

Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation des acétates de nomégestrol et de chlormadinone

À partir des données du système national des données de santé (SNDS)

Avril 2025

Rapport final

Bérangère Baricault¹, Noémie Roland¹, Pauline Dayani², Epiphane Kolla¹, Mahmoud Zureik^{1,3},
Alain Weill¹

¹EPI-PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

²Agence Nationale de Sécurité du Médicament

³Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

Contact: Dr Alain Weill, directeur adjoint d'EPI-PHARE – alain.weill@assurance-maladie.fr

Déclarations d'intérêt

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

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

À la date de réalisation de l'étude et dans les trois années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur

Bérangère Baricault : Orcid ID 0000-0001-5835-7668

Noémie Roland : Orcid ID 0000-0002-8079-4263

Pauline Dayani Orcid ID 0000-0002-8653-928X

Epiphane Kolla Orcid ID 0000-0003-4649-6833

Mahmoud Zureik : Orcid ID 0000-0002-8393-4217

Alain Weill : Orcid ID 0000-0001-8687-9092

Relectrice : docteure Sylvie Fontanel, Agence régionale de santé Grand Est

Présentations

Les résultats principaux de cette étude ont fait l'objet de deux présentations

- au Comité scientifique temporaire (CST) ANSM contraception orale et risque de méningiome, Saint-Denis le 18 décembre 2024
- au Congrès scientifique EMOIS, Nancy 20 et 21 mars 2025 : communication orale. Réf Baricault B, Roland N, Kolla E, Zureik M, Weill A. Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation des acétates de nomégestrol et de chlormadinone, *Journal of Epidemiology and Population Health*, Volume 73, Supplement 1, 2025, 202850, ISSN 2950-4333, <https://doi.org/10.1016/j.jep.h.2025.202850>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S295043332500045X>)

Citation du rapport

Bérangère Baricault, Noémie Roland, Pauline Dayani, Epiphane Kolla, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation des acétates de nomégestrol et de chlormadinone. GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, avril 2025, 100 pages.

Traitement des données du Système National des Données de Santé

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

Les études d'EPI-PHARE sont réalisées dans le respect de la réglementation française relative à l'accès et au traitement des données personnelles du SNDS. EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées.

Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2021-09-303.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds>

Table des matières

Table des figures	7
Table des tableaux	9
Abréviations utilisées dans le rapport	10
Résumé	11
1. Contexte	15
1.1. Progestatifs concernés par cette étude	15
1.2. Risque de méningiome et utilisation de progestatifs	17
1.3. Risque de méningiome et acétates de noméggestrol et chlormadinone	18
1.4. Les mesures nationales et européennes de réduction des risques de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate noméggestrol et chlormadinone	18
1.5. Rupture de stock et arrêt de commercialisation du princeps et des génériques de l'acétate de chlormadinone et noméggestrol	23
2. Objectifs	24
3. Population et méthode	25
3.1. Source de données	25
3.2. Population	25
3.3. Volet de l'étude	25
3.3.1 Evolution de l'utilisation d'acétate de noméggestrol et d'acétate de chlormadinone : prévalence, initiations et arrêts de traitement	25
3.3.2 Les reports : comparaison après versus avant novembre 2020	27
3.3.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale	27
3.3.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés	27
3.3.5 Analyses des facteurs pouvant influencer sur la réalisation d'IRM	28
3.3.6 Analyse des caractéristiques patients selon l'arrêt ou la poursuite de traitement	28
3.3.7 Analyse par séries temporelles interrompues	29
3.4. Aspects éthiques et réglementaires	29
4. Résultats	31
4.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de noméggestrol et de l'acétate de chlormadinone : prévalence, initiations et arrêts de traitement	31
4.1.1. Prévalence	31
4.1.2. Initiations	33
4.1.3. Arrêts de traitement	36
4.1.4. Facteurs liés à l'arrêt de traitement	38
4.1.5. Quantité délivrée mensuelle par femme et durée de traitement	39

4.2 Les reports : comparaison avant <i>versus</i> après novembre 2020	44
4.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale après 1 an et 5 ans de traitement	45
4.3.1. Taux de réalisation d'une IRM cérébrale	45
4.3.2. Facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale	47
4.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés	48
4.5 Séries temporelles interrompues	51
4.5.1. Prévalence (nombre d'utilisatrices)	51
4.5.2. Initiations	52
5. Discussion	53
4.1 Principaux résultats	53
4.2 Données de la littérature et considérations cliniques	53
4.3 Forces et limites de l'étude	56
4.3.1 Forces	56
4.3.2 Limites	56
4.4 Perspectives futures et implications cliniques	56
6. Conclusion	57
Références	58
Annexes	63

Table des figures

Figure 1 Nombre mensuel d'utilisatrices d'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone (2010-2023).....	32
Figure 2 Nombre mensuel d'utilisatrices de nomégestrol/chlormadinone par classe d'âge (2010-2023)	33
Figure 3 Nombre mensuel de nouvelles utilisatrices d'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone (2010-2023).....	34
Figure 4 Nombre mensuel de nouvelles utilisatrices de nomégestrol/chlormadinone selon la classe d'âge (2010-2023)	35
Figure 5 Nombre mensuel de femmes utilisatrices d'acétate de nomégestrol/chlormadinone et d'acétate de cyprotérone avec un arrêt supérieur à six mois (2010-2023).....	36
Figure 6 Pourcentage mensuel de femmes avec un arrêt de plus de six mois parmi les utilisatrices d'acétate de nomégestrol/chlormadinone et d'acétate de cyprotérone (2010-2023)	37
Figure 7 Pourcentage mensuel de femmes avec un arrêt de leur traitement par acétate de nomégestrol/chlormadinone supérieur à six mois selon la classe d'âge (2010-2023)	38
Figure 8 Forest plot des facteurs liés à l'arrêt de traitement de plus de six mois de nomégestrol/chlormadinone (échelle logarithmique).....	39
Figure 9 Quantité moyenne mensuelle d'acétate de nomégestrol et de chlormadinone délivrée par utilisatrice entre 2010 et 2023	40
Figure 10 Quantité moyenne mensuelle d'acétate de nomégestrol délivrée par utilisatrice, selon la classe d'âge (2010-2023).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11 Quantité moyenne mensuelle délivrée par utilisatrice d'acétate de chlormadinone, selon la classe d'âge (2010-2023).....	42
Figure 12 Nombre de femmes avec plus d'un an de traitement d'acétate de chlormadinone ou de nomégestrol, chaque mois, entre 2010 et 2023.	43
Figure 13 Reports : parmi les arrêts des acétates de nomégestrol et/ou chlormadinone dans les 38 mois précédant novembre 2020 et les 38 mois suivants, pourcentages des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt	44
Figure 14 Part trimestrielle des femmes ayant réalisé une IRM cérébrale parmi les femmes traitées depuis plus d'un an par nomégestrol/chlormadinone (2010-2023)	45
Figure 15 Pourcentage trimestriel d'IRM cérébrales réalisées parmi les femmes ayant plus de cinq ans de traitement par nomégestrol/chlormadinone (2010-2023).....	46
Figure 16 Forest plot des facteurs liés à la réalisation d'une IRM chez les femmes ayant été traitées plus d'un an par nomégestrol/chlormadinone	47
Figure 17 Forest plot des facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les femmes traitées plus de 5 ans par nomégestrol/chlormadinone	48
Figure 18 Nombre de nouveaux cas de méningiomes opérés annuellement en France chez les femmes sur la période 2010-2023	49
Figure 19 Nombre annuel de nouveaux cas opérés d'un méningiome et exposées à un progestatif d'intérêt dans l'année précédant l'évènement (2010-2023)	50
Figure 20 Pourcentage annuel de femmes opérées d'un méningiome et exposées à un progestatif d'intérêt dans l'année précédente, par rapport à l'ensemble des opérations de méningiomes chez les femmes (2010-2023)	50

Figure 21 Série temporelle interrompue représentant le nombre de femmes exposées à l'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone en fonction du temps 51

Figure 22 Série temporelle interrompue représentant le nombre d'initiations mensuelles d'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone en fonction du temps 52

Table des tableaux

Tableau 1. Classification simplifiée des progestatifs.....	16
Tableau 2 Liste résumée des communications ANSM et/ou CNAM sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et d'acétate de chlormadinone entre 2019 et 2022	21
Tableau 3. Dates de fin de commercialisation des spécialités à base d'acétate de chlormadinone pendant la période d'étude.....	23

Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
C2S	Couverture santé solidaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CST	Comité scientifique temporaire
DROM	Département Région d'Outre-Mer
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (agence européenne des médicaments)
GIS	Groupe d'Intérêt Scientifique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LPP	Liste des Produits et Prestations
mg	Milligramme
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (comité de pharmacovigilance de l'EMA)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNDS	Système National des Données de Santé
THM	Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
THS	Traitements hormonaux substitutifs

Résumé

INTRODUCTION

Utilisatrices et professionnels de santé ont été informés en 2019 et 2020 par les autorités sanitaires d'un risque possible puis démontré de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée des progestatifs acétate de nomégestrol (3,75-5 mg) et de chlormadinone (5-10 mg). Des mesures nationales de réduction de ce risque ont été mises en place : envois de courriers (individualisés ou non), attestation d'information annuelle à signer par l'utilisatrice et le prescripteur, surveillance par IRM cérébrale en cas de traitement prolongé, et arrêt du traitement en cas de méningiome diagnostiqué.

OBJECTIF

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque de méningiome intracrânien sur l'utilisation de ces progestatifs et sur le nombre de méningiomes opérés chez les femmes exposées.

METHODES

Les données du SNDS ont été utilisées sur la période 2010 à 2023, afin de décrire l'évolution de l'utilisation mensuelle de nomégestrol/chlormadinone en termes de prévalence, d'initiation (pas de traitement par acétates de nomégestrol ou de chlormadinone dans l'année précédente), et d'arrêts (pas de délivrance d'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone durant 6 mois consécutifs), mais aussi le report éventuel des utilisatrices vers d'autres progestatifs en cas d'arrêt.

Nous avons également mesuré l'évolution de la part des femmes ayant réalisé une IRM cérébrale à un an et à cinq ans de traitement, et la part de femmes opérées d'un méningiome intracrânien parmi les femmes exposées aux progestatifs étudiés au cours de l'année précédente.

RESULTATS

Entre 2019 et 2023, un effondrement de l'utilisation de nomégestrol/chlormadinone a été observé avec -97% d'utilisation (261 540 utilisatrices/mois en janvier 2019 *versus* 8 879 en décembre 2023) (Figure A) et -95% d'initiations mensuelles (de 18 000 nouvelles utilisatrices par mois environ début 2019, à 1 000 nouvelles utilisatrices environ fin 2023). Les femmes exposées plus d'un an aux progestatifs d'intérêt ont réalisé plus d'IRM (22% en 01/2023 *versus* 5% en 01/2019). Nous avons observé une forte progression des arrêts avec un maximum de 24% en février 2022 dans le mois suivant la date d'envoi de courriers individualisés, et un report des prescriptions vers le désogestrel et

la médrogestone dans 16% et 4% des cas, respectivement. Si la part des femmes réalisant une IRM suite aux mesures réglementaires a augmenté au cours du temps, elles ne sont qu'une sur 4 à réaliser cette imagerie après un an de traitement, et moins d'une sur deux à cinq ans de traitement en 2023, des taux plus faibles que lors des mesures d'impact des mesures concernant l'acétate de cyprotérone. Enfin, le nombre de méningiomes opérés attribuables à l'exposition au nomégestrol/chlormadinone a été divisé par 10 en cinq ans (152 femmes en 2018, contre 15 en 2023) (Figure B).

CONCLUSION

Les mesures de réduction du risque de nomégestrol/chlormadinone ont permis une baisse très importante des méningiomes opérés attribuables à leur utilisation et du recours aux deux produits. Cependant, un report de prescriptions vers d'autres progestatifs potentiellement à risque de méningiome nous oblige à poursuivre la vigilance.

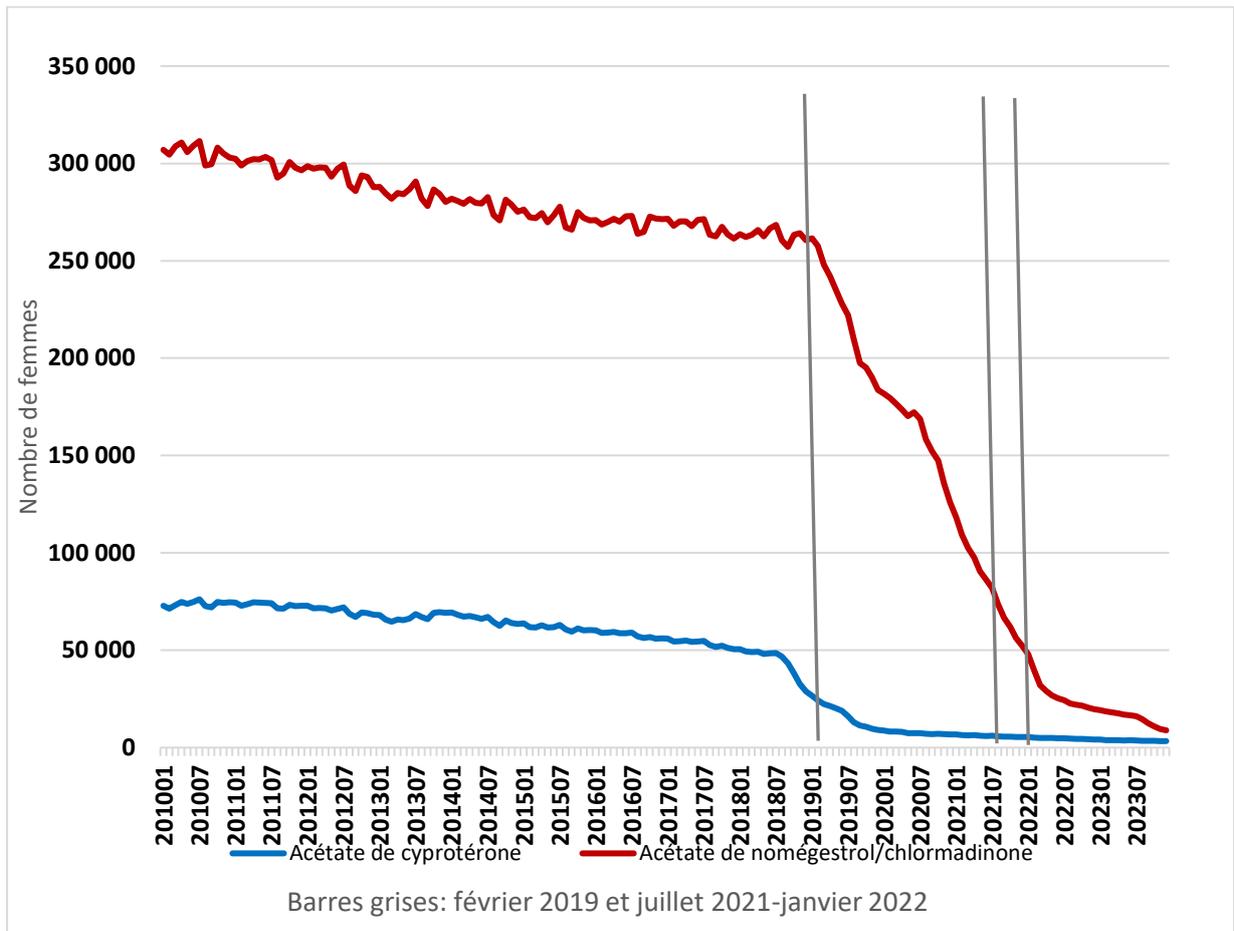


Figure A Nombre mensuel de femmes utilisatrices d'acétates de nomégestrol, de chlormadinone et de cyprotérone en France entre 2010 et 2023.

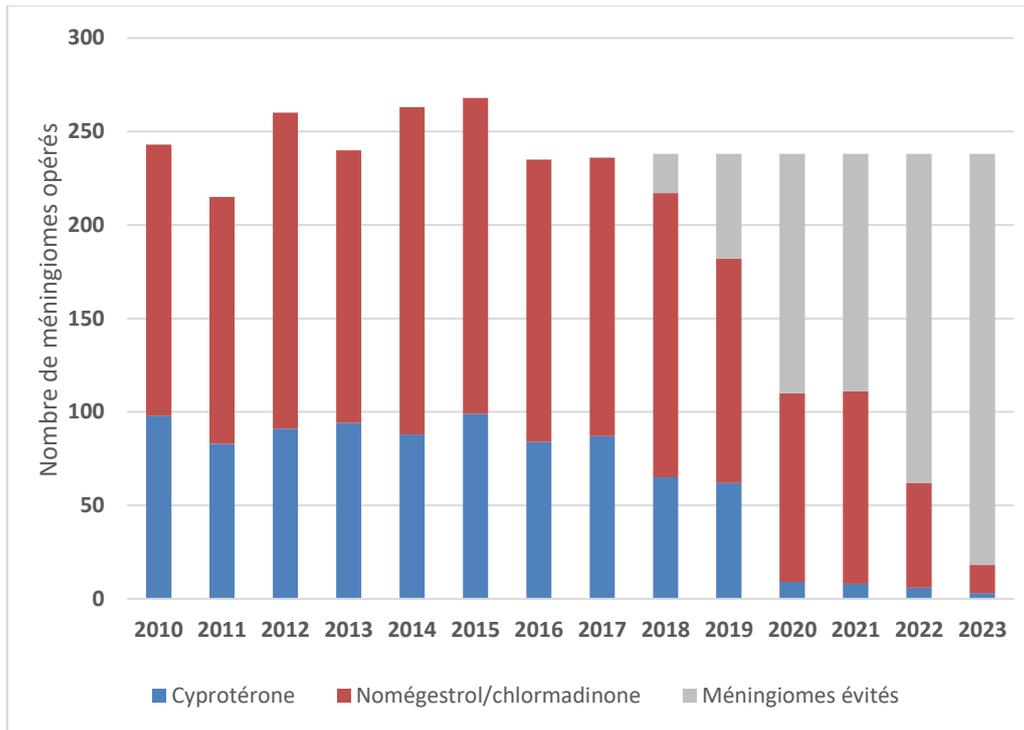


Figure B : Nombre de méningiomes opérés annuellement chez les femmes en France selon l'exposition dans l'année précédente à l'acétate de noméggestrol, de chlormadinone et de cyprotérone (2010-2023)

1. Contexte

1.1. Progestatifs concernés par cette étude

L'acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) est un progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone, commercialisé en France depuis 1985. Il est indiqué à la dose de 3,75 ou 5 mg en association avec un œstrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS) chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. Il est indiqué aussi à la dose de 5 mg chez la femme non ménopausée présentant des troubles menstruels liés à une insuffisance lutéale (Tableau 1). Il a été prescrit pour le traitement de l'endométriose (hors AMM) en traitement continu ou 20 jours par mois. Enfin, l'acétate de nomégestrol est disponible depuis 2011 au dosage de 2,5 mg en association avec l'estradiol pour la contraception orale mais non remboursée.

L'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxy-progestérone commercialisé en France depuis 1965. Il est indiqué à la dose de 5 ou 10 mg en cas de troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone, d'hémorragies fonctionnelles et de ménorragies des fibromes, d'endométriose, ou encore de dysménorrhée. Chez la femme ménopausée, il est indiqué comme THS en association avec un œstrogène. Enfin, l'acétate de chlormadinone est disponible au dosage de 2 mg en association avec l'éthinylestradiol pour la contraception orale mais non remboursée.

Acétate de nomégestrol et chlormadinone sont deux produits très similaires aussi il est fréquent d'observer des patientes qui passent d'un traitement à l'autre, notamment lors de ruptures de stock d'un des produits.

