant 10 ans chez qui le diagnostic de méningiome a été posé à l'IRM 16 mois après l'arrêt du progestatif. On note une localisation unique en convexité. A noter que la patiente présente des crises d'épilepsies depuis 6 ans soit environ 4 ans après l'initiation de la contraception. Un traitement par lamotrigine a été initié 6 mois avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé. Par ailleurs, la patiente se plaignait de céphalées. Une prise incertaine d'acétate de chlormadinone dans les 6 mois précédant le diagnostic de

méningiome a été évoqué mais non codé en suspect. Une surveillance radio-clinique est décidée par le neurochirurgien.

En résumé, concernant les cas CRPV, l'indication était connue dans la majorité des cas (n=12) et concernait une indication AMM dans 9 cas, à savoir le traitement hormonal substitutif dans 4 cas, la contraception dans 3 cas, l'endométriose dans 1 cas et l'insuffisance gonadique dans 1 cas. Le progestatif a été utilisé en dehors de son AMM dans 3 cas (hyperplasie de l'endomètre, ménopause sans traitement oestrogénique et endométriose). L'âge moyen était de 53,5 ans±11,5 ans. La durée de traitement était connue dans 14 cas avec une durée moyenne de 9,8 ± 6,2 ans [0,8-20,0] ans (médiane à 10,0 ans). A noter que dans l'un des dossiers la patiente a été sous Cerazette® pendant plus de 20 ans, durée approximative qui n'a pas été prise en compte dans ce calcul.

La durée d'exposition a pu être calculée dans 13 cas et est en moyenne 9,7 ans ± 6,0 ans [0,8-19,3] avec une médiane de 10,0 ans.

La dose cumulée en progestatif a pu être calculée dans 10 cas. Les progestatifs concernés sont :

- progestérone avec une dose cumulée calculée dans 6 cas avec une dose moyenne de 232 186,6 mg  
- désogestrel avec dose cumulée calculée dans 2 cas : 410 850 mg et 602,7 mg

- drospirénone avec une dose cumulée de 8 219,3 mg

- médrogestone avec une dose cumulée calculée dans 1 cas 36 520 mg

Le progestatif a été arrêté dans la majorité des cas (n=13) et une contraception par Cerazette a été reprise dans l'un des cas

Le délai moyen de survenue a pu être calculé dans 12 cas et est de 11,9 ± 8,8 ans [0,7 – 27,6] ans (médiane de 9,0 ans). Dans 5 cas le diagnostic a été posé après l'arrêt du progestatif (en moyenne 5,4 ± 7,5 ans [0,3 – 17,6] avec une médiane de 1,4 ans).

Le grade était connu pour 3 patientes et était de grade 1 et elles ont toutes eu une chirurgie. Pour la majorité des patientes (n=11), il n'y avait qu'une seule tumeur et au total on recense 17 tumeurs (nombre de méningiomes non renseigné chez une patiente mais on recense au moins 2 tumeurs en convexité). Le siège des tumeurs était en basal (n=5), convexité (n=8), fosse postérieure (n=2) et médian (n=2).

L'un des méningiomes de type transitionnel de grade 1, de localisation parasagittale frontale gauche dont le profil génomique montre une délétion du chromosome 22 et une délétion du chromosome 14 sauf 14q21 a été diagnostiqué chez une patiente sous hormonothérapie pendant plusieurs années.

## 5. Données de la littérature

Ces données complètent les données de la littérature présentées et discutées dans le rapport de 2019

### 5.1. « Case report » avec différents progestatifs :

- Deux sœurs jumelles homozygotes ont présenté des méningiomes frontaux après une exposition à l'AC 50 mg/j pour hirsutisme durant 8 ans pour la première jumelle et 9 ans pour la seconde associée à une COC associant du LNG et de l'EE respectivement 7 et 9 ans ; la seconde jumelle a été exposée à de l'estradiol 2 mg/j en sus pendant 1 an. Chez la première jumelle, une découverte fortuite de trois méningiomes frontaux, dont un méningiome frontal droit de 35 mm de large, a été faite à l'IRM cérébrale, lesquels ont diminué de taille sur l'IRM de contrôle effectuée 6 mois plus tard (soit un an après l'arrêt de l'AC et 6 mois après l'arrêt de la contraception). Un méningiome frontal de 15 mm asymptomatique a été révélé sur une IRM cérébrale chez la seconde jumelle. L'AC et la COC avaient été arrêtés respectivement un an et deux ans avant le diagnostic de méningiome. L'IRM de contrôle réalisée 6 mois plus tard a montré une diminution significative de la taille du méningiome à 9,5 mm.

Ces deux *cas-reports* soutiennent l'hypothèse d'une susceptibilité génétique (aucune analyse génétique n'a néanmoins pu être effectuée) dans la survenue des méningiomes après exposition à l'AC (De Germay, 2020).

- Une patiente de 53 ans a présenté des crises d'épilepsie focale, sans perte de conscience incluant des troubles transitoires du langage et une hémiparésie droite. Cette patiente présentait comme principal antécédent, une endométriose pour laquelle elle a été traitée successivement par l'AC 25 mg/jour pendant 2 mois puis 50 mg/jour pendant 8,4 ans et par l'ACM 5 mg/jour pendant 5,7 ans puis 10 mg/jour pendant 6,9 mois. Trois injections sous-cutanées de triptoréline 11,25 mg ont été effectuées entre 2004 et 2009. L'IRM cérébrale a révélé de multiples lésions intradurales et extra-cérébrales suggérant un méningiome central gauche associé à une méningiomatose de la base

antérieure du crâne. La lésion la plus importante était localisée au niveau frontal gauche et mesurait 4,1\*5,7\*5,2 cm et était associée à un ostéome à l'origine d'un effet de masse et déviation de la ligne médiane. Une résection chirurgicale a eu lieu 3 semaines après l'arrêt du traitement hormonal. L'anatomopathologie a conclu à un méningiome grade II (atypique). L'immunohistochimie a montré une coloration positive pour le STTR2a. Dans le contexte de la méningiomatose, la perte d'expression des protéines SMARCE1 et INI1 a été recherchée, mais non retrouvée. Le statut des récepteurs hormonaux était positif pour les RP mais négatif pour les RE. Le suivi à 25 mois par imagerie n'a montré aucune récurrence du méningiome central gauche et une régression significative de toutes les autres lésions, à l'exception de la lésion frontale droite (Roux, 2020).

- Un patient de 44 ans présente un méningiome du sillon olfactif asymptomatique alors qu'il est traité par médroxyprogestérone 300mg/j durant 4 ans pour un carcinome rénal diagnostiqué lors d'une IRM cérébrale de contrôle. L'exérèse chirurgicale complète a pu être réalisée ; l'histologie note un sous-type méningothélial et l'absence de récepteurs à la progestérone (Hensiek, 2000).
- Cininta et al. rapportent le cas de 3 patientes pour lesquelles le diagnostic de méningiomes a été posé lors de la grossesse. Les deux premières patientes avaient présenté une perte visuelle et une altération de l'état de conscience. La première patiente a eu une césarienne à 34 semaines d'aménorrhée puis une exérèse du méningiome pérosellaire (type transitionnel, RP 70%). La 2<sup>ème</sup> patiente a eu une césarienne en urgence et une dérivation ventriculaire avec une exérèse du méningiome suprasellaire 7 jours plus tard (type transitionnel, RP 70%) ; l'issue a été fatale. Concernant la 3<sup>ème</sup> patiente, elle avait présenté une tétraplégie secondaire à un méningiome du foramen magnum. Elle a eu une césarienne en urgence à 32 semaines d'aménorrhée suivie d'une exérèse du méningiome 3 jours après (type transitionnel et RP : 75%) avec une reprise de la marche. Les 3 patientes, multipares, âgées de plus de 35 ans ont été exposées à plus de 5 ans de médroxyprogestérone par voie injectable pour contraception avant leur grossesse. Cependant le délai entre l'arrêt du médroxyprogestérone et la survenue des méningiomes n'est pas précisé. Les auteurs discutent bien évidemment le rôle de la grossesse dans la survenue des méningiomes et de leur aggravation, la multiparité ainsi que l'exposition préalable durant au moins 5 ans au macroprogestatif (Cininta, 2017).

## 5.2. Etudes de cohorte

- Apra c et al ont effectué une cohorte rétrospective monocentrique concernant tous les cas de méningiomes sphéno-orbitaires opérés dans leur établissement entre 2005 et 2019 pour lesquels les données de l'imagerie ainsi que les données anatomopathologiques étaient disponibles (n=124/175 cas). 93,5 % étaient des femmes, plus jeunes que les hommes (51 ± 5 contre 63 ± 8, p = 0,02) (mais il faut souligner le faible nombre d'hommes). Ils ont pu disposer par questionnaire téléphonique rétrospectif auprès des patientes d'une exposition antérieure hormonale précisant une prise hormonale antérieure sans connaissance de l'indication chez 65/78 (83,3%) patientes . 13 patientes ont été exposées à des oestroprogestatifs, 41 ont été exposées à des progestatifs (AC (N=9), NMG (N=14), ACM (n=13), promégestone (N=1), étonogestrel (N=2), lévonorgestrel (N=1), medrogestone (n=1)), et 7 ont eu un THS de la ménopause. La prise hormonale n'est pas bien précisée chez 4 patientes (FIV (N=1), progestérone sous forme topique (N=1), molécules contraceptives SAI (N=2)). Les informations concernant les durées étaient incomplètes et s'échelonnaient entre 2 à 40 ans (médiane : 10 ans). Les auteurs soulignent un apport exogène hormonal en cas de tumeurs multiples (6% des cas). Les auteurs soulignent le biais de mémoire concernant la mention de l'exposition hormonale rapporté par les patients (Apra, 2020).
- Une cohorte rétrospective monocentrique incluant 195 patients (dont 138 femmes) ayant présenté un méningiome pris en charge à l'hôpital de l'université américaine de Beyrouth sur une période de 11 ans (jusqu'en fin 2015) a recensé une prise de COC ou de THS chez seulement 10 patientes (5.1%) sans autre précision concernant le type de progestatif ni la durée d'exposition. Les auteurs se sont intéressés à l'évolution du/des méningiomes chez ces patientes (survie sans progression, survie globale ; ces critères ayant probablement été choisis en raison de la proportion importante de grade 2 et 3 de 31% dans cette cohorte). Il n'a pas été retrouvé de corrélation (analyse univariée) entre l'exposition antérieure à une COC ou une THS avec la survie globale. (Assi, 2020)

### 5.3. Etudes cas-témoins

- Dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte prospective (Multiethnic Cohort : cohorte multiethnique de plus de 215 000 hommes et femmes inclus entre 1993 et 1996 avec un suivi par questionnaire tous les 5 ans), Muskens et al. ont évalué les associations entre le poids, certains facteurs hormonaux et certaines comorbidités et le méningiome. L'étude a été menée sur 894 cas et 8 918 témoins appariés. Ils ont noté qu'un BMI de 25 à 30 kg/m<sup>2</sup> ainsi qu'une augmentation du poids depuis l'âge de 21 ans ont été positivement associées au méningiome. L'exposition à une contraception orale (sans autre précision : estro-progestative ou progestatif seul) est associée au diagnostic de méningiome (OR:1,24; 95%-CI:1,01-1,51) mais sans effet de dose car cette association n'est pas retrouvée pour des durées d'exposition supérieures à 5 ans. L'interprétation du risque chez des patientes postménopausées ne retrouve pas d'association en cas de traitement substitutif par estrogènes associés à un progestatif par tranches de 5 ans (OR : 1,05 , 95% 0,92-1,2). Il faut souligner que les auteurs considèrent comme référence l'absence d'exposition aux estrogènes avec ou sans progestatif (past and current use). Aucune information ne précise le type de progestatif ni les DCI. Il est noté une association en cas de prises d'œstrogènes (par tranche de 5 ans, OR:1,07, 95%-CI:1,01-1,15). Les auteurs retrouvent une association en cas d'HTA seule et chez les patients présentant une HTA et un diabète (Muskens, 2019).
- Dans une étude cas-témoins sur 115 femmes (40 ayant présenté un méningiome de la sphère orbitaire et 75 témoins), Supartoto et al. ont noté que l'utilisation de contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs seuls (injectable surtout trimestriel) versus exposition à une COC étaient associée à un risque de méningiome de la sphère orbitaire (OR : 2,47 ; 95% CI : [1,08 5,64] ; P=0,03). En dehors du type de contraception hormonale (injection mensuelle : 1 cas, injection trimestrielle : 22 cas , implant : 1 cas ou pilule : 8 cas ), les auteurs ne précisent pas les molécules concernées. L'exposition à la contraception hormonale (pendant plus de 10 ans était également associée à un risque de méningiome (OR 3,95, 95 % IC [1,67-7,64] ; p= 0,002). Après ajustement en fonction du niveau d'éducation, de l'âge de la ménarche, de la durée des cycles menstruels et de la parité, seule l'association avec l'exposition à la contraception hormonale pendant plus de 10 ans est restée significative. Il s'agit en majorité de méningiomes rapportés sous contraception par voie injectable administrée tous les trimestres mais les auteurs ne mentionnent ni la DCI ni la posologie. Il s'agit très probablement de la médroxyprogestérone (Supartoto, 2016).

Une étude cas-témoins a été menée en Indonésie sur le risque de méningiome associé à une contraception hormonale. Les cas (N=101) étaient des patientes ayant un méningiome opéré et confirmé sur l'histopathologie (entre 2012-2013) et les témoins (N=101) étaient des patientes diagnostiquées comme n'ayant pas de diagnostic de méningiome sur le scanner cérébral. La prise de contraception a pu être notée chez 95% des patientes présentant un méningiome (questionnaire rétrospectif), il s'agissait d'une contraception hormonale dans 98.95% des cas. Il a été noté que dans 88%, il s'agissait de médroxyprogestérone par voie injectable trimestrielle ; dans 6.31% des cas il s'agissait de prise de COC (sans autre précision) et dans 4.21% des cas de pilules SAI. Une durée de contraception ≥ 10 ans a été notée chez 63.15% des patientes.

Les auteurs retrouvent une association entre la prise de contraception hormonale et méningiome en notant un OR de 12.3 (p=0.000) toutes périodes d'exposition confondus ; ce risque étant dose- et temps-dépendant. La prise de médroxyprogestérone par voie injectable mensuelle, la pilule et la COC était associée à un moindre risque par rapport à la contraception injectable trimestrielle avec des valeurs d'OR respectivement de 0,042 ; 0,032 et 0,071 (p<0,05). Aucune relation n'a été notée entre la contraception et le grade histologique qui était en majorité un grade 1 (96,4% des cas) ; le sous-type histologique était de type transitionnel dans 71,5% des cas.

Les auteurs notent un risque de méningiomes plus élevé avec la médroxyprogestérone par voie injectable trimestrielle (Wahyuhadi, 2018)

### 5.4. Etudes immunohistochimiques et génomiques

- Portet et al. ont étudié l'expression des récepteurs hormonaux (RP, RE et RA) des méningiomes (ainsi que leur taux d'expression) en constituant 3 groupes incluant chacun 30 cas :
  - groupe méningiome intracrânien,
  - groupe méningiome avec exposition à l'AC
  - groupe méningiome médullaire.La population étudiée était majoritairement féminine.

Le RA était positif dans 73% des méningiomes dans le groupe intracrânien, dans 87% des méningiomes sous AC et dans tous les méningiomes du groupe médullaire (ce dernier groupe ne comportant que des méningiomes de grade 1). Le niveau d'expression est variable entre les 3 groupes

Le RE n'était positif que dans 7 % des méningiomes intracrâniens et dans seulement 3 % des méningiomes du groupe AC mais dans 30 % des méningiomes du groupe spinal (avec un niveau d'expression faible)

Le RP était présent dans 90 % des méningiomes du groupe intracrânien, dans 97% des méningiomes sous AC et dans 87% des méningiomes du groupe spinal. Le niveau d'expression était important pour les méningiomes avec exposition à l'AC et les méningiomes intracrâniens.

Les auteurs notent que les méningiomes expriment les différents types de récepteurs hormonaux en fonction de leur localisation.

Les méningiomes sous AC expriment plus les RP (indépendamment de leur localisation) comparativement aux méningiomes des 2 autres groupes.

Les méningiomes médullaires expriment plus souvent les RA et les RP par rapport aux méningiomes intracrâniens qu'il y ait eu ou non une exposition à l'AC.

Les auteurs avancent le rôle des RP en cas de méningiomes avec exposition à l'AC ; ils précisent que le rôle des RA est sous-estimé (Portet, 2020).

- Supartato et al. complètent leur étude cas-témoin citée précédemment (Supartoto 2016), menée sur 40 patientes présentant un méningiome de la sphère orbitaire comparativement à 75 patientes-témoin. Ils avaient noté que plus l'exposition à la progestérone par voie injectable est longue, plus l'expression des ARNm des RP et du NF2 dans le sérum est faible. La faible expression de l'ARNm du RP et de NF2 était associée à un risque plus élevé de méningiome, ce qui suggère que la faible expression de RP et l'inactivation de NF2 pourraient jouer un rôle clé dans la tumorigénèse du méningiome associé à la progestérone et pourraient être un marqueur clinique potentiel pour les femmes présentant un risque plus élevé de méningiome. (Supartato, 2019).
- Du et al soulignent l'importance et la nécessité de mener des études génomiques pour la compréhension de la pathogénie des méningiomes lors d'une exposition hormonale (2018).

### **En conclusion**

Ces données concernent l'hormonothérapie substitutive en période ménopausique, une exposition à une contraception hormonale (progestatif seul ou oestroprogestatif), mais aussi l'utilisation d'un progestatif dans un contexte d'endométriose et de cancer du rein. Les progestatifs concernés sont l'AC, l'ACM le NMG, la médroxyprogestérone, le LNG, la promégestone, l'étonogestrel (N=2), et la medrogestone.

Ces données font ressortir différents points associés au diagnostic de méningiome :

- une susceptibilité génétique après exposition à un progestatif,
  - un BMI de 25 à 30 kg/m<sup>2</sup> ainsi qu'une augmentation du poids depuis l'âge de 21 ans,
- Ces 2 points avaient déjà été soulevés et discutés dans le rapport précédent

Aucune étude parmi les études de cohorte et les études cas-témoins ne concerne l'ACM ou le NMG.

Les données concernant l'exposition à la COC ne permettent pas de conclure hormis les études menées en Indonésie (Supartoto 2016 et Wahyuhadi, 2018) qui notent un risque plus important avec les contraceptifs injectables trimestriellement et mensuellement sans mention de leur posologie. Il s'agit de la médroxyprogestérone.

Nous ne disposons d'aucune information concernant le groupe témoin, à savoir une exposition antérieure à une hormonothérapie (THS ou contraception ou autre) n'est pas mentionnée.

Le choix du groupe témoin est difficile. A titre indicatif, Muskens prend comme groupe témoin les patientes sans œstrogène mais avec des progestatifs.

Dans ces études, nous ne disposons pas toujours de la DCI soit des progestatifs soit des estrogènes. Certains auteurs soulignent clairement les limites en avançant le manque de puissance de leurs études en raison du faible nombre de cas, le risque de « misclassification » concernant l'information disponible à propos des traitements pris en soulignant que l'information de l'exposition médicamenteuse est obtenue par questionnaire.

## 6. Discussion et conclusions

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors AC seule) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 180 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (76 notifications) et NMG (70 notifications) ; une proportion d'entre elles mentionnant l'exposition successive à d'autres progestatifs. De plus, il y a 26 notifications sous LNG, 14 notifications concernant les autres progestatifs (hors ACM, NMG, AC, LNG) et 5 notifications concernant l'AC (Androcur®) associé à un autre progestatif.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données institutionnelles de notification spontanée. On note moins de notifications sous ACM et NMG par rapport aux notifications sous AC à fortes doses

De manière générale, l'analyse n'a pas été toujours aisée en terme d'imputabilité du fait de la prise successive de progestatifs (ACM, NMG et AC, autres progestatifs).

La plupart des notifications, quel que soit le progestatif imputé ont été adressées en 2019 et 2020, sont probablement secondaire aux différentes recommandations émises par l'ANSM depuis 2018 concernant l'AC et depuis début 2019 concernant l'ACM et le NMG.

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2001. Les déclarations proviennent de patientes dans 42,1% des cas pour les cas sous ACM et dans 49% pour les cas sous NMG.

### Concernant les notifications sous ACM et NMG

**L'âge moyen** des patientes est respectivement de 48,5 ans pour les cas sous ACM et de 50 ans pour les cas sous NMG ; il est plus bas pour les cas sous LNG (48,5 ans pour les cas LNG sous forme de SIU et 43,4 ans pour les cas LNG per os). Cet âge moyen est inférieur à celui rapporté dans la population générale présentant des méningiomes (m=61 ans).

Un facteur de risque a été noté chez une patiente ayant un antécédent de méningiome opéré. Nous ne relevons pas de cas de grossesse ni de radiothérapie cérébrale antérieure.

**L'indication** est renseignée dans la majorité des cas (respectivement 59/76 (77,8%) des cas pour l'ACM et 54/70 (77,1%) sous NMG ; on relève un usage hors AMM dans 48,7% cas sous ACM et dans 55,7% sous NMG. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriose pour le NMG (l'ACM ayant l'AMM dans l'endométriose).

Les **durées d'exposition** sont en moyenne de 12,0 ans (dose connue et inconnue) et de 13,0 ans (dose connue) sous ACM seul et de 13,1 ans (dose connue et inconnue) et de 13,5 ans (dose connue) sous NMG seul.

Néanmoins il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes. Pour certaines situations, il faut également prendre en considération les durées de traitement cumulées sous progestatifs successifs.

On note une **dose cumulée moyenne** similaire pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques sous ACM et une dose cumulée moyenne moins importante en cas de tumeurs multiples qu'en cas de tumeurs uniques sous ACM seul. La dose cumulée moyenne est supérieure pour les cas de tumeurs multiples par rapport aux cas de tumeurs uniques que ce soit pour les cas sous NMG tous confondus que sous NMG seul, ceci va de pair avec une durée d'exposition plus longue. A noter que pour les tumeurs multiples, la dose cumulée moyenne est connue pour 9 patientes qui sont traitées par NMG seul.