Tableau 1. Classification simplifiée des progestatifs

Dérivés de la Progestérone	Dérivés de la Testostérone
<p>Progestérone</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progestérone (Utrogestan® 100 et 200 mg et génériques, Progestogel® 25 mg) 	<p>Estranes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diénogest (Climodiène®, 2 mg en association avec un œstrogène)
<p>Dydrogestérone</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dydrogestérone (Duphaston® 10 mg, et en association avec estrogène : Climaston® à la dose de 2,5, 5 et 10 mg) 	<p>Gonanes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lévonorgestrel (Mirena® 52 mg, Jaydess® 13,5 mg)
<p>17-OH-progestérone</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médrogestone (Colprone® 5 mg) - Acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) - Acétate de cyprotérone (Androcur® et génériques) - Médroxyprogestérone (Depo-provera® 150 mg) 	
<p>19-nor-progestérone</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) - Promégestone (Surgestone® 0,5 mg) 	

En grisé : progestatifs concernés par l'étude

1.2. Risque de méningiome et utilisation de progestatifs

Les méningiomes intracrâniens sont des tumeurs généralement bénignes, se développant dans les membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (1). Il s'agit des tumeurs cérébrales primaires les plus fréquentes (10,1 pour 100 000 personnes-années aux États-Unis) (2,3). Le diagnostic de méningiome se fait lors d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM). Bien qu'ils soient majoritairement non cancéreux, leur localisation au sein du crâne peut entraîner des effets compressifs sur le cerveau, provoquant des symptômes tels que des maux de tête, des troubles de la vision, des crises d'épilepsie et divers signes cliniques selon leurs localisations. Leur prise en charge dépend de la taille, de la localisation et de la croissance de la tumeur, allant de la simple surveillance aux interventions chirurgicales d'exérèse tumorale et/ou de décompression dans les cas plus graves (4–6).

Les facteurs de risque de méningiome incluent à la fois des éléments génétiques et des éléments environnementaux. Ainsi, les facteurs de risque reconnus des méningiomes sont : le sexe féminin, l'âge (notamment après 60 ans), l'exposition aux radiations cérébrales (traitements radiothérapeutiques dans l'enfance) (1,7), la neurofibromatose de type 2 (NF2), et l'exposition prolongée à des progestatifs à haute dose (8–17). A un degré moindre l'obésité est considérée comme un facteur de risque (18)

Des premiers cas de méningiome dans le cadre d'une exposition à un progestatif de synthèse, l'acétate de cyprotérone, ont été rapportés pour la première fois à la fin des années 2000 (19–21). Une étude nationale pharmaco-épidémiologique de cohorte menée par la CNAM et publiée sous forme de rapport en ligne (9) puis dans le *British Medical Journal (The BMJ)* (10) a confirmé une forte association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à forte dose et le risque de méningiome nécessitant un traitement chirurgical (9,10). Des études nationales et internationales ont confirmé ces résultats (22–24). Dans de nombreux cas l'arrêt de ce progestatif peut permettre une régression de la tumeur, sans nécessité d'intervention chirurgicale (25–27).

Des mesures de réduction des risques de méningiome associés à l'utilisation d'acétate de cyprotérone ont été prises par les autorités sanitaires avec une information des professionnels de santé et des patients, un rappel des indications visant à limiter l'utilisation du progestatif et un dépistage des méningiomes par IRM cérébrale chez les utilisateurs. Le GIS EPI-PHARE a évalué l'impact des mesures de réduction du risque, et a montré un effondrement des prescriptions de l'acétate de cyprotérone à partir d'août 2018 (premières séries de mesures), et un effondrement du nombre de méningiomes opérés attribuables à l'acétate de cyprotérone, malgré une très forte augmentation du taux de surveillance par IRM des personnes traitées (28,29).

1.3. Risque de méningiome et acétates de nomégestrol et chlormadinone

Des cas de méningiomes intracrâniens ont également été signalés après plusieurs années d'exposition aux acétates de nomégestrol et de chlormadinone, avec une diminution de la taille des tumeurs observée après l'arrêt de ces traitements (26,27,30,31). En France, au 30 juin 2018, 10 cas de méningiome sous acétate de chlormadinone avaient été déclarés au système national de pharmacovigilance tandis que huit cas étaient enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance pour l'acétate de nomégestrol. Un « possible risque de méningiome » pour ces deux produits est évoqué dans un article du *Monde* portant sur l'acétate de cyprotérone en septembre 2018 (32).

Des études pharmaco-épidémiologiques réalisées par le GIS EPI-PHARE, s'appuyant sur les données du système national des données de santé (SNDS), ont confirmé sur le plan épidémiologique le risque de méningiome pour ces deux substances (11,12). Les résultats de ces études de cohorte ont été mis en ligne en juin 2020. En 2021, deux rapports d'étude de cohorte ont été publiés, suivis en 2024 de deux articles scientifiques en découlant (16,17), ainsi que d'une étude cas-témoins publiée en 2022 (13). Ces études montrent une association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée de ces progestatifs et le risque de méningiomes intracrâniens nécessitant une intervention chirurgicale. L'ampleur du risque, bien que notable, restait cependant inférieure à celle observée avec l'acétate de cyprotérone. Pour les doses cumulées les plus élevées (environ cinq ans de traitement), le risque de méningiome était multiplié par 12 pour le nomégestrol et par 7 pour la chlormadinone.

Une autre étude cas-témoins conduite par le GIS EPI-PHARE a également mis en évidence une association significative avec l'utilisation prolongée (≥ 1 an) de nomégestrol (OR = 6,5 [5,8-7,2]) et de chlormadinone (OR = 4,7 [4,5-5,3]), bien que ces valeurs restaient inférieures à celles de l'acétate de cyprotérone (OR = 22,7 [19,5-26,4]) (13). Sur une période de dix ans, le nombre de cas de méningiomes opérés attribuables à l'exposition à au moins une de ces trois molécules a été estimé à plus de 2 100 cas, soit environ 210 cas par an en moyenne en France.

1.4. Les mesures nationales et européennes de réduction des risques de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate nomégestrol et chlormadinone

Dès février 2019, sur la base des cas rapportés en pharmacovigilance et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique permettant d'investiguer ce risque, une lettre avait été adressée aux professionnels de santé afin de les informer d'un « possible risque » de méningiome associé à l'utilisation d'acétates de nomégestrol ou chlormadinone, de l'existence d'une contre-indication en

cas d'antécédents de méningiome et de la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome (33).

À la lumière des résultats des études épidémiologiques décrites supra, et des mesures adoptées antérieurement concernant l'acétate de cyprotérone, les experts du comité scientifique temporaire (CST) « progestatifs et méningiomes » se sont réunis à plusieurs reprises entre octobre 2019 et mars 2021 à la demande de l'ANSM, afin de formuler des recommandations sur l'utilisation et la surveillance des acétates de nomégestrol et de chlormadinone. Après de premières recommandations publiées en juin 2020, et à l'issue d'auditions publiques menées en octobre 2020, le CST a émis des recommandations d'utilisation (indication, durée d'utilisation) et de suivi (imagerie IRM) des femmes exposées aux acétates de nomégestrol et chlormadinone en décembre 2020. Ces recommandations ont été diffusées via plusieurs lettres ou mailings d'information (voir tableau 2) et ont été publiées en ligne sur le site de l'ANSM début 2021.

En juillet 2021, en France uniquement et en lien avec les recommandations du CST, une attestation d'information annuelle à signer entre prescripteurs et patientes devient obligatoire pour toute délivrance de ces progestatifs.

Toujours en juillet 2021, le comité de Pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a entrepris, à la demande de l'ANSM, une réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant du chlormadinone et du nomégestrol (34) (35).

En janvier 2022, des courriers individualisés ont été envoyés aux utilisatrices de chlormadinone et de nomégestrol ainsi qu'à leurs prescripteurs, rappelant le risque de méningiome, la nécessité d'une attestation annuelle d'information co-signée, et le schéma de surveillance radiologique par IRM en cas de poursuite du traitement. Ont été concernés par l'envoi du courrier un peu plus de 138 000 utilisatrices et 33 000 prescripteurs.

En juillet 2022, le PRAC (EMA, Agence Européenne du médicament) a finalisé son évaluation et a recommandé que les médicaments contenant des doses élevées de chlormadinone (5-10 mg) ou de nomégestrol (3,75-5 mg) soient administrés à la dose minimale efficace et pour une durée aussi courte que possible, uniquement en l'absence d'autres options thérapeutiques. Ces médicaments ne doivent plus être utilisés chez les patientes ayant des antécédents de méningiomes et nécessitent une surveillance régulière afin de détecter tout signe de méningiome en cours de traitement (36). En cas de diagnostic de méningiome chez une patiente, le traitement par ces progestatifs doit être définitivement interrompu. Cette recommandation a été suivie par la Commission européenne qui a

décidé, le 28 octobre 2022, de demander aux États membres de l'Union européenne de modifier les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments à base de nomégestrol et de chlormadinone (37).

La liste de ces mesures est inscrite dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2 Liste résumée des communications ANSM et/ou CNAM sur le risque de méningiome lié à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et d'acétate de chlormadinone entre 2019 et 2022

Date	Communication	Commentaire
07/02/2019	Lettre adressée aux professionnels de santé (Annexe I) Point d'information sur le site de l'ANSM (Annexe II)	Rappel des recommandations d'utilisation dans le cadre de l'AMM. Préconisation d'arrêt du traitement si méningiome diagnostiqué.
08/06/2020	Réunion du CSST (Annexe II)	Présentation de l'étude épidémiologique réalisée par le GIS EPI-PHARE. Acétate de nomégestrol, risque à 12 pour une utilisation de plus de 5 ans pour la dose de 5mg, 20 jours par mois. Acétate de chlormadinone, risque augmenté de 7 après 3,5 ans d'utilisation. Recommandations : <ul style="list-style-type: none"> - Prescription pour une dose et une durée la plus minime possible. - Eviter les substitutions de progestatifs macrodosés - Proposer une IRM : <ul style="list-style-type: none"> o Lors de l'initiation de traitement chez une femme de plus de 35 ans si durée prévisionnelle de traitement supérieure à 5 ans o Chez les femmes de plus de 35 ans avec plus de 5 ans de traitement o Lors d'une suspicion de méningiome
17/06/2020	Information sur le site de l'ANSM (Annexe IV)	Recommandations préliminaires à destination des professionnels de santé et des patientes
10/09/2020	Site de l'ANSM, Appel à consultation publique du 02/11/2020 (Annexe V)	Rappel des résultats de l'étude EPI-PHARE et appel à participation à l'audition du 02/11/2020 afin de déterminer les conditions appropriées d'utilisation des acétates de nomégestrol et chlormadinone au regard du risque de méningiome afin que les femmes pour lesquelles les traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier.
27/10/2020	Mail envoyé aux professionnels de santé (Annexe VI)	Information des professionnels de santé de la confirmation du sur-risque avec les résultats de l'étude EPI-PHARE et information de recommandations prochaines suites à l'audition du 02/11/2020.
09/02/2021	Site ANSM (Annexe IX)	Information d'un document à venir pour renforcer l'information des patientes
11/03/2021	Site ANSM (Annexe X)	Recommandations d'utilisation et de suivi des femmes <u>Nouvelles recommandations d'utilisation</u> : Cas d'endométriose (acétate de nomégestrol seulement), hémorragies fonctionnelles, ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire, mastopathie sévère. <u>Utilisations à proscrire</u> : en cas de ménopause/cycle artificiel en association avec un œstrogène, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles), mastodynies non sévères, contraception sans facteur de risque cardiovasculaire associé.

16/03/2021	Envoi d'un mail aux professionnels de santé (Annexe XI)	Plaquette d'information à destination des professionnels de santé. <u>Recommandations de surveillance par imagerie cérébrale</u> : à l'initiation du traitement puis 1 an après puis 5 ans après la première IRM puis tous les 2 ans. <u>Rappel de contre-indication</u> : antécédent de méningiome ou découverte d'un méningiome
20/04/2021	Sortie des 2 rapports EPI-PHARE (Annexe XII)	Deux rapports d'étude ont été publiés par le GIS EPI-PHARE. Les principaux résultats de ces rapports avaient été présentés au CSST du 08/06/2020.
02/07/2021	Document d'information obligatoire remis à la patiente par le prescripteur (Annexe XIII)	Information de la patiente traitée sur les risques de méningiomes et les recommandations d'IRM.
A partir de juillet 2021 et au plus tard le 1er janvier 2022	Attestation annuelle d'information cosignée par la patiente et le prescripteur pour toute durée de traitement supérieure à un an (Annexe XIV)	Attestation à co-signer par le médecin prescripteur et la patiente tous les ans pour tout traitement de durée supérieure à 1 an. Ce document rappelle les recommandations d'utilisation, les contre-indications et les recommandations d'imagerie par IRM.
02/07/2021	Lettre aux professionnels de santé (Annexe XV)	Rappelant les risques liés à l'utilisation des acétates de noméggestrol/chlormadinone, les nouvelles recommandations de prescription, les contre-indications, et les recommandations de réalisation d'imagerie cérébrale
03/01/2022	Lettre individuelle cosignée ANSM/CNAM envoyée aux professionnels de santé prescripteurs et établissements (Annexe XVI)	Vague Professionnels de santé : 33 337 ciblés pour 105 501 patientes Vague établissement juridique : 3 045 ciblés
18/01/2022	Lettre individuelle cosignée ANSM/CNAM envoyée aux patientes (Annexe XVII)	Vagues patientes : 139 956 ciblés, 138 745 courriers pour le régime général et les régimes hébergés (hors CNMSS) 698 courriers (0,5 % patientes) ne pourront pas être envoyés faute de coordonnées incorrectes ou non présentes. 511 seront envoyés par la CNMSS
04/07/2022	Réévaluation au comité de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC)	Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-july-2022 L'utilisation doit se faire à la plus petite dose possible et sur la période la plus courte possible dans le respect du traitement lorsqu'aucune autre alternative médicamenteuse n'est possible. Le traitement est contre-indiqué en cas de méningiome.
16/11/2022	Diffusion de la lettre aux professionnels de santé concernant les recommandations et modifications d'AMM décidées au niveau européen (EMA) Information sur le site de l'ANSM.	https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque

1.5. Rupture de stock et arrêt de commercialisation du princeps et des génériques de l'acétate de chlormadinone et nomégestrol

Durant notre période d'étude, des ruptures de stocks d'acétate de chlormadinone ont eu lieu en février/mars 2019 et en août 2019 (aussi bien sur le dosage 5 mg que sur le 10 mg), et juin 2020 concernant l'acétate de nomégestrol.

Par ailleurs, le laboratoire Sanofi®, titulaire de l'AMM du princeps, a arrêté la commercialisation de l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) pendant la période d'étude : il n'était plus délivré en France à partir de janvier 2020 pour le dosage 5mg, et à partir d'octobre 2021 pour le dosage 10 mg. Au cours de l'année 2023 et début 2024, la commercialisation et la délivrance des différentes spécialités formes génériques de l'acétate de chlormadinone a été interrompue (Tableau 3). Deux spécialités de nomégestrol 5 mg étaient disponibles en pharmacie début 2025 lors de la finalisation de ce travail.

Tableau 3. Dates de fin effective de délivrances des spécialités à base d'acétate de chlormadinone et nomegestrol pendant la période d'étude

Nom de marque du médicament et dosage	date effective *de fin délivrance en pharmacie
LUTERAN 5MG CPR 10	janvier 2020
LUTERAN 10MG CPR 12	octobre 2021
CHLORMADINONE TVC 5MG CPR 10	février 2023
CHLORMADINONE MYL* 5MG CPR 10	avril 2023
CHLORMADINONE MYL* 10MG CPR 12	Juillet 2023
CHLORMADINONE TVC 10MG CPR 12	juillet 2023
CHLORMADINONE SDZ 5MG CPR 10	novembre 2023
CHLORMADINONE SDZ 10MG CPR 12	février 2024
NOMEGESTROL ARROW 5 mg, comprimé sécable	août 2023
NOMEGESTROL BIOGARAN 5 mg, comprimé sécable	janvier 2024
NOMEGESTROL EG 5 mg, comprimé sécable	janvier 2024
NOMEGESTROL SANDOZ 5 mg, comprimé sécable	décembre 2023
NOMEGESTROL VIATRIS 5 mg, comprimé sécable	non applicable toujours commercialisé
LUTENYL 3,75 mg, comprimé	juin 2022
LUTENYL 5 mg, comprimé sécable	non applicable toujours commercialisé

* La date effective de fin de délivrance est définie par moins de 100 délivrances en un mois France entière dans le cadre d'un arrêt de commercialisation ; cette date effective est postérieure de quelques mois à la date de l'arrêt de commercialisation du laboratoire en raison des stocks disponibles dans les officines et chez les grossistes répartiteurs

** Mylan a changé de nom en 2022 pour Viatris

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact des mesures mises en place en France depuis 2019. De façon plus spécifique, il s'agissait de :

- Décrire l'évolution de l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et de l'acétate de chlormadinone sur la période 2010 à 2023 en terme de prévalence (nombre d'utilisatrices), d'initiation et d'arrêts ;
- Analyser les reports de traitement vers d'autres médicaments suite à un arrêt de traitement ;
- Décrire l'évolution du dépistage du méningiome par une IRM cérébrale parmi les personnes concernées ;
- Mesurer l'évolution du nombre de méningiomes opérés parmi les utilisatrices ayant eu une délivrance dans l'année en cours.

Différentes dates seront considérées comme clés en termes d'actions : février 2019 (lettre aux professionnels de santé par les laboratoires), juin 2020 (mise en ligne des principaux résultats de l'étude du GIS EPI-PHARE), octobre et novembre 2020 (mails aux professionnels de santé présentant les résultats de l'étude du GIS EPI-PHARE puis auditions publiques), mars 2021 (mail aux professionnels de santé), juillet 2021 (document d'information aux patientes, attestation d'information à cosigner entre utilisatrice et prescripteur) et janvier 2022 (lettres nominatives adressées aux prescripteurs, puis aux utilisatrices 15 jours après).

3. Population et méthode

Nous avons réalisé une étude de type descriptive de janvier 2010 à décembre 2023 chez les femmes en France à partir des données issues du système national des données de santé (SNDS).

3.1. Source de données

En France, le système de protection sociale d'Assurance Maladie, qui inclut plusieurs régimes spécifiques, couvre quasiment l'ensemble de la population résidant en France, soit environ 67 millions de personnes. Depuis 2006, le SNDS centralise des données exhaustives, individualisées et anonymes concernant tous les remboursements des dépenses de santé, incluant les actes médicaux, les médicaments et les actes de biologie (38–41).

Les données du SNDS sont reliées à la base de données du PMSI, qui contient des informations médicales sur tous les patients hospitalisés. Cela inclut les diagnostics liés à l'hospitalisation, codés selon la CIM-10 (10e version de la Classification internationale des maladies), ainsi que les principales procédures médicales et chirurgicales effectuées, codées selon la CCAM (Classification commune des actes médicaux).

Le SNDS inclut aussi des données sociodémographiques à l'échelle individuelle, comme la Complémentaire Santé Solidaire gratuite (C2S, anciennement CMUc), ainsi que des informations écologiques, telles que l'indice de défavorisation sociale de la commune ou de l'arrondissement de résidence. Il contient également des informations sur la prise en charge pour affection de longue durée (ALD) et, le cas échéant, la date de décès (42) et le motif du décès.

3.2. Population

Cette étude a inclus les femmes, quels que soient leur régime d'assurance maladie et leur âge, avec au moins une délivrance d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone entre 2010 et 2023 enregistrée dans le SNDS (délivrances en officine pharmaceutique « de ville », codes en Annexe XV).

3.3. Volet de l'étude

3.3.1 Evolution de l'utilisation d'acétate de nomégestrol et d'acétate de chlormadinone : prévalence, initiations et arrêts de traitement

En marge des mesures de réduction de risque de méningiome, des ruptures de stocks ont également eu lieu, notamment une rupture du princeps Lutéran® 5 mg et 10 mg, ce qui a pu conduire à un report de délivrances d'un produit à base de chlormadinone vers un produit à base de nomégestrol, et inversement. C'est pourquoi nous avons choisi de traiter en analyse principale les deux produits nomégestrol et chlormadinone conjointement.

Deuxièmement, afin de mettre ces mesures en parallèle des mesures d'impact d'acétate de cyprotérone survenues en amont, nous avons choisi de présenter également les résultats concernant l'acétate de cyprotérone sur la période 2010-2023. Les actions préalables similaires sur cyprotérone dès août 2018 ont pu en effet influencer l'impact observé sur les acétates de nomégestrol et chlormadinone.