Dans les cas où il y a eu des séquences d'administration successive d'autres progestatifs, l'interprétation est également rendue plus difficile car il faut tenir compte des durées moyennes de traitement et des doses moyennes de traitement de ces autres progestatifs. Néanmoins, pour ces cas, le faible nombre de cas ne permet pas de calcul pertinent.

**On note un arrêt du traitement lors du diagnostic** dans 39,5% des cas sous ACM tous dossiers confondus (dans 44,6% des cas sous ACM seul) ; pour les dossiers sous NMG tous dossiers confondus, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 20% des cas et 24,6% sous NMG seul. Ceci traduit très probablement une méconnaissance de l'imputabilité possible de ces 2 macroprogestatifs ainsi que des recommandations émises depuis 2019.

Compte tenu du faible nombre de cas par tranche d'années et de l'existence de cas pour toutes les périodes de temps, il n'est pas possible d'établir de période de risque aussi bien après l'arrêt de l'ACM que du NMG.

Sous ACM tous dossiers confondus, 51 patientes (67,1%) (dont 36 cas sous ACM seul) présentent **des signes cliniques** ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 21 cas (dont 15 sous ACM seul) ; une prise en charge chirurgicale est prévue dans 2 cas sous ACM seul. Pour 6 cas (7,9%), la présence de symptôme n'est pas mentionnée.

Sous NMG tous dossiers confondus, 50 patientes (71,4%) (dont 42 cas sous NMG seul) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 18 cas (dont 16 cas sous NMG seul). Une chirurgie est prévue dans 2 cas (1 cas sous NMG seul). Pour 5 cas (7,1%), la présence de symptômes n'est pas mentionnée.

**Les signes cliniques** sont essentiellement des céphalées, des troubles visuels. Des tableaux neurologiques plus sévères ont également été notés (crises comitiales chez 5 patientes sous ACM ; troubles de la sensibilité, de la mémoire et/ou confusion chez 17 patientes sous NMG).

Le méningiome est asymptomatique chez 19 patientes (24,7%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 15 patientes sous ACM seul) avec une intervention chirurgicale prévue dans 1 cas sous ACM seul. Le méningiome est asymptomatique chez 15 patientes (21,4%) sous NMG tous dossiers confondus (dont 11 sous NMG seul) avec une intervention chirurgicale dans 3 cas sous NMG seul).

Sous ACM tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 6 tumeurs par patiente) dans 23 cas (30,3%) (dont 19 cas (33,9%) sous ACM seul) ; elles sont uniques respectivement dans 53 cas (69,7%) et 37 cas (66,1%).

Sous NMG tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 7 tumeurs par patiente) dans 20 cas (28,6%) (dont 18 cas (31,6%) sous NMG seul) ; la tumeur est unique respectivement dans 50 cas (71,4%) et 39 cas (68,4%).

**La localisation topographique** des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 75/76 patientes sous ACM tous dossiers confondus, ayant 1 à 6 tumeurs avec un total de 122 tumeurs, et pour 55/56 patients sous ACM seul avec un total de 92 tumeurs. Dans un cas les localisations et le nombre exact de tumeurs, le détail du siège n'est pas renseigné.

Concernant les cas sous NMG, la localisation topographique est précisée pour les 70 patientes sous NMG tous dossiers confondus ayant de 1 à 7 tumeurs soit un total de 109 tumeurs. La topographie est précisée pour les 57 patientes sous NMG seul ayant de 1 à 7 tumeurs soit un total de 92 tumeurs.

**Le siège des tumeurs** se situe essentiellement au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux (respectivement pour 50,8% pour ACM et 40,4 % pour NMG) et de la base du crâne (respectivement 36,1 % pour ACM et 32,1% pour NMG) et que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG.

**Une exérèse chirurgicale complète, partielle ou ne portant que sur une partie des localisations** concerne respectivement 31,6% des cas pour ACM (en considérant les cas ACM tous dossiers confondus et ACM seul) et environ 34,3% des cas sous NMG (en considérant les cas sous NMG tous dossiers confondus et ceux sous NMG seul).

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout dans les années 2019 et en 2020 et que les dossiers mentionnent un suivi radio-clinique semestriel ou annuel, nous ne disposons pas toujours d'un recul suffisant pour juger de l'évolution.

**L'analyse de l'évolution des méningiomes** en prenant en compte l'existence ou non d'une chirurgie ainsi que la date d'arrêt du traitement (au moment du diagnostic, après ou avant le diagnostic) permet de relever pour les cas sans chirurgie :

- une stabilité de méningiome (respectivement 9 cas sous ACM seul et 8 cas sous NMG seul), les traitements sont arrêtés soit au moment du diagnostic soit avant le diagnostic
- une diminution de volume du méningiome dans 4 cas sous ACM seul et dans 1 cas sous NMG seul (traitement arrêté après le diagnostic dans ces 5 cas)
- une augmentation du volume du méningiome dans 3 cas sans où le traitement a été arrêté après le diagnostic (2 cas sous ACM et 1 cas sous NMG) ; dans 1 cas sous ACM où le traitement a été arrêté lors du diagnostic, dans un cas sous NMG où le traitement a été arrêté avant le diagnostic.
- 2 cas fluctuant sous NMG où le traitement a été arrêté au moment du diagnostic et avant le diagnostic
- une évolutivité avec apparition de 2 méningiomes sous ACM qui avait été poursuivi

Par ailleurs, on note 2 cas de récurrence après chirurgie dans des situations où le traitement avait été arrêté respectivement 2 et 4,5 ans avant le diagnostic

**Concernant les 26 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG**, l'indication était connue pour l'ensemble des cas et concernait majoritairement la contraception et 2 cas de métrorragie (1 SIU et 1 LNG en per os).

Les femmes traitées par LNG et ayant présenté un méningiome sont plus jeunes (âge moyen 48,5 ans pour les cas SIU au LNG et 43,4 ans pour les cas LNG per os) que pour les autres patientes concernées par cette enquête. Nous notons également une durée d'exposition plus courte pour les patientes exposées au LNG que celles exposées à l'ACM ou NMG tous confondus).

Aucun antécédent notable n'est relevé.

La localisation des méningiomes est prépondérante en région convexe (n=5 cas de SIU au LNG et n=11 pour LNG en per os) et basale (n=8 cas de SIU au LNG et n=3 pour LNG en per os). Une chirurgie a été pratiquée dans 40% des cas (SIU au LNG) et dans 53,8% des cas (LNG en per os).

Dans le cadre de l'évaluation européenne du rapport de sécurité périodique des SIU au LNG en décembre 2019, l'ANSM a demandé une revue cumulative des cas de méningiomes sous SIU au LNG. En effet, 34 cas avaient été identifiés au cours de la précédente enquête de pharmacovigilance (novembre 2019) et il était nécessaire d'avoir l'exhaustivité des données européennes. Cette revue a été discutée au PRAC de Septembre et de novembre 2020. Nous sommes en attente des conclusions définitives.

**Concernant les 5 notifications où les patientes étaient traitées par AC (Androcur®) associé à un autre progestatif** (drospirénone, progestérone, désogestrel, médrogestone, promégestone et désogestrel). Il s'agit de patientes traitées par AC pendant une durée allant de 2 ans à 12, 7 ans puis arrêté et relayé par un autre progestatif dans 4 cas. Le 5ème cas concerne un transgenre (MtoF) traité par AC et progestérone dans un contexte de transition de genre pendant 31 ans. Il s'agit de patientes plus jeunes que celles traitées par ACM ou NMG avec un âge moyen de 42,6 ans et en surpoids avec un BMI moyen de 29 Kg/m<sup>2</sup>. Ce sont toutes des tumeurs uniques. Dans 3 cas, les méningiomes ont été diagnostiqués avant l'apparition de symptômes cliniques tels que céphalées, syndrome extrapyramidal et une diplopie binoculaire motivant la réalisation d'un IRM cérébrale. Aucune chirurgie n'a été réalisée chez ces patientes, mais elles bénéficient d'un suivi radiologique. A noter une diminution de la taille du méningiome à 1 an de suivi dans 1 cas.

**Concernant les 14 patientes traitées par un autre progestatif que ACM, NMG et LNG**, il est difficile de conclure sur ces cas devant l'hétérogénéité des molécules et des patientes exposées à un progestatif utilisé dans le cadre de son AMM dans 9 cas, à savoir le traitement hormonal substitutif dans 4 cas, la contraception dans 3 cas, l'endométriose dans 1 cas et l'insuffisance gonadique dans 1 cas. Le progestatif a été indiqué en dehors de son AMM dans 3 cas (hyperplasie de l'endomètre, ménopause sans traitement oestrogénique et endométriose).

Une analyse de ces cas est difficile dans la mesure où il y a de nombreuses molécules avec très peu de cas par progestatif en dehors de la progestérone qui est le progestatif le plus représenté avec 9 cas (CRPV). L'un des méningiomes de type transitionnel de grade 1, de localisation parasagittale frontale gauche dont le profil génomique montre une délétion du chromosome 22 et une délétion du chromosome 14 sauf 14q21 a été diagnostiqué chez une patiente sous hormonothérapie pendant plusieurs années.

**La particularité de la définition du délai de survenue dans le cas des méningiomes** est un peu différente de celle utilisée habituellement en pharmacovigilance. Il vaudrait mieux parler de délai de diagnostic puisque qu'il n'est pas possible de quantifier exactement le début d'apparition du/des méningiome(s). Ceci a comme corollaire que la durée d'exposition exacte est également inférieure à celle qu'il est possible de calculer.

**En comparant les résultats des 2 enquêtes concernant l'ACM et le NMG**, on peut relever :

- des moyennes d'âge des patientes similaires entre les 2 enquêtes

La seconde enquête relève :

- un nombre important de notifications dans la deuxième d'enquête qui ne porte que sur une année avec une proportion plus importante de cas diagnostiqués récemment, ce qui est à mettre en corrélation avec les différentes communications effectuées
- une proportion plus importante de cas diagnostiqués récemment

- un nombre proportionnellement plus important de déclarations patientes
  - un nombre de déclarations proportionnellement plus important rapportées de cas sous ACM
  - un nombre de déclaration proportionnellement moins important de cas sous NMG
  - un nombre plus important de déclarations pour lesquelles l'indication n'est pas connue (augmentation de 10%)
  - proportionnellement moins de notifications associant ACM ou NMG avec d'autres progestatifs notamment l'AC
  - proportionnellement plus de méningiomes asymptomatiques aussi bien sous ACM et NMG
  - une topographie des localisations plus souvent précisée
  - proportionnellement plus de notifications avec un intervalle libre entre l'arrêt du macroprogestatif et la date de diagnostic du méningiome. Ceci pose le problème de la datation exacte du méningiome
  - moins d'interventions chirurgicales effectuées aussi bien pour les cas sous ACM que sous NMG (ce qui est à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radio-clinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent. De ce fait, nous disposons de moins de données histologiques
  - la recherche et la quantification des RP sont moins souvent effectuées en cas de méningiomes de grade 1
  - une proportion de tumeurs de grade 2 moins importante
- Concernant les cas sous LNG
- Proportionnellement plus de notifications sous LNG
  - Une durée d'exposition plus courte pour les patientes sous LNG sous forme de SIU

### **Dans cette seconde enquête**

L'analyse des cas de méningiomes rapportés sous ACM et NMG se superposent à celle de la première enquête avec comme différences notables une moindre prise en charge chirurgicale à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radioclinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent et une proportion de méningiome de grade 2 moins importante.

Tout comme lors de la première enquête en 2019, l'analyse des cas de méningiomes sous autre progestatif (hors ACM et NMG) et leur faible nombre ne permettent pas de noter un signal concernant un risque de survenue de méningiomes.

## **7. Propositions du CRPV**

Discuter de la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors AC, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, arrêt du traitement en cas de méningiome, de la réévaluation de la pertinence du traitement, etc)

Mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.

Bien que les 2 enquêtes nationales ne rapportent aucun cas de méningiome sous médroxyprogestérone, une association est rapportée dans la littérature dans 2 études uniquement ; des investigations complémentaires peuvent être discutées.

Devant l'absence de recommandations au niveau international à l'heure actuelle, il serait intéressant de rediscuter de manière globale, pluridisciplinaire en CST de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome.

## Bibliographie

Anda T, Honda M, Ishihara T, Kamei T. Progression of intracranial meningioma during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(4):327-30.

ANSM. Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du 19 novembre 2019 : [https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR\\_CSP\\_PVEX\\_juin2020.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR_CSP_PVEX_juin2020.pdf) (2020).

ANSM. Compte rendu du CST Méningiome et acétate de cyprotérone, séance du 23 octobre 2019 : [https://www.ansm.sante.fr/content/download/173359/2265495/version/1/file/202020213\\_CR\\_CST\\_23102019\\_meningiomes.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/173359/2265495/version/1/file/202020213_CR_CST_23102019_meningiomes.pdf) (2020).

ANSM. Point d'information - L'ANSM poursuit ses travaux sur les progestatifs et le risque de méningiome . <https://www.ansm.sante.fr/Sinformer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-poursuit-ses-travaux-sur-les-progestatifs-et-le-risque-de-meningiome-Point-d-information> (2019).

ANSM. Point d'information - Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas deméningiome rapportés. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteranacetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiomerapportes-Point-d-information> (2019).

ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014033: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf) (2014).

Apra C, Roblot P, Alkhayri A, Le Guérinel C, Polivka M, Chauvet D. Female gender and exogenous progesterone exposition as risk factors for sphenoidal meningiomas. *J Neurooncol*. 2020 Aug;149(1):95-101.

Assi HI, Hilal L, Abu-Gheida , Berro J, Sukhon F, Skaf G, Geara F, Boulos F, Charafeddine M, Tabbarah A, Khoury J, Najjar M. Demographics and outcomes of meningioma patients treated at a tertiary care center in the Middle East. *Clin Neurol Neurosurg* . 2020 Aug;195:105846.

Bouvier C, Fernandez C, Meyronet D, Figarelle-Branger D. Tumours of the central nervous system : cytological, histological and genetic features. *EMC-Neurologie* 2005 ; 2 : 557-85

Boyle-Walsh E, Shenkin A, White MC, Fraser WD. Effect of glycoprotein and protein hormones on human meningioma cell proliferation in vitro. *J Endocrinol*. 1995 Apr;145(1):155-61.

Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute *J Neurosurg*. 2011; 115(2): 259–267. doi:10.3171/2011.3.JNS101748

Ciccarelli E, Razzore P, Gaia D, Todaro C, Longo A, Forni M, Ghè C, Camanni F, Muccioli G, Faccani G, Lanotte MM. Hyperprolactinaemia and prolactin binding in benign intracranial tumours. *J Neurosurg Sci*. 2001 Jun; 45(2):70-4.

Cininta NI, Aryananda RA, Wardhana MP, Gumilar KE, Akbar MA, Wicaksono B, Ernawati E, Sulistyono A, Aditiawarman A, Hermanto TJ, Abdullah MN, Dachlan EG. Case series: Pregnancy with meningioma in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya during 2014-2015. *J Obstetrics Gynaecol Research* 43 (S1): 73 abstr. 0271, Jun 2017

Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Exogenous Hormone Use and Meningioma Risk. What Do We Tell Our Patients? *Cancer* 2007; 110(3): 471-6.

Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg*. 2011, 115(6):1072-7.

Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013; 118: 649-56.

Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Research International*. Volume 2015, 11 pages.

Custer B, Longstreth Jr WT, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006, 6:152 : doi:10.1186/1471-2407-6-152.

Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer*. 2002 ; 15;94(6):1626-35.

De Gernay S, Lafaurie M, Dupuy M, de Gernay B. Meningiomas after cyproterone acetate exposure: Case reports in twin sisters. *Therapies* (2020)

Dezamis E, Sanson M. The molecular genetics of meningiomas and genotypic/phenotypic correlations *Rev Neurol* 2003 ;159(8-9):727-38.

Du Z, Santagata S. Uncovering the links between systemic hormones and oncogenic signaling in the pathogenesis of meningioma. *An Oncol* 2018; 29 (3): 537-40

Han XY, Wang W, Wang LL, Wang XR, Li G. Genetic variants and increased risk of meningioma: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017 ;10:1875-1888.

Hensiek AE, A J Kellerman, J T Hill. Spontaneous regression of a solitary cerebral metastases in renal carcinoma followed by meningioma development under medroxyprogesterone acetate therapy. *British J Neurosurg* 2000; 14: 354-356.

Ivo S Muskens , A H Wu, J Porcel, I Cheng, L Le Marchand, J L Wiemels, and V Wendy Setiawan. Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort. *Neuro Oncol*. 2019 Mar 18;21(4):498-507.

Li Q, Coulson H, Klaassen Z, Sharma S, Ramalingam P, Moses KA, Terris MK. Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Dec;16(4):387-90.

Loiseau H, Huchet A, Baldi I. Epidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Neurologie.com* 2010; 2(4 : 83-6

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. juin 2016;131(6):803 20.

Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, Perry A. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurg* 2012 Nov;71(5):95161.

Menon G, Nair S, Sudhir J, Rao BR, Mathew A, Bahuleyan B. Childhood and adolescent meningiomas: a report of 38 cases and review of literature. *Acta Neurochir* 2009; 151(3):239-44;

Modha, A, Gutin P H. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurg*, 2005. 57(3):p. 538-50.

Muccioli G, Ghè C, Faccani G, Lanotte M, Forni M, Ciccarelli E. Prolactin receptors in human meningiomas: characterization and biological role. *J Endocrinol*. 1997 Jun; 153(3):365-71.

Nomegestrol: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00002181/201801: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nomegestrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variationamendments-product-information-timetable/00002181/201801\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nomegestrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variationamendments-product-information-timetable/00002181/201801_en.pdf) (2018).

Perry A. 13 - Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, éditeurs. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 12 juin 2019]. p. 259-98. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449410000138>

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5 -8 October 2015: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf) (2015).

Portet S, Banor T, Bousquet J, Simonneau A, Flores M, Ingrand P, Milin S, Karayan-Tapon L, Bataille B. New Insights into Expression of Hormonal Receptors by Meningiomas. *World Neurosurg.* 2020 Aug;140:e87-e96.

Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006 Aug; 105(2):163-73.

Rockhill J1, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4) : 1-7.

Roux A, Tauziède-Espariat A, Zanello M, Gareton A, Malaize H, Benzakoun J, Zah-Bi G, Oppenheim C, Plu-Bureau G, Chretien F, Pallud J. "Symptomatic progestin-induced atypical grade II meningioma. A first case report." *Neurochirurgie* (2020).

Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):490 Last updated: 24 APR 2018

Supartoto A, Mahayana IT, Christine RN, Suhardjo, Agni AN, et al. (2016) Exposure to Exogenous Female Sex Hormones is Associated with Increased Risk Oforbito-Cranial Meningioma in Females: A Case-Control Study. *Int J Ophthalmic Pathol* 5:3.

Supartoto A, Sasongko M B, Respatika D, Mahayana IT, Pawiroranu S, Kusnanto H, Sakti DH, Nurlaila PS, Heriyanto DS, Haryana SM. Relationships Between Neurofibromatosis-2, Progesterone Receptor Expression, the Use of Exogenous Progesterone, and Risk of Orbitocranial Meningioma in Females *Front Oncol.* 2019 Jan 9; 8:651.

Taberner MD, Jara-Acevedo M, Nieto AB et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas. *BMC Med Gen* 2013; 14 : 114.

Wahyuhadi J, Heryani D, Basuki H. Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study. *Maj Obs Gin, Vol. 26 No. 1 April 2018:* 36-41

Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99: 307-14.

## Annexes

### Annexe 1 : Classification et indications thérapeutiques des progestatifs

Classe chimique	Progestatifs	indications
Progestérone naturelle	progestérone,	Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier: (syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles, mastopathies bénignes, préménopause, traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).
Dérivés de la 19-norprogestérone (norpregnane)	promégestone	les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment: les anomalies de la durée du cycle les hémorragies génitales fonctionnelles: métrorragies, ménorragies les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles: dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques. Chez la femme ménopausée: cycles artificiels en association avec un estrogène
	acétate de nomégestrol	
Dérivés de la 17-méthyl-progestérone	dydrogestérone	Trouble des règles Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée. Endométriose. Stérilité par insuffisance lutéale. Ménopause confirmée Mastopathies bénignes
	médrogestone	Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. Endométriose. Cycle artificiel en association avec un estrogène. Dysménorrhée
Dérivés de la 17-hydroxy-progestérone	acétate de médroxyprogestérone	Traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormonodépendants. Traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé
	acétate de chlormadinone	Troubles gynécologiques liés à une insuffisance lutéale Traitement de la ménopause confirmée. Hémorragie fonctionnelles et ménorragies des fibromes Endométriose Dysménorrhée
	acétate de cyprotérone	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques). Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies
Dérivés de la 19-nor- -testostérone	acétate de noréthistérone	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements
	lévonorgestrel	Contraception d'urgence ; en association avec un estrogène : contraception orale
	désogestrel, gestodène, norgestimate, noréthistérone, drospirénone	contraception
	dienogest	endométriose

## Annexe 2 : Indications autres progestatifs

DCI	Spécialités	Indications
progestérone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ESTIMA 100 mg, capsule molle orale ou vaginale (<i>progestérone</i>)</li> <li>- PROGESTAN 100 mg, capsule molle ou capsule molle vaginale (<i>progestérone</i>)</li> <li>- UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale (<i>progestérone</i>)</li> </ul>	<p><b>Voie orale :</b>            Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome prémenstruel,</li> <li>- irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation,</li> <li>- mastopathies bénignes,</li> <li>- préménopause,</li> <li>- traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).</li> </ul> <p><b>Voie vaginale</b>            Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes),            Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation <i>in vitro</i> (FIV),            Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de Stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation,            en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse.            Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (sommolence après absorption par voie orale).</p>
	PROGESTOGEL 1 POUR CENT, gel pour application locale ( <i>progestérone</i> )	Pathologies mammaires bénignes : mastodynies et traitement d'appoint des mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone.
dydrogestérone	DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé	Troubles des règles : <ul style="list-style-type: none"> <li>- irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques,</li> <li>- aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan,</li> <li>- ménométrorragies.</li> </ul> Douleurs génitales : <ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome prémenstruel,</li> <li>- dysménorrhée.</li> </ul> Endométriose. Stérilité par insuffisance lutéale. Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène). Mastopathies bénignes.
	CLIMASTON comprimé pelliculé ( <i>estradiol et dydrogestérone</i> )	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Indications</b>
etonogestrel	NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané ( <i>Etonogestrel</i> )	Contraception.
	NUVARING 15 microgrammes/120 microgrammes/24 heures, système de diffusion vaginal ( <i>Ethinylestradio et Etonogestrel</i> )	
médrogestone	COLPRONE 5 mg, comprimé ( <i>médrogestone</i> )	Troubles 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.
promégestone	SURGESTONE 0,125 mg, comprimé ( <i>Promégestone</i> )	Troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation,</li> <li>- dysménorrhée,</li> <li>- syndrome prémenstruel,</li> <li>- mastodynie,</li> <li>- hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes,</li> <li>- troubles de la préménopause,</li> <li>- ménopause (en complément d'un traitement estrogénique).</li> </ul>
désogestrel	OPTIMIZETTE 75 microgrammes, comprimé pelliculé ( <i>désogestrel</i> )	Contraception
	CERAZETTE 0,075 mg, comprimé pelliculé ( <i>Désogestrel</i> )	
	ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé ( <i>Désogestrel</i> )	
	VARNOLINE ( <i>Désogestrel et Ethinylestradiol</i> )	
gestodène	MINULET, comprimé enrobé ( <i>Gestodène et Ethinylestradiol</i> )	Contraception
acétate de noréthistérone	ACTIVELLE, comprimé pelliculé ( <i>Estradiol et Acétate de noréthistérone</i> )	Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
tibolone	LIVIAL 2,5 mg, comprimé ( <i>Tibolone</i> )	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

### Annexe 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs

DCI	Biodisponibilité	Fixation protéique	T1/2 (h)	Métabolisme	Élimination (principale)
progesterone	10% à 15%	albumine (96% à 99%)		hépatique	rénale et fécale
promégestone			5-12h	hépatique	biliaire
Mégestrol			34h en moyenne		rénale et fécale
dydrogestérone	28%	albumine (90%)	5-7h (DHD) 14-17h	hépatique	rénale
médrogestone	~100%		5.6 ± 0.5 h		
acétate de médroxyprogestérone	0.6% à 10%	albumine (90%)	48h	entéro-hépatique	rénale
acétate de chlormadinone	Bonne		36h	entéro-hépatique	
acétate de cyprotérone	Peu absorbé		2h	hépatique	rénale et fécale
acétate de noréthistérone	65%	SHBG (36 %) ; albumine (61 %)	>8h	hépatique	rénale et fécale
lévonorgestrel	~100%	SHBG (65 %) ; albumine (33,5 %)	26h	hépatique	rénale et fécale
dienogest	~91%	albumine (90%)	9-10h	hépatique	rénale et fécale
acétate de nomégestrol	Bonne	albumine (96%)	35-50h	hépatique	rénale et fécale
désogestrel	~70%	albumine et SHBG (95,5-99% )	30h	hépatique	rénale et fécale
gestodène	~100%	SHBG (75-87%); albumine (13-24%)	20h	hépatique	rénale et fécale
norgestimate		> 97%	16-17h (métabolite actif)	hépatique	rénale et fécale
drospirénone	~76%	albumine (95-97%)	30-40h	hépatique	rénale et fécale

**Annexe 4 : Activités biologiques des progestatifs naturels et synthétiques (Schindler, 2003)**

Progestatifs/ Activité	progestative	anti-gonadotrope	anti-oestrogénique	oestrogénique	androgénique	anti-androgénique	glucocorticoïde	anti-minéralocorticoïde
progestérone	+	+	+	-	-	+/-	+	+
dydroprogestérone	+	-	+	-	-	+/-	-	+/-
médrogestone	+	+	+	-	-	+/-	-	-
dérivés 17 $\alpha$ -hydroxy								
acétate de chlormadinone	+	+	+	-	-	+	+	-
acétate de cyprotérone	+	+	+	-	-	++	+	-
acétate de mégestrol	+	+	+	-	+/-	+	+	-
acétate de médroxy-progestérone	+	+	+	-	+/-	-	+	-
dérivés 19 Nor-progestérone								
acétate de nomégestrol	+	+	+	-	-	+/-	-	-
promégestone	+	+	+	-	-	-	-	-
trimégestone	+	+	+	-	-	+/-	-	+/-
dérivés de la spironolactone								
drospirénone	+	+	+	-	-	+	-	+
dérivés 19 Nortestostérone								
noréthistérone	+	+	+	+	+	-	-	-
lynestrénol	+	+	+	+	+	-	-	-
noréthnodrel	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-	-
lévonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-kéto-désogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-

Légende : (+) : efficace ; (+/-) : moyennement efficace; (-) inefficace

**Annexe 5 : Tableau récapitulatif des spécialités**

Nom du laboratoire	Spécialité demandée par ANSM	spécialité Répertoire ANSM	Progestatif	Date de l'AMM	Début de commercialisation	Fin de commercialisation	AMM Archivée/Abrogée
Actavis		Chlormadinone/EE Actavis 2mg/0,03mg	Chlormadinone (acétate)	15/06/2010	NR		Archivée : 16/06/2013
Amistad Pharma		Filae	Chlormadinone (acétate)	14/03/2005	NR		Archivée : 07/05/2011
Arrow génériques	Désogestrel Arrow		Désogestrel	15/11/2011	06/03/2013	27/10/2016	Abrogée : 07/11/2017
	Nomégestrol Arrow		Nomégestrol (acétate)	05/09/2008	09/12/2008		
Bayer Healthcare SAS	Mirena		LNG	21/07/1995	19/10/1997		
	Jaydess		LNG	03/07/2013	14/03/2014		
	Kyleena		LNG	25/07/2017	28/03/2018		
		Allurène 1 mg/2 mg	Drospirénone	16/03/2004	NR		Abrogée : 29/07/2009
		Angeliq 1 mg/2 mg	Drospirénone	16/03/2004	10/03/2005		
		Belanette 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	19/09/2006	15/02/2011		
		Convuline 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/02/2001	15/02/2011		
		EE/Drospirénone Schering 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	05/02/2001	NR		Abrogée : 23/12/2011
		Flexyess 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	13/12/2013	NR		Abrogée : 02/06/2015
		Jasmine 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	05/02/2001	21/05/2002		
		Jasminelle 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	10/07/2006	01/09/2006		
		Jasminelle Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	19/09/2006	28/02/2008		
		Rimendia 0,02mg/3 mg	Drospirénone	24/11/2008	20/05/2015		Abrogée : 22/07/2016
		Yaz 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	24/11/2008	15/12/2008		
	Palandra 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/06/2011	NR		Abrogée : 03/02/2014	
Besins international	Antigone		Désogestrel	27/09/2012	19/12/2012		
	Utrogestan 100 mg		Progestérone	15/01/1980	19/09/1980		
	Utrogestan 200 mg		Progestérone	16/04/1999	30/10/2000		
	Trophigil		Progestérone	26/12/1997	19/09/1973		
	Progestan 100 mg		Progestérone	11/06/2003	02/05/2011		
	Progestan 200 mg		Progestérone	11/06/2003	02/05/2011		
	Progestogel		Progestérone	30/10/1996	19/01/1972		

<b>Biogaran</b>	Désogestrel Biogaran		Désogestrel	31/10/2012	13/12/2012			
	Désogestrel/EE Biogaran continu		Désogestrel	09/07/2013	11/05/2015			
	Désogestrel/EE 150/20 µg Biogaran		Désogestrel	08/02/2002	19/12/2003			
	Désogestrel/EE 150/30 µg Biogaran		Désogestrel	08/02/2002	19/12/2003			
	Pacilia		LNG	08/01/2009	03/07/2009			
	Evanecia		LNG	17/11/2008	08/04/2009			
	LNG/EE 100/20 µg Biogaran		LNG	11/06/2015	20/03/2018			
	LNG/EE 150/30 µg Biogaran		LNG	13/10/2014	12/03/2015			
	LNG/EE 100/20 µg Biogarancontinu		LNG	04/07/2017	02/08/2018			
	LNG Biogaran		LNG	10/03/2006	30/08/2007			
	Progestérone 100 mg Biogaran		Progestérone	24/10/2001	14/01/2002			
	Progestérone 200 mg Biogaran		Progestérone	14/12/2001	22/05/2002			
	Nomégestrol Biogaran		Nomégestrol (acétate)	11/09/2007	11/10/2018			
		Gestodène/EE 75/20 µg Biogaran		Gestodène	02/05/2006	19/06/2006		
		Gestodène/EE 75/30 µg Biogaran		Gestodène	18/04/2006	19/06/2006		
		Gestodène/EE 60/15 µg Biogaran		Gestodène	25/03/2009	24/06/2011		
		Perleane		Gestodène	12/01/2006	18/04/2006		
		EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg BGR		Drospirénone	22/01/2018	NR		
		EE/Drospirenone 0,03 mg/ 3 mg BGR		Drospirénone	22/01/2018	NR		
		EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg Biogaran		Drospirénone	18/01/2011	19/09/2011		
	EE/Drospirenone 0,03 mg/ 3 mg Biogaran		Drospirénone	18/01/2011	19/09/2011			
	EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg Biogarancontinu		Drospirénone	18/01/2011	22/12/2011			
	Izeane		Drospirénone	06/11/2014	11/05/2015			
<b>CDD</b>	Milevoni 100/20 µg		LNG	28/04/2014	17/04/2017			
	Milevoni 150/30 µg		LNG	25/09/2014	27/04/2017			
<b>Cristers</b>	Désogestrel Cristers		Désogestrel	23/05/2017	20/10/2017			
	LNG/EE Cristers		LNG	10/11/2015	14/03/2017			
	LNG Cristers		LNG	06/10/2017	25/04/2018			
		EE/Drospirénone Cristers 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	22/01/2018	11/07/2018		
		EE/Drospirénone Cristers 0,03 mg/3 mg		Drospirénone	29/01/2018	28/08/2018		

		EE/Drospirénone Cristers Pharma Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	01/12/2017	25/10/2018		
		EE/Drospirénone Cristers Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	02/12/2014	14/03/2017		
<b>Delbert</b>		Drodelpitraber 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	21/08/2015	NR		abrogée : 27/11/2015
		Ethibertradrobel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	21/08/2015	NR		abrogée : 27/11/2015
<b>Effik</b>	Desopop		Désogestrel	01/03/2013	17/04/2013		
	Desobel 150/20 µg		Désogestrel	07/09/2009	22/01/2010		
	Desobel 150/30 µg		Désogestrel	07/09/2009	22/01/2010		
	Estima 100 mg		Progestérone	09/11/1999	30/06/2000		
	Estima 200 mg		Progestérone	17/04/2001	02/11/2001		
		Drospibel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	01/02/2012		
		Drospibel 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	01/02/2012		
		Drospil 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	09/07/2013	NR		Archivée : 10/07/2016
		Naiwanel 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	NR		Archivée : 16/12/2014
	Naiwanel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	NR		Archivée : 16/12/2014	
<b>EG Labo</b>	Désogestrel/EE 150/20 µg EG		Désogestrel	22/12/2014	06/08/2015		
	Désogestrel/EE 150/30 µg EG		Désogestrel	22/12/2014	06/08/2015		
	Désogestrel EG		Désogestrel	13/02/2013	NR	06/11/2017	Abrogée : 25/09/2018
	LNG EG		LNG	07/03/2014	03/06/2016		
	LNG/EE 100/20 µg EG		LNG	26/03/2014	30/11/2015		
	LNG/EE 150/30 µg EG		LNG	15/09/2014	21/05/2015		
	Nomégestrol EG		Nomégestrol (acétate)	10/09/2007	14/12/2007		
<b>EXELTIS HEALTHCARE SL</b>		Perynella	Drospirénone	08/12/2016	NR		
<b>Gedeon Richter</b>	Lactinette		Désogestrel	04/10/2013	26/09/2016		abrogée le 15/01/2020
	Belara		Chlormadinone (acétate)	26/08/2005	05/12/2005		
	Belaracontinu		Chlormadinone (acétate)	24/09/2009	20/03/2015		
		Liladros 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		archivée le 21/02/2019
		Liladros continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		archivée le 21/02/2019
		Lulina 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		archivée le 21/02/2019
		Drosdola 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		archivée le 21/02/2019

		Balanca 0,03 mg/2 mg	Chlormadinone (acétate)	26/08/2005	NR		Archivée : 08/05/2016
		Balanca continu 0,03 mg/2 mg	Chlormadinone (acétate)	24/09/2009	NR		archivée le 18/02/2019
<b>Genevrier</b>	Progiron poudre		Progestérone	17/03/2014	NR		archivée le 17/03/2017
	Progiron solution		Progestérone	17/03/2014	02/11/2015		
<b>HRA Pharma</b>	Norlevo 0,75 mg		LNG	16/04/1999	08/11/2004		archivée le 07/05/2016
	Norlevo 1,5 mg		LNG	19/04/2004	08/11/2004		
<b>Iprad Pharma</b>	Florgynal		Progestérone	22/09/1998	02/01/2001		
<b>Janssen Cilag</b>	Evra		Norelgestromine	22/08/2002	17/12/2003		
<b>LEON FARMA SA</b>		Mywy	Drospirénone	25/06/2013	NR		Abrogée : 21/12/2015
		Vallclara	Drospirénone	19/09/2012	NR		archivée le 20/09/2015
		EE/Drospirénone LEON FARMA Continu 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	02/12/2014	NR		archivée le 03/12/2017
<b>Majorelle</b>	Optimizette		Désogestrel	26/03/2014	04/08/2014		
	Optideso 150/20 µg		Désogestrel	07/08/2014	31/03/2017		abrogée le 26/05/2020
	Optideso 150/30 µg		Désogestrel	07/08/2014	31/03/2017		abrogée le 26/05/2020
	Optidril		LNG	31/10/2012	11/01/2013		
	Lovavulo		LNG	08/06/2010	08/11/2010		
	Lovapharm		LNG	12/03/2012	28/02/2017		Abrogée : 02/10/2017
	Levosolo		LNG	26/04/2016	07/11/2016		
	Etoring		Etonogestrel	30/03/2018	03/09/2018		
<b>Medipha Santé</b>	Désogestrel Medipha		Désogestrel	29/07/2011	28/11/2017		abrogée le 05/06/2020
<b>Merck Serono</b>	Crinone		Progestérone	16/07/2015	21/09/2015		
<b>MIDAS PHARMA GMBG</b>		EE/Drospirénone MIDAS 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
		EE/Drospirénone MIDAS 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
		EE/Drospirénone MIDAS Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
<b>MSD France</b>	Varnoline		Désogestrel	18/05/1982	19/03/1984		
	Varnoline continu		Désogestrel	28/03/1995	19/11/1995		
	Mercilon		Désogestrel	27/01/1988	19/01/1990		
	Cerazette		Désogestrel	17/12/1999	03/07/2000		
	Nexplanon		Etonogestrel	25/05/1999	02/05/2001		

	Implant non com non connu		Etonogestrel					
	Nuvaring		Etonogestrel	16/12/2003	05/03/2018			
<b>MYLAN</b>	Désogestrel/EE 150/20 µg Mylan		Désogestrel	16/01/2015	22/10/2015			
	Désogestrel/EE 150/30 µg Mylan		Désogestrel	16/01/2015	22/10/2015			
	Désogestrel Mylan		Désogestrel	28/09/2011	12/12/2012			
	Désogestrel Mylan PHARMA		Désogestrel	10/04/2018	NC			
	LNG/EE Mylan		LNG	21/07/2010	30/09/2010			
	LNG/EE Mylan Pharma		LNG	25/09/2014	01/02/2019			
	LNG Mylan		LNG	28/11/2013	28/03/2014			
	Etonogestrel/EE Mylan		Etonogestrel	11/01/2018	20/09/2018			
	Progestérone Mylan		Progestérone	11/06/2003	10/10/2003			
	Chlormadinone 2 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NR		Archivée : 07/05/2011	
	Chlormadinone 5 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	02/03/2004			
	Chlormadinone 10 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	09/12/2004			
		Chlormadinone 5 mg Mylan Génériques		Chlormadinone (acétate)	13/02/2006	NR	17/07/2012	Archivée : 17/07/2015
		Chlormadinone 10 mg Mylan Génériques		Chlormadinone (acétate)	13/02/2006	NR	12/09/2011	Archivée : 12/09/2014
		Lolistrel		LNG	26/03/2014	18/07/2016		
		Lolistrel continu		LNG	05/03/2018	NC		
		Nomégestrol Mylan		Nomégestrol (acétate)	10/05/2004	06/11/2007		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan	Drospirénone	19/09/2012	15/07/2013		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,03 mg Mylan	Drospirénone	19/09/2012	15/07/2013		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan continu	Drospirénone	19/09/2012	23/07/2013		
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan génériques continu	Drospirénone	24/09/2018	NC		abrogée le 21/11/2019	
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan Pharma	Drospirénone	24/09/2018	NC		abrogée le 22/11/2019	
		Drospirénone/EE 3 mg/0,03 mg Mylan Pharma	Drospirénone	24/09/2018	NC		abrogée le 22/11/2019	
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan Pharma continu	Drospirénone	09/07/2013	26/05/2014			
<b>Pierre Fabre</b>	Clareal		Désogestrel	29/07/2011	04/06/2013			
	Ludeal		LNG	31/08/2001	19/08/2002			
	Daily		LNG	21/02/2002	19/08/2002			

		Chlormadinone/EE Pierre Fabre médicament 2mg/0,03mg	Chlormadinone (acétate)	14/05/2010	NC		Abrogée : 06/01/2014
<b>Pfizer</b>	Stediril		Norgestrel	18/11/1997	NR	29/01/2016	Abrogée : 01/06/2018
	Trinordiol		LNG	28/05/1985	03/03/2018		
	Minidril		LNG	18/11/1997	19/01/1976		
	Adepal		LNG	18/11/1997	19/10/1976		
	Amarance		LNG	29/04/2008	NR	01/06/2018	Archivée le 01/06/2018
	Microval		LNG	20/03/1978	19/08/1978		
<b>Qualimed</b>		Chlormadinone Qualimed 2 mg	Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NR		Abrogée : 18/08/2009
<b>Sandoz</b>	LNG/EE 100 µg/20 µg Sandoz		LNG	12/10/2015	03/02/2017		
	LNG/EE 150 µg/30 µg Sandoz		LNG	04/11/2014	NR		Abrogée : 28/12/2017
	Progestérone Sandoz		Progestérone	24/02/2003	17/02/2006		
	Chlormadinone 2 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	NR		Abrogée : 21/08/2009
	Chlormadinone 5 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	03/03/2005		
	Chlormadinone 10 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	03/03/2005		
	Chlormadinone tout dosage		Chlormadinone (acétate)				
	Nomégestrol Sandoz		Nomégestrol (acétate)	13/11/2008	28/05/2009		
		EE/Drospirénone GNR 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	06/05/2015		Abrogée : 25/01/2017
		EE/Drospirénone GNR 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	NR		Abrogée : 12/03/2015
		EE/Drospirénone GNRPharma 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	09/07/2013	NR		Abrogée : 11/03/2016
		EE/Drospirénone SANDOZ 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	26/06/2015		Abrogée : 25/01/2017
		EE/Drospirénone SANDOZ 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	26/06/2015		Abrogée : 25/01/2017
<b>Sanofi Aventis</b>	Luteran 2 mg		Chlormadinone (acétate)	31/01/1996	NR	10/11/2011	Archivée : 11/11/2014
	Luteran 5 mg		Chlormadinone (acétate)	31/01/1996	19/01/1965	Dernière date de distribution 18/07/2019	
	Luteran 10 mg		Chlormadinone (acétate)	25/07/1995	29/01/2001	Dernière date de distribution 08/10/2020	
	Luteran tout dosage		Chlormadinone (acétate)				
		DANATROL 200 mg, gélule	Danazol	19/07/1979	19/09/1980		
		Progestasert	Progestérone	08/12/1981	19/06/1983	01/11/2000	05/11/2001

<b>Serb</b>	Surgestone 0,125 mg		Promégestone	31/07/1981	19/01/1983			
	Surgestone 0,250 mg		Promégestone	31/07/1981	19/01/1983			
	Surgestone 0,500 mg		Promégestone	14/11/1988	19/09/1990			
<b>Teva Santé</b>	Désogestrel Teva		Désogestrel	28/09/2011	NR	26/08/2016	Abrogée : 06/04/2017	
	Leeloo		LNG	31/03/2008	21/04/2010			
	Menaelle		Progestérone	19/05/2000	NR	31/03/2014	Archivée : 30/03/2017	
	LNG/EE Teva		LNG	21/06/2012	NR	07/01/2016	Abrogée : 06/04/2017	
	Progestérone Teva		Progestérone	20/12/2002	NR	18/11/2014	Abrogée : 08/06/2018	
	Chlormadinone 2 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	NR	31/01/2013	Abrogée : 02/10/2015	
	Chlormadinone 5 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	19/10/2004			
	Chlormadinone 10 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	19/10/2004			
	Nomégestrol Teva		Nomégestrol (acétate)	14/01/2008	NR	21/05/2013	Abrogée : 15/04/2015	
	Nomégestrol Ratiopharm		Nomégestrol (acétate)	14/01/2008	NR	20/03/2012	Abrogée : 15/04/2015	
		EE/Drospirénone TEVA 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée : 22/08/2015
		EE/Drospirénone TEVA 0,03 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée : 22/08/2015
		EE/Drospirénone TEVA Pharma 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	15/07/2013	NR		Archivée : 15/07/2016
	EE/Drospirénone TEVA continu 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée : 22/08/2015	
<b>Théramex</b>	Leeloo		LNG	31/03/2008	21/04/2010			
	Seasonique		LNG	20/03/2015	29/09/2015			
	Femseptevo		LNG	15/02/2005	02/05/2006			
	Femseptcombi		LNG	27/09/2000	06/06/2001			
	Lutenyl 3,75 mg		Nomégestrol (acétate)	10/09/2004	29/11/2007			
	Lutenyl 5 mg		Nomégestrol (acétate)	18/11/1983	19/09/1985			
	Lutenyl tout dosage		Nomégestrol (acétate)					
	Zoely		Nomégestrol (acétate)	27/07/2011	05/12/2011			
	Naemis		Nomégestrol (acétate)	21/05/2002	29/02/2016			
		Chlormadinone Théramex 5 mg		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NC		Archivée : 07/05/2011
		Chlormadinone Théramex 10 mg		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	NC		Archivée : 07/05/2011
		Nakael		Nomégestrol (acétate)	25/11/2004	NC		Archivée : 07/05/2011

<b>Zentiva</b>	Désogestrel/EE 150/20 µg Zentiva		Désogestrel	11/10/2010	03/01/2013		
	Désogestrel/EE 150/30 µg Zentiva		Désogestrel	11/10/2010	03/01/2013		
	Désogestrel Zentiva		Désogestrel	29/07/2011	21/06/2013		abrogée le 28/07/2020
	LNG/EE 100/20 µg Zentiva		LNG	12/02/2014	25/11/2014		
	LNG/EE 150/30 µg Zentiva		LNG	22/09/2014	11/09/2015		
	Nomégestrol Zentiva		Nomégestrol (acétate)	19/12/2008	04/09/2009		

NC : non commercialisé, NR : non renseigné

Annexe 6 : Informations administratives et réglementaires : chlormadinone

Produit	Date AMM (Avis CT)	Indications
<b>LUTERAN 2mg</b>	<b>visa le 18/11/1974, validation 31/01/1996</b> (renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) <b>Arrêt de commercialisation en novembre 2011</b>	-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 oestrogène -Dysménorrhée
<b>LUTERAN 5mg</b>	<b>visa le 18/11/1974, validation 31/01/1996</b> (renouvellement inscription 2005, 2010,2016) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription)	-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 oestrogène -Dysménorrhée
<b>LUTERAN 10mg</b>	<b>25/07/1995</b> (renouvellement inscription 2005, 2010,2016) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) Ajout en 2011 des indications : « Hémorragies fonctionnelles et ménorragie des fibromes » et «Endométriose »	-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.