Les indicateurs suivants sont considérés :

- Prévalence (nombre d'utilisatrices à un moment donné):
 - Mensuelle : Nombre de femmes avec au moins une délivrance d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone dans le mois précédent ;
 - Annuelle : Nombre de femmes avec au moins une délivrance dans l'année considérée ;
- Initiations : nombre de femmes avec une délivrance d'acétate de nomégestrol ou d'acétate chlormadinone dans le mois calendaire considéré m, non précédée d'une délivrance de l'une ou l'autre de ces deux molécules dans les 365 jours¹ ;
- Arrêts : Pour le mois m, le nombre de femmes avec une délivrance d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone dans le mois calendaire m-1, non suivie d'une autre délivrance de l'une ou l'autre de ces molécules dans les six mois. L'arrêt est alors daté du mois m, soit 30 jours après la date de la dernière délivrance.

Tous les indicateurs ont également été stratifiés selon les classes d'âges suivantes : 0-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50 ans et plus. L'âge a été calculé à la fin du mois ou de l'année considérée, en fonction de l'indicateur.

Nous avons également évalué le pourcentage de médecins généralistes, de gynécologues libéraux, de médecins hospitaliers (gynécologues et généralistes) et d'autres spécialités parmi les prescripteurs qui

¹ Pour éviter de retenir des fausses initiations dues à un défaut de traçabilité des personnes dans les bases, restriction aux personnes ayant eu au moins une prestation remboursée quelconque sur l'ensemble des années a-4 à a-2.

initient un traitement, ainsi que la proportion de chacun de ces modes d'exercice au-delà de 5 ans de traitement.

En complément de la prévalence mensuelle, une quantité moyenne d'acétate de noméggestrol ou d'acétate de chlormadinone par mois et utilisatrice, exprimée en mg, a été calculée. Nous avons également évalué la part des femmes qui avaient eu plus d'un an de traitement parmi l'ensemble des femmes ayant eu au moins une délivrance de progestatifs sur la période 2010-2023.

3.3.2 Les reports : comparaison après versus avant novembre 2020

Un switch ou report de traitement était défini par un arrêt de traitement (soit six mois sans délivrance d'acétate de noméggestrol et/ou d'acétate de chlormadinone) suivi par la délivrance d'un nouveau traitement progestatif dans les 6 mois après le mois d'arrêt. Les traitements inclus dans l'analyse des reports étaient les progestatifs autres que l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone (liste en annexe XVI).

La répartition des traitements de report a été calculée d'une part pour l'ensemble des arrêts survenant dans les 38 mois précédant novembre 2020, et d'autre part pour les arrêts survenant dans les 38 mois suivant novembre 2020 soit jusque fin décembre 2023 (date de fin de la période d'étude).

3.3.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale

La réalisation d'IRM cérébrale a été repérée par le remboursement d'actes CCAM spécifiques (*codes CCAM ACQJ002- Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste et ACQN001 - Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, sans injection intraveineuse de produit de contraste*).

Nous avons calculé le taux de femmes ayant réalisé une IRM cérébrale sur une période comprise entre six mois avant et six mois après la date du premier anniversaire de traitement par acétate de noméggestrol ou de chlormadinone.

Nous avons également calculé le taux de femmes ayant été traitées durant cinq ans et qui avaient réalisé une IRM sur la période d'un an avant et un an après la date anniversaire des cinq années de traitement. Nous avons regardé ce taux en fonction des classes d'âges des utilisatrices.

3.3.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

Chez les femmes en France, le nombre de nouveaux cas de méningiomes opérés a été calculé annuellement sur la période 2010 à 2023. Pour déterminer le caractère incident ou non des cas, l'ensemble de l'historique des données SNDS à partir de 2006 a été utilisé. Ce même dénombrement a été effectué chez les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone dans l'année précédente, ainsi que chez les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone ou de nomégestrol dans l'année précédente.

Les méningiomes opérés ont été repérés par un code d'hospitalisation en diagnostic principal ou relié D32 *Tumeur bénigne des méninges* ou D42 *Tumeur des méninges à évolution imprévisible ou inconnue* ou C70 *Tumeur maligne des méninges*, couplé à un acte spécifique CCAM de chirurgie (liste en annexe XVII).

Des taux ont été calculés afin d'évaluer la part annuelle des femmes opérées d'un méningiome et exposées à l'acétate de cyprotérone, à l'acétate de nomégestrol et/ou à l'acétate de chlormadinone dans les 12 mois précédents, parmi l'ensemble des cas de méningiomes opérés.

3.3.5 Analyses des facteurs pouvant influencer sur la réalisation d'IRM

Nous avons réalisé une régression de Poisson afin de déterminer si des facteurs influençaient la réalisation d'une IRM de dépistage à un an de traitement parmi les femmes traitées plus d'une année par les progestatifs étudiés.

Les facteurs, tels que l'âge en classes, l'indice de défavorisation en quintile (de 1 (zone d'habitation plus favorisée), à 5 (zone d'habitation plus défavorisée)), la C2S/CMUc, et le prescripteur principal défini par le médecin qui prescrivait majoritairement au cours de l'année de traitement, ont été pris en compte pour l'analyse.

Nous avons également analysé ces mêmes facteurs influençant la réalisation d'une IRM entre un an avant et un an après la 5^{ème} année de traitement.

3.3.6 Analyse des caractéristiques patients selon l'arrêt ou la poursuite de traitement

Concernant les femmes qui avaient reçu au moins une délivrance de nomégestrol et/ou de chlormadinone entre le 1^{er} décembre 2020 et le 31 mai 2021, nous avons analysé leurs caractéristiques selon l'arrêt ou la poursuite du traitement sur la période située entre le 1^{er} juillet 2021 et le 30 juin 2022. Pour cela, une régression de Poisson a été réalisée ; les variables d'intérêt utilisées étaient l'âge

en classes, la C2S/CMUc, l'indice de défavorisation en quintiles, la spécialité du prescripteur principal dans l'année précédant l'arrêt ou la poursuite du traitement, la dose cumulée délivrée exprimée en années de traitement, ainsi que la présence d'endométriose (codes en annexe XVIII).

Ont été exclues, les femmes qui avaient une dose cumulée de nomégestrol inférieure ou égale à 400 mg ou une dose cumulée de chlormadinone inférieure ou égale à 530 mg, soit un équivalent de quatre mois de traitement.

3.3.7 Analyse par séries temporelles interrompues

Des analyses par séries temporelles interrompues (*interrupted time series*, utilisant des régressions linéaires segmentées après prise en compte de la saisonnalité) ont été également réalisées sur les prévalences mensuelles, les incidences mensuelles, et les arrêts de traitement mensuels par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone pendant la période d'étude (43,44). Deux dates ont été utilisées pour ces séries temporelles : janvier 2019 (mois 109 de l'étude, au moment des lettres non nominatives adressées aux professionnels de santé) et janvier 2022 (mois 145 de l'étude, au moment des lettres nominatives adressées aux utilisatrices et aux prescripteurs).

Ces analyses ont été réalisées utilisant le logiciel R version 4.1.2.

3.4. Aspects éthiques et réglementaires

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé", des articles R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et de la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées. Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI-PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2021-09-303.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Cette étude est publiée dans le répertoire public des projets. Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds/>

4. Résultats

4.1 Evolution de l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et de l'acétate de chlormadinone : prévalence, initiations et arrêts de traitement

4.1.1. Prévalence

Nous avons observé une diminution légère et progressive du nombre mensuel de femmes utilisatrices d'acétate de nomégestrol et/ou d'acétate de chlormadinone entre 2010 et 2018 (306 958 utilisatrices en janvier 2010 *versus* 260 642 utilisatrices en décembre 2018, -15,1%), puis une chute brutale importante à partir de janvier 2019 (261 540 utilisatrices) qui s'est poursuivie jusque fin 2021 (52 346 utilisatrices en décembre 2021). Cette baisse a continué jusqu'à la fin du suivi en décembre 2023 avec 8 879 utilisatrices. (Figure 1)

Au total entre janvier 2019 et décembre 2023 le nombre de femmes utilisatrices d'acétate de nomégestrol et/ou chlormadinone a régressé de 97%.

Parallèlement, le nombre de femmes avec une délivrance d'acétate de cyprotérone était d'environ 72 800 en janvier 2010, avec une diminution constante de ce nombre entre 2010 et 2018 pour atteindre 48 544 femmes utilisatrices en juillet 2018, puis une forte baisse avec 9 120 femmes utilisatrices en décembre 2019 et enfin une diminution continue avec 3 322 femmes utilisatrices en décembre 2023 (-95%).

Pour toutes les classes d'âge, nous avons observé une diminution progressive des délivrances mensuelles jusque fin 2018, puis une chute importante de ces délivrances entre 2019 et 2022, et enfin une diminution continue et progressive jusque fin 2023. La chute à partir de 2019 était cependant plus marquée chez les femmes les plus jeunes (Figure 2). Les femmes utilisatrices en janvier 2019 étaient au nombre de 33 097 chez les 20-29 ans, 46 568 chez les 30-39 ans, 119 929 chez les 40-49 ans et 61 954 chez les 50 ans et plus. En décembre 2023, elles étaient au nombre de 795 chez les 20-29 ans (-98%), 1 395 chez les 30-39 ans (-97%), 3675 chez les 40-49 ans (-97%) et 3 014 chez les 50 ans et plus (-95%).

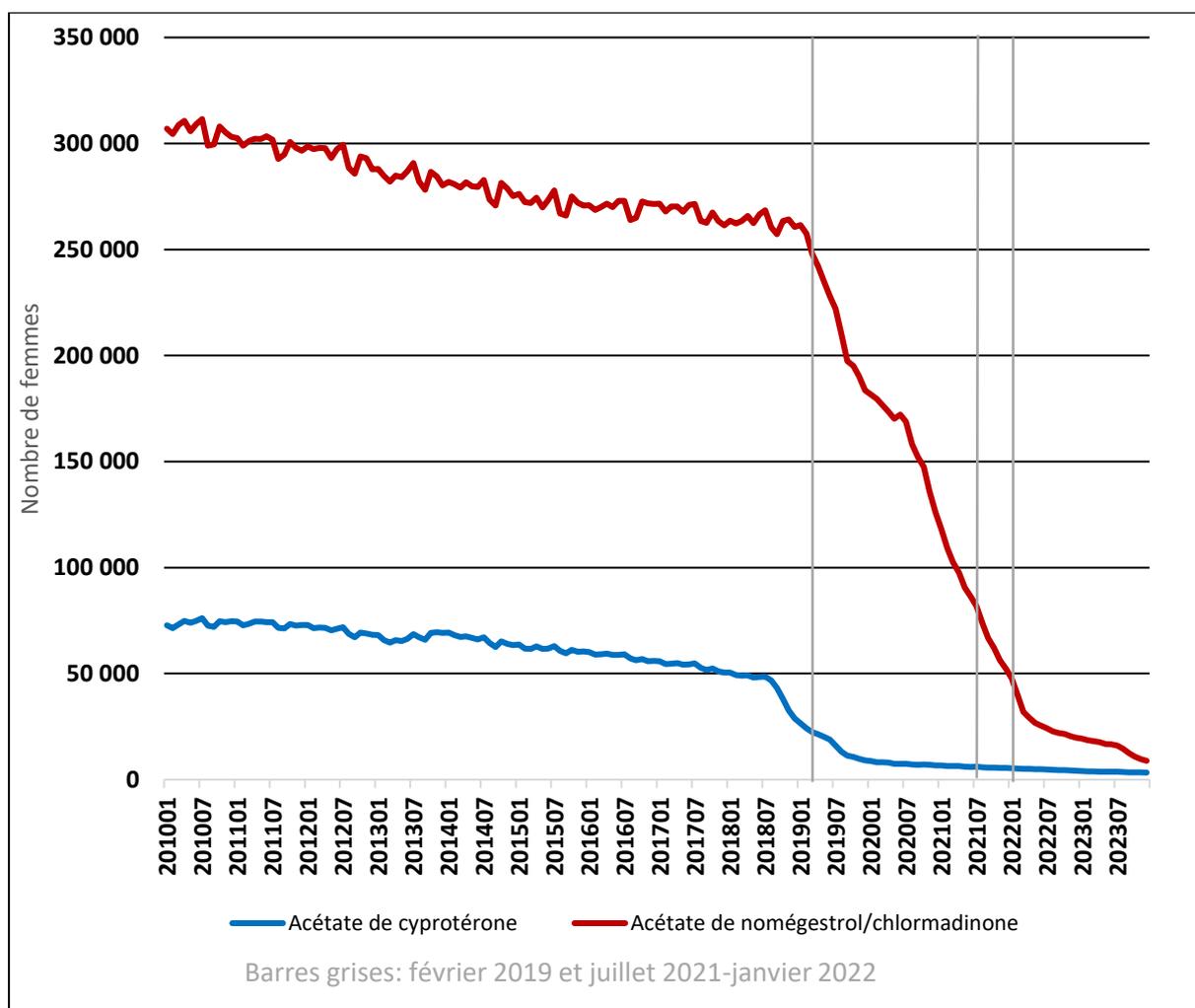


Figure 1 Nombre mensuel d'utilisatrices d'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone (2010-2023)

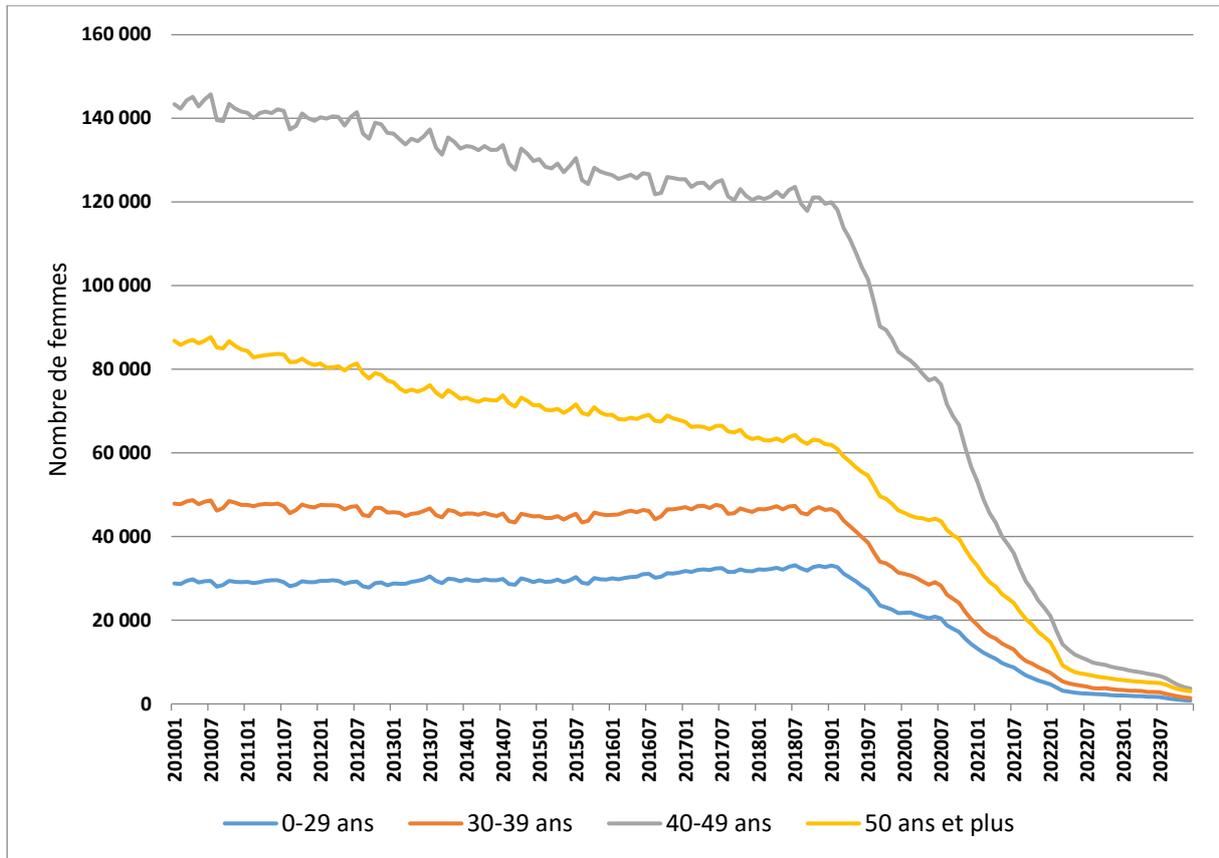


Figure 2 Nombre mensuel d'utilisatrices de noméggestrol/chlormadinone par classe d'âge (2010-2023)

4.1.2. Initiations

En janvier 2010, 20 513 femmes ont initié un traitement à l'acétate de noméggestrol ou à l'acétate de chlormadinone, puis 17 926 en janvier 2019, 7 941 en octobre 2020 et enfin respectivement 4 017 et 913 femmes en juillet 2021 et décembre 2023. (Figure 3). Au total la diminution des initiations a été de 95% entre janvier 2019 et décembre 2023.

Concernant l'acétate de cyprotérone, 3 590 femmes ont initié un traitement en janvier 2010. Elles étaient au nombre de 1 817 en juillet 2018, puis 185 en juillet 2019, et environ une centaine seulement en décembre 2023.

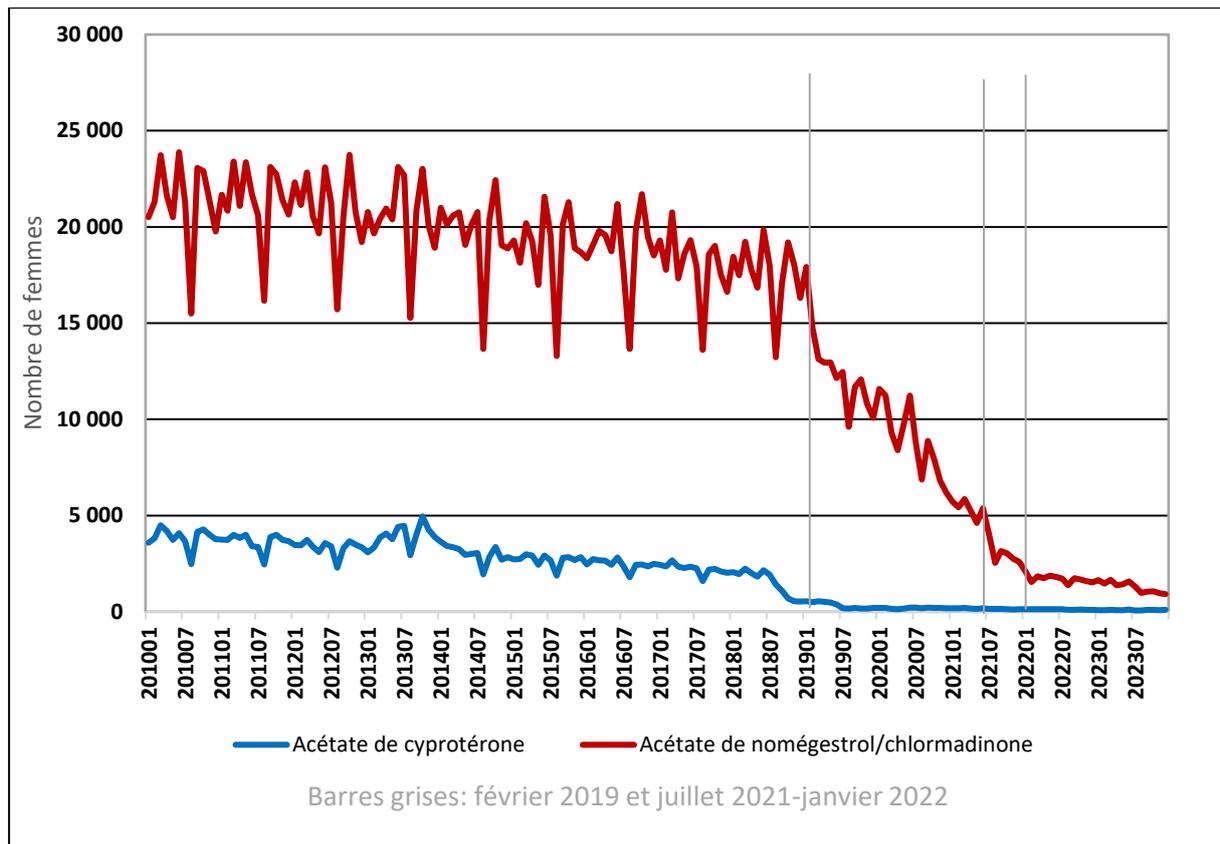


Figure 3 Nombre mensuel de nouvelles utilisatrices d'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone (2010-2023)

Définition de l'initiation : pas de délivrance du traitement étudié l'année avant

Les courbes d'initiations de traitements en fonction des classes d'âges suivaient les mêmes tendances de décroissance, quels que soient les groupes d'âge, avec néanmoins une baisse de janvier 2019 à décembre 2023 moins importante pour les plus de 50 ans (-93%) que pour les autres classes d'âge (0-29 ans - 96% ; 30-39 ans -95% ; 40-49 ans -95%) (Figure 6).

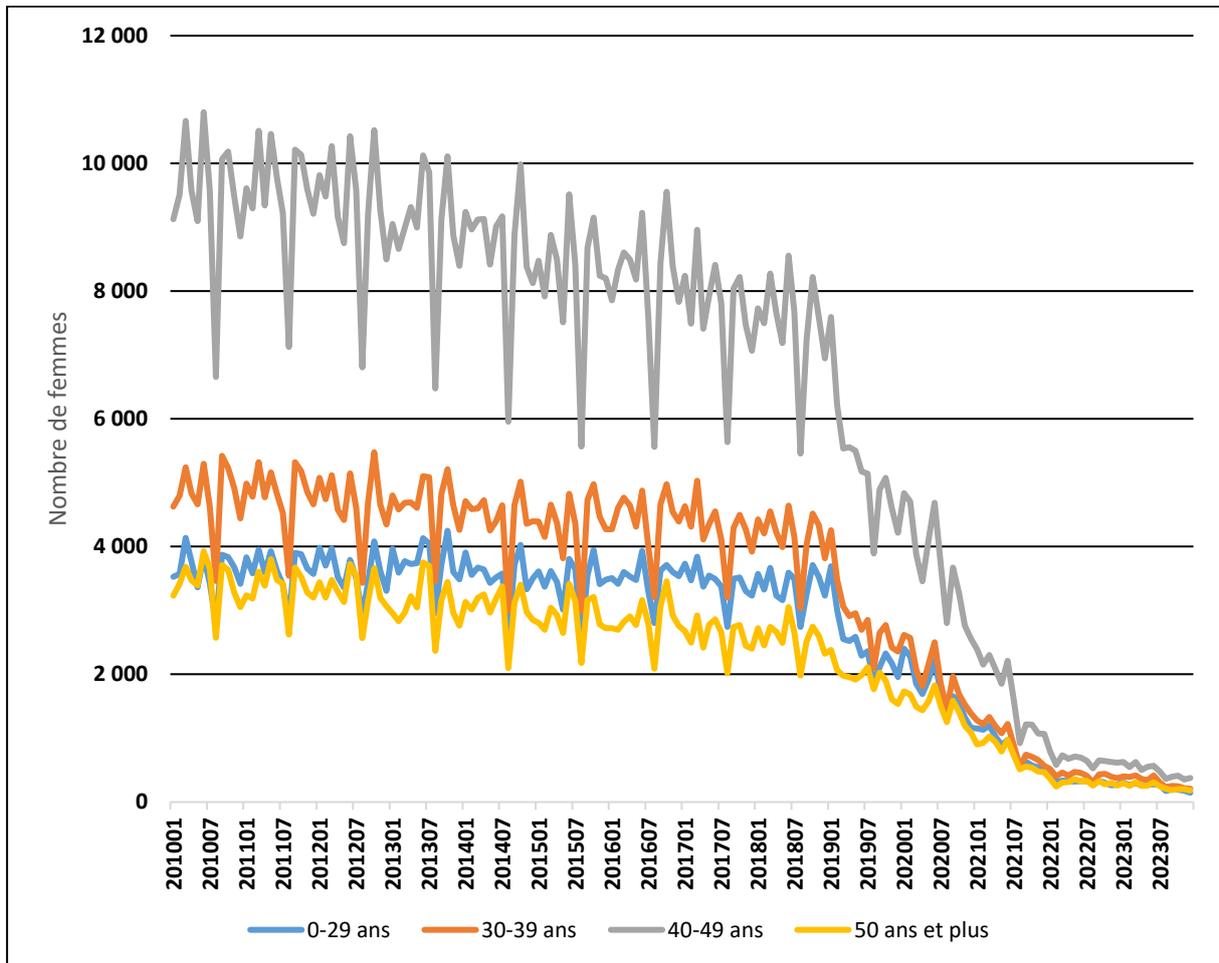


Figure 4 Nombre mensuel de nouvelles utilisatrices de nomégestrol/chlormadinone selon la classe d'âge (2010-2023)

Définition de l'initiation : pas de délivrance du traitement étudié l'année avant

4.1.3. Arrêts de traitement

En janvier 2010, nous dénombrons environ 25 000 femmes qui arrêtaient leur traitement par acétates de nomégestrol ou de chlormadinone, ce qui représentait 8% des utilisatrices. Une augmentation des arrêts mensuels de traitement a eu à partir de 2020 avec un pic de 24% d'arrêts en février 2022 (suite à l'envoi des courriers individuels le 18 janvier 2022). Le pic d'arrêt retrouvé à partir de juillet 2023 est en lien avec l'arrêt de commercialisation des génériques de la chlormadinone (voir tableau 3) (Figures 5 et 6).

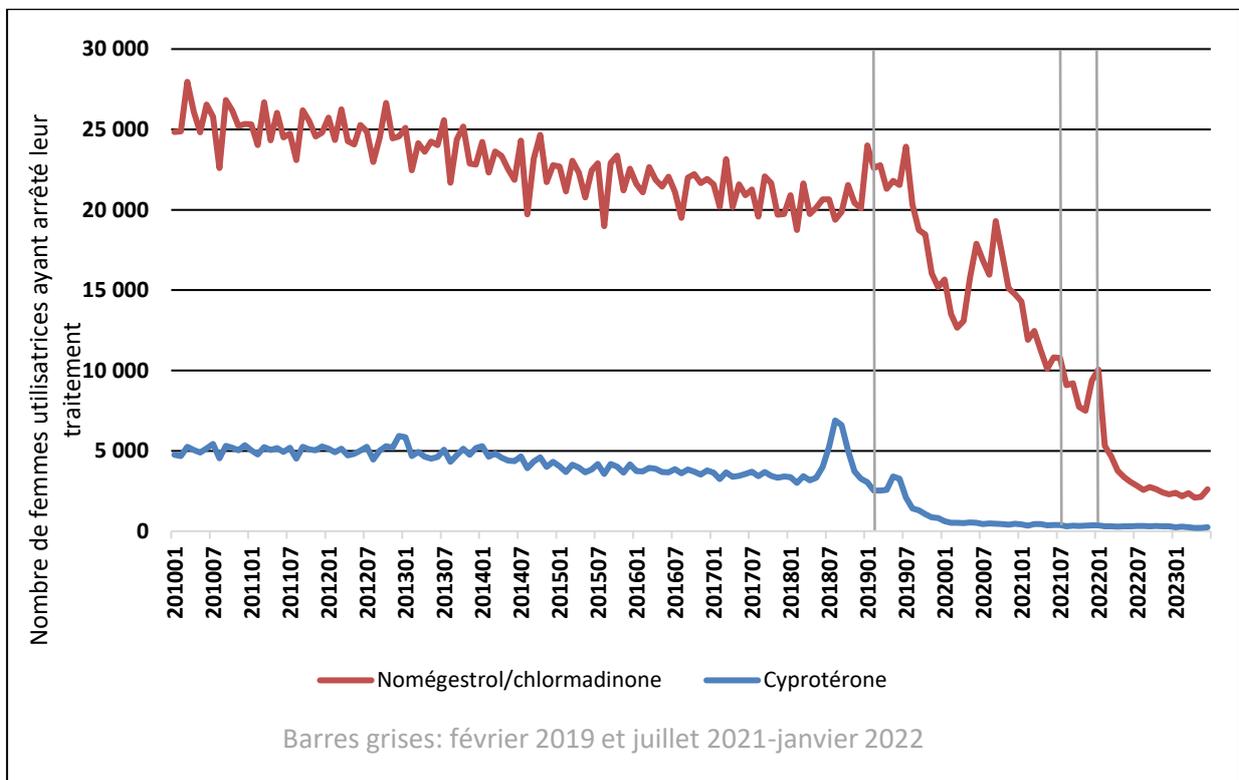


Figure 5 Nombre mensuel de femmes utilisatrices d'acétate de nomégestrol/chlormadinone et d'acétate de cyprotérone avec un arrêt supérieur à six mois (2010-2023)

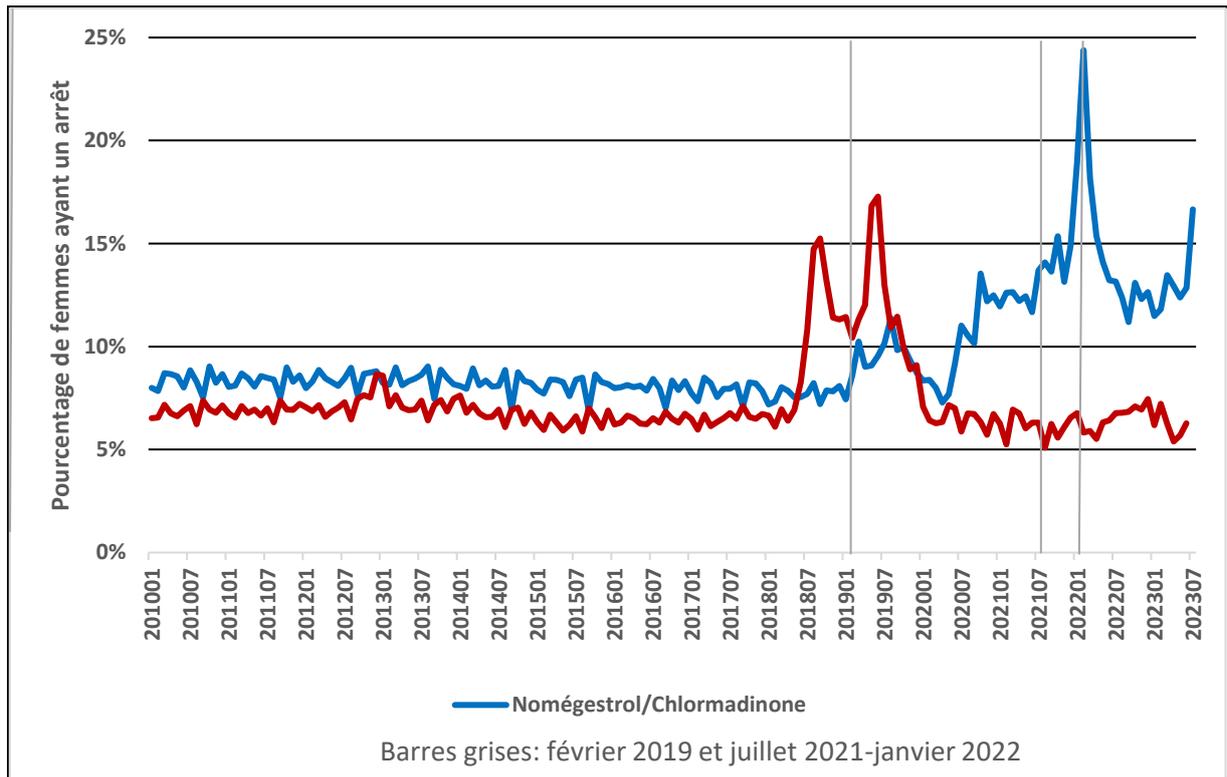


Figure 6 Pourcentage mensuel de femmes avec un arrêt de plus de six mois parmi les utilisatrices d'acétate de nomégestrol/chlormadinone et d'acétate de cyprotérone (2010-2023)

Les pics d'arrêt sont superposables d'une classe d'âge à l'autre avec toutefois un pic plus marqué pour les 50 ans et plus en février 2022 avec 28% d'arrêt correspondant au courrier individuel reçu vs (0-19 ans 26% ; 30-39 ans 22% ; 40-49 ans 22%) (Figure 9).

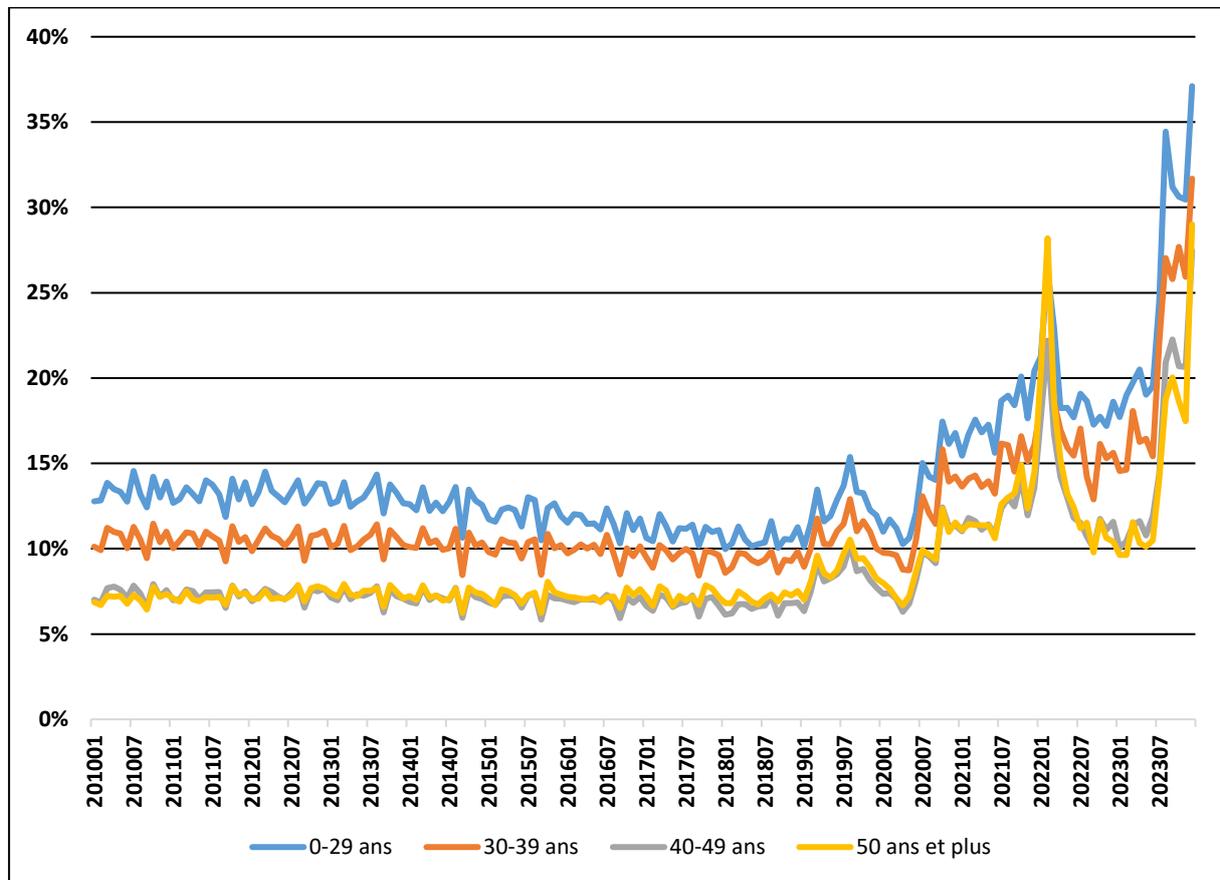


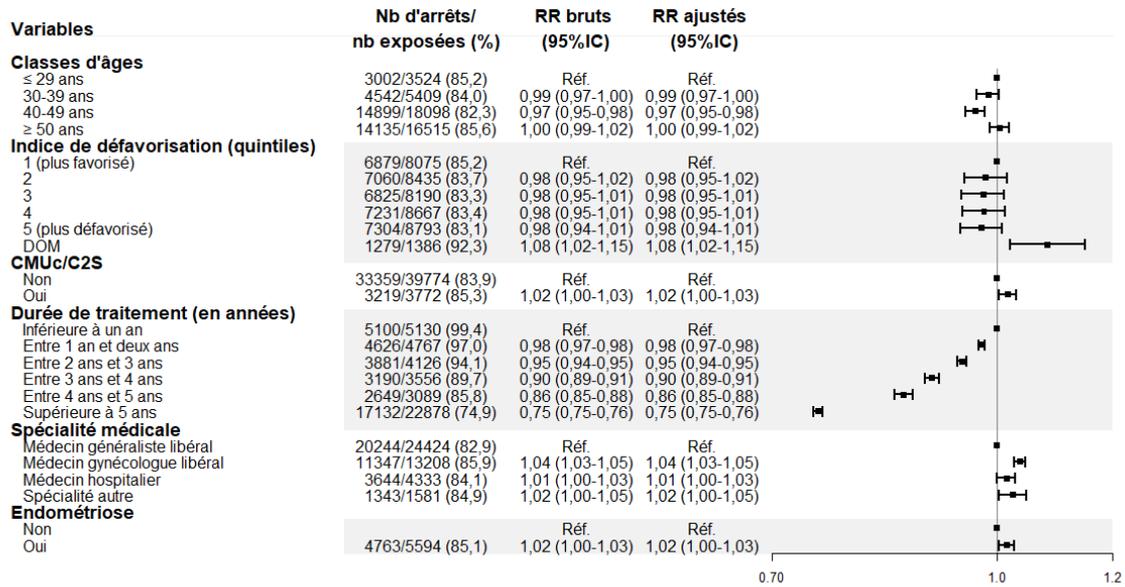
Figure 7 Pourcentage mensuel de femmes avec un arrêt de leur traitement par acétate de nomégestrol/chlormadinone supérieur à six mois selon la classe d'âge (2010-2023)

4.1.4. Facteurs liés à l'arrêt de traitement

La figure 10 présente les facteurs liés à l'arrêt du traitement par acétate de chlormadinone/nomégestrol. On ne retrouve pas de différences importantes selon les classes d'âges après l'ajustement complet notamment sur les durées d'utilisation. En revanche, les femmes habitant dans les DROM avaient plus de risque d'arrêter leur traitement par rapport à celles vivant dans des zones métropolitaines (RR 1,08 (1,02-1,15)).

En ce qui concerne la durée de traitement, plus les femmes sont traitées longtemps, et moins elles avaient de chance de stopper leur traitement. En effet les femmes qui ont plus de cinq années de traitement continu avaient 25% de chance en moins d'arrêter leur traitement par rapport à celles qui avaient eu moins d'un an de traitement. Les femmes dont le prescripteur principal est un gynécologue

libéral avaient légèrement plus de chance d'arrêter leur traitement par rapport à celles suivies par un médecin généraliste.



Abréviations : CMUc, couverture médicale universelle complémentaire ; C2S, Complémentaire Santé Solidaire gratuite ; DOM, département d'outre-mer ; IC, intervalle de confiance ; Nb, nombre ; RR, risque relatif

Figure 8 Forest plot des facteurs liés à l'arrêt de traitement de plus de six mois de nomégestrol/chlormadinone (échelle logarithmique)

4.1.5. Quantité délivrée mensuelle par femme et durée de traitement

Les quantités délivrées moyennes mensuelles d'acétate de nomégestrol ont augmenté très légèrement pendant la période d'étude, passant d'une quantité moyenne mensuelle de 88 mg/utilisatrice en janvier 2021 à une quantité moyenne de 105 mg/mois/utilisatrice en décembre 2023 (Figure 9).