Annexe 7 : Informations administratives et réglementaires : nomégestrol

Produit	Date AMM (Avis CT)	Indications
LUTENYL 3,75 mg,	<b>10/09/2004</b> (renouvellement inscription 2009, réévaluation SMR THS 2014, renouvellement inscription 2016)	En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), <u>chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.</u>
<b>LUTENYL 5mg = LUTENYL, comprimé sécable</b>	<b>18 novembre 1983</b> (procédure de reconnaissance mutuelle) (renouvellement inscription 2009, réévaluation SMR THS 2014, renouvellement inscription 2016)	« <u>Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :</u> o Les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ; o Les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ; o Les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques ; • <u>Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène. »</u>

## Annexe 8 : Cas non retenus

	Doublon avec le cas (présenté dans l'enquête de 2019)
	Erreur de déclaration de la part du notificateur via le portail de déclaration. Information communiquée par l'ARS
	Doublon avec le cas (présenté dans l'enquête de 2019). La patiente a effectué 2 déclarations à 2 CRPV différents
	Tableau clinique associant des céphalées, nausées et vertiges chez une patiente exposée au NMG durant 8 ans. IRM normale
	Patiente ayant présenté une embolie pulmonaire sous Opdilova®. ATCD de méningiome SAI mentionné dans le commentaire
	Cancer du sein SAI chez une patiente présentant par ailleurs des troubles neurologiques (méningiome écarté et exposée à Activelle® durant plusieurs années
	TVP du MIG avec EP d'évolution favorable chez une patiente ayant eu une injection de Dépo-Provera®. ATCD de méningiome opéré (même patiente que
	Hématome sus-orbitaire sous Xarelto® et Dépo-Provera® d'évolution favorable. ATCD de méningiome opéré (même patiente que
	Patiente ayant présenté une grossesse sous Nexplanon® avec fausse couche spontanée à 5 semaines d'aménorrhée. ATCD de méningiome SAI

**Annexe 9 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV**

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	Médicaments	Indication	Début de traitement	Fin de traitement	Posologie	Date début EI	Evolution	Grade	nombre de localisations	Localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	46	2019	Acné	ANDROCUR LUTERAN	Acné Produit utilisé pour une indication non connue	2002 2013	2006 2014	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	étage antérieur crâne SAI	non
	O	F	43	2019	Hypercholestérolémie Migraine	LUTERAN	Contraception	1996	2019	10 mg/j 20 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	4	2 fronto-pariétales G 2 ligne médiane étage antérieur base du crâne	non
	O	F	50	2019	Anxiété Endométriose Extrasystoles supraventriculaires Hypertension artérielle Kystectomie ovarienne Salpingectomie Thrombose veineuse profonde	LUTERAN	Endométriose	1998	2019	10 mg/j	2019	Guérison avec séquelle	non précisé	1	ptériorion	non
	O	F	51	2019	Fracture de côte Polypectomie utérine	LUTERAN	Polype utérin	2006	2019	dosage non précisé 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	fronto polaire	non
	O	F	49	2019	Adénome du côlon Cancer du sein Ex consommateur de tabac Hypercholestérolémie Nodule thyroïdien Thrombopénie	CHLORMADIN ONE	Métrorragie Cancer du sein	2011	2018	2 DF/j dosage non précisé	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal inséré sur le sphénoïde	non
	O	F	46	2019	Hirsutisme Hyperandrogénie Ovaire polykystique	ANDROCUR LUTERAN	Hyperandrogénie	2006 2018	2018 2019	50 mg/j non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	caverneux étage antérieur base du crâne ptériorion	non
	O	F	42	2020	Métrorragies Kystes de l'ovaire	LUTERAN LUTENYL	Métrorragie	2001 2001	2019 2001	10 mg/j non connue	2017	Sujet non encore rétabli	1	1	frontal ostéome	oui
	O	F	48	2020	Diabète gestationnel Endométriose Epine calcanéenne Grossesse Prolapsus vésical	LUTERAN	Endométriose	2007	2020	10 mg 20 j/mois	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux et extension endosellaire	non
	O	F	55	2020	Cancer du sein Crise épileptique généralisée Méningiome	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2007	2019	non connue	2015	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	occipito temporal	non

	O	F	48	2020	Céphalée Ex consommateur de tabac Hypertension artérielle Kyste ovarien	LUTERAN	Contraception	2012	2019	non connue	2019	Guérison avec séquelle	1	1	convexité gauche	oui
	O	F	43	2020	Dépression Métrorragie Migraine	LUTERAN MIRENA DESOGESTREL ETHINYLESTR ADIOL ADEPAL	Métrorragie	2015 2013	2019 2015 2012	10 mg/j 20 µg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal	non
	O	F	51	2020	Polype utérin	LUTERAN	Polype utérin	2015	2020	10 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	sinus caverneux et sphénoïde	non
	O	F	48	2020	Céphalée	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2009	2019	non connue	2019	Guérison avec séquelle	1	1	frontale droite	oui
	O	F	47	2020	Décollement de la rétine Hypertension artérielle Névrite optique rétrobulbaire Thyroïdectomie	LUTERAN	Contraception	2002	2019	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sus tentorial G collé au sinus transverse	non
	O	F	48	2020	Adénomyose utérine Asthme Neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen) Schwannome	LUTERAN LUTENYL	Adénomyose utérine	2010 2005	2016 2010	10 mg/j 5 mg/j	2016	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sphéno-orbitaire Droit	oui partie lle
	O	F	48	2020	Schwannome vestibulaire Surdité de perception	LUTERAN	Ménorragie	2014	2020	10 mg/j	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	para- médian G au niveau de la convexité	non
	O	F	56	2019	Gonarthrose Lombalgie Ménopause Sciatique Syndrome du canal carpien	PROGESTERONE ESTRADIOL	Traitement hormonal substitutif	2014	2018	100 mg 25 j/mois	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	clinoïde antérieure G avec envahissement du sinus caverneux G et Carotide interne	non
	O	F	28	2020	Grossesse	LUDEAL	Contraception	2008	2019	non connue	2019	Guérison avec séquelle	1	1	pariéto-temporal G	oui
	O	F	50	2019	Cystite Dyslipidémie Hypertension artérielle Ostéoporose Syndrome de Turner	LUTERAN	Syndrome de Turner	non connue	2019	non connue	2019	En cours de rétablissement /résolution	1	2	frontale supérieure droite, jugum sphénoïdal	oui partie lle
	O	F	49	2020	Chirurgie réparatrice de la coiffe des rotateurs	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	2020	non connue	2020	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	clinoïde antérieure	non
	O	F	69	2020	Fibrome utérin Hypertension artérielle Obésité	LUTENYL	Fibrome utérin	2009	2019	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	1	1	fronto-sphéno-orbitaire bilatéral	oui

	O	F	38	2019	Mastose sclérokystique Ovaires polykystiques	ANDROCUR YAZ	Ovaires polykystiques Contraception Produit utilisé pour une indication non connue	2006 2009	2018 2009	non connue 3 mg 24 j/mois	2018	Inconnue	non précisé	1	jugum sphénoïdal	non
	O	F	59	2019	non précisés	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	non connue	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	1	2	sphéno-orbitaire G et jugum	oui partie lle
	O	F	58	2019	non précisés	LUTENYL PROGESTOGE L	Médicament utilisé pour une indication non connue	1997	2002	non connue	2010	Sujet non encore rétabli	non précisé	plusieurs au moins 4	frontal antérieur droit, paracentral, temporal antérieur droit au dépens de la petite aile du sphénoïde, frontal latéro-inférieur droit	non
	O	F	38	2019	Pas d'antécédents médico-chirurgicaux notables	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2017	2019	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	planum sphénoïdal avec extension intrasellaire	prévue
	O	F	58	2019	non précisés	LUTENYL SURGESTONE JASMINE CERAZETTE MINULET	Contraception	non connue	non connue	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	péto-clival latéralisé à droite comprimant le tronc cérébral	prévue
	O	F	47	2019	Polyarthrite ankylosante	LUTERAN	Contraception	2001	2019	10 mg discontinu puis 10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	4	Ligne médiane envahissant le sinus sagittal supérieur. Sinus transverse droit. Grande aile du sphénoïde droit. Grande aile du sphénoïde gauche	non
	O	F	48	2019	non précisés	DIANE LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2002	2010	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sphénoïdal G	non
	O	F	55	2019	non précisés	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	non connue	non connue	2017	Guérison avec séquelle	non précisé	au moins 5	Pariétal Bi-frontaux supra sphénoïdal rétro sphénoïdal	non
	O	F	50	2019	Hypertension artérielle Porteur de l'hépatite C	LUTERAN	Contraception	2010	2018	non connue	2018	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire G	oui
	O	F	55	2019	Hyperplasie de l'endomètre Hypothyroïdie Ménorragie Thyroidectomie partielle Thyroidite chronique de Hashimoto	LUTENYL	Hyperplasie de l'endomètre	2011	2019	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	pariéto-occipitaux droits	non

	O	F	50	2019	Polyarthrite rhumatoïde	LUTENYL SURGESTONE	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	non connue	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporal droit	non
	O	F	51	2019	non précisés	LUTENYL LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2000 1999	2005 1999	non connue	2008	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire droit	oui
	O	F	62	2019	Accident ischémique transitoire	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2000	2006	non connue	2017	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	temporal droit convexité droite convexité gauche	non
	O	F	40	2020	Coxarthrose	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2017	2019	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporal gauche versant latéral de la petite aile du sphénoïde venant au contact carotide interne	prévue
	O	F	61	2020	Dyslipidémie Hystérectomie Pneumonie nosocomiale Pontage aortocoronarien Sinusite chronique Tests hépatiques perturbés Thyroïdectomie	LUTENYL	Endométriose	1997	2000	5 mg/j	2014	Guérison sans séquelle	1	1	frontal gauche	oui
	O	F	47	2020	non précisés	LUTERAN CERAZETTE	Médicament utilisé pour une indication non connue Contraception	2010 2008	2017 2010	non connue 0,75 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	1	1	sphénoïdal G	oui
	O	F	49	2020	non précisés	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	2019	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporo-occipital G	non
	O	F	54	2020	non précisés	LUTENYL	Fibrome utérin	2016	2018	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ethmoïdal	non
	O	F	59	2020	non précisés	LUTENYL	Endométriose	non connue	non connue	non connue	2016	Sujet non encore rétabli	non précisé	7	2 ostéo-méningiomes 1 sphéno-orbitaire 1 temporo-occipital droit 3 autres non précisés	non
	O	F	58	2020	Cruralgie Fibrome utérin Hypothyroïdie Porteur de l'hépatite C	MIRENA LUTERAN	Contraception	1994 2006	2004 2006	20 µg/j 5 mg/j	2020	En cours de rétablissement /résolution	1	1	région sellaire	oui
	O	F	56	2020	Diabète sucré de type 2 Surcharge pondérale	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	1990	quelques mois	5 mg/j	2016	Guérison avec séquelle	1	1	tente du cervelet	oui
	O	F	51	2019	non précisés	MIRENA	Contraception	1999	non connue	20 µg/j	2017	Guérison avec séquelle	non précisé	1	face postérieure du rocher et tente du cervelet au niveau	non

															de l'angle ponto-cérébelleux G	
	O	F	40	2019	Anémie réfractaire Cholécystectomie Hypothyroïdie auto-immune Spondylarthrite ankylosante	JASMINELLE	Contraception	2008	2018	3 mg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	pariéto-occipital droit envahissant le sinus sagittal supérieur	en attente d'avis neuro chir
	O	F	38	2019	non précisés	TRINORDIOL HARMONET	Contraception	non connue	non connue	1925 µg/mois 75 µg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	2	1	frontale G	oui
	O	F	38	2019	non précisés	ADEPAL JASMINE	Contraception	non connue	non connue	150 µg 21 j/mois 3 mg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	temporal polaire droit et frontal latéral droit	non
	O	F	50	2019	Colique néphrétique Dépression Fibrome utérin Hallux valgus Néuralgie d'Arnold Oedème de Quincke Polypes	MIRENA	Contraception	2001	2019	20 µg/j	2018	Guérison avec séquelle	1	1	supra-sellaire au niveau du tubercule de la selle turcique	oui
	O	F	45	2019	non précisés	MERCILON	Contraception	1993	2003	150 µg 21 j/mois	2018	Guérison avec séquelle	1	1	face postérieure du rocher G	oui
	O	F	31	2019	non précisés	MIRENA	Contraception	2014	2015	20 µg/j	2014	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal gauche central	non
	O	F	43	2019	Asthme Obésité	LEVONORGES TREL	Contraception	non connue	2018	non connue	2017	Guérison avec séquelle	1	1	frontal G	oui
	O	F	49	2019	Endométrite Hyperplasie endométriale Migraine	PROGESTERONE	Hyperplasie de l'endomètre	2016	2017	200 mg/j	2017	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporal G	non
	O	F	51	2019	Diplopie binoculaire Dysarthrie Insuffisance corticale surrénalienne Maladie de Ménière Obésité Troubles cérébrovasculaires postpartum	MIRENA	Contraception	non connue	2014	20 µg/j	2012	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	intra- et para-sellaire droit avec effet de masse sur la protubérance	non
	O	F	40	2019	Kyste du sinus maxillaire Porteur d'implant mammaire Strabisme	CONTRACEPTIF OESTROPROGESTATIF NON PRECISE MIRENA	Contraception	non connue	non connue	20 µg/j NC	2017	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire droit	oui
	O	F	37	2019	Péritonite	LEVONORGES TREL	Contraception	2016	2018	non connue	2018	Guérison sans séquelle	1	2	frontal droit et parasagittal bilatéral frontal	oui
	O	F	33	2019	non précisés	CERAZETTE MERCILON VARNOLINE	Contraception	2008 2000 1995	2012 2007 2000	75 µg/j 150 µg/j 150 µg/j	2007	Sujet non encore rétabli	1	méningeomateuse	tentorial frontal droit antérieur	oui

														sans précision du nombre de ménages		
	O	F	52	2019	non précisés	MIRENA	Contraception	2000	2019	20 µg/j	2016	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sphénoïdal G	non
	O	F	57	2019	non précisés	MIRENA	Contraception	1997	2001	20 µg/j	2016	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux G	non
	O	F	53	2019	non précisés	ADEPAL	Contraception	non connue	non connue	150 µg 7 j/mois 200 µg 14 j/mois	2014	Guérison avec séquelle	1	1	Frontal droit	oui
	O	F	57	2019	non précisés	MIRENA PROGESTOGE L	Contraception	non connue	non connue	20 µg/j NC	2015	Guérison avec séquelle	2	1	1 méningiome Frontal bilatéral développé essentiellement du côté gauche.	oui
	O	F	37	2019	Polykystose rénale	MIRENA	Contraception	01/07/2011	2019	20 µg/j	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	para-sagittale région gauche centrale	non
	O	F	60	2019	Dengue Infection à virus Zika Nodule thyroïdien	UTROGESTAN	Traitement hormonal substitutif	2011 2011 2017	2017 2017 non connue	1 DF/j	2017	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	faux du cerveau en région bi-frontale	non
	O	F	51	2020	non précisés	ADEPAL MIRENA	Contraception	non connue	non connue	20 µg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	1	1	fronto médial basal a priori olfactif	oui
	O	F	70	2020	non précisés	ADEPAL PROGESTOGE L	Contraception Mastodynie	1988	1991	150 µg 7 j/mois et 200 µg 14 j/mois non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux étendu à l'angle ponto-cérébelleux droit et loge hypophysaire	prévue
	O	F	50	2020	non précisés	MIRENA	Contraception	2014	2019	20 µg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	cérébelleux	non
	O	F	65	2020	non précisés	PROGESTOGE L	Médicament utilisé pour une indication non connue	1990	2000	25 µg/j	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	temporal G et faux	non
	O	F	52	2020	non précisés	MIRENA	Contraception	2007	2020	20 µg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal G	non
	O	F	NC	2020	Dysménorrhée	LUTERAN	Dysménorrhée	2005	2019	10 mg 24 j/mois	2019	Inconnue	non précisé	1	non connue	oui
	O	F	54	2020	Adénoïdectomie Consommateur de tabac Gastrite Ménorragie	LUTERAN	Ménorragie	2010	2016	10 mg/j	2019	Guérison sans séquelle	1	1	sphénoïdal	oui
	O	F	47	2019	Adénomyose Endométriose Fibromyalgie Syndrome de Bouveret-Hoffmann	LUTENYL	Endométriose	2003	2016	3,75 mg /j 21 j/mois puis 10 j/mois	2016	Guérison avec séquelle	1	1	angle ponto-cérébelleux droit	oui
	N	F	23	2020	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	1997	2009	non connue	non connue	Sujet non encore rétabli	2	1	non connue	oui

	O	F	51	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	1982	2007	3,75 mg/j	2009	Guérison avec séquelle	non précisé	2	frontal G tente du cervelet	oui partie lle
	N	F	53	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	2001	2003	3,75 mg/j	2017	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal droit	non précis é
	O	F	53	2019	Agueusie AVC Dépression Implantation dentaire	LUTENYL	Endométriose	1995	2015	non connue	2016	Guérison sans séquelle	1	1	tente du cervelet	oui
	O	F	58	2020	non précisés	LUTENYL	Fibrome utérin	1990	2017	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	toit ethmoïde	non précis é
	O	F	52	2019	Endométriose HTA SAOS Thyroidectomie	ANDROCUR LUTERAN DECAPEPTYL ENANTONE	Endométriose	2004 2004	2017 2017	50 mg/j 10 mg/j	2017	Sujet non encore rétabli	2	5	1 importante dans région frontale gauche 1 développée aux dépens de la petite aile du sphénoïde droit 1 développée aux dépens de la région paramédiane gauche 1 au contact du frontal droit 1 développée aux dépens de la faux du cerveau dans sa partie antérieure	oui partie lle
	O	F	47	2020	non précisés	LUTERAN	Ménorragie	2005	2019	non connue	2019	En cours de rétablissement /résolution	1	1	planum sphénoïdal gauche	oui
	O	F	44	2019	Bartholinite Ostéosynthèse Syndrome anxiodépresseur	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	1997	2010	non connue	2010	Sujet non encore rétabli	1	3	2 situés au niveau du sinus longitudinal avec envahissement du sinus le premier situé au niveau para-sagittal le second est occipital le 3ème parasellaire	oui partie lle
	O	F	64	2019	non précisés	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	1989	1998	non connue	2007	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	non connue	non
	O	F	49	2020	Gonarthrose Nodule thyroïdien Reflux gastro- oesophagien RGO Syndrome sec Syndrome vertigineux	LUTERAN	Endométriose Symptômes périménopausi ques	1997	2019	5 mg/j	2014	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	base temporale, sphéno orbitaire ptérioriale gauche frontale droite	non
	O	F	48	2020	Migraine	LUTERAN	Hypoprogesteronisme	2003	2019	10 mg 10 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	plusieurs petits	localisations non précisées	non

	O	F	56	2020	Acouphènes, non précisés Lombalgie Tendinite	LUTERAN LUTENYL LUTENYL	Fibrome utérin	1980 1999 2007	1981 2000 2009	non connue	2011	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	angle ponto-cérébelleux gauche	non
	O	F	60	2019	Hyperaldostérionisme primaire	LUTENYL	Traitement hormonal substitutif	2009	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux	non
	O	F	60	2019	arthrose, fibrome utérin goître euthyroïdien tabagisme	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2013	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	fronto-temporaux droits	non
	O	F	43	2019	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	1998	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontale antérieure droite	non
	O	F	53	2019	Mégadolichocolon goître multinodulaire	LUTENYL	Contraception	2003	2014	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	fronto-temporal droit	non
	O	F	68	2019	Syndrome parkinsonien	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	2009	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	bord libre de la tente cerevet G convexité frontale G frontobasal médian	non
	O	F	49	2020	Endométriose	LUTERAN LUTENYL	Endométriose	2002 1999	2019 2002	10 mg/j 10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	occipital	non
	O	F	48	2020	non précisés	CHLORMADIN ONE	Contraception	2007	2019	10 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	aile droite sphénoïde, frontal antérieur droit falcoriel médian	prévue
	O	F	52	2020	Cholécystectomie cure hernie lombaire fibromyalgie	LUTENYL LUTERAN	Métrorragie	2008 2013	2012 2019	10 mg/j 10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ptériorale et grande aile sphénoïde	non
	O	F	48	2020	Allergie à la pénicilline Appendicite	LUTERAN	Contraception	1995	2020	5 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	loge sellaire, extension méso temporale, englobant le NO	non
	O	F	50	2020	SOPK	LUTERAN	Syndrome des ovaires polykystiques	2010	2017	10 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	fronto-temporal droit	en attente d'avis neuro chir
	O	F	50	2020	non précisés	LUTENYL	Kyste ovarien	1990	2004 2017	3,75 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	1	1	rétro-orbital	oui
	O	F	45	2020	Endométriose opérée à 3 reprises Allergie à la pénicilline, Bactrim et héparine	LUTENYL ANDROCUR LUTENYL LUTERAN	Endométriose	2005 2008 2009 02013	2008 2009 2013 2018	50 mg/j non connue non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	frontal et jugum	non
	O	F	49	2019	Annexectomie Mutation du gène BRCA1 Ovariectomie bilatérale Prophylaxie antitumorale	PROGESTAN ESTREVA OESTRODOSE	Insuffisance gonadique	2011	2018	100 mg/j	2018	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	sinus caverneux Droit	non