L'analyse par classes d'âges montre une légère augmentation de la dose délivrée mensuelle d'acétate de nomégestrol jusque début 2020, avec une baisse de la dose mensuelle délivrée en moyenne pour les 0-29 ans et pour les 30-39 ans entre 2020 et 2023. Les utilisatrices âgées de 40 ans et plus continuent quant à elle avec des doses délivrées moyennes stables d'environ 110 mg / mois jusqu'en 2023

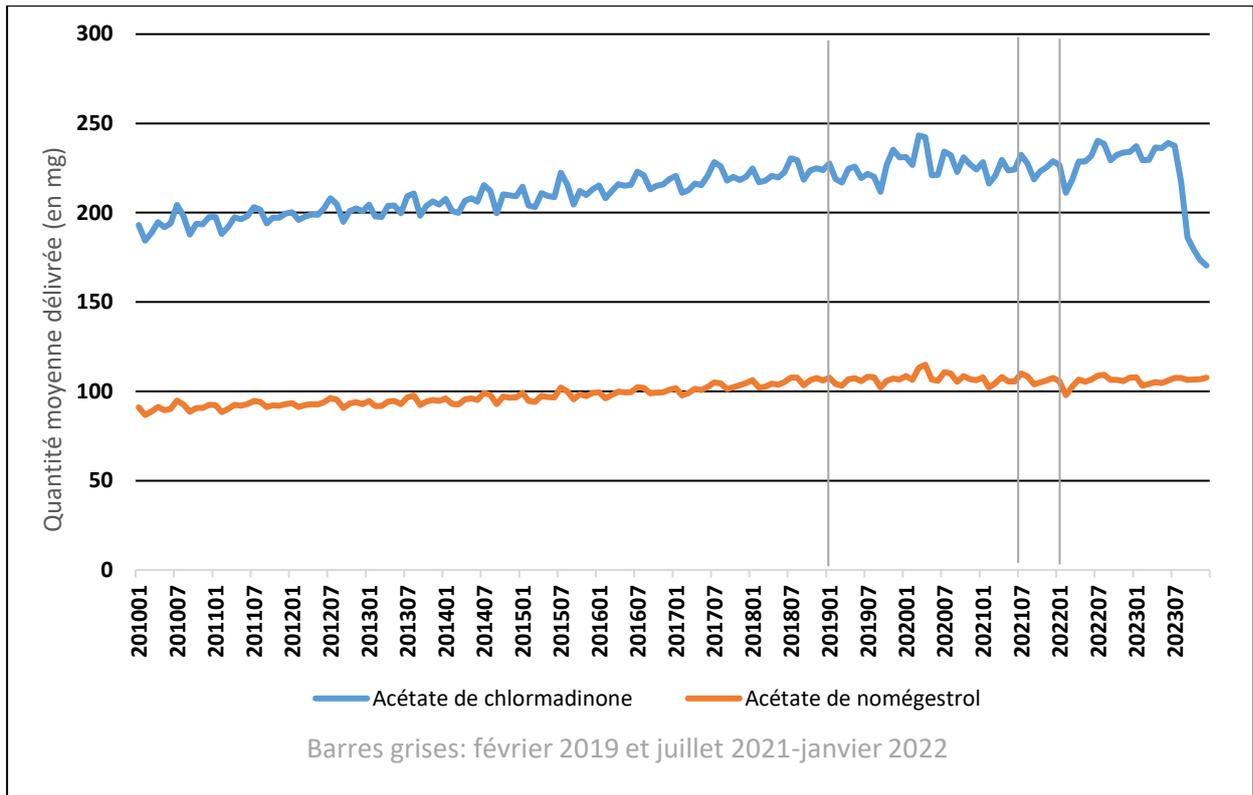


Figure 9 Quantité moyenne mensuelle d'acétate de nomégestrol et de chlormadinone délivrée par utilisatrice entre 2010 et 2023

Les quantités délivrées moyennes mensuelles d'acétate de chlormadinone ont augmenté entre janvier 2010 et août 2018, passant d'une quantité moyenne mensuelle délivrée de 193 mg/utilisatrice en janvier 2010 à 229 mg en août 2018 ; puis cette quantité délivrée mensuelle a diminué pour se stabiliser autour de 160 mg/mois en moyenne à partir de janvier 2021 (Figure 10). Nous avons observé, à partir de juillet 2023, une chute brutale de la dose délivrée moyenne en lien avec les arrêts successifs de commercialisation des génériques de la chlormadinone.

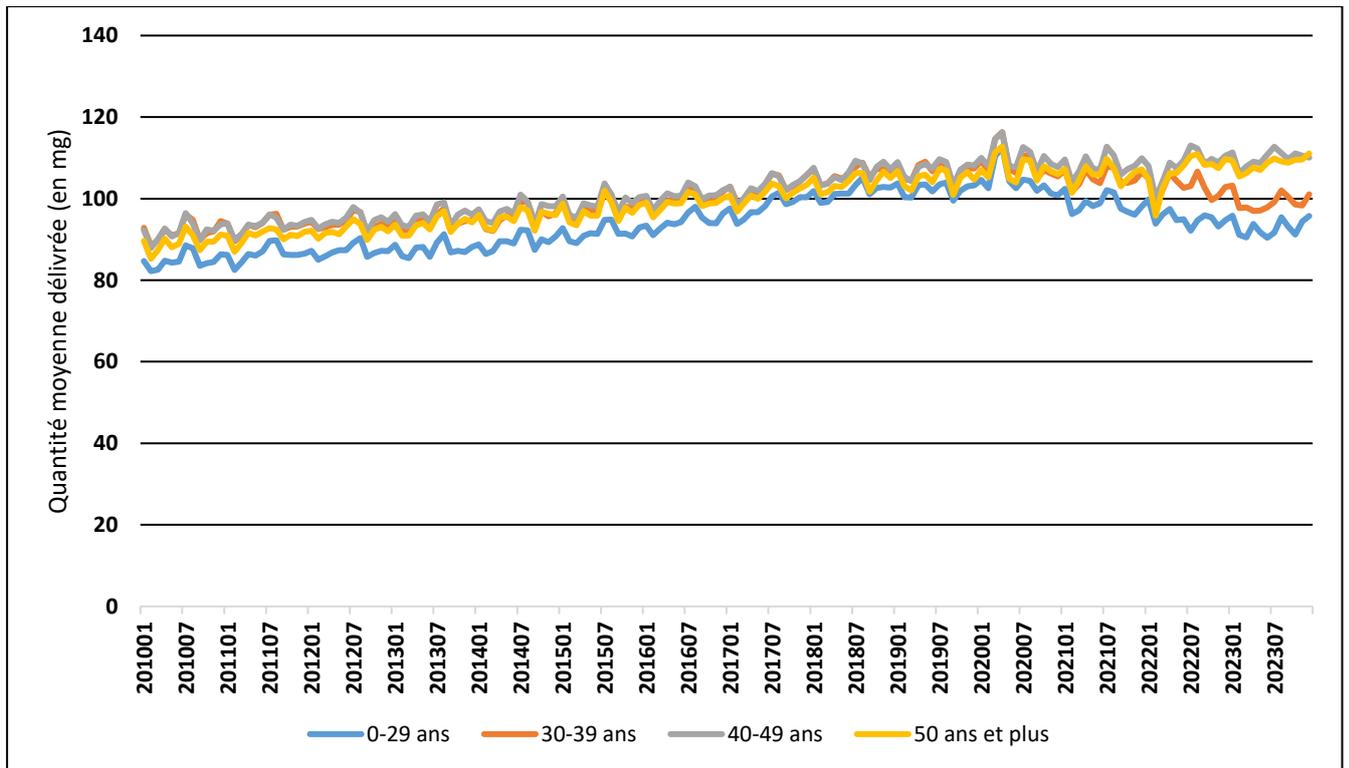


Figure 10 Quantité moyenne mensuelle d'acétate de nomégestrol délivrée par utilisatrice, selon la classe d'âge (2010-2023)

Par classes d'âges, sur la figure 11, nous observons également une augmentation légère et continue de la dose délivrée moyenne d'acétate de chlormadinone jusqu'en 2020, avec une dose délivrée moyenne mensuelle moins élevée chez les femmes âgées de 50 ans et plus sur toute la période par rapport aux autres classes d'âge. Puis les courbes de dose délivrée moyenne mensuelle par classes d'âge se superposent entre 2020 et 2023.

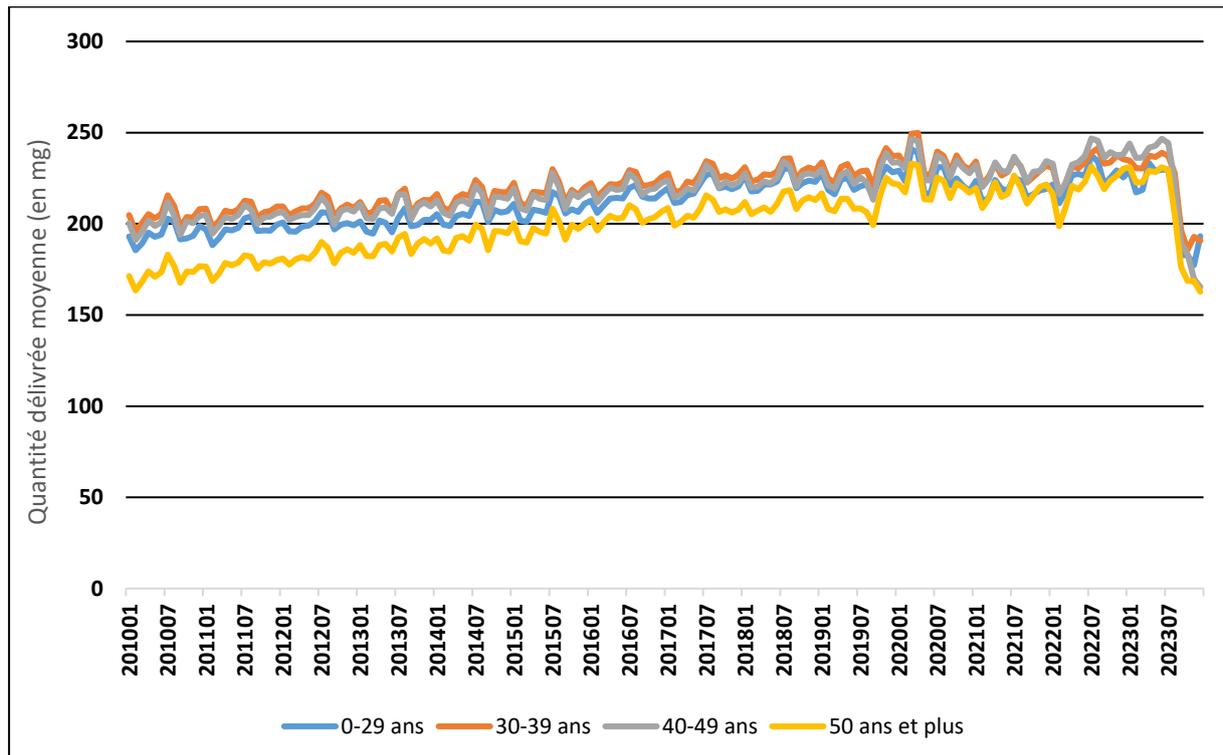


Figure 11 Quantité moyenne mensuelle délivrée par utilisatrice d'acétate de chlormadinone, selon la classe d'âge (2010-2023)

En 2010, environ 5000 femmes avaient un traitement par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone depuis plus d'un an (Figure 12). Ceci représentait environ 17% des utilisatrices. En janvier 2023, seulement une centaine de femmes étaient exposées depuis plus d'un an à un de ces progestatifs, soit environ 3% des femmes ayant eu au moins une délivrance d'acétate de nomégestrol ou chlormadinone avec une évolution à moins de 1% fin 2023.

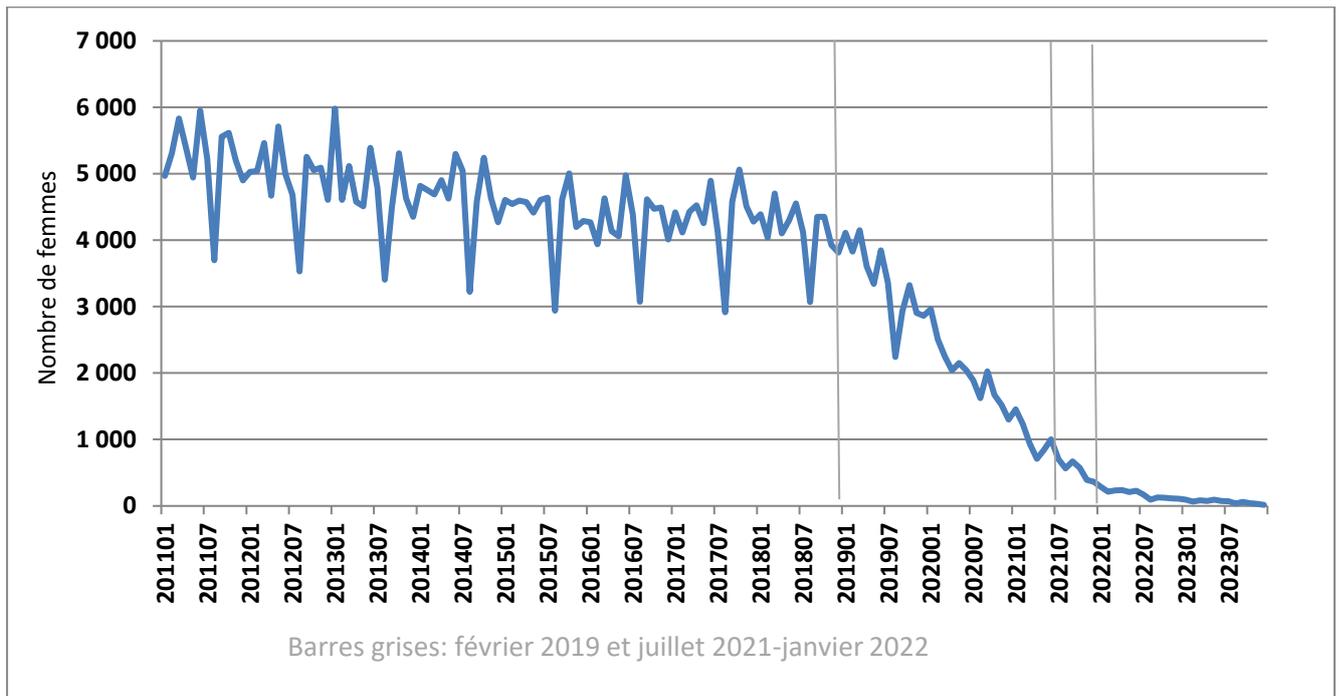


Figure 12 Nombre de femmes avec plus d'un an de traitement d'acétate de chlormadinone ou de nomégestrol, chaque mois, entre 2010 et 2023.

4.2 Les reports : comparaison avant *versus* après novembre 2020

Parmi les 210 976 femmes qui ont arrêté leur traitement à base d'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone après novembre 2020 et dans les 38 mois qui ont suivi, 39% d'entre elles ont pris un autre progestatif, *versus* 28% de celles qui avaient arrêté leur traitement avant novembre 2020.

Entre novembre 2020 et décembre 2023, les reports de traitement concernaient en premier lieu le désogestrel avec 37 791 reports (9% avant novembre 2020 *versus* 15,6% après) puis en second la médrogestone avec 10 151 reports (1,9% avant novembre 2020 *versus* 4,2% après) et en troisième le diénoGEST avec 9 372 reports (0,6% avant *versus* 3,9% après). (Figure 13)

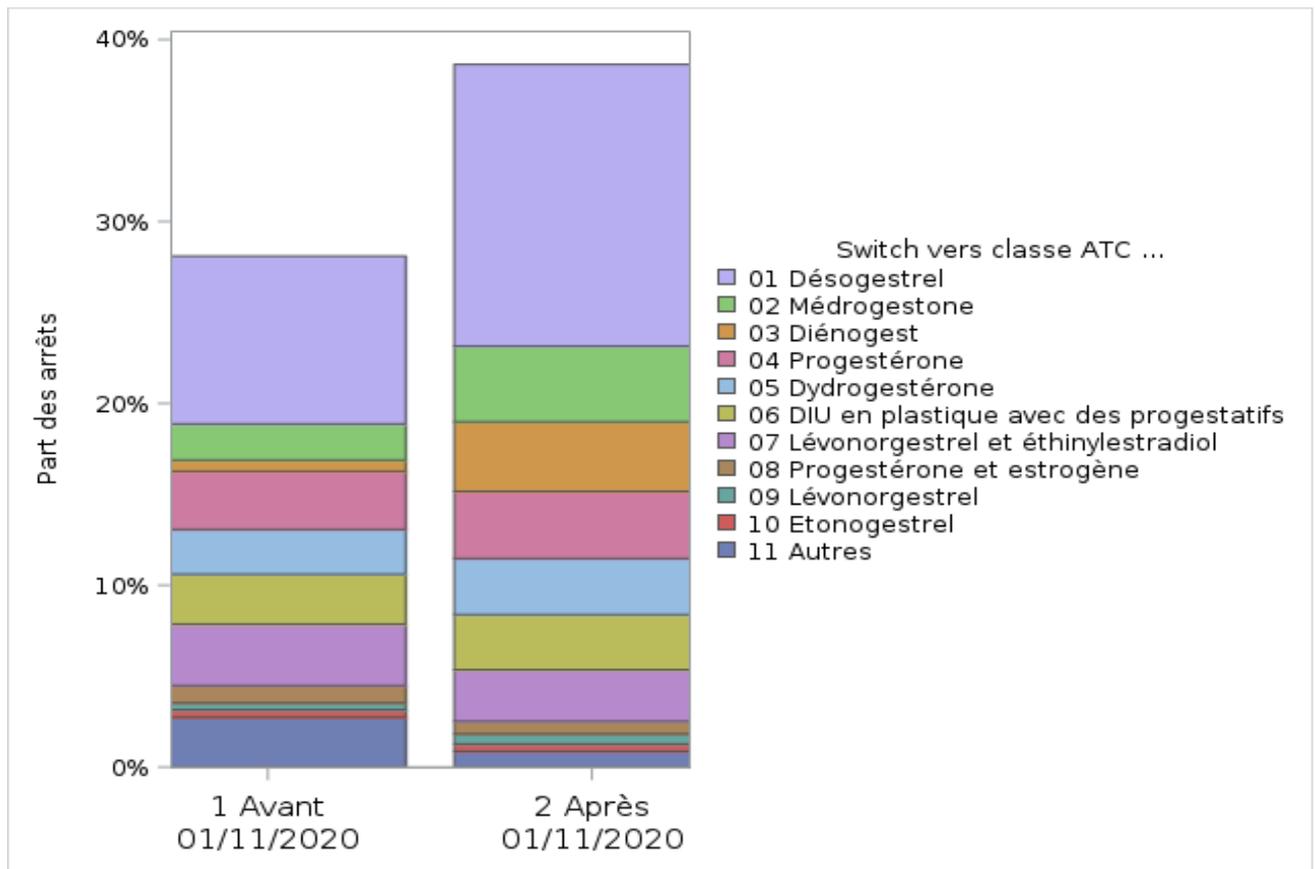


Figure 13 Reports : parmi les arrêts des acétates de nomégestrol et/ou chlormadinone dans les 38 mois précédant novembre 2020 et les 38 mois suivants, pourcentages des arrêts avec initiation d'un médicament d'une nouvelle classe ATC jusqu'à un an après l'arrêt

4.3 Evolution de la réalisation d'IRM cérébrale après 1 an et 5 ans de traitement

4.3.1. Taux de réalisation d'une IRM cérébrale

Parmi les femmes qui avaient poursuivi leur traitement au-delà d'une année, le pourcentage d'IRM cérébrales réalisées était de 2% en janvier 2010, contre 5% en janvier 2019. Ce pourcentage trimestriel d'IRM réalisées a augmenté assez rapidement à partir de 2019 pour atteindre un pic en avril 2023, où 25% de femmes traitées depuis plus d'un an avaient réalisé une IRM cérébrale (sur une période de plus ou moins 6 mois à la date anniversaire des un an) (Figure 14)

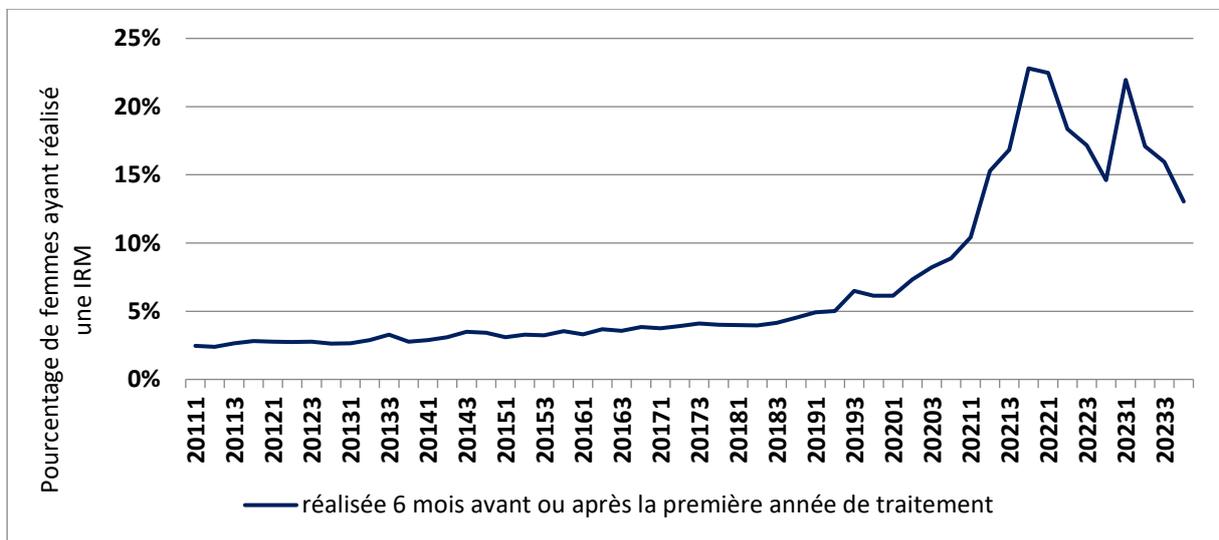


Figure 14 Part trimestrielle des femmes ayant réalisé une IRM cérébrale parmi les femmes traitées depuis plus d'un an par nomégestrol/chlormadinone (2010-2023)

Parmi les femmes sous traitement depuis plus de 5 ans, environ 5% d'entre elles avaient réalisé des IRM cérébrales au cours de la 5^{ème} année de traitement en janvier 2019. Ce pourcentage a fortement augmenté avec le temps à partir de 2019, pour atteindre un pic de dépistage en février 2022 de 43,9% de femmes qui ont réalisé une IRM au cours de la 5^{ème} année de traitement. (Figure 15)

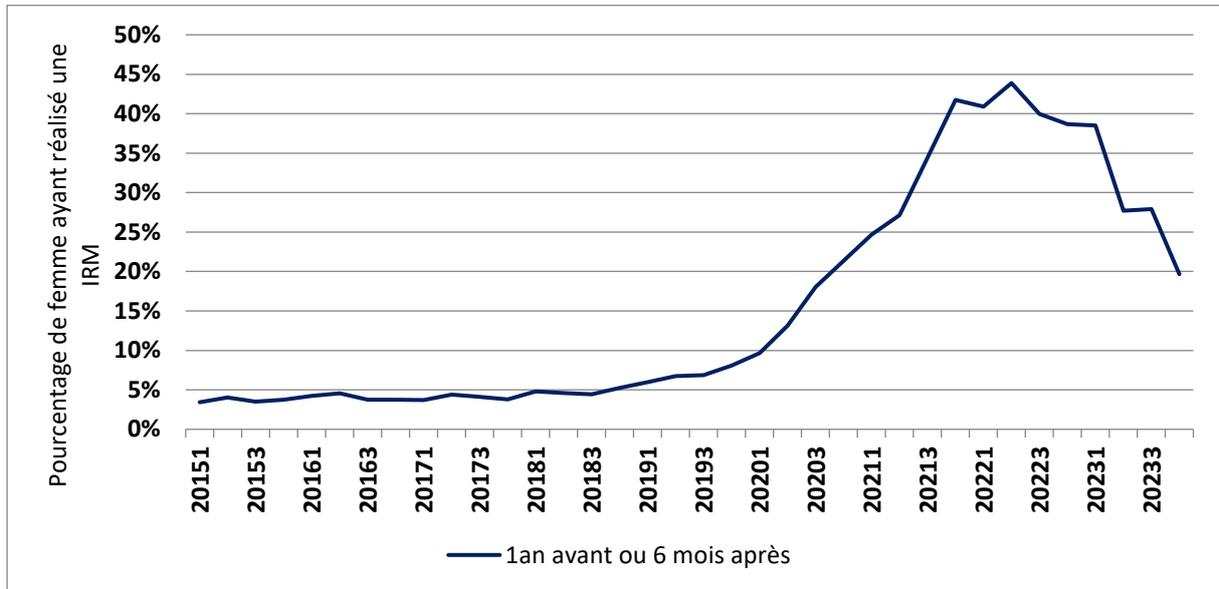
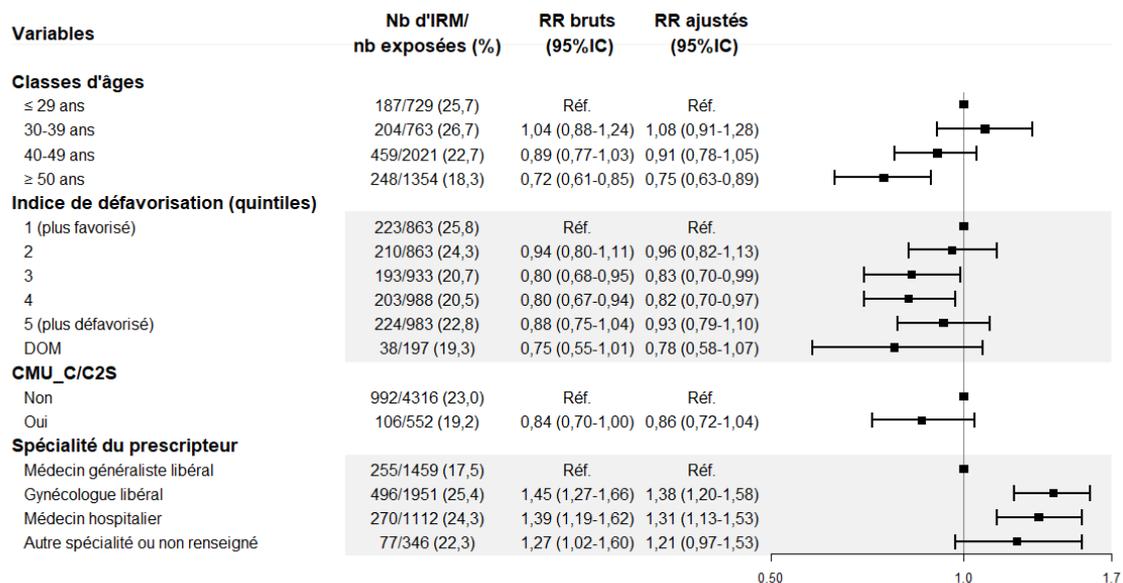


Figure 15 Pourcentage trimestriel d'IRM cérébrales réalisées parmi les femmes ayant plus de cinq ans de traitement par nomégestrol/chlormadinone (2010-2023)

4.3.2. Facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale

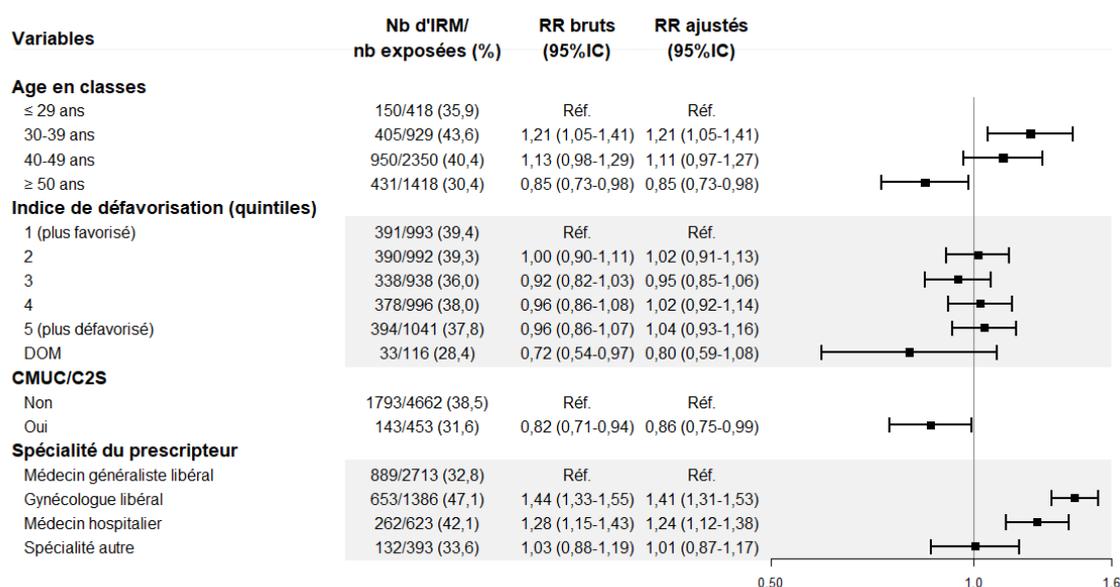
Parmi les utilisatrices traitées plus d'un an, les femmes de la classe d'âge des 50 ans et plus avaient un risque majoré de 25% de ne pas faire d'IRM par rapport aux femmes de moins de 30 ans. Le prescripteur gynécologue libéral RRa 1,38 et le prescripteur hospitalier RRa 1,31 vs le médecin généraliste étaient des facteurs favorisant la réalisation de l'IRM à 1 an. (Figure 16)



Abréviations : CMUc, couverture médicale universelle complémentaire ; C2S, Complémentaire Santé Solidaire gratuite ; DOM, département d'outre-mer ; IC, intervalle de confiance ; Nb, nombre ; RR, risque relatif

Figure 16 Forest plot des facteurs liés à la réalisation d'une IRM chez les femmes ayant été traitées plus d'un an par nomégestrol/chlormadinone

L'âge était un déterminant de réalisation d'une IRM au bout de 5 ans de traitement. Les femmes de 30-39 ans avaient en effet 20% de plus de chance de réaliser une IRM après 5 ans de traitement par rapport aux femmes de moins de 30 ans, à l'inverse des femmes de 50 ans et plus qui avaient une chance diminuée de 15% de réaliser cette IRM après 5 ans de traitement par rapport aux plus jeunes de la cohorte. Le fait d'avoir un prescripteur gynécologue libéral à 5 ans de traitement par rapport à un médecin généraliste était également un facteur positif de réalisation de l'IRM de dépistage (RRa 1,41 (1,31-1,53)).



Abréviations : CMUC, couverture médicale universelle complémentaire ; C2S, complémentaire santé solidaire ; DOM, département d'outre-mer ; IC, intervalle de confiance ; Nb, nombre ; RR, risque relatif

Figure 17 Forest plot des facteurs liés à la réalisation d'une IRM cérébrale parmi les femmes traitées plus de 5 ans par nomégestrol/chlormadinone

4.4 Evolution du nombre de méningiomes opérés

Le nombre de méningiomes opérés annuellement chez les femmes en France a augmenté progressivement entre 2010 et 2018, passant de 1 760 femmes opérées d'un méningiome en 2010 à 2 048 femmes opérées d'un méningiome en 2018. Ce nombre de femmes opérées a ensuite diminué pour atteindre 1 740 femmes en 2020, puis est remonté et s'est stabilisé aux alentours de 2 050 femmes opérées chaque année en 2021, 2022 et 2023. (Figure 18)

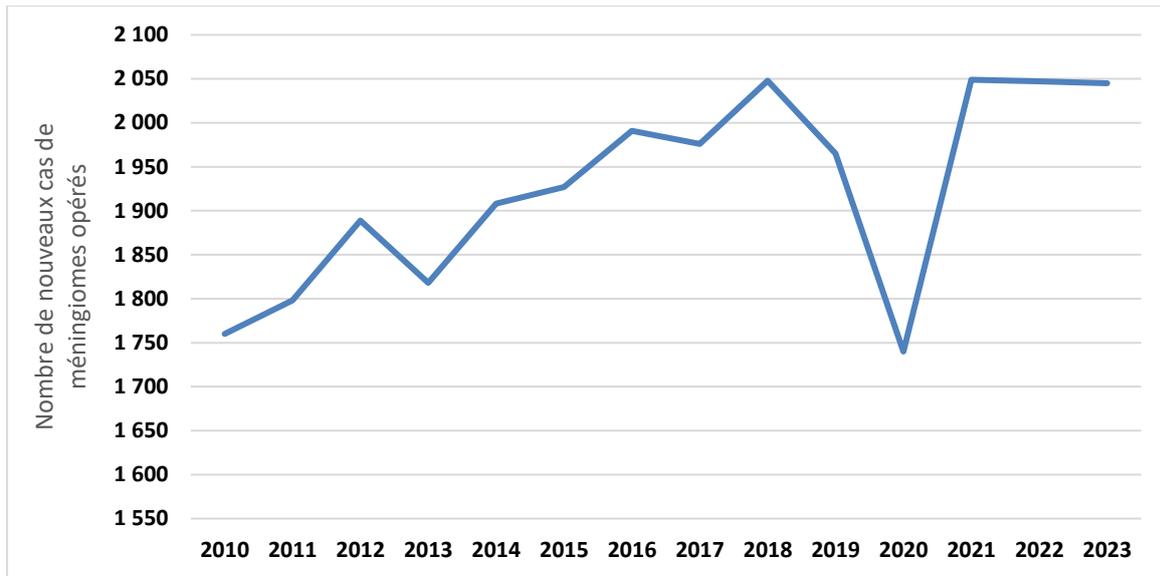


Figure 18 Nombre de nouveaux cas de méningiomes opérés annuellement en France chez les femmes sur la période 2010-2023

Entre 2010 et 2018, environ 150 femmes exposées dans l'année précédente à l'acétate de nomégestrol et/ou à l'acétate de chlormadinone étaient opérées chaque année d'un méningiome en France, soit près de 8% de l'ensemble des méningiomes opérés annuellement chez les femmes. À partir de 2019, le nombre de femmes opérées exposées à ces progestatifs a commencé à diminuer, avec une centaine de femmes opérées annuellement en 2020 et 2021, soit 3% de l'ensemble des méningiomes opérées chez les femmes en France. Il a ensuite été divisé par deux en 2022 avec 56 femmes opérées exposées aux progestatifs, puis 15 femmes en 2023 (contre 150 / an sur la période 2010-2018).

Entre 2018 et 2023, le nombre annuel de méningiomes opérés et exposés à l'acétate de nomégestrol et/ou de chlormadinone dans l'année précédente a donc été divisé par 10.

Entre 2010 et 2017, on dénombrait chaque année une centaine de femmes opérées d'un méningiome et exposées à l'acétate de cyprotérone dans l'année précédente, soit 5% de l'ensemble des méningiomes opérés chez les femmes en France. En 2018 et 2019, le nombre de femmes opérées d'un méningiome et exposées à l'acétate de cyprotérone a chuté pour passer respectivement à 65 et 62 femmes, soit 3% des méningiomes opérés chez les femmes en France. Ce chiffre a continué de diminuer chaque année pour atteindre seulement 3 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone opérées en 2023, soit 0,1% de l'ensemble des méningiomes opérés (Figures 19 et 20).

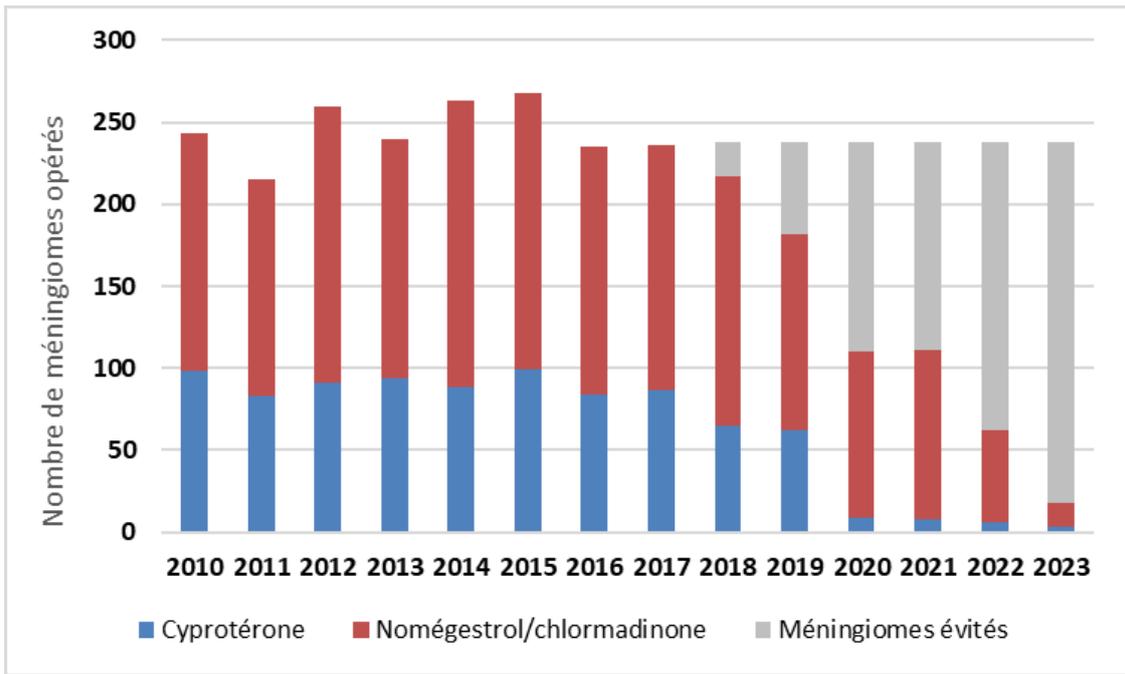


Figure 19 Nombre annuel de nouveaux cas opérés d'un méningiome et exposés à un progestatif d'intérêt dans l'année précédant l'évènement (2010-2023)

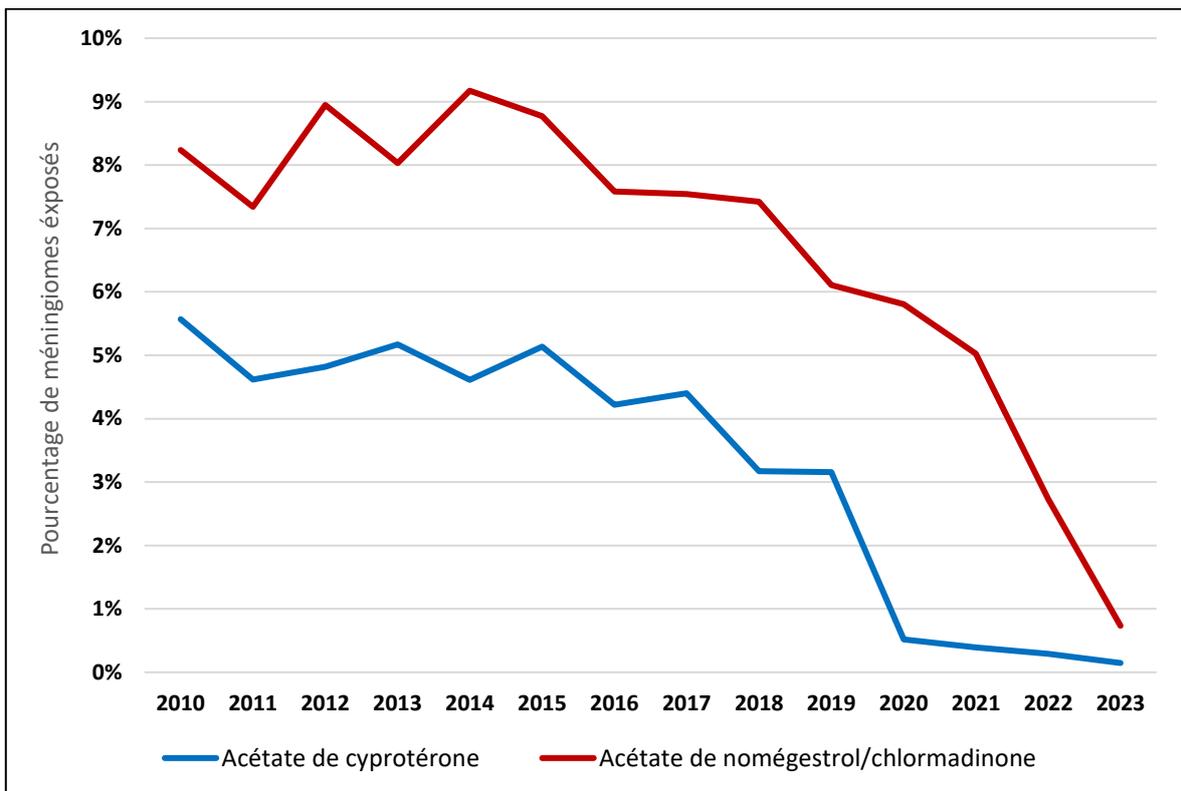


Figure 20 Pourcentage annuel de femmes opérées d'un méningiome et exposées à un progestatif d'intérêt dans l'année précédente, par rapport à l'ensemble des opérations de méningiomes chez les femmes (2010-2023)

4.5 Séries temporelles interrompues

4.5.1. Prévalence (nombre d'utilisatrices)

Début 2010, on observait un peu plus de 300 000 femmes exposées à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chlormadinone chaque mois avec une baisse moyenne mensuelle de 450 utilisatrices sur la période 2010-2018. Entre janvier 2019 et janvier 2022, on observe une baisse significative de 5 500 femmes utilisatrices par mois. En 2022, une baisse brutale de 11 200 délivrances suivie d'une baisse moyenne significative de 500 délivrances par mois a été observée jusque fin 2023 (Figure 21).