	N	F	40	2019	Adénomyose utérine	LUTERAN LUTENYL	Adénomyose utérine	1999 2019	2019 non connue	10 mg/j non connue	2016	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal	non
	N	F	49	2020	Fausse couche Grossesse extra-utérine Méningiome grand-père et cousin Curetage sous AG Œdème de Quincke sous Orelox	LUTERAN	Contraception	2005	2019	10 mg/j	2017	Guérison avec séquelle	1	1	fronto-temporo-pariétal Droit	oui
	O	F	37	2020	Allergie au Polyginax Maladie de Berger Ulcère gastrique Anneau gastrique	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2014	2020	5 mg 20 j/mois	2020	Inconnue	non précisé	1	frontal antérieur droit	non
	O	F	53	2019	Dysesthésies Fibromyalgies Fibroadénomatoses	LUTENYL	Fibroadénomatoses	1995	2017	5 mg/j	2017	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	7	méningiomes mous de l'étage antérieur au niveau du toit de l'orbite droit fente olfactive clinoiide antérieure droite	non
	O	F	44	2019	sclérodémie syndrome de Raynaud	LUTENYL	Contraception	2004	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	olfactif	prévue
	O	F	47	2019	non précisés	MIRENA	Contraception	2017	2019	20 µg/j	2019	En cours de rétablissement /résolution	1	1	clinoiide antérieure extension gaine NO	oui
	O	F	33	2020	Allergie Asthme SOPK Endométriose	LUTENYL	Contraception	2000	2014	non connue	2015	En cours de rétablissement /résolution	1	2	frontal et temporal	oui partie lle
	O	F	50	2019	Fibrome utérin	LUTENYL	Fibrome utérin	2016	2019	5 mg 10 j/mois	2019	En cours de rétablissement /résolution	1	3	sphéno-orbitaire G tente du cervelet infracentrimétrique torcular	oui partie lle
	O	F	52	2020	non précisés	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2007	2020	5 mg/j 10 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	frontal G	non
	N	F	42	2020	Asthme Endométriose Hypertension	LUTERAN	Endométriose	2010	2020	10 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	paramédiane du 1/3 proximal de l'artère sylvienne, temporale droite	non
	O	F	19	2019	non précisés	LEELOO	Contraception	non connue	2019	100 µg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	faux du cerveau	non
	O	F	55	2020	Psoriasis pustuleux HTA	OESTRODOSE PROGESTAN UTROGESTAN CERAZETTE OROMONE	Traitement hormonal substitutif Contraception	2019 2019 2019 non connue non connue	2019 2019 2019 2018 2019	100 mg 75 µg	2018	Sujet non encore rétabli	1	1	parasagittal frontal G	oui
	O	F	71	2020	Aucun antécédent	ESTIMA ESTREVA	Traitement hormonal substitutif	2000	2020 2020	100 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux étendu à la citerne	non

															opto-chiasmatique G	
	O	F	45	2019	Adénoïdectomie Cholestéatome Hypoacousie Syndrome de Turner Thyroïdite chronique de Hashimoto Trouble de l'équilibre	LUTENYL	Syndrome de Turner	2000	2017	5 mg 10 j/mois	2018	Guérison avec séquelle	1	2	sphénoïdal, ethmoïdal	oui partie lle
	O	F	62	2019	Accident Amygdalectomie et adénoïdectomie Hypertension artérielle Zona	LUTENYL	Contraception	1994	1999	3,75 mg/j	2019	Guérison sans séquelle	1	1	parafalcoriel	oui
	O	F	57	2020	Appendicectomie Bartholinite Fissure anale Hystérectomie Myomectomie	LUTENYL	Mastose sclérokystique	1992	2017	5 mg 20 j/mois	2017	En cours de rétablissement /résolution	1	2	toit de l'orbite convexité frontale droite	oui partie lle
	O	F	35	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	2000	2019	3,75 mg 21 j/mois	2016	Inconnue	non précisé	2	falcotentorial G clivus inférieur	non
	O	F	66	2020	Chirurgie de l'épaule gauche (il y a 15 ans) Chirurgie du canal carpien bilatérale (il y a 8 ans) Chirurgie d'une dégénérescence du muscle oblique supérieur gauche de l'oeil gauche (il y a 30 ans) Chirurgie de strabisme et du cristallin de l'oeil droit (il y a 5 ans) Ostéoporose	LUTERAN	Traitement hormonal substitutif	2008	2020	10 mg/j	2020	Guérison avec séquelle	non précisé	1	angle ponto-cérébelleux droit	non
	N	F	45	2019	non précisés	LUTENYL	Contraception	2004	2019	3,75 mg schéma non précisé	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	non connue	non
	O	F	60	2020	Diverticulite Dysplasie de la hanche Pose de prothèse de hanche Syndrome des ovaires polykystiques	ANDROCUR DIANE LUTERAN	Syndrome des ovaires polykystiques	1993 1977 non connue	2017 1996 NC	non connue	2017	Guérison avec séquelle	1	4	sphéno-orbitaire selle turcique 2 non précisé	oui
	O	F	50	2020	Déficiência de la phase lutéale	LUTENYL	Déficiência de la phase lutéale	1998	2018	3,75 mg schéma non précisé	2013	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	ethmoïdal G ptériorial G	non

	O	F	44	2020	Endométriose Ligature des trompes	LUTERAN	Endométriose	non connue	2019	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	3	temporo-polaire sinus caverneux para-sagittal	non
	O	F	43	2020	Kyste de l'ovaire Lupus érythémateux disséminé	LUTERAN	Contraception	non connue	2018	10 mg 20 j/mois	2018	En cours de rétablissement /résolution	1	1	pariétale droite	oui partie lle
	O	F	51	2020	Cancer du poumon	LUTERAN ANDROCUR	Médicament utilisé pour une indication non connue	2019 Non connue	2020 2019	10 mg/j 50 mg/j	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontale droit	non
	O	F	54	2020	Fibrose kystique du sein	LUTENYL	Fibrose kystique du sein	2007	2016	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	frontale droit, fronto-basale gauche	non
	O	F	40	2019	Endométriose Episode dépressif Ex-fumeur(euse) Hidrosadénite Oedème de Quincke	ANDROCUR OPTIMIZETTE SURGESTONE OROMONE	Endométriose Contraception hormonale	1999 2019 2019 2019 2019	2004 2019 2019 2019	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	masse rétroclival avec effet de masse sur la protubérance	non
	O	F	50	2019	Fatigue chronique Hypertension artérielle Ménopause Rectocolite Syndrome des ovaires polykystiques Thyroïdite chronique de Hashimoto Tonsillectomie	ANDROCUR MINIDRIL	Syndrome des ovaires polykystiques Contraception	1991  1991	2018  2018	25 mg 21 j/mois 150 µg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	4	faux du cerveau fronto-pariétale, frontal G, temporal antérieur droit, face postérieure en avant de la protubérance	non
	O	F	41	2019	Acné SAI Calcul rénal Hypertrichose Obésité Tonsillectomie	ANDROCUR ESTREVA OPTIMIZETTE	Acné Hypertrichose Contraception	2007 2007 2018	2018 2018 non connue	50 mg 21 j/mois 100 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporo-polaire G	non
	O	F	56	2019	Chirurgie de mutation sexuelle Pilosité	ANDROCUR PROGESTERONE	Thérapie de changement de sexe	1987	2018	50 mg/j 100 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	lobe frontal G en situation rétro et sus-orbitaire	non
	O	F	49	2019	Contraception hormonale Endométriose Intervention d'urétérolyse Migraine	LUTENYL	Endométriose	2001	2016	5 mg/j	2010	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	angle ponto-cérébelleux masse intra et supra-sellaire	non
	N	F	52	2019	Dysménorrhée	LUTERAN	Dysménorrhée	2004	2019	10 mg/j	2019	Guérison sans séquelle	non précisé	1	nerf optique	oui
	N	F	50	2019	Hypertension Surcharge pondérale	LUTERAN	Fibrome utérin	2012	2019	10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontale G	non

	N	F	43	2020	Diabète gestationnel	ANDROCUR DIANE LUTERAN	Acné Produit utilisé pour une indication non connue	1995 1995 2017	2013 2013 2019	Dosage non précisé schéma continu 2 mg 21 j/mois 10 mg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	para falcorielle G en regard du vertex	non
	O	F	52	2020	Kyste de l'ovaire Surcharge pondérale	LUTERAN	Kyste ovarien	1992	2010	10 mg 20 j/mois	2010	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	6	2 frontaux G en para-sagittal 1 temporo- occipital droit, 2 méningiomes en plaques : de part et d'autres du sinus caverneux , 1 clinioïde G	non
	O	F	30	2020	Obésité	LUTENYL	Contraception	1990	2001	5 mg/j	2005	Guérison avec séquelle	non précisé	1	APC proche du trijumeau	oui
	O	F	71	2019	Arthroplastie de la hanche Hallux valgus Hernie hiatale Syndrome du canal carpien	LUTERAN	Traitement hormonal substitutif	2001	2018 2018 2018	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ostéoméningiome temporal G avec exophtalmie	non
	N	F	51	2019	non précisés	LUTENYL	Syndrome préménstruel	1999	2019	3,75 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ostéoméningiome de l'aile du sphénoïde, os frontal , os temporal avec compression du NO G et de l'OG	non précis é
	N	F	55	2019	Ménopause	NOMEGESTRO L	Traitement hormonal substitutif	2012	2019	5 mg schéma non précisé	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	voûte fronto pariétale G	non
	O	F	55	2020	Cruralgie Déficience en facteur V Fibrome ovarien Ovariectomie Thrombose veineuse	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	1986	2016	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ostéoméningiome frontal G	non
	N	F	46	2020	non précisés	LUTERAN	Contraception	2003	2018	10 mg 21 j/mois	2017	Guérison avec séquelle	1	1	médullaire D3-d4	oui
	O	F	45	2020	Fibrome	LUTENYL	Fibrome utérin	2000	2010	5 mg/j	2020	Inconnue	non précisé	1	non connue	non précis é
	O	F	45	2019	Aucun antécédent	ANDROCUR ESTREVA LUTERAN	Fibrome	2007 2007 2018	2017 2017 2019	50 mg 20 j/mois 10 mg/j	2018	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	tente du cervelet avec extension au cavum et sinus caverneux	non
	O	F	49	2019	Douleur liée à l'endométriose Migraine	LUTENYL	Endométriose	2013	non connue	5 mg 20 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal droit	non précis é
	O	F	54	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	1990	2002	non connue	2001	En cours de rétablissement /résolution	1	1	temporo-pariétal droit	oui
	O	F	42	2020	Allergie à la pénicilline Obésité	LUTERAN	Contraception	1999	2019	10 mg/j	2019	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	tubercule sellaire	non
	O	F	48	23/0 9/20 19	Syndrome anxiodépressif	LUTERAN	Médicament utilisé pour une	1987	2000	non connue	2019	Guérison sans séquelle	1	1	fronto-temporal G	oui

							indication non connue										
	O	F	51	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	2003	2018	3,75 mg/j	2012	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporal droit	non	
	N	F	75	2020	non précisés	UTROGESTAN	Traitement hormonal substitutif	2000	2020	non connue	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	face postérieure du rocher droit	non	
	O	F	50	2019	Dépression Endométriose Hypertension artérielle Hystérectomie RGO	LUTERAN	Traitement hormonal substitutif	2011	2019	non connue	2019	Inconnue	non précisé	1	frontal antérieur droit	non	
	O	F	47	2019	non précisés	LUTERAN ANDROCUR	Mastodynie Acné	2017 2003	2019 2010	10 mg/j 25 mg/j	2019	Inconnue	non précisé	1	temporal interne G	non	
	O	F	43	2020	Mastopathie	LUTERAN	Mastopathie	1997	2019	10 mg 21 j/mois	2019	Inconnue	non précisé	1	frontal pré-central G	non précisé	
	O	F	44	2019	Méningiome maternel	LUTERAN	Contraception	2008	2018	10 mg/j	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	sinus caverneux non précisé	non	
	O	F	43	2019	Endométriose	LUTERAN LUTENYL	Endométriose	2010 2000	2019 2010	10 mg/j 10 mg/j	2019	Inconnue	non précisé	1	frontal antérieur gauche	non	
	N	F	43	2020	Colopathie fonctionnelle Sclérose en plaques	LUTERAN	Mastose sclérokystique	2005	2019	10 mg/j	2019	Inconnue	non précisé	4	para sagittal postérieur droit pariétal temporal droit temporal gauche frontal gauche	non	
	O	F	48	2020	hématurie microscopique inexpliquée arthralgies avec FAN + sans dg de lupus strabisme laser du col de l'utérus -HPV +	LUTERAN	Traitement hormonal substitutif	2010	2019	10 mg 21 j/mois	2019	Inconnue	non précisé	1	méningiome du vertex	non précisé	
	O	F	43	2019	Arthralgies avec FAN+ sans diagnostic de lupus	ANDROCUR MINIDRIL SURGESTONE	Aménorrhée secondaire Endométriose	2015	2019	non connue non connue 500 µg/j	2019	Inconnue	non précisé	1	frontal antérieur droit	non précisé	
	O	F	40	2019	Mutation du facteur V von Leiden	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2013	2018	non connue	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	convexité pariétale droite	non précisé	
	O	F	56	2019	adénofibrome (avril 1985) thyroïdectomie (janvier 2014) ;	LUTENYL	Traitement hormonal substitutif	2013	2019	5 mg/j	2019	Guérison sans séquelle	1	1	temporal droit	oui	
	O	F	48	2020	Amygdalectomie	LUTERAN	Contraception	2013	2019	10 mg 21 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	5	olfactif sphéno-orbitaire 3 convexité focale droite	non	
	O	F	57	2020	Laser du col de l'utérus (HPV+)	LUTERAN	Contraception	2001	2018	10 mg 20 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	frontal G et basi-frontal G	non	

	O	F	47	2020	Colopathie fonctionnelle Hypertension artérielle essentielle Palpitations cardiaques Sensation de vertiges	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	2017	2020	non connue	2020	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	lame criblée ethmoïde	non
	O	F	46	2019	Endométriose	COLPRONE	Endométriose	2014	2019	20 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	2	sinus caverneux droit et ptériorion gauche	non
	O	F	53	2019	non précisés	COLPRONE	Médicament utilisé pour une indication non connue	non connue	non connue	non connue	2012	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	coronal G	non
	O	F	52	2019	Endométriose Migraine	UTROGESTAN	Endométriose	2012	2016	200 mg/j	2018	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal droit	non
	O	F	38	2019	Dyspareunie Fissure anale Néuralgie	ANDROCUR COLPRONE	Chute de cheveux Hémorragie génitale	2016 2018	2018 2019	dosage non connue schéma continu 5 mg	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	petite aile du sphénoïde G	non
	O	F	44	2019	Dépression Migraine	LUTERAN	Contraception	non connue	2013	10 mg/j	2013	Sujet non encore rétabli	1	1	frontal droit du sinus sagittal à la convexité de la faux	oui
	O	F	48	2020	micro calcifications vasculaires bilatérales mammaires hypothyroïdie.	LUTENYL	Calcification vasculaire mammaires	1990	2017	5 mg/j	2007	Guérison avec séquelle	non précisé	4	ostéoméningiome orbito-sphénoïdal droit frontal droit antérieur frontal gauche antérieur clinoïde antérieure gauche et sinus caverneux	oui
	O	F	52	2019	non précisés	LUTERAN	Contraception	1999	2018	10 mg/j	2018	Guérison sans séquelle	1	1	temporal G cortical	oui
	O	F	37	2020	non précisés	LUTERAN	Dysménorrhée	2009	2019	10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sinus caverneux	non
	O	F	66	2020	Diabète sucré de type 2 Fracture du fémur Hypercholestérolémie familiale Luxation congénitale de hanche Stéatose hépatique Stomie intestinale Trouble thyroïdien	NOMEGESTROL	Médicament utilisé pour une indication non connue	1994	2017	non connue	2017	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	2	frontal droit et clinoïde antérieure droite	non
	O	F	28	2020	non précisés	LUTENYL	Contraception	1994	2019	5 mg 21 j/mois	2017	En cours de rétablissement /résolution	1	1	suprasellaire	oui
	O	F	48	2019	non précisés	NOMEGESTROL	Fibrome utérin	2004	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	temporo-polaire G	non
	O	F	47	2020	Endométriose Exérèse d'adénome thyroïdien	LUTERAN	Endométriose	2009	2019	10 mg 10 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	vers le nerf vestibulaire et auditif	non

	O	F	50	2019	Cystadénofibrome ovarien Hystérectomie totale Kyste ovarien Myome utérin	LUTERAN	Kyste ovarien	2000	2008	5 mg 20 j/mois	2008	Sujet non encore rétabli	1	2	grande aile du sphénoïde et frontal G	oui
	O	F	51	2019	Insomnie	ANDROCUR DIANE LEELOO	Alopécie Contraception	2003 1989 2014	2016 2014 2018	25 mg/j 2 mg/j 21 j/mois 100 µg 21 j/mois	2015	Inconnue	1	1	jugum sphénoïdal	oui
	O	F	54	2019	Discectomie cervicale	LUTENYL	Contraception	1994	1995	5 mg 21 j/mois	2014	Guérison sans séquelle	1	1	médullaire C3	oui
	O	F	50	2019	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2012	2019	5 mg/j	2019	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	frontal paramédian droit	non
	O	F	45	2019	Eclampsie Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2002	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	ostéoméningiome frontal droit	non
	O	F	51	2020	non précisés	LUTERAN	Médicament utilisé pour une indication non connue	1999	2019	10 mg 20 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal gauche	non
	O	F	41	2020	Endométriose	LUTERAN	Endométriose	2017	2019	10 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	frontal gauche	non
	O	F	56	2019	Arythmie Hypertension artérielle DNID	LUTENYL	Médicament utilisé pour une indication non connue	2006	non connue	non connue	2017	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	tubercule sellaire	non
	O	F	39	2019	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2007	2019	5 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	faux du cerveau, vertex	non
	N	F	42	2019	Trouble hypophysaire SAI	CHLORMADIN ONE	Trouble hypophysaire	1997	2019	10 mg/j	2019	Guérison avec séquelle	non précisé	1	sphéno-orbitaire et intracérébral	oui
	O	F	38	2020	Endométriose Carcinome rénal HTA surcharge pondérale	LUTENYL	Endométriose	2001	2008 2019	3,75 mg/j	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	sphéno-orbitaire G	oui
	O	F	48	2020	Hypothyroïdie Otospongiose	LUTENYL	Contraception	1991	2018	non connue	2017	En cours de rétablissement /résolution	non précisé	1	face interne lobe temporal droit	non
	O	F	50	2020	Syndrome de Turner	LUTENYL	Syndrome de Turner	1986	1999	5 mg 13 j/mois	2019	Sujet non encore rétabli	non précisé	1	convexité SAI	non précisé

## Annexe 10 : Cas publiés et présentés

Cas CRPV	Littérature
	Symptomatic progestin-associated atypical grade II meningioma. A first case report. Roux A, Tauziède-Espariat A, Zanello M, Gareton A, Malaize H, Benzakoun J, Zah-Bi G, Oppenheim C, Plu-Bureau G, Chretien F, Pallud J. Neurochirurgie. 2020 Jun; 66(3):174-178.
(cas présentés dans le rapport 2019)	In press as de Germain S, et al. Meningiomas after cyproterone acetate exposure: Case reports in twin sisters. Therapies (2020), <a href="https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.025">https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.025</a>
	Méningiomes et progestatifs, suivi des cas déclarés au CRPV d'Amiens Hauts-de-France A. NOWAK, K. MASMOUDI . CRPV d'Amiens <a href="https://www.youtube.com/watch?v=uo0Xc9K7ukQ">https://www.youtube.com/watch?v=uo0Xc9K7ukQ</a> Formation médicale continue du 16 octobre 2020.

## Annexe 11 : Données de la littérature du rapport précédent (rapport 2019)

La littérature retrouve essentiellement des études cas-témoins concernant le risque de méningiome sous COC et THS.

### 6.1. « Case report » avec différents progestatifs :

- Une patiente de 40 ans n'ayant jamais été exposée à une contraception hormonale antérieure signale des troubles visuels 4 semaines après la pose d'un implant sous-cutané de LNG. Devant la baisse de vision après plusieurs mois, le diagnostic de méningiome sphénoïdal avec une extension au niveau du sinus caverneux est posé à l'IRM. 6 semaines après l'interruption du traitement, devant la progression de la symptomatologie, la résection du méningiome a été réalisée. Un examen histologique a révélé un sous-type méningothélial sans atypie significative, une expression positive de RP et l'absence de RE. La surveillance par imagerie a montré une stabilité de la tumeur (Piper, 1994).
- Une femme de 20 ans est traitée durant 5 cycles par du mestranol cyclique associé à de l'ACM en raison d'irrégularités menstruelles depuis la puberté. Le diagnostic de méningiome lombosacré a été posé devant un tableau de lombalgies ; l'histologie note un sous-type transitionnel. L'évolution a été favorable. (Mizutani, 2002).
- Une régression de méningiome 3 mois après une interruption de l'ACM (100 mg/j), prescrit pour une hypertrophie bénigne de la prostate chez un homme de 77 ans, a été rapporté. (Fushimi, 2004).
- Gruber et al. ont décrit un cas de méningiomes multiples (11 localisations diverses) chez une femme traitée par acétate de mégésterol pour un sarcome utérin pendant 19 ans. L'analyse immunohistochimique a montré une forte expression de RP dans toutes les localisations. Malgré l'interruption du traitement, une croissance des méningiomes a été observée (Gruber, 2004).
- Une patiente présentant une lymphangioléiomatose pulmonaire est traitée par médroxyprogestérone 500 mg/mois durant 1 année puis par NMG 10 mg/j durant une durée non déterminée. Un méningiome fronto-temporal a été diagnostiqué dans le cadre d'un bilan de troubles du comportement. L'histologie révèle un sous-type histologique méningothélial et la présence de RP ; les auteurs s'interrogent sur l'association entre la lymphangioléiomatose et le méningiome en avançant comme mécanisme éventuel une amplification de la S6 kinase. (Cottin, 2004)
- Un autre cas impliquant une exposition antérieure de quelques années à l'ACM (traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate) chez un patient de 80 ans fait état d'une importante régression du méningiome du lobe frontal à l'arrêt du traitement avec un suivi à 2 ans (Shimizu, 2008).
- Le mégésterol, progestatif utilisé comme traitement palliatif dans le cancer du sein chez la femme, a été également incriminé dans plusieurs cas de méningiomes multiples porteurs de récepteurs à la progestérone. Une patiente de 64 ans traitée par mégésterol à la posologie quotidienne de 160 mg/j durant 7 ans présente un méningiome multiple ayant nécessité l'ablation de l'une des tumeurs (le mégésterol ayant été arrêté). L'histologie note un méningiome de grade 1 de type transitionnel et une expression des RP >25%, le suivi durant 5 ans note une nette régression (Vadivelu, 2010).
- Une patiente de 37 ans présente un méningiome transitionnel para-sagittal frontopariétal ayant nécessité une embolisation associée à une chirurgie. On note dans ses ATCD, un traitement par gonadotropines chorioniques et progestérone durant des cycles d'un mois à raison de 3 cycles. Les auteurs s'interrogent sur la relation de causalité ou une relation fortuite. (Frassanito, 2012)
- Une femme de 36 ans, ayant pris une hormonothérapie durant 6 ans (50 mg de clomifène et 5 mg de dydrogesterone) pour une infertilité primaire, a développé un méningiome au niveau de la tente du cervelet (Murata, 2013).
- Une patiente de 36 ans présente un méningiome de grade 2 de sous-type atypique ayant motivé une ablation chirurgicale. Ces ATCD permettent de noter l'exposition durant 1 mois à du clomiphène de la progestérone et des HCG. 7 ou 8 ans auparavant la patiente avait bénéficié durant 3 mois de traitement par follitropine, progestérone, nafareline et gonadotropines chorioniques (Patterson, 2016)

- Une patiente de 37 ans présente une méningiome cérébrale ; avec une exposition au NMG à la posologie de 20 mg/j pour contraception depuis 20 ans. Le suivi note une diminution du volume de 34% 1 an après l'arrêt (Passeri, 2018).

- Une patiente de 46 ans présente un méningiome de localisation postérieure parasagittale alors qu'elle est exposée à de l'AC depuis 15 ans (50 mg/j) ; un relais par NMG à la posologie de 5 mg/j est effectué. Dans un premier temps, on note une diminution du volume du méningiome puis 1 an plus tard, on relève une importante augmentation de volume justifiant l'arrêt du NMG. 10 mois plus tard, on relève une importante diminution du volume (Champagne, 2019)

## 6.2. Série de cas avec progestatifs :

- Gruber et al ont présenté une série de 4 cas de méningiomes multiples chez des femmes atteintes d'un sarcome utérin et traitées par acétate de mégésterol à raison de 80 à 160 mg/j. L'analyse histologique a montré une concentration forte de RP, allant jusqu'à 80-90% dans tous les cas, et l'absence d'expression de RE. Les 4 patientes ont bénéficié d'une chirurgie. A noter que dans trois de ces cas il n'y avait pas de récurrence ou de nouvelles lésions alors que le traitement était poursuivi (Gruber, 2011).

- Une série de cas concernant 7 patientes exposées à divers progestatifs (AC, promégestone, NMG) rapporte la survenue de méningiomes avec une régression dans 3 cas à l'arrêt du traitement, une prise en charge chirurgicale chez 2 patientes sans récurrence et 2 patientes poursuivant leur traitement dans un premier temps avec une prise en charge chirurgicale mais devant la récurrence tumorale, les traitements sont arrêtés (Filloux, 2014).

- Une série de 5 patientes présentant un méningiome dans un contexte d'exposition à un progestatif (étonogestrel, AC, progestérone, NMG ou médrogestone). L'arrêt du traitement dans 4 cas a permis de noter une régression tumorale dans un cas (Feral, 2018).

- Passeri présente le cas de 3 patientes ayant présenté un méningiome après une exposition longue au NMG (20 ans dans 2 cas et 35 ans dans le 3ème cas). L'évolution à l'arrêt a permis de noter une diminution de taille importante des méningiomes chez ces patientes (Passeri, 2019).

## 6.3. Données publiées avec des œstrogènes, une contraception orale et des THS :

### 6.3.1. Etudes cas-témoins :

Des études cas-témoins réalisées dans divers pays européens et aux Etats-Unis ont analysé les différents facteurs hormonaux liés au status gynécologique et obstétrical des patientes et leur relation avec la survenue de méningiomes. En se focalisant essentiellement sur les traitements hormonaux (contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause), les données sont les suivantes.

- La Nurse Study Health Cohort (2003) a montré une association entre l'exposition à un THS et la survenue de méningiomes chez les femmes pré-ménopausées (n=44) (RR : 2,48 [1,29-4,77] ; p=0.01) et chez les femmes post-ménopausées en cours de traitement (n= 33) (RR=1,86 [1,07-3,24] ; p=0.03). Il a également été mis en évidence une augmentation du risque de méningiome chez les patientes dont le traitement substitutif de la ménopause est en cours (RR 1,19 ; 95%CI 1,1-3,2). En revanche aucune association ne semble exister chez les patientes ayant reçu dans le passé un traitement hormonal (RR 1,0 ; 95%CI 0,5-2,1).

De même, il n'a pas été montré d'association entre l'exposition à une contraception orale et la survenue de méningiomes (Jhavar, 2003).

- Dans une étude cas-témoins multicentrique nord-américaine concernant 151 cas de méningiomes, on ne relève pas d'association entre la COC et le risque de méningiome (n=84 ; OR 1,02 ; 95%CI 0,63-1,66) ni avec un TSH (n=50 ; OR 0,84 ; 95%CI 0,84-1,39) (Hatch, 2005).

- Une étude cas-témoin a été effectuée chez 143 patientes versus 286 sujets témoins. Il y a une augmentation modérée (non significative) du risque de méningiome chez les patientes ayant eu une contraception orale dans le passé (OR 1,5 ; 95%CI 0,8-2,7) et chez les patientes dont le traitement est en cours (OR 2,5 ; 95%CI 0,5-12,5). Il n'a pas été retrouvé d'association entre le risque de méningiome et la durée de la contraception oestroprogestative.

Concernant le traitement substitutif de la ménopause, il n'y a pas d'association significative chez les patientes en cours de traitement (OR 1,0 ; 95%CI 0,5-2,2), ni chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement antérieur (OR 0,7; 95%CI 0,4-1,3). Dans cette étude, 92% des tumeurs expriment des RP. L'expression de ces récepteurs est plus fréquente dans le groupe prenant une contraception orale (OR 3,2; 95%CI 1,38-8,0).

Les auteurs concluent à une augmentation du risque de méningiomes chez les patientes traitées par hormonothérapie mais suggèrent qu'il s'agit d'une augmentation de l'expression des récepteurs à la progestérone (Custer, 2006).

- Dans une étude cas-témoins suédoise (à partir de l'étude Interphone), le risque de méningiomes a été associé à la prise d'un traitement hormonal substitutif (n= 93 ; OR 1,7 95%CI 1,0-2,8). Cette association est plus marquée lorsque la durée de l'exposition au traitement hormonal est supérieure 10 ans (n= 31 ; OR 1,9 ; 95%CI 1,0-3,8). Cette étude ne note pas d'association avec une contraception orale quelle que soit la durée de prise (n=134 ; OR 1 ; 95%CI 0,6-1,6). Pour les contraceptions à base d'implant, d'injection ou de SIU délivrant une hormone, il ne note pas non plus d'association (n=30 ; OR 1,5 ; 95%CI 0,9-2,6). Dans ce groupe de patientes, le seul sous-groupe montrant une association concerne les patientes exposées de 5 à 9 ans (n=11 ; OR 2,5 ; 95%CI 1,0-6,3) ce risque n'est pas retrouvé pour des durées d'exposition supérieures à 10 ans.

Chez des patientes ayant été traitées pour des pathologies gynécologiques telles que saignement et irrégularités menstruelles, aucune association n'est retrouvée (n=21 ; OR 1,1 ; 95%CI 0,6-1,9) (Wigertz, 2006).

- Une étude menée sur une cohorte de 1,2 millions de femmes entre 1996 et 2001 (The Million Women Study) n'a pas trouvé d'association entre la prise d'une contraception orale et le risque de développer un méningiome. Cette étude a montré un risque plus élevé de méningiome chez les patientes recevant (RR 1,3 ; 95%CI 1,0-1,8) ou ayant reçu (RR 1,3 ; 95% CI : 1,0-1,7) un THS. L'étude du type de traitement hormonal substitutif a montré que le risque de méningiome est plus important lors de l'utilisation d'estrogènes seuls (RR 1,4 ; 95% CI : 1,2-2,0) par rapport à l'utilisation d'œstrogènes et de progestatifs (RR 1,1 ; 95%CI 0,8-1,6). Les auteurs ont noté une association avec un BMI supérieur à 30 (Benson, 2010 ; Benson, 2008).

- Une étude cas/témoin a montré une augmentation du risque de méningiomes chez les femmes ménopausées utilisant une hormonothérapie substitutive ainsi qu'une augmentation de ce risque lors de l'utilisation d'une contraception orale au long cours (OR 2,7 pour une utilisation d'au moins 10 ans). Cette étude rétrospective sur 350 000 femmes menée à la Mayo Clinic entre 1993 et 2003 trouve une association entre le risque lors de survenue d'un méningiome et l'utilisation d'une hormonothérapie substitutive (OR 2,2 ; IC95% 1,9-2,6 ; p<0,0001) Dans cette étude, le risque était lié à l'âge, avec un OR 4,1 ; IC95% 2,7-6,4) pour la tranche d'âge 29 à 55 ans. En revanche, l'ensemble des méningiomes (symptomatiques ou non) a été pris en considération et un certain nombre d'éléments concernant le temps de prise et le type du produit ne l'ont pas été. Dans cette étude, la prévalence des méningiomes était de 865/100000 chez les femmes prenant ou ayant pris un THS contre 366/100000 chez les femmes n'en ayant jamais pris (Blitshteyn, 2008).

- Une étude cas-témoin menée en Finlande ne note pas d'influence de la COC et du THS ou des traitements pour fertilité sur le risque de méningiome dans cette population (n=264 cas) ayant un âge moyen de 54 ans ; 68,1 % des patientes été en post-ménopause. Il ne note pas d'association entre les traitements pris pour ménorragies et irrégularités menstruelles (n=50 ; OR 1,3 ; 95%CI 0,76–1,67) mais nous ne disposons pas des DCI prescrites (Korhonen, 2010).

- Une étude anglaise cas-témoin nichée dans une cohorte rétrospective (745/2171287 patients atteints de méningiome. Cette étude n'a pas trouvé de relation significative (entre un risque élevé de méningiome et la prescription d'AC à faible dose (2 mg/j) en association à des œstrogènes chez des femmes (n=4) (OR 1,03 ; 95%CI 0,36-2,95).

Cette étude ne note pas d'association avec la COC (OR 1,15 ; 95%CI 0,67-1,98) qu'il s'agisse d'exposition en cours (n= 20 ; OR 1,15 ; 95%CI 0,67-1,98) ou d'exposition antérieures (n=47 ; OR 1,17 ; 95%CI 0,81-1,69).

Elle ne relève pas non plus d'association avec les traitements dans le cadre de la THS (OR 0,99 ; 95%CI 0,73-1,35) qu'il s'agisse d'exposition en cours (n=58 ; OR 0,99 ; 95%CI 0,73-1,35) ou de traitements antérieurs (n=83 ; OR 1,1 ; 95%CI 0,84-1,44).

Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue de méningiomes et la présence de pathologies de la prostate, du sein ou les cancers génitaux. (Cea-Soriano, 2012)

- Une étude de cohorte finlandaise a permis d'observer une augmentation du risque de méningiome dans le cadre de la THS lors d'un traitement par œstrogènes seuls chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Parmi les femmes qui avaient utilisé l'œstradiol seul durant 3 ans, l'incidence des méningiomes était 1,4 fois plus élevée (95%CI 1,18-1,64,  $p < 0,001$ ) que dans la population générale. Les auteurs ne notent pas d'association avec la THS associant progestatifs et estrogènes. Chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estroprogestatif, le taux d'incidence standardisé n'augmente pas SIR 0,93 (95%CI 0,8-1,06) (Korhonen, 2012).
- Une autre étude cas-témoins, publiée (2013), a été réalisée dans la population danoise (924 cas et 6122 contrôle) pour évaluer une association entre l'hormonothérapie substitutive et le risque de méningiome. Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque de méningiome lors d'un traitement par œstrogènes seuls et par oestroprogestatifs. Il y a une association entre la durée du traitement hormonal et le risque de méningiome : œstrogènes seuls (exposition > 5 ans ; OR 1,3 ; 95% CI : 1,0-2,1) ; oestroprogestatifs (exposition > 10 ans ; OR 2,2 ; 95% CI : 1,4-3,3) (Andersen, 2013).
- Une autre étude américaine, publiée en 2013, rapporte une augmentation du risque de méningiome chez les femmes pré-ménopausées, prenant une contraception orale (OR 1,8 ; 95%CI 1,1-2,9). En revanche, le traitement hormonal de substitution chez les femmes ménopausées n'est pas associé à une augmentation du risque de méningiomes (OR 1,1 ; 95%CI 0,74-1,67). Cette étude note une association avec un BMI supérieur à 30,9 ( $n = 308$  ; OR 1,29 ; 95%CI 1,01-1,65 (Claus, 2013). Les faibles effectifs des sous-groupes n'a pas permis d'étudier une possible corrélation entre l'expression des récepteurs à la progestérone et l'exposition à la contraception orale et à l'hormonothérapie substitutive.
- Une étude cas-témoin s'intéressant aux facteurs de risque des méningiomes et des gliomes menées dans 4 hôpitaux universitaires américains n'a pas noté d'association entre la COC pris depuis au moins 6 mois ( $n=186$  ; OR 1,01 ; 95%CI 0,70-1,48). La durée de la COC ne montre pas d'association que l'on considère une durée de 1-9 ans ( $n=104$  ; OR 1,12 ; 95%CI 0,75-1,65) ou une durée d'exposition supérieure à 10 ans ( $n=66$  ; OR 0,86 ; 95%CI 0,56-1,33) (Anic, 2014).
- La première étude cas-témoin chinoise multicentrique concernant 629 patientes d'âge supérieur à 50 ans note une association entre le risque de méningiome et le THS ( $n=431$  ; OR 1,2 ; 95%CI 1,0-1,4) ainsi que dans les sous-groupes de patientes exposées aux progestatifs seuls et aux associations estrogènes-progestatifs. (Shu, 2019)

#### 6.3.2. Etudes de cohorte :

- A partir de l'étude IWHS (Iowa Women's Health Study), une étude portant 125 cas incident de méningiome n'a pas relevé d'association avec la COC ( $n=20$  ; OR 0,82 ; 95%CI 0,5-1,33) ni avec le THS ( $n = 61$  ; OR 1,17 ; 95%CI 0,81-1,68). Les auteurs relèvent une association avec un BMI supérieur à 30 (OR 1,91 ; 95%CI 1,21-3,01) et un antécédent de fibrome utérin ( $n=43$  ; OR 1,7 ; 95%CI 1,17-2,46) (Johnson, 2011).
- Une cohorte rétrospective monocentrique s'est intéressée à l'exposition hormonale en situation pré-ménopausique et l'évolution de méningiome de grade 1 après chirurgie. La comparaison entre les 21 patientes uniquement exposées à la progestérone et les 46 patientes ayant été traitées soit par estrogènes seuls soit par estrogènes associés à un progestatif montre une récurrence du méningiome dans le groupe estrogènes et progestatifs et ceci dans un délai plus précoce. A signaler que dans le groupe estrogènes et progestatifs le nombre de patientes ayant eu une intervention incomplète (Simpson IV) ainsi qu'une radiothérapie complémentaire est plus important. Les auteurs relèvent une proportion plus importante de localisations au niveau de la base du crâne chez des patientes exposées à la progestérone. (Harland, 2018)

Outre ces données, d'autres études sont disponibles.

- Un autre travail concernant l'étude cytogénétique des méningiomes semble particulièrement intéressant. Les auteurs ont séparé les patientes en 3 groupes en fonction de la présence ou de l'absence de récepteurs aux progestatifs ; le groupe 1 concerne les méningiomes avec présence de récepteurs aux progestatifs ; le groupe 2 concerne les méningiomes avec absence de récepteurs à la

progestérone et aux œstrogènes ; et le groupe 3 concerne les méningiomes avec présence de récepteurs aux œstrogènes. Les auteurs soulignent que les méningiomes possédant des récepteurs aux progestatifs ont une évolution biologique et clinique favorable alors que la diminution des récepteurs à la progestérone ou la présence des récepteurs aux œstrogènes, chez les patientes ayant des méningiomes, est associée à des modifications chromosomiques plus fréquentes et une récurrence tumorale plus importante (Pravdenkova, 2006).

- Les auteurs rapportent 40 patientes opérées de méningiomes et aux antécédents de traitement prolongé aux progestatifs pour lesquelles un séquençage ciblé de nouvelle génération a été effectué afin d'établir le profil mutationnel des méningiomes en relation avec les hormones. 38 cas concernaient l'AC, 1 cas concernait le mégésterol, 1 cas l'ACM). Une cohorte publiée de 530 méningiomes a été utilisée comme population de référence. Les résultats montrent que, en comparaison aux patientes de la cohorte, les patientes aux antécédents de traitement prolongé aux progestatifs avaient plus fréquemment des méningiomes multiples [19/40 (48%) versus 25/530 (5%) ;  $p < 10^{-12}$ ] et localisés à la base du crâne [46/72 (64%) versus 241/481 (50%) ;  $p = 0,03$ ]. Il a également été retrouvé une grande fréquence de la mutation PIK3CA [14/40 (35%) versus 15/530 (3%) ;  $p < 10^{-8}$ ] et de la mutation TRAF7 [16/40 (40%) versus 140/530 (26%) ;  $p < 0,001$ ] et une faible fréquence des tumeurs liées à NF2 [3/40 (7,5%) versus 169/530 (32%) ;  $p < 0,001$ ]. Les auteurs ont conclu que ces résultats montrent la vulnérabilité de certaines cellules méningées et de certaines mutations à la tumorigenèse induites par les hormones sexuelles en particulier la progestérone.

Ces résultats sont novateurs et confirment que la mutation PIK3CA est pourvoyeuse de cancers reliés aux hormones puisque cette mutation est déjà connue pour les cancers des seins et de l'endomètre. Cependant, ces résultats sont à confirmer car le groupe évalué ne représente que 40 patientes exposées comparées à 530 patientes témoins.

Au regard de ces données, le risque potentiel estimé de survenue de méningiome est faible et nécessite en général une administration de longue durée (Peyre, 2018).

Deux méta-analyses chinoises reprennent les données des études ci-dessus ou figurant dans le tableau en annexe 12.

- Une méta-analyse concernant une relation possible entre les hormones exogènes et le risque de méningiome a été publié récemment en décembre 2013. Ce travail est une synthèse de 18 études : 14 études évaluent le risque de méningiome sous THS et 12 études sous contraceptifs oraux. Il a été noté un risque estimé de 1,11 (95%CI 0,83-1,48) pour les études rétrospectives et de 1,27 (95%CI 1,16-1,39) pour les études prospectives. Le risque combiné estimé est de 1,19 (95%CI 1,01-1,40) pour les études rétrospectives et prospectives. L'analyse en sous-groupes a montré une association significative entre un risque de méningiome élevé et la prise d'un THS dans les pays européens (OR 1,29 ; 95%CI 1,18-1,41) ; contrairement à l'Amérique du Nord (OR 1,07 ; 95%CI 0,78-1,46). Aucune association n'a été retrouvée pour la COC (OR 0,93 ; 95%CI 0,83-1,03).

Concernant les 12 études qui ont estimé l'association entre méningiome et contraceptifs oraux, aucune relation ne semble établie. Au contraire, l'analyse en sous-groupes a retrouvé une diminution du risque de méningiome chez les patientes sous contraception orale en Amérique du Nord (RR 0,81 ; 95%CI 0,66-0,99). Aucune association n'a été mise en évidence en Europe (RR 1,00 ; 95%CI 0,93-1,30) (Qi, 2013).

- Une autre méta-analyse concernant 11 études déjà présentées ci-dessus note une association entre une exposition à un THS de OR 1,29 ; 95%CI 1,03-1,6) ; cette association n'est plus retrouvée pour les « past-users ». (Fan, 2013)

#### En conclusion

A noter que les données concernant l'exposition à une COC notent en majorité l'absence d'association avec le risque de méningiome.

Les données concernant l'hormonothérapie substitutive en période ménopausique sont plus nombreuses et notent des résultats divergents. A noter que c'est également l'âge de découverte et de diagnostic de méningiome.

Certains auteurs soulignent clairement les limites en avançant le manque de puissance de ces études en raison du faible nombre de cas ; le risque de « misclassification » concernant l'information disponible à propos des traitements pris en soulignant que l'information de l'exposition médicamenteuse est obtenue par questionnaire. Enfin les études s'intéressant spécifiquement au THS ne prennent pas en compte les expositions hormonales antérieures durant la vie génitale notamment les COC.

Le choix des groupes témoins dans les études THS est également important puisque Blitshteyn note que les patientes du groupe témoin ne prenant pas de THS et n'avaient jamais été exposées antérieurement à une COC contrairement au groupe exposé à un THS qui elles avaient été exposées à une COC.