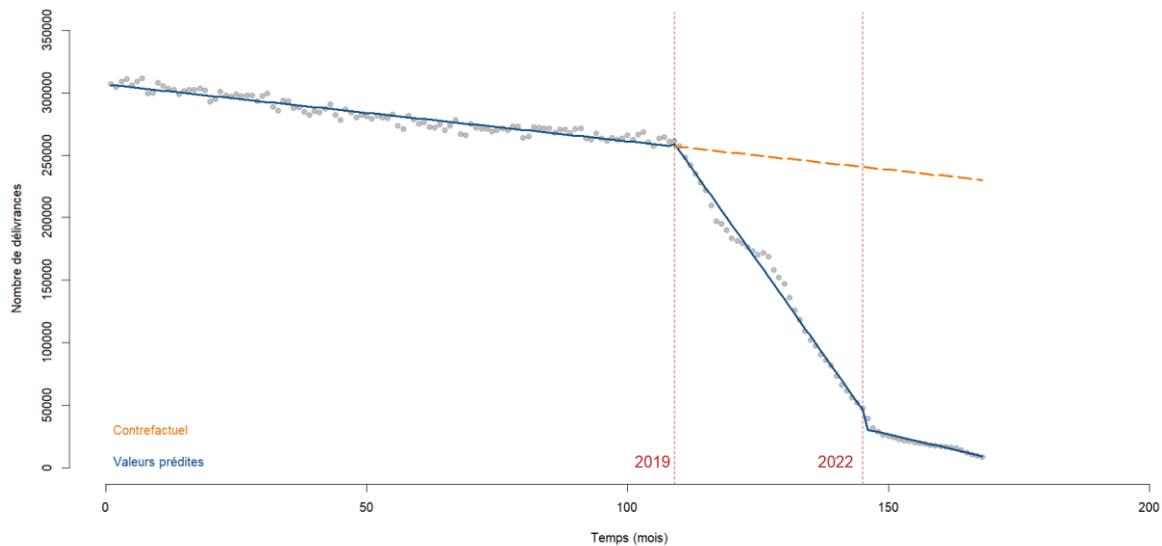


Figure 21 Série temporelle interrompue représentant le nombre de femmes exposées à l'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone en fonction du temps

	Nombre	ET	P value	Borne inférieure	Borne supérieure
Intercept	306509,73	1040,26	< 0,0001	304455,51	308563,94
Mois	-454,13	16,57	< 0,0001	-486,85	-421,41
Palier 1	1956,82	2018,46	0,3338	-2029,07	5942,71
Palier 2	-209008,12	2804,96	< 0,0001	-214547,12	-203469,11
Pente 1	-5440,79	84,3	< 0,0001	-5607,25	-5274,33
Pente 2	-506,95	169,55	0,0032	-841,76	-172,14

4.5.2. Initiations

En janvier 2010, on dénombrait 22 000 initiations d'acétate de nomégestrol ou d'acétate de chlormadinone avec une baisse moyenne mensuelle de 45 femmes qui initiaient un traitement sur la période 2010-2018. Nous avons observé une très forte diminution des initiations début 2019 puis une baisse moyenne mensuelle significative de 350 femmes qui initiaient un traitement jusque janvier 2022 puis une augmentation moyenne mensuelle après 2022 non significative d'environ 30 femmes par mois.

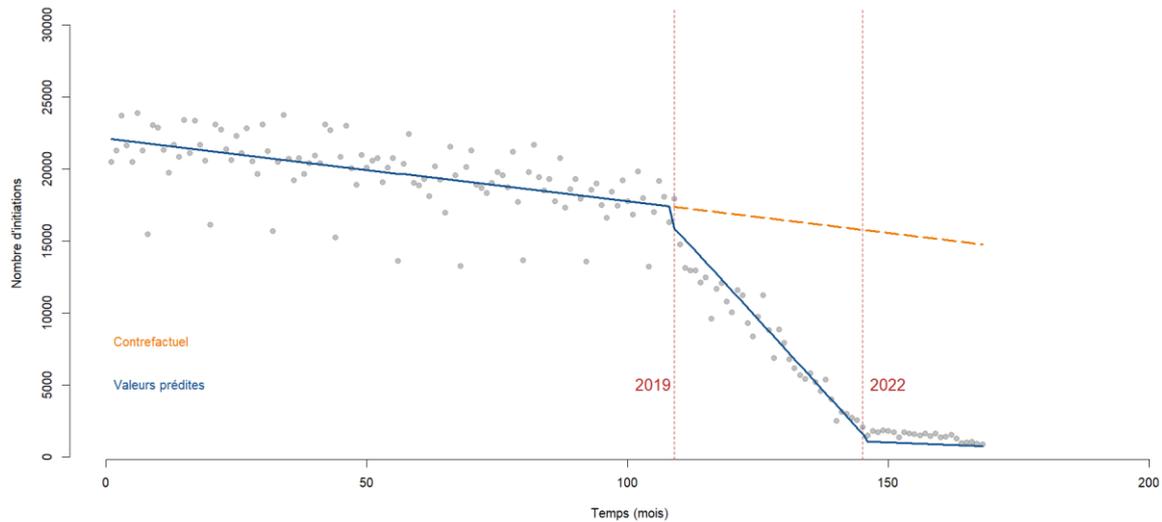


Figure 22 Série temporelle interrompue représentant le nombre d'initiations mensuelles d'acétate de nomégestrol ou de chlormadinone en fonction du temps

	Nombre	ET	P value	Borne inférieure	Borne supérieure
Intercept	22129,3	352,94	< 0,0001	21432,34	22826,25
Mois	-43,67	5,62	< 0,0001	-54,77	-32,57
Palier 1	-1474,39	684,83	0,0328	-2826,72	-122,05
Palier 2	-14695,34	951,67	< 0,0001	-16574,62	-12816,06
Pente 1	-351,79	28,6	< 0,0001	-408,27	-295,32
Pente 2	29,09	57,52	0,6137	-84,5	142,69

5. Discussion

4.1 Principaux résultats

Cette étude originale en population, utilisant des données en vie réelle, montre l'impact positif des mesures de réduction des risques mises en place à partir de début 2019 en France pour réduire le risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de nomégestrol et chlormadinone.

Après plusieurs vagues d'interventions de santé publique, le nombre de femmes exposées aux acétates de nomégestrol et chlormadinone a diminué de 97% entre janvier 2019 (262 000) et décembre 2023 (8 800). En conséquence, une baisse massive du nombre de chirurgies de méningiomes intracrâniens attribuables aux deux produits en France a été observée (-90% ; 152 femmes en 2018 contre 15 en 2023), et ce malgré l'augmentation du dépistage. Cette baisse était due à une forte augmentation des arrêts de traitement, à une forte diminution de l'initiation du nomégestrol/chlormadinone (-95%) et à la diffusion d'informations sur la diminution habituelle des méningiomes après l'arrêt des deux progestatifs.

Nous avons observé notamment un pic d'arrêts important suite à l'envoi des courriers individuels en janvier 2022 (près de 25% d'arrêts mensuels en février 2022). Le recours à l'IRM de dépistage, préconisé dans le suivi des utilisatrices depuis mars 2021, a augmenté de 15% chez les femmes traitées plus d'un an et de 35% chez les femmes traitées plus de 5 ans par rapport à la période antérieure aux recommandations.

4.2 Données de la littérature et considérations cliniques

L'impact très important des différentes mesures de réduction du risque sur la prescription des acétates de nomégestrol et de chlormadinone est conforme à l'effet attendu par le comité multidisciplinaire d'experts indépendants du CSST « *Consultation publique sur les traitements Lutényl® et Lutéran® et leurs génériques et le risque de méningiome* » en 2021, qui n'avait pas souhaité retirer du marché (ou dérembourser) les acétates de chlormadinone et de nomégestrol, afin de garder la possibilité de les utiliser avec un suivi approprié dans certaines indications comme l'endométriose, mais qui voulait en réduire très fortement l'utilisation (45,46). Le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (le retrait du benfluorex (47) par exemple), ou son déremboursement (comme les contraceptifs oraux oestroprogestatifs de troisième génération (48,49)) sont des décisions majeures qui influencent considérablement leur usage. Toutefois, le déremboursement peut entraîner des effets

délétères, et de surcroît rendre le suivi de ses conséquences plus difficile, faute de données traçables sur les prescriptions et les remboursements dans les systèmes d'information. Le déremboursement de Diane 35® (acétate de cyprotérone 2mg + Ethinyl estradiol 0,035mg) en 2013, par exemple, a pu pousser les utilisatrices de cet anti-acnéique utilisé comme contraceptif vers l'acétate de cyprotérone en forme seule, plus dosée (une utilisation plus importante de l'acétate de cyprotérone 50 mg a en effet été observée en 2013/14), faisant passer les femmes d'un risque cardiovasculaire lié à Diane 35® à un risque élevé de méningiome intracrânien lié à Androcur® (10,28).

En cas de maladie gynécologique (endométriose, fibrome) la persistance d'utilisation des progestatifs à risque pour certaines femmes de notre étude pendant de longues périodes, parfois même au-delà de cinq ans peut être tout à fait acceptable. Nos résultats montrent que plus les femmes avaient une durée d'utilisation élevée (la persistance est souvent interprétée comme un signe d'une possible satisfaction de l'utilisatrice), moins elles étaient à même d'arrêter le traitement à la suite des mesures de réduction des risques. Pour ces femmes dont les symptômes étaient améliorés par les acétates de chlormadinone et de nomégestrol, la balance bénéfique/risque pouvait être favorable, à condition de continuer le suivi clinico-radiologique et d'utiliser les doses quotidiennes les plus faibles possibles.

Si le pourcentage de femmes réalisant une IRM suite aux mesures réglementaires a augmenté au cours du temps, elles ne sont que une sur 4 à avoir réalisé l'imagerie après un an de traitement, et moins d'une sur deux à cinq ans de traitement, des taux plus faibles que lors des mesures d'impact des mesures de réduction du risque concernant l'acétate de cyprotérone (28,29). Les résultats de l'étude montrent également l'importance de l'influence du prescripteur sur la réalisation ou non d'une IRM de contrôle. Les progestatifs de cette étude bénéficient probablement des recommandations antérieures et similaires concernant l'acétate de cyprotérone, intégrées depuis un peu plus de temps dans la pratique des prescripteurs (50). Les recommandations professionnelles sur le « risque de méningiome et utilisation de progestatifs macrodosés » cosignées par le collège national des gynécologues obstétriciens français, la société française de gynécologie, la société française d'endocrinologie et la fédération nationale des collèges de gynécologie médicale ne sont parues que le 4 juillet 2024, c'est-à-dire plusieurs années après les différentes mesures concernant les acétates de chlormadinone et de nomégestrol (51). Néanmoins, être suivi par un gynécologue libéral augmentait le fait de réaliser une IRM de dépistage au bout d'un an ou de cinq ans de traitement dans notre étude, ce qui suggère un suivi de ces professionnels des recommandations initiales. L'absence d'influence du type de prescripteur dans l'arrêt ou non du traitement pourrait suggérer le rôle majeur des utilisatrices, qui ont pu être informées initialement par la presse relayant les messages ANSM ou par les courriers individualisés.

Si le dépistage augmente d'un côté, le résultat principal de cette étude reste la baisse importante de la chirurgie de méningiomes intracrâniens exposés aux acétates de chlormadinone et de nomégestrol au cours du temps. Cette diminution de la chirurgie du méningiome attribuable à l'acétate de nomégestrol et/ou chlormadinone s'explique par quatre facteurs : la baisse des prescriptions, et donc de l'utilisation de ces progestatifs, l'augmentation des arrêts de traitement, la détection plus précoce des méningiomes avant le stade symptomatique, et la diffusion des recommandations aux neurochirurgiens de privilégier l'abstention chirurgicale en cas d'exposition aux progestatifs macrodosés, couplée à une surveillance clinico-radiologique. Cette baisse importante de la chirurgie du méningiome permet de conclure, comme pour l'acétate de cyprotérone, à un impact positif global des mesures de réduction du risque.

Il était difficile d'estimer la part des différentes mesures dans la baisse des prescriptions des progestatifs « macrodosés » et des méningiomes opérés : la baisse d'utilisation était moins nette graphiquement que celle de l'acétate de cyprotérone (mais les acétates de chlormadinone et de nomégestrol concernaient un plus grand nombre d'utilisatrices), les utilisatrices ont pu changer de traitement entre chlormadinone et nomégestrol plusieurs fois (ce qui nous a conduit à les étudier conjointement), et les mesures se sont succédées, concomitamment avec des ruptures de stock et des fins de commercialisations, rendant plus complexe le travail d'analyse (52). Si les séries temporelles interrompues nous montrent une significativité des mesures, même prises isolément, nous pouvons conclure que c'est un ensemble de mesures et de facteurs qui ont permis conjointement de faire baisser drastiquement les prescriptions sur une période de trois ans.

Des points de vigilance restent cependant, au-delà de ce bilan positif.

Dans cette étude, être âgée de plus de 50 ans était un facteur de risque de non réalisation d'IRM cérébrale de dépistage par rapport aux femmes de moins de 30 ans, alors même que l'âge est un facteur déterminant de méningiome. Une communication médicale ciblée sur ces femmes pourrait être bénéfique pour améliorer l'adhésion au suivi par imagerie en cas de poursuite du traitement.

Par ailleurs, cette étude révèle de nombreux reports, suite aux arrêts de traitement, vers des progestatifs à risque connu ultérieurement de méningiome (médrogestone, désogestrel) ou au risque non étudié à ce jour (comme diénogest). Il est possible que le risque de méningiome persiste tandis que les doses cumulées de progestatifs différents augmentent, alors que patiente et prescripteur sont faussement rassurés, les recommandations sur les reports de 2023 n'étant pas sorties à la période d'étude. La dose cumulée au cours de la vie pour tous les progestatifs appelle également à une grande vigilance et doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque de méningiome.

4.3 Forces et limites de l'étude

4.3.1 Forces

Les données exhaustives du SNDS sur 14 années de suivi (2010-2023) de la quasi-totalité de la population vivant en France apportent des informations inédites sur l'évolution de l'utilisation des deux progestatifs. Cette étude a été réalisée sur une large population non sélectionnée, pour laquelle l'utilisation a été mesurée de manière prospective dans le temps et indépendamment des événements d'intérêt (arrêt, dose, report, dépistage IRM, etc.). L'impact des mesures de réduction des risques a été très positif, avec une baisse marquée de la délivrance des deux progestatifs et du nombre de méningiomes nécessitant une intervention chirurgicale attribuables aux deux produits. Suite à nos résultats, l'Agence européenne du médicament a réévalué le rapport bénéfice/risque des deux produits et a recommandé des mesures visant à minimiser le risque de méningiome (2 septembre 2022).

4.3.2 Limites

Cependant, cette étude présente également plusieurs limites. Tout d'abord, les indications thérapeutiques des deux produits n'étaient pas connues dans cette étude. Il s'agit d'une limitation importante dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque, notamment dans le cas d'endométriome, et pour mieux comprendre les reports vers le désogestrel, la médrogestone et le diénogest. Les résultats de l'IRM (nombre de méningiomes, taille) n'étaient pas non plus disponibles pour cette étude et pourraient être un déterminant important de la poursuite ou de l'arrêt des progestatifs d'intérêt.

Par ailleurs, nous avons manqué d'informations sur les méningiomes diagnostiqués mais non opérés, ce qui conduit à une sous-estimation du nombre total de méningiomes (exposés ou non). La proportion de résultats positifs au dépistage et l'évolution de la tumeur après l'arrêt du traitement sont également des paramètres importants pour mesurer l'impact.

4.4 Perspectives futures et implications cliniques

La part des reports vers le désogestrel, progestatif à risque de méningiome (53) étant importante, il serait intéressant de compléter cette étude par la connaissance des indications des traitements des femmes qui reportent leur traitement vers ce progestatif, notamment chez les plus âgées.

Certaines femmes auparavant exposées à l'acétate de cyprotérone se sont reportées vers l'acétate de nomégestrol ou chlormadinone puis vers d'autres progestatifs également à risque tels que la médrogestone (15). Il serait essentiel de mesurer la part des femmes exposées à différents progestatifs à risque, leurs caractéristiques, ainsi que les doses cumulées au cours de leur vie.

Comme nous l'avons évoqué dans les limites, nous n'avons pas la possibilité d'évaluer le nombre de méningiomes non opérés avec les données disponibles. Il serait utile de connaître le nombre de femmes avec des méningiomes diagnostiqués et non opérés, et les caractéristiques de ces méningiomes tels que leur nombre, leur taille et leur localisation, mais également le temps de suivi par surveillance de ces femmes et la régression du méningiome détecté et non opéré. Des équipes hospitalières avec des éléments des dossiers médicaux pourraient répondre à ces questionnements par des études ad hoc.

6. Conclusion

Cette étude chez les femmes montre l'impact positif des mesures de réduction des risques mises en place à partir de début 2019 en France avec une réduction de plus de 90% des méningiomes opérés attribuables aux deux progestatifs (environ 150 interventions de neurochirurgie intracrânienne évitées chaque année).

Le recours à l'acétate de nomégestrol et/ou à l'acétate de chlormadinone a ainsi fortement régressé après les différentes mesures prises par les autorités sanitaires à partir de 2019. Un report vers d'autres progestatifs a été observé, dont le désogestrel pour lequel un risque de méningiome, plus faible en amplitude, a récemment été démontré (53).

Par ailleurs, nous avons observé une augmentation de la réalisation des IRM cérébrales, le dépistage reste insuffisant y compris chez des femmes utilisant ces traitements plus de 5 ans ou âgées de plus de 50 ans, qui sont pourtant les populations les plus à risque de développer un méningiome (risque dépendant de l'âge et de la dose cumulée de progestatif reçu). Cependant, la part des femmes exposées plus d'un an était de plus en plus faible. La forte régression du nombre de méningiomes opérés résulte à la fois de la baisse considérable du recours aux progestatifs à risque et d'une augmentation de la surveillance par imagerie médicale. Cette surveillance a probablement permis une détection plus précoce des méningiomes, hormono-induits, dont la prise en charge peut souvent se limiter à un suivi IRM plutôt qu'une intervention chirurgicale d'exérèse.