Enfin il faut également souligner que nous ne disposons pas dans ces études de la DCI soit des progestatifs soit des estrogènes qu'il s'agisse d'études concernant la COC ou le THS.

**Annexe 12 : Traitement hormonal substitutif et méningiome (synthèse de la littérature)**

Etudes	No case	Study design	Comparison	Odds ratio ou RR (95% CI)
Custer et al, 2006		Population-based case/control	Past n=40 Current Type of HRT Estrogen n=33 Estrogen- progesteron n=24	0,7 (0,4-1,3) 1,0 (0,4-2,2)  0,9 (0,5-1,6) 1,3 (0,6-2,8)
Lee et al, 2006		Hospital based/control	Ever n=48 <3 yr n=13 >3 <10 yr n=11 >10 yr n=19	0,7 (0,4-1,2) 0,6 (0,3-1,3) 0,6 (0,2-1,4) 0,9 (0,4-1,9)
Wigertz et al, 2006		Population-based case/control	Ever >10yr	1,7 (1,0-2,8) 1,9 (1,0-3,8)
Hatch et al, 2005		Hospital-based case/control	Ever n=50	0,84 (0,50-1,39)
Jhawar et al, 2003		Nested case/control within cohort	Current premenopausal Current postmenopausal Part pastmenopausal	2,48 (1,29-4,77) 1,86 (1,07-3,24) 1,01 (0,49-2,1)
Blitshteyn et al, 2008		Retrospective cohort	Ever	2,2 (1,9-2,6)
Korhonen et al, 2010		Case/control population-based	Ever RP+ n= 170 RE- n= 98	0,90 (0,63-1,27) 0,97 (0,65-1,46) 0,79 (0,48-1,31)
Benson et al, 2010		Million women study cohort	Current estrogen estrogen- progesteron Past	1,34 (1,03-1,75) 1,44 (1,03-2,02) 1,10 (0,77-1,56) 1,29 (0,96-1,72)
Johnson et al, 2011		Iowa women's health cohort	Ever	1,17 (0,81-1,68)
Michaud et al, 2010		EPIC cohort	Past n= 15 Current n=50 >3<5 n= 14 >5 ≤10 n= 8 >10 n= 6	1,40 (0,78-2,49) 1,79 (1,18-2,71) 2,32 (1,28-4,20) 1,09 (0,51-2,32) 1,34 (0,55-3,30)
Korhonen et al, 2012		Finland cohort	Ever estradiol Ever estradiol/progesteron	1,29 (1,15-1,44) 0,93 (0,80-1,06)
Andersen, 2013		Denmark cohorte	Ever Estrogen : Any route Tablets Vaginal Multiple route estradiol/progesteron continuous tablets estradiol/progesteron cycles Progestagen Estrogen (one or more) >1,<5 estradiol/progesteron (one or more) >10 Estrogen (one) >1,<5 estradiol/progesteron (one) >10	1,3 (1,1-1,5)  1,3 (1,0-1,6) 1,4 (1,0-2,0) 1,3 (1,0-1,6) 1,6 (1,1-2,5)  1,5 (1,0-2,3) 1,2 (0,8-1,7) 1,0 (0,4-2,3)  1,3 (1,0-1,6)  2,2 (1,4-3,3)  1,4 (1,0-1,8)  2,7 (0,9-7,5)
Cea Soriano et al, 2012		English cohorte	Current Eostrogene Oestroprogesterone Past	0,99 (0,73-1,35) 1,01 (0,67-1,52) 1,08 (0,70-1,67) 1,10 (0,84-1,44)
Claus et al, 2013		Case/control population-based	Ever	1,1 (0,74-1,67)

### Annexe 13 : Discussion du précédent rapport (rapport 2019)

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors AC seule) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 221 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (80 notifications) et NMG (108 notifications) ; une proportion d'entre elles mentionnant l'exposition successive à d'autres progestatifs. Les cas sous LNG représentent 21 notifications.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données institutionnelles de notification spontanée. Par ailleurs, nous n'avons pas connaissance pour l'instant du nombre réel de patientes exposées. On note une incidence de notification plus faible pour l'ACM et le NMG par rapport aux données concernant l'AC.

De manière générale, l'analyse n'a pas été toujours aisée en terme d'imputabilité du fait de la prise successive de progestatifs (ACM, NMG et AC)

La plupart des notifications quel que soit le progestatif imputé ont été adressées à partir de 2018 et sont probablement secondaire aux différentes recommandations émises par l'ANSM en 2018 concernant l'AC et début 2019 concernant l'ACM et le NMG.

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2002. Les déclarations proviennent de patientes dans 1/3 des cas essentiellement pour les cas sous ACM et NMG.

Concernant les notifications sous ACM et NMG

L'âge moyen des patientes est respectivement de 47,5 ans pour les cas sous ACM et de 48,8 ans pour les cas sous NMG ; il est plus bas pour les cas sous LNG (43 ans). Cet âge moyen est inférieur à celui rapporté dans la population générale (m=61 ans).

Les durées de traitement sont en moyenne de 12,4 ans sous ACM seule et de 10,9 ans sous NMG seul. Néanmoins il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes. Pour certaines situations, il faut également prendre en considération les durées de traitement cumulées sous progestatifs successifs.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (respectivement 73/82 [89%] des cas pour l'ACM et 93/108 [86%] sous NMG ; on relève un usage hors AMM dans 43,3 % cas sous ACM et dans 61,1 % sous NMG. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriозe pour le NMG (l'ACM ayant l'AMM dans l'endométriозe).

Un facteur de risque a été noté chez une patiente ayant un antécédent de méningiome opéré. Nous ne relevons pas de cas de grossesse ni d'irradiation cérébrale antérieure.

Le méningiome est asymptomatique chez 18 patientes (22%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 7 patientes sous ACM seule) avec une intervention chirurgicale dans 3 cas (1 cas sous ACM seule). Le méningiome est asymptomatique chez 13 patientes (12%) sous NMG tous dossiers confondus (dont 5 sous NMG seul) avec une intervention chirurgicale dans 2 cas (1 cas sous NMG seul).

Les signes cliniques sont essentiellement des céphalées, des troubles visuels et des vertiges.

En revanche, 52 patientes (63,4%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 37 cas sous ACM seule) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 32 cas (dont 23 sous ACM seule). Pour 11 cas (13%), la présence de symptôme n'est pas mentionnée.

Sous NMG tous dossiers confondus, 84 patientes (77%) (dont 65 cas sous NMG seul) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 44 cas (dont 34 cas sous NMG seul). Pour 11 cas (10,1%), la présence de symptômes n'est pas mentionnée.

Concernant le nombre de tumeurs, l'information est manquante dans 4 cas (2 cas sous ACM, 2 cas sous NMG) mais il s'agit de tumeurs multiples dans ces 4 cas.

Sous ACM tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 6 tumeurs par patiente) dans 27 cas (32,9%) (dont 16 cas (31,3%) sous ACM seule) ; elles sont uniques respectivement dans 55 cas (67,1%) et 35 cas (68,6%).

Sous NMG tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 7 tumeurs par patiente) dans 34 cas (31,5%) (dont 24 cas (30%) sous NMG seul) ; la tumeur est unique respectivement dans 74 cas (68,5%) et 56 cas (70%).

On note une dose cumulée moyenne plus élevée en cas de tumeurs multiples aussi bien sous ACM que sous NMG et qui va de pair avec une durée d'exposition plus longue. La différence entre les doses cumulées relevées sous ACM pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques est plus importante que la différence relevée sous NMG.

Dans les notifications sous NMG les doses cumulées moyennes sont assez similaires entre les cas de tumeurs multiples ou les cas de tumeurs uniques mais la différence entre les durées d'exposition sous NMG est plus importante

Dans les cas où il y a eu des séquences d'administration successive d'autres progestatifs l'interprétation est également rendue plus difficile car il faut tenir compte des durées moyennes de traitement et des doses moyennes de traitement de ces autres progestatifs. Néanmoins pour ces cas, le faible nombre de cas ne permet pas de calcul pertinent.

La localisation topographique des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 78/82 patientes sous ACM tous dossiers confondus ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 123 tumeurs. La topographie est précisée pour 49/52 patients sous ACM seul ayant de 1 à 6 méningiomes soit un total de 77 tumeurs. Concernant les cas sous NMG, la localisation topographique est précisée 101/108 patientes sous NMG tous dossiers confondus ayant de 1 à 7 tumeurs soit un total de 161 tumeurs. La topographie est précisée pour 75/80 patientes sous NMG seul ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 115 tumeurs. Le siège des tumeurs est essentiellement à la base du crâne et au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG.

Nous ne disposons pas de nombre de cas suffisant pour déterminer une fenêtre de temps après l'arrêt soit de l'ACM soit du NMG qui puisse être considérée comme non à risque.

On note un arrêt du traitement lors du diagnostic dans 30% des cas sous ACM tous dossiers confondus (dans 41,2% des cas sous ACM seule) ; pour les dossiers sous NMG tous dossiers confondus, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 33,3% des cas et 35% sous NMG seul. Ceci traduit très probablement une méconnaissance de l'imputabilité possible de ces 2 macro-progestatifs.

Une exérèse chirurgicale complète ou partielle dans environ 50% des cas que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG (aussi bien en considérant l'ensemble les cas sous prises successives de progestatifs que les cas sous ACM ou NMG seul)

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout dans les années 2018 et en 2019, nous ne disposons pas toujours d'un recul suffisant pour juger de l'évolution.

On note pour un certain nombre de dossiers non opérés, une stabilité ou une absence de récurrence tumorale à l'arrêt du progestatif que ce soit sous ACM ou sous NMG. On note quelques rares cas d'augmentation ou de récurrence.

Concernant les 21 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG, l'indication était connue dans 90% des cas et concernait majoritairement la contraception avec 1 seul cas hors AMM (SOPK). L'âge moyen (43 ans) des femmes ayant présenté un méningiome est plus jeune que pour les autres cas concernés par cette enquête. Nous notons également une durée d'exposition plus courte.

Les antécédents étaient connus dans 67% des cas avec parmi les antécédents notables 1 cas d'antécédent personnel de méningiome.

La localisation des méningiomes est prépondérante en région convexité et basal. Une chirurgie a été pratiquée dans 43% des cas.

Concernant les 25 patientes traitées par un « autre progestatif » que ACM, NMG et LNG, il est difficile de conclure sur ces cas devant l'hétérogénéité des molécules et des patientes exposées à un progestatif dans le traitement hormonal substitutif pour la majorité et pour contraception pour certaines d'entre elles. Une analyse de ces cas est difficile dans la mesure où il y a de nombreuses molécules avec très peu de cas par progestatif en dehors de la progestérone qui est le progestatif le plus représenté avec 10 cas (CRPV). De plus un cas de méningiome a été diagnostiqué au cours d'une grossesse

#### Propositions du CRPV

Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors AC, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Ces modalités pourront être discutées en fonction des résultats de l'étude de la CNAM actuellement en cours.

Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc)

Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

Mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.

Discuter de manière globale, pluridisciplinaire de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faible doses chez une patiente présentant un méningiome opéré ou non.

## Dossiers

### Enquête nationale de PV relative aux progestatifs et au risque de méningiome

Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, ORL, allergologie
CRPV ou expert en charge	CRPV de Strasbourg
Traitement des DPI	Lien d'intérêt de niveau 1 Le lien de type 1 permet une participation sans restriction

### Présentation du dossier

#### Introduction

	Médicaments inclus dans l'enquête
DCI (Nom commercial)	NOMEGESTROL (Luteryl® et génériques) CHLORMADINONE (Luteran® et génériques) LEVONORGESTREL seul (Mirena®, Microval®) et associé à L'ETHINYLESTRADIOL (Minidril®, Daily®, Trinordiol®, Adepal® Microval® et génériques) PROGESTERONE (Estima®, Progestan®, Progestogel®, Utrogestan® et génériques) DYDROGESTERONE (Duphaston®, Climaston®) ETONOGESTREL (Nexplanon®, Nuvaring®) MEDROGESTONE (Colprone®) PROMEGESTONE (Surgestone®) DESOGESTREL (Optimizette®) + gestodène (Minulet®) et génériques) NORETHISTERONE (Activelle®) TIBOLONE (Livial®) LYNESRENOL MEDROXYPROGESTERONE
DCI	Nomegestrol Chlormadinone Levonorgestrel +/- ethinylestradiol Progesterone Dydrogesterone Etonogestrel Medrogestone Promegestone Desogestrel +/- ethinylestradiol Norethisterone Tibolone Lynesrenol Medroxyprogesterone
Classe ATC	G03A, G03D, G03F
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés, dispositifs intra-utérins, implant, système de diffusion vaginale
Classe pharmacologique	Progestatifs

Indication(s)	Indications variées selon produits : troubles gynécologiques (endométriose ou fibromes), contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Nationales et procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	ARROW – BAYER – BESINS – BIOGARAN – CCD – CRISTERS – EFFIK – EG LABO – GEDEON RICHTER – GENEVRIER – HRA PHARMA – IPRAD – JANSSEN – MAJORELLE – MEDIPHA – MERCK – MSD – MYLAN – NOVARTIS SANDOZ – PFIZER – PIERRE FABRE – SANOFI – SERB – TEVA – THERAMEX - ZENTIVA
Date d'obtention de l'AMM – date de commercialisation	Nomégestrol (18/11/1983 - 19/09/1985) Chlormadinone (18/11/1974 - 19/01/1965) Lévonorgestrel +/- éthinylestradiol (Mirena 21/07/1995 - 19/10/1997). Pour les autres spécialités en combinaison (28/05/1985) Progestérone (15/01/1980- 19/09/1980) Dydrogesterone (06/08/1979) Etonogestrel (25/05/1999) Medrogestone (04/06/1996 - 19/01/1972) Promégestone (31/07/1981- 19/01/1983) Desogestrel +/- éthinylestradiol (18/05/1982- 19/03/1984) Norethisterone (selon la spécialité concernée) Tibolone (19/05/2000 - 17/07/2000)

### Généralités

Les méningiomes représentent environ un tiers des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1.28 /100 000 à 7.8 /100 000 selon les registres. Il existe une nette prédominance féminine (60-75% des patients) qui tend à s'atténuer à la ménopause. La moyenne d'âge est de 61 ans dans la population générale, la médiane est de 52 ans (après exclusion des enfants et des personnes âgées). L'incidence augmente avec l'âge avec un maximum de 22.2/100 000 entre 75 et 89 ans.

Les facteurs de risque établis de méningiomes sont l'âge, le sexe (féminin), les antécédents de méningiomes, la radiothérapie cérébrale antérieure et la neurofibromatose de type 2.

Les méningiomes sont classés selon 3 grades. La fréquence de chacun des grades est de 92% pour le grade I, 6% pour le grade II et 2% pour le grade III. Les méningiomes de grade I sont considérés comme bénins. Cependant, depuis la modification de la classification OMS de 2016, l'attribution d'un grade à un type de méningiome ne présage pas toujours du pronostic et de l'évolution de la tumeur.

Les progestatifs concernés par cette enquête ont des indications variées. Certains sont utilisés dans des troubles gynécologiques (endométriose ou fibromes), d'autres sont essentiellement indiqués dans la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS). D'après les données d'exposition issues des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie en 2017, l'exposition à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de nomégestrol est respectivement de 290 000 patientes et 240 000 patientes environ (estimation faite sur la base d'une boîte délivrée au moins une fois dans l'année). Pour les DIU au lévonorgestrel, on estime qu'environ 370 000 DIU ont été posés en 2018 (source OpenMedic 2018). Pour rappel, d'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie (source OpenMedic 2017), l'exposition des femmes à l'acétate de cyprotérone en 2017 était d'environ 90 000 et est donc bien inférieure à celle de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol.

Pour les autres progestatifs (progestérone, dydrogesterone, etc.), l'exposition est plus difficile à établir car les indications et les posologies sont très variables (ex, progestérone : troubles du cycle, menaces de fausses couches).

## Contexte et objectifs

Le risque de méningiome associé à la prise d'acétate de cyprotérone (ACP) à fortes doses, un progestatif, a été mis en évidence en 2008 et largement décrit dans diverses publications scientifiques depuis cette date. Récemment en 2018, les premiers résultats d'une étude épidémiologique montraient que le risque était « dose-cumulative dépendant » et que l'utilisation de l'ACP hors AMM était importante. En juin 2019, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance concernant le risque de méningiome sous ACP ont été présentés en comité technique de pharmacovigilance et étaient complémentaires et cohérents avec les résultats de l'étude CNAM.

Par ailleurs, des cas de méningiomes avec d'autres progestatifs, notamment avec le Luteryl® (acétate de noméggestrol=NMG) et le Luteran® (acétate de chlormadinone=ACM) ont également été rapportés de façon croissante depuis 2015 avec une forte hausse depuis septembre 2018. L'ouverture d'une enquête de PV portant sur l'ensemble des progestatifs hors ACP et le risque de méningiome a été décidée en octobre 2018 puisqu'un effet de classe des progestatifs dans la survenue de méningiomes est suspecté.

Cette enquête de PV s'inscrit dans la continuité des études descriptives des cas de méningiomes sous progestatifs issus de la BNPV présentée en 2014 ainsi que celle présentée en juin 2019. La première étude de 2014 avait noté que la majorité des cas de méningiomes notifiés jusqu'à cette date concernait essentiellement l'ACP ; seuls 2 cas de méningiomes sous Luteryl® (NMG), 1 cas sous Surgestone® (proméggestone) et 1 cas Adepal® (lévonorgestrel et éthinyloestradiol) étaient relevés dans cette enquête en 2014.

Parallèlement aux informations concernant l'ACP, un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM en février 2019 concernant spécifiquement le risque de méningiome sous ACM et NMG à doses thérapeutiques ainsi que des recommandations ; une lettre destinée aux professionnels de santé a également été adressée.

Les objectifs de cette enquête de PV sont de :

- Caractériser le risque connu de méningiome avec l'acétate de noméggestrol (NMG) et l'acétate de chlormadinone (ACM)
  - Confirmer ou infirmer le signal de méningiome avec les macroprogestatifs
- Un effet de classe est suspecté. L'enquête a été secondairement étendue à tous les progestatifs.

## Méthodes

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée sur les critères suivants :

- Substances : ATC G03A, G03D, G03F "Progestatifs" ; tibolone et danazol
- Effets : Preferred terms contenant le terme « méningiome » et narratif contenant méningiome également
- période : de 1985 au 31 Juillet 2019 pour NMG et ACM et de 1985 au 30 avril 2019 pour l'ensemble des autres progestatifs.

Les cas laboratoires ont été demandés pour les substances suivantes :

- Acétate de chlormadinone
- Acétate de chlormadinone + éthinyloestradiol
- Acétate de noméggestrol
- Acétate de noméggestrol + estradiol hémihydraté
- Progestérone
- Proméggestone
- Etonorgestrel
- Lévonorgestrel
- Lévonorgestrel + éthinyloestradiol
- Désogestrel
- Danazol
- Norgestrel + éthinyloestradiol

Différents paramètres ont été étudiés comme les dates de notification, le délai de survenue, l'âge des patientes, les doses et durées de traitement, le nombre de tumeurs, leurs localisations, leurs grades,

l'évolution des cas et si une chirurgie a été nécessaire (voir rapport pour le détail de tous les paramètres étudiés).

## Résultats

L'interrogation de la BNPV a permis de retenir 221 cas majoritairement sous NMG (108 cas, 50%) ou ACM (82 cas, 38%). Parmi les cas analysés, une partie rapportait l'utilisation successive d'un ou plusieurs progestatif(s), en particulier l'ACP. Un total de 21 notifications a été rapporté avec l'utilisation du lévonorgestrel (LNG) dont 12 cas avec le dispositif intra-utérin (Mirena®).

La plupart des cas ont été déclarés à partir de 2018 (90%) même si parfois le diagnostic de méningiome avait été établi plusieurs années auparavant (ex, 2001). Un tiers des déclarations pour NMG et ACM a été fait par les patientes, la plupart ayant été confirmées médicalement.

### Déclarations sous ACM et NMG :

Les patientes étaient âgées en moyenne de 49 ans pour NMG et 48 ans pour ACM. L'âge moyen était inférieur pour les déclarations sous LNG (43 ans). Ces moyennes sont toutes inférieures à l'âge moyen de diagnostic du méningiome (rappel, 61 ans environ). La durée moyenne de traitement était respectivement de 12,4 ans et 11,5 ans sous ACM et NMG (seuls).

L'indication était renseignée dans la majorité des cas (90%) et on relève un usage hors AMM important pour le NMG (60%) alors que celui de l'ACM est plus faible (43%). L'usage hors AMM le plus fréquent pour l'ACM et le NMG est la contraception. La différence de taux d'usage hors AMM entre les deux spécialités s'explique probablement par le fait que le NMG n'a pas d'indication dans l'endométriose alors que l'ACM est indiqué dans l'endométriose (depuis 2011 pour le dosage à 10 mg et depuis l'AMM pour le 5 mg).

Un seul cas avec facteur de risque est rapporté (antécédent personnel de méningiome).

Les méningiomes sont asymptomatiques dans respectivement 22% (18 cas) et 12% (13 cas) des déclarations sous ACM et NMG. Lorsqu'ils sont asymptomatiques, les méningiomes sont très rarement opérés.

A l'inverse, respectivement 64% (52 cas) et 78% (84 cas) des méningiomes sous ACM et NMG sont symptomatiques et dans environ 50% de ces cas, une intervention chirurgicale a eu lieu. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont : céphalées, migraines, troubles visuels. L'information sur la présence de signes cliniques n'est pas disponible dans environ 10% des cas.

Concernant le nombre de tumeurs rapporté dans les déclarations sous NMG ou ACM, la majorité des tumeurs sont uniques avec une répartition d'environ 70% de tumeurs uniques vs 30% de tumeurs multiples. La dose cumulée moyenne est plus importante pour les cas de tumeurs multiples que pour les cas de tumeurs uniques. Cependant, cette relation semble plus prononcée pour l'ACM que pour le NMG, car la différence entre les doses cumulées moyennes reçues par les patientes ayant déclaré un méningiome unique et celles ayant eu un méningiome multiple est plus importante pour l'ACM que pour le NMG.

Lorsqu'elle est précisée, la localisation des méningiomes sous NMG ou ACM est prépondérante au niveau de la base du crâne (40%) et de la convexité cérébrale (40%) aussi bien pour le NMG que pour l'ACM.

Dans environ 35% des cas pour NMG et 41,2 % pour l'ACM (seuls), le traitement est arrêté au moment du diagnostic de méningiome et dans environ 27% des cas le traitement a été arrêté à une date ultérieure après le diagnostic pour les 2 molécules. Ceci traduit le fait que les professionnels de santé n'imputaient pas le rôle de l'ACM ou de NMG dans la survenue de méningiomes. A ce stade, le recul n'est pas encore suffisant pour savoir si depuis 2018, date à laquelle les RCP et notices ont été mis à jour avec ce risque, le traitement est arrêté dès le diagnostic.

Il n'y avait pas suffisamment de cas permettant de déterminer une fenêtre de temps à partir de laquelle le risque de méningiome diminuerait après arrêt, aussi bien pour le NMG que pour l'ACM.

Un traitement chirurgical a été réalisé dans 50% des cas sous NMG ou ACM. La plupart des cas ayant été notifiés en 2018 et 2019, le recul n'est pas encore suffisant pour observer une évolution du taux de

prise en charge chirurgicale. Pour les cas non opérés, le taux de stabilisation des tumeurs est d'environ 25% et de 20% à l'arrêt de l'ACM et du NMG.

#### Déclarations sous Lévonorgestrel seul ou en association

Au total, 21 cas ont été déclarés dont 12 concernaient le dispositif intra utérin au lévonorgestrel (Mirena®). Dans 90% des cas, l'indication rapportée était la contraception. L'âge moyen des femmes était de 43 ans, et est inférieur à celui observé avec les deux progestatifs précédents, notamment parce que les indications sont différentes. La durée d'exposition était également plus courte qu'avec NMG ou ACM.

Concernant la localisation des méningiomes, elle est préférentiellement sur la base du crâne et en convexité, comme pour NMG et ACM. Environ 43% des femmes ont subi une chirurgie du méningiome.

Pour les cas de méningiomes rapportés sous d'autres progestatifs (pilules contraceptives, traitement hormonal de la ménopause), ils sont peu nombreux (25 cas) et associent souvent plusieurs progestatifs successivement ce qui ne permet pas d'évaluer l'imputabilité des molécules.

#### Conclusions du rapporteur

Le rapporteur propose de :

- Poursuivre la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors ACP, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Ces modalités pourront être discutées en fonction des résultats de l'étude de la CNAM prévue.
- Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc.)
- Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.
- Mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.
- Discuter de manière globale et pluridisciplinaire de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome, opéré ou non.

#### Discussion du CSP en présence des associations de patients

Les actions entreprises pour l'acétate de cyprotérone ont été rappelées, avec l'envoi d'un courrier pour les prescripteurs et les patient(e)s ayant été traités dans les deux années précédentes. Ce recul de 2 ans a été discuté par les associations de patients présentes car il est considéré comme très court alors que les méningiomes sous progestatifs et particulièrement sous ACP apparaissent après plusieurs années de traitement. Cependant, la loi ne permet à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie qu'un recul de 2 ans maximum sur les données de remboursement nominatives, pour des raisons de protection des données personnelles. En effet, l'envoi de courrier par la CNAM directement aux patients constitue une exception au secret médical. L'ANSM ainsi que la CNAM sont en lien avec les autorités afin que ce délai de 2 ans soit prolongé.

Certaines associations de patients ont critiqué l'apport limité de la pharmacovigilance dans ce type de dossiers. Elle ne permet pas de comparer le nombre de cas observés dans la population générale et la population traitée. De plus, elle n'est basée que sur de la déclaration spontanée et souffre d'une sous notification alors que la déclaration des effets indésirables est normalement une obligation de la part des professionnels de santé (code de la santé publique). Ainsi il a été souligné la difficulté à estimer précisément le nombre de cas de méningiomes liés à la prise d'ACP à partir des notifications de pharmacovigilance. L'étude CNAM publiée en juillet, retrouvait 500 cas de méningiomes opérés entre 2007 et 2015. Cette estimation est précise pour la part de méningiomes opérés car elle se base sur les données de santé saisies dans le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

Par contre, cette étude de pharmaco-épidémiologie ne permet pas d'estimer le nombre de cas non opérés et seulement suivis par imagerie. L'ANSM a insisté sur la complémentarité de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie pour estimer le nombre de cas.

Concernant les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les progestatifs, il a été rappelé que l'ACM et le NMG étaient utilisées pour le traitement de l'endométriose (respectivement dans le cadre et hors AMM). La prise en charge thérapeutique de cette pathologie gynécologique est parfois compliquée. L'ANSM se rapprochera des associations de patientes concernées par l'endométriose pour la diffusion de recommandations de suivi en cas de traitement prolongé notamment pour les méningiomes.

Le projet d'une étude clinique à l'échelle nationale a été évoqué pour collecter de façon prospective et rétrospective les données d'imagerie des services de neurochirurgies qui suivent les patientes (opérées ou non) pour un méningiome. Ces données seraient alors revues au sein d'un centre de référence afin d'avoir une évaluation uniformisée. Cependant, ce projet, initialement proposé par le Pr S. Froelich se heurte à des difficultés administratives, notamment concernant la protection des données des patients.

Les associations de patients ont soulevé la nécessité de réaliser une étude mesurant l'impact des communications et mesures mises en place pour l'ACP. Cette étude pourrait mesurer la consommation de soins, le recours aux IRM, les invalidités constatées, les demandes d'ALD et arrêts maladie. Cette demande sera transmise au GIS EPI-PHARE qui effectue classiquement ce type d'études.

Les grossesses consécutives au diagnostic d'un méningiome sous ACP ou autre progestatif ont été discutées. Selon le type de chirurgie éventuellement réalisée sur le méningiome (exérèse complète, partielle, etc.), la grossesse est plus ou moins à risque. Cet aspect a été discuté lors du CST du mois d'octobre 2019 et le compte rendu est en ligne sur le site de l'ANSM. L'enquête de pharmacovigilance sur les progestatifs n'a pas relevé de signal particulier sur les grossesses consécutives à un traitement par ACM ou NMG.

Un membre du CSP s'interroge sur le devenir des enfants qui auraient été mis au monde par de femmes ayant utilisé ces médicaments. Ce membre demande s'il serait pertinent de faire un suivi des enfants exposés durant la grossesse.

## Conclusions du CSP

Question posée	Poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance
<b>Votes</b>	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée	Renforcer l'information du produit
<b>Votes</b>	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée	Demande d'étude(s)
<b>Votes</b>	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

### Conclusions

L'enquête de pharmacovigilance est poursuivie pour une durée d'un an avec présentation de ses résultats en fin d'année 2020.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Annexe 15 : Questions/réponses sur les risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran et leurs génériques

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Lutenyl-Luteran/Questions-reponses-sur-les-risque-de-meningiome-sous-Lutenyl-Luteran-et-leurs-generiques/\(offset\)/1#](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Lutenyl-Luteran/Questions-reponses-sur-les-risque-de-meningiome-sous-Lutenyl-Luteran-et-leurs-generiques/(offset)/1#)

Accueil > Dossiers > Lutényl/Lutéran > Questions/réponses sur les risque de méningiome sous Lutényl / Lutéran et leurs génériques

Questions/Réponses sur le risque de méningiome sous Lutényl/Lutéran et leurs génériques

Depuis début 2019, **nous alertons 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) dès lors que leur utilisation est prolongée et à dose élevée.

En juin 2020 une vaste **étude épidémiologique** a permis de quantifier pour la première fois ce risque: une femme qui prend l'un de ces traitements pendant plus de six mois a environ 3,3 fois plus de risque de développer un méningiome par rapport au risque de base

Le risque augmente avec la durée du traitement, la dose utilisée et l'âge de la patiente :

. sous Lutényl le risque est multiplié par 12,5 à partir de cinq ans de traitement

. sous Lutéran, il est multiplié par 7 pour 3,5 ans de traitement

Compte tenu de ces nouvelles données, des recommandations préliminaires ont été élaborées par un comité d'experts en juin 2020 et sont **consultables ici** .

Nous organisons une consultation publique le lundi 2 novembre 2020 afin d'alimenter la réflexion sur les mesures de réduction du risque à mettre en place et déterminer ainsi les conditions appropriées d'utilisation de Lutényl, Lutéran et leurs génériques de manière à ce que les femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier.

**Dans quels cas sont utilisés l'acétate de nomégestrol (Lutényl) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran) ?**

**Qu'est-ce qu'un méningiome ?**

**Quels sont les symptômes d'un méningiome ?**

**Puisque Lutényl, Lutéran et leurs génériques augmentent le risque de méningiome, pourquoi ne sont-ils pas retirés du marché ?**

**Je suis traitée actuellement par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ? Dois-je arrêter mon traitement ?**

**Quels sont les risques à arrêter moi-même mon traitement ?**

**J'ai été traitée par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ?**

**Si mon médecin me prescrit une IRM, est-ce que je dois la passer en urgence ?**

**Je suis ou j'ai été sous Lutényl, Lutéran ou leurs génériques et un méningiome m'a été détecté. Vais-je devoir me faire opérer ?**

**Quels sont les médicaments progestatifs concernés par le risque de méningiome ? (Androcur, Lutényl, Lutéran et leurs génériques)**

**Est-ce que le risque de méningiome lié à ces médicaments est un risque connu ?**

**Les professionnels de santé ont-ils été informés ? Quelles recommandations leur ont été données ?**

**Je suis professionnel de santé et je traite des femmes avec Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ?**

**Comment est-ce que je peux déclarer un effet indésirable lié à mon traitement par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques?**

1 / Dans quels cas sont utilisés l'acétate de nomégestrol (Lutényl) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran) ?

L'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone sont des dérivés de la progestérone indiqués notamment dans la prise en charge de la ménopause, des troubles menstruels (règles douloureuses, irrégularités du cycle), des fibromes utérins et de l'endométriose. Des utilisations en dehors des indications approuvées ont également été rapportées : Lutényl et Lutéran ont pu par exemple être prescrits en tant que pilule contraceptive ou comme traitement de l'acné.

Acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques)

Cliquer **ICI** pour consulter la notice.

Cliquer **ICI** pour consulter le résumé des caractéristiques (RCP).

Acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)

Cliquer **ICI** pour consulter la notice.

Cliquer [ICI](#) pour consulter le résumé des caractéristiques (RCP).

## 2 / Qu'est-ce qu'un méningiome ?

Le méningiome est une tumeur qui se développe à partir des méninges (enveloppes autour du cerveau). Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses mais peuvent être à l'origine de troubles graves pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

Dans la population générale, on observe chaque année environ 9 à 10 nouveaux cas de méningiome pour 100 000 patients.

## 3 / Quels sont les symptômes d'un méningiome ?

Les signes peuvent être très différents selon la taille et la localisation de la tumeur.

Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire.

Si vous êtes ou que vous avez été traitée par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques et que vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes, consultez votre médecin qui vous prescrira une IRM cérébrale de contrôle.

En cas de doute n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin.

## 4 / Puisque Lutényl, Lutéran et leurs génériques augmentent le risque de méningiome, pourquoi ne sont-ils pas retirés du marché ?

Lutényl, Lutéran et leurs génériques sont utiles pour prendre en charge certaines pathologies pouvant avoir un retentissement sur la qualité de vie des patientes (notamment pour les femmes souffrant d'endométriose, de fibromes utérins et de certains troubles menstruels). Compte tenu de l'intérêt thérapeutique que présentent ces médicaments, leur commercialisation en France n'est pas remise en cause.

Toutefois des conditions appropriées d'utilisation de ces médicaments doivent être établies à l'aune du risque de méningiome et des besoins des femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés. Ces mesures seront mises en place à l'issue d'une consultation publique organisée le lundi 2 novembre 2020 avec des représentants des professionnels de santé et des patientes concernés.

## 5 / Je suis traitée actuellement par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ? Dois-je arrêter mon traitement ?

Si vous êtes actuellement traitée par Lutényl, Lutéran, ou leurs génériques nous vous invitons à consulter votre médecin (traitant ou gynécologue) pour discuter avec lui de votre prise en charge. Il est en effet le mieux à même de juger de la pertinence de votre traitement en tenant compte de votre situation médicale personnelle dans son ensemble (= bénéfice-risque individuel). C'est à cette occasion que l'arrêt ou la poursuite de votre traitement sera décidé. Si vous souhaitez arrêter votre traitement il est préférable d'en parler avec votre médecin avant de prendre votre décision.

Dans l'attente des mesures qui seront déterminées à la suite de la consultation publique organisée le 2 novembre, des recommandations préliminaires ont été élaborées en juin 2020 afin de sécuriser la prise en charge des femmes. Ces recommandations préliminaires stipulent que la réalisation d'une **IRM cérébrale est recommandée dans les situations suivantes** :

**Vous avez plus de 35 ans et 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) même si vous n'avez pas de symptômes ;

Vous êtes, ou avez été, traitée par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) et **vous présentez des symptômes évocateurs d'un méningiome** (maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire, ...), consultez votre médecin qui vous prescrira une imagerie cérébrale (IRM).

**Chez les jeunes filles et les jeunes femmes traitées pour de courtes durées, il n'y a pas lieu de proposer une IRM cérébrale.** En effet il est admis que le risque de méningiome augmente avec l'âge et les doses d'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou d'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) reçues.

**Si un méningiome vous est diagnostiqué, vous devez arrêter votre traitement.**

## 6 / Quels sont les risques à arrêter moi-même mon traitement ?

A priori, il n'existe pas de risque à mettre fin soi-même à son traitement. Néanmoins, pour certaines utilisations comme l'endométriose ou les fibromes utérins, l'arrêt du traitement peut être associé à une réapparition de certains symptômes (notamment saignements et douleurs).

Ces médicaments ayant un effet contraceptif, si vous décidez d'arrêter votre traitement, votre contraception ne sera plus assurée et il vous faudra envisager une nouvelle méthode contraceptive.

#### 7 / J'ai été traitée par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ?

Si vous avez été traitée par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques et que vous avez des symptômes évocateurs d'un méningiome (maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire,...), consultez votre médecin qui vous prescrira une imagerie cérébrale (IRM).

En revanche **en l'absence de signe clinique il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale.**

En cas de questions ou de signes cliniques particuliers, n'hésitez pas à contacter votre médecin, il évaluera la nécessité ou pas de vous prescrire une IRM.

#### 8 / Si mon médecin me prescrit une IRM, est-ce que je dois la passer en urgence ?

Si votre médecin vous a prescrit une IRM cérébrale à la suite de signes évocateurs d'un méningiome (maux de tête fréquents, vertiges, troubles de la vision, faiblesse dans les bras ou les jambes, paralysie, troubles du langage ou de l'audition, troubles de l'odorat, convulsions, troubles de la mémoire,...), nous vous invitons à faire réaliser cette IRM dès que possible.

En l'absence de symptôme neurologique, si votre médecin vous a prescrit une IRM de contrôle dans le cadre d'une prise de traitement depuis plus de 5 ans, elle pourra être réalisée sans urgence.

#### 9 / Je suis ou j'ai été sous Lutényl, Lutéran ou leurs génériques et un méningiome m'a été détecté. Vais-je devoir me faire opérer ?

**Si un méningiome est détecté alors que vous êtes traitée par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, votre médecin vous demandera d'arrêter votre traitement et vous ne devrez jamais reprendre ces médicaments, ni même de l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) ;** on dit que ces médicaments sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome.

Votre médecin devra aussi vous orienter vers une consultation de neurochirurgie afin d'évaluer si une intervention chirurgicale est nécessaire ou non.

#### 10 / Quels sont les médicaments progestatifs concernés par le risque de méningiome ? (Androcur, Lutényl, Lutéran et leurs génériques)

Une première étude de pharmaco-épidémiologie conduite en 2018 par le groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare sur l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) a mis en évidence le risque de méningiome lié à l'utilisation de ce médicament.

Une autre étude a ensuite été conduite par Epi-Phare sur deux autres traitements progestatifs qui avaient également fait l'objet de signalements de cas de méningiome. Ces deux progestatifs sont l'acétate de nomegestrol (Lutényl et génériques) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques). Cette étude confirme le sur-risque de développer un méningiome lié à l'utilisation du Lutényl et Lutéran (et leurs génériques).

	<b>Acétate de nomegestrol (Lutényl et génériques)</b>	<b>Acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)</b>	<b>Acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur et génériques)</b>
Multiplication du risque de méningiome par rapport au risque de base	x 3,3 au-delà de 6 mois d'utilisation	x 3,4 au-delà de 6 mois d'utilisation	x 7 au-delà de 6 mois de traitement
	x 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement (5 mg /20 jours par mois)	x 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation (10 mg /20 jours par mois)	x 20 à partir de 5 ans de traitement

Par ailleurs, l'ANSM surveille étroitement l'ensemble des cas rapportés de méningiomes sous progestatifs. A cet égard, le deuxième volet de l'enquête de pharmacovigilance en cours depuis octobre 2018 sera présenté en fin d'année 2020 lors d'un Comité scientifique permanent (CSP) surveillance et pharmacovigilance.

Consulter le compte-rendu du CSP surveillance et pharmacovigilance du 19 novembre 2019 consacré notamment à la présentation des résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux progestatifs et au risque de méningiome .

### 11 / Est-ce que le risque de méningiome lié à ces médicaments est un risque connu ?

En février 2019, à la suite de signalements de cas de méningiome une lettre a été adressée aux professionnels de santé afin de les informer du risque potentiel de méningiome sous acétate de nomegestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) - lettre consultable **ICI** . Cette information est déjà disponible dans les documents d'information de ces médicaments (= Notice et Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)).

Les résultats d'une vaste étude épidémiologique récente (juin 2020) permettent pour la première fois de quantifier ce risque : il augmente avec la durée du traitement, la dose utilisée et l'âge de la patiente. Ainsi le risque de développer un méningiome est multiplié par plus de 3 au-delà de 6 mois d'utilisation de Lutényl ou Lutéran. A partir de 5 ans de traitement par Lutényl ce risque est multiplié par 12,5. Il est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement par Lutéran.

	<b>Acétate de nomegestrol (Lutényl et génériques)</b>	<b>Acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)</b>
Multiplication du risque de méningiome par rapport au risque de base	x 3,3 au-delà de 6 mois d'utilisation	x 3,4 au-delà de 6 mois d'utilisation
	x 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement (5 mg /20 jours par mois)	x 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation (10 mg /20 jours par mois)

Par ailleurs le risque de méningiome conduisant à une intervention chirurgicale au niveau du crâne (= chirurgie intracrânienne) augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes âgées de 35 à 44 ans que pour celles âgées de 25 à 34 ans.

### 12 / Les professionnels de santé ont-ils été informés ? Quelles recommandations leur ont été données ?

Un **courrier d'information** a été adressé en février 2019 à l'ensemble des endocrinologues, gynécologues, neurochirurgiens, neurologues, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers pour leur rappeler que l'acétate de nomegestrol et l'acétate de chlormadinone sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome ; toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement. Ce courrier alertait également les professionnels de santé au sujet du lien possible entre méningiome et acétate de nomegestrol / chlormadinone et les guidait quant à la conduite à tenir. Il leur a notamment été demandé de :

Informer les patientes de l'existence du risque de méningiome,

(Ré)-évaluer la balance bénéfice/risque pour chaque patiente, en tenant compte du risque de méningiome,

Vérifier auprès des patientes l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome en évolution connu,

Prescrire dans le respect des indications autorisées par l'AMM,

Prescrire aux doses les plus faibles possibles et sur une durée la plus courte possible.

En complément, des recommandations préliminaires ont été émises par l'ANSM en juin 2020 sur le sujet. Nous vous invitons donc à les respecter les recommandations suivantes et à informer vos patientes du risque de méningiome :

Réévaluer la pertinence d'un traitement par acétate de nomegestrol 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 nomegestrol, 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 : maux de tête fréquents, troubles de vision, du langage ou de l'audition, vertiges, troubles de la mémoire...

En cas de traitement prolongé (à partir de 5 ans), proposez à vos patientes de plus de 35 ans une imagerie cérébrale par IRM.

Par ailleurs nous rappelons que :

. l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome ;  
. toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement. Aucune de ces 3 substances ne pourra être reprise en cas de méningiome ;  
Ces recommandations seront discutées le 2 novembre 2020, lors d'une consultation publique réunissant représentants des professionnels de santé et des patientes concernés.

### 13 / Je suis professionnel de santé et je traite des femmes avec Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, que dois-je faire ?

Lutényl, Lutéran et leurs génériques présentent un intérêt thérapeutique dans la prise en charge de certaines pathologies comme l'endométriose ou les fibromes dans lesquelles, les options thérapeutiques médicamenteuses sont limitées. Toutefois des mesures appropriées de leur utilisation doivent être établies à l'aune du risque de méningiome et des besoins des femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés. Ces mesures seront mises en place à l'issue d'une consultation publique organisée le lundi 2 novembre 2020 avec des représentants des professionnels de santé et des patientes concernés.

Dans l'attente de la diffusion de ces mesures appropriées d'utilisation de Lutényl et Lutéran, des **recommandations préliminaires** ont été élaborées en juin 2020 afin de sécuriser la prise en charge des femmes. Nous vous invitons donc à respecter les recommandations préliminaires suivantes et à informer vos 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 : maux de tête fréquents, troubles de vision, du langage ou de l'audition, vertiges, troubles de la mémoire...

En cas de traitement prolongé (à partir de 5 ans), proposez à vos patientes de plus de 35 ans une imagerie cérébrale par IRM.

#### **Par ailleurs nous rappelons que :**

. l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome ;

. toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement. Aucune de ces 3 substances ne pourra être reprise en cas de méningiome.

### 14 / Comment est-ce que je peux déclarer un effet indésirable lié à mon traitement par Lutényl, Lutéran ou leurs génériques?

Si vous pensez avoir développé un effet indésirable en lien avec votre traitement, nous vous invitons à le signaler directement sur le portail de signalement des évènements indésirables : **signalement-sante.gouv.fr**

Le signalement peut être déclaré en quelques clics directement par un le patient, par son médecin ou tout autre professionnel de santé ou encore par une association de patients ou d'usagers.

Déclarer des effets indésirables est toujours utile, cela contribue à une meilleure prise en compte des risques associés aux médicaments