Références

1. Wang JZ, Landry AP, Raleigh DR, Sahm F, Walsh KM, Goldbrunner R, et al. Meningioma: International Consortium on Meningiomas (ICOM) consensus review on scientific advances & treatment paradigms for clinicians, researchers, and patients. *Neuro Oncol.* 2 mai 2024;noae082.
2. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):307-14.
3. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. *Neuro Oncol.* 6 oct 2024;26(Supplement_6):vi1-85.
4. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2 nov 2021;23(11):1821-34.
5. Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *J Neurooncol.* avr 2021;152(2):279-88.
6. Depond CC, Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, et al. Descriptive epidemiology of 30,223 histopathologically confirmed meningiomas in France: 2006-2015. *Acta Neurochir (Wien).* 14 mai 2024;166(1):214.
7. Garcia CM, Ganga A, Weil RJ, Toms SA. Cranial Irradiation for Childhood Cancers and Adult Risk of Meningioma. *Pediatric Neurosurgery.* 14 févr 2023;57(6):396-406.
8. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control.* 1 déc 2010;21(12):2149-56.
9. Cnam. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme | L'Assurance Maladie [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2019-acetate-cyproterone-meningiome>
10. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 3 févr 2021;372:n37.
11. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien. Une étude menée à partir des données du SNDS. [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/
12. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien. Une étude menée à partir des données du SNDS. [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_et_meningiome_20210420-pdf/

13. Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, Duranteau L, Coste J, Zureik M, et al. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: a population-based case-control study. *Eur J Neurol*. 27 mai 2022;
14. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Zureik M, Weill A. EPI-PHARE. 2023 [cité 3 juill 2023]. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracraniens/>
15. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M, et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ*. 27 mars 2024;384:e078078.
16. Nguyen P, Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Passeri T, Duranteau L, et al. Prolonged use of nomegestrol acetate and risk of intracranial meningioma: a population-based cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 1 juill 2024 [cité 23 mai 2024];42. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(24\)00095-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(24)00095-4/fulltext)
17. Roland N, Nguyen P, Neumann A, Hoisnard L, Passeri T, Duranteau L, et al. Prolonged use of chlormadinone acetate and risk of intracranial meningioma: A population-based cohort study. *European Journal of Neurology*. 2024;n/a(n/a):e16505.
18. Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Perlepe C, Ntanasios-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Sergentanis IN, et al. Obesity and Risk for Brain/CNS Tumors, Gliomas and Meningiomas: A Meta-Analysis. Hjelmeland AB, éditeur. *PLOS ONE*. 2 sept 2015;10(9):e0136974.
19. Froelich S, Pham QT, Boyer P, Kehrl P, Maitrot D, Auwerx J, et al. L'acétate de cyprotérone (Androcur) favorise-t-il la méningiomatose ? *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28S:S317-89.
20. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*. 6 déc 2007;357(23):2411-2.
21. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts* [Internet]. 1 mai 2008 [cité 17 mai 2023];16. Disponible sur: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158>
22. Samarut E, Lugat A, Amelot A, Scharbarg E, Hadjadj S, Primot C, et al. Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma. *J Neurooncol*. mars 2021;152(1):115-23.
23. Mikkelsen AP, Greiber IK, Scheller NM, Hilden M, Lidegaard Ø. Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2022;93(2):222-3.
24. Devalckeneer A, Aboukais R, Bourgeois P, De Witte O, Racape J, Caron S, et al. Preliminary report of patients with meningiomas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate - Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*. nov 2021;210:106959.
25. Cebula H, Pham TQ, Boyer P, Froelich S. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir (Wien)*. nov 2010;152(11):1955-6.
26. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. oct 2015;157(10):1741-6.

27. Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)*. avr 2019;161(4):761-5.
28. Neumann A, Dayani P, Duranteau L, Yoldjian I, Zureik M, Froelich S, et al. Acétate de cyprotérone : évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque [Internet]. EPI-PHARE; 2022 déc [cité 10 févr 2023] p. 114. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/acetate-de-cyproterone-evaluation-de-limpact-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-meningiomes-intracraniens/>
29. Roland N, Neumann A, Baricault B, Dayani P, Duranteau L, Fontanel S, et al. High-Dose Cyproterone Acetate and Intracranial Meningioma: Impact of the Risk Minimisation Measures Implemented in France in 2018–2019. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. janv 2025;34(1):e70078.
30. Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, Yasue M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. mai 2008;48(5):227-30.
31. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol*. 1 mars 2018;29(3):681-6.
32. Le Monde. Un traitement hormonal augmente le risque de méningiome. 18 sept 2018 [cité 13 nov 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/09/18/un-traitement-hormonal-augmente-le-risque-de-meningiome_5356475_1650684.html
33. ANSM. Acétate de chlormadinone (Luteran® et génériques), acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) : risque de survenue de méningiome - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-chlormadinone-Luteran-R-et-generiques-acetate-de-nomegestrol-Lutenyl-R-et-generiques-risque-de-survenue-de-meningiome-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
34. ANSM. Dossier thématique - Recommandations d'utilisation et de suivi - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/recommandations-dutilisation-et-de-suivi-des-femmes>
35. ANSM. Actualité - Début de la réévaluation européenne des médicaments à base de nomégestrol et chlormadinone - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/debut-de-la-reevaluation-europeenne-des-medicaments-a-base-de-nomegestrol-et-chlormadinone>
36. EMA. European Medicines Agency. 2022 [cité 13 mars 2023]. Nomegestrol and chlormadinone. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone>
37. ANSM. Actualité - Acétate de nomégestrol et de chlormadinone et méningiome : des mesures dans l'ensemble de l'Europe pour limiter le risque - ANSM [Internet]. 2022 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque>

38. Tuppin P, de Roquefeuille L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 août 2010;58(4):286-90.
39. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2017;26(8):954-62.
40. Maillard O, Bun R, Laanani M, Verga-Gérard A, Leroy T, Gault N, et al. Use of the French National Health Data System (SNDS) in pharmacoepidemiology: A systematic review in its maturation phase. *Thérapie*. 21 mai 2024;S0040-5957(24)00065-9.
41. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuille L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.
42. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 22 janv 2009;9:33.
43. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 1 févr 2017;46(1):348-55.
44. Guo MY, Sodhi M, Khosrow-Khavar F, Etmnan M. Risk of sexual dysfunction with progestin-based contraceptives in women of child-bearing age. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2021;77(1):133-40.
45. ANSM. ANSM. 2019 [cité 4 déc 2024]. Comité Recommandations d'utilisation et de surveillance liées à l'utilisation de l'acétate de nomegestrol (lutényl) ou de chlormadinone (lutéran). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-recommandations-dutilisation-et-de-surveillance-liees-a-lutilisation-de-lacetate-de-nomegestrol-lutenyl-ou-de-chlormadinone-luteran>
46. ANSM. ANSM. 2021 [cité 4 déc 2024]. Consultation publique sur les traitements Lutényl et Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/consultation-publique-sur-les-traitements-lutenyl-et-luteran-et-leurs-generiques-et-le-risque-de-meningiome>
47. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2010;19(12):1256-62.
48. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost*. sept 2015;13(9):1576-80.
49. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 10 mai 2016;353:i2002.
50. ANSM. Actualité - Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - ANSM [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-lansm-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients>

51. Syngof. Recommandations : Risque de méningiome et utilisation de macroprogestatifs [Internet]. 2024 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://syngof.fr/espace-professionnel/recommandations-pour-la-pratique/recommandations-risque-de-meningiome-et-utilisation-de-macroprogestatifs/>
52. Santhireswaran A, Bjørk E, Harbi H, Tadrous M, Pottegård A. Keep Your Guard Up: The Potential Impact of Drug Shortages on Pharmacoepidemiological Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2024;33(10):e70035.
53. Roland N, Kolla E, Baricault B, Zureik M, Weill A. Contraception orale progestative et risque de méningiome intracrânien [Internet]. 2024 déc [cité 10 janv 2025] p. 86. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/contraception-orale-progestative-meningiome-intracranien/>

Annexes

Annexe I lettre d'information à destination des professionnels de santé



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Février 2019

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

Information destinée aux endocrinologues, gynécologues, neurochirurgiens, neurologues, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'acétate de chlormadinone et d'acétate de noméggestrol, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaitent vous informer de la possibilité d'un nouveau risque associé à l'utilisation de ces médicaments.

Les données de pharmacovigilance actuelles mettent en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de noméggestrol à des doses thérapeutiques.

Cependant ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite dans les prochains mois par les épidémiologistes experts du Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

Dans l'attente des résultats de ces travaux, les professionnels de santé sont invités, à titre de précaution, à prendre en compte les nouvelles recommandations suivantes :

- l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de noméggestrol est contre-indiquée en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.
- si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de noméggestrol, le traitement devra être arrêté immédiatement et définitivement, et la conduite à tenir devra être discutée avec un neurochirurgien. Pour rappel, les indications de ces médicaments sont mentionnées ci-dessous :

Luteran® et ses génériques (acétate de chlormadinone)	Lutényl® et ses génériques (acétate de noméggestrol)
<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Disménorrhée. 	<p>Comprimés dosés à 3,75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. <p>Comprimés dosés à 5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment : <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Aussi, en cas de prescription d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, les professionnels de santé devront :

- Informer les patientes de l'existence du risque de méningiome,
- (Ré)-évaluer la balance bénéfique/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.

Les rubriques « contre-indications », « précautions d'emploi », « effets indésirables » des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques correspondantes de la notice de Luteryl et de Luteran ont été modifiées. Les RCP et notice de leurs génériques le seront prochainement.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez le site ansm.sante.fr ou base.donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'information, consulter la rubrique " Déclarer un effet indésirable " sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, contactez les laboratoires ci-dessous :

Dénomination	Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché
LUTERAN 5 mg, comprimé LUTERAN 10 mg, comprimé	Sanofi-aventis France Information médicale Tél : 0800 394 000 France / 0800 626 626 DOM TOM
LUTENYL 3,75 mg, comprimé LUTENYL 5 mg, comprimé sécable	Theramex France Information médicale et pharmacovigilance Tél : 0800 100 350
CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé CHLORMADINONE SANDOZ 5 mg, comprimé NOMEGESTROL SANDOZ 5 mg, comprimé sécable	Titulaire/Exploitant SANDOZ SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 455 799
CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé	TEVA Santé, Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 513 411
CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé CHLORMADINONE MYLAN 10 mg, comprimé NOMEGESTROL MYLAN 5 mg, comprimé sécable	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 123 550 (appel et service gratuits)
NOMEGESTROL ARROW 5 mg, comprimé sécable	Laboratoire Arrow Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
NOMEGESTROL EG 5 mg, comprimé sécable	EG LABO - Laboratoires Eurogenerics Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86
NOMEGESTROL BIOGARAN 5 mg, comprimé sécable	Laboratoires Biogaran Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800970 109
NOMEGESTROL ZENTIVA 5 mg, comprimé sécable	Laboratoires Zentiva France Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 089 219

Annexe II Point d'information sur le site de l'ANSM

The screenshot shows the ANSM website interface. On the left is a teal navigation menu with items like 'Les médicaments et moi', 'Actualités', and 'Dossiers thématiques'. The main content area features a breadcrumb trail: 'ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > LUTERAN (ACÉTATE DE CHLORMADINONE) ET LUTÉNYL (ACÉ...'. Below this is a header image of a doctor and the title 'Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégésterol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés'. The text explains that these progestins are used for menopause symptoms and that meningioma cases have been reported. It mentions a study by EpiPhare and provides specific recommendations for healthcare professionals, such as contraindicating use in patients with a history of meningioma and advising on patient education and dosage.

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

Domaine médical ▾ Produit de santé ▾

< Retour ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > LUTERAN (ACÉTATE DE CHLORMADINONE) ET LUTÉNYL (ACÉ...

PUBLIÉ LE 07/02/2019 - MIS À JOUR LE 13/10/2020

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

L'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomégésterol sont des dérivés de la progestérone utilisés notamment dans la prise en charge de la ménopause, des troubles menstruels et de l'endométriose. Des cas de méningiomes, associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégésterol ont été observés lors de l'utilisation de ces médicaments à des doses thérapeutiques.

Pour autant ces signalements ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite dans les prochains mois par les épidémiologistes experts du Groupement d'Intérêt scientifique EpiPhare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome.

Dans l'attente des résultats, une lettre est adressée aux professionnels de santé afin, d'une part, de leur préciser les nouvelles recommandations pour l'utilisation de Luteran, Lutényl et de leurs génériques et, d'autre part, de les informer de la modification des documents d'informations (RCP et notice) associés à ces médicaments afin d'y faire figurer ce risque.

Recommandations à destination des professionnels de santé

- l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégésterol est contre-indiquée en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.
- si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégésterol, le traitement devra être arrêté immédiatement et définitivement, et la conduite à tenir devra être discutée avec un neurochirurgien.

Aussi, en cas de prescription d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégésterol, les professionnels de santé devront :

- > 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.

Annexe III Relevé de décision du CST du 08/06/2020

CST « macroprogestatifs et risque de méningiomes » – séance du 08/06/2020

Relevé de décision

Les résultats de l'étude épidémiologique GIS EPIPHARE ANSM-CNAM sur le risque de méningiomes associé à l'utilisation de lutényl/lutéran confirment un risque important de méningiomes avec un effet dose cumulée.

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. Les résultats montrent une forte relation dose effet et un risque d'apparition de méningiome multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement 5 mg par jour pendant 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. Les résultats montrent aussi une forte relation dose effet et un risque d'apparition de méningiome multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement 10 mg par jour pendant 20 jours par mois.
- Le risque 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.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes attribuables à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chlormadinone est d'environ 100 cas par an.

Recommandations préliminaires des experts du CST :

- Le groupe s'est prononcé pour le maintien de la commercialisation de l'acétate de nomégestrol (NMG) et de l'acétate de chlormadinone (ACM) en France.
- 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 ACP) ou ne pas substituer les macroprogestatifs entre eux (ACM, NMG ou ACP) 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, initialement adoptée lors de la séance du 8 juin 2020, a fait l'objet ultérieurement d'avis divergents. En effet la pertinence de cet examen à l'initiation du traitement, chez des femmes amenées à être traitées sur de courtes durées, a été remise en question par certains membres du CSST.

Ces recommandations préliminaires seront rediscutées lors du prochain CST qui sera concerté avec les parties prenantes à l'automne 2020.

Annexe IV Recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome



Domaine médical
Produit de santé

< Retour ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > LUTÉNYL/LUTÉRAN ET GÉNÉRIQUES : RECOMMANDATIONS PR...

Les médicaments et moi

Qui sommes-nous ?

Actualités

Bulletin officiel des actes, décisions et avis

Disponibilité des produits de santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques



PUBLIÉ LE 17/06/2020 - MIS À JOUR LE 16/03/2021

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

A+
A-
✉
🔗
📄
📱

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

Recommandation

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

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

L'étude du (GIS) EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la Cnam, confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à ces médicaments macroprogestatifs, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente. Ainsi, les femmes traitées plus de 6 mois par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone sont exposées à un risque multiplié respectivement par 3,3 et 3,4 par rapport au risque de base, puis par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement pour l'acétate de nomégestrol et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de l'acétate de chlormadinone. Par ailleurs le risque de méningiome conduisant à une chirurgie intracrânienne augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.

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

Les résultats de l'étude épidémiologique ont été présentés le 8 juin 2020 lors d'une réunion du comité scientifique dédié aux macroprogestatifs et au risque de méningiome. Compte tenu de ces nouvelles données et dans l'attente des mesures de réduction du risque à venir, les experts du comité ont émis des [recommandations préliminaires d'utilisation](#) et de surveillance du risque. Ils se sont prononcés en faveur du maintien de la commercialisation de ces médicaments en France au regard de leur intérêt thérapeutique dans certaines indications.

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

Pour les professionnels de santé

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

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

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

Pour les patientes

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

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

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

Annexe V Appel à consultation publique



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Domaine médical

Produit de santé

🔍

🔄

🔊

[Retour](#) > ACTUALITÉS > VIE DE L'AGENCE > INSTANCES > LUTÉNYL/LUTÉRAN ET RISQUE DE MÉNINGIOME : APPEL À ...



PUBLIÉ LE 10/09/2020 - MIS À JOUR LE 14/02/2022

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

A+

A-

✉

🔗

📄

📁

Recommandation

Si vous êtes ou avez été traitée par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) ou acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), ou bien si vous êtes professionnel de santé, consultez les recommandations finales portant sur l'utilisation de ces médicaments et sur le suivi des femmes traitées.

Ces recommandations portent en particulier sur :

- les situations dans lesquelles le bénéfice-risque de ces traitements est favorable ;
- la surveillance des patientes par imagerie cérébrale.

[> Consulter les recommandations](#)

Depuis plusieurs années, nous avons engagé des mesures afin de limiter le risque de méningiome chez les femmes traitées par Lutényl (acétate de nomégestrol), Lutéran (acétate de chlormadinone) et leurs génériques. Dans le prolongement de ces actions, nous mettons en place une consultation publique sur l'utilisation actuelle de ces médicaments et sur les attentes des patientes et des professionnels de santé.

Organisée le 2 novembre 2020 et diffusée en direct sur notre [chaîne YouTube](#), cette consultation a pour objectif de déterminer les conditions appropriées d'utilisation de Lutényl et Lutéran au regard du risque de méningiome, afin que les femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier.

La consultation prendra la forme de contributions écrites et d'auditions publiques conduites par un comité d'experts indépendants. Composé de médecins et d'acteurs associatifs, ce comité rendra un avis à l'ANSM à l'issue de la consultation.

Si à cette occasion vous souhaitez exprimer votre opinion ou partager votre expérience, à titre individuel ou au titre d'une organisation, vous êtes invité à déposer une candidature en ligne entre le jeudi 10 et le mercredi 30 septembre 2020.

Pour rappel, une étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE a confirmé en juin 2020 que le traitement par Lutényl ou Lutéran expose à un risque majoré de méningiome, augmentant de façon importante avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente.

À savoir

Cette étude a été conduite par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE à partir des données nationales de remboursement de l'Assurance Maladie sur 1,8 et 1,5 millions de femmes ayant consommé de l'acétate de nomégestrol (Lutényl) ou de l'acétate de chlormadinone (Lutéran) entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2018

Au vu de ces éléments, des [recommandations préliminaires](#) d'utilisation et de surveillance de Lutényl, Lutéran et de leurs génériques ont été élaborées dans l'attente d'une concertation plus large, prévue le 2 novembre prochain.

Compte tenu du nombre important de prescriptions de ces médicaments en France, parfois en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), nous souhaitons au travers de cette consultation, alimenter la réflexion sur les mesures de réduction du risque à mettre en place en regard des différentes situations dans lesquelles ces médicaments sont utilisés actuellement.

Ainsi, nous donnons la possibilité aux femmes ainsi qu'aux organisations professionnelles ou associatives de participer à cette consultation publique.

Vous pouvez être auditionné en direct le lundi 2 novembre par un comité d'experts ou adresser un témoignage écrit qui sera remis aux membres du comité en amont de la journée de consultation, afin que ces derniers puissent le prendre en compte dans leur avis.

➕ [Les modalités de candidature pour être auditionné sont disponibles ici.](#)

Annexe VI Mails envoyés aux professionnels de santé

Pour consulter la version en ligne, [cliquez ici](#).



Information de Sécurité

LUTÉNYL/LUTÉLAN : confirmation du sur-risque de méningiome

En juin 2020 une vaste étude épidémiologique⁽¹⁾ a mis en évidence une **augmentation importante du risque de méningiome** chez les femmes exposées à Lutényl (acétate de nomégestrol), Lutélan (acétate de chlormadinone) ou leurs génériques :

- Globalement, à partir de 6 mois de traitement le risque est multiplié par 3
- Sous Lutényl, à partir de 5 ans de traitement, le risque est multiplié par 12,5
- Sous Lutélan, à partir de 3,5 ans de traitement, le risque est multiplié par 7

Compte tenu de ces éléments, nous vous invitons à informer vos patientes du risque de méningiome et échanger avec elles sur leur prise en charge.

[Consultez notre FAQ >](#)

Une consultation publique portant sur l'utilisation actuelle de ces traitements est organisée le **lundi 2 novembre 2020**, et sera diffusée en direct sur notre [chaîne YouTube](#).
Conduite par un comité d'experts composé de professionnels de santé et de patients, cette phase de consultation aboutira à des recommandations au regard du risque de méningiome qui vous seront communiquées prochainement.

[En savoir plus >](#)

(1) Etude réalisée par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE à partir des données nationales de remboursement de l'Assurance Maladie sur 1,2 et 1,5 millions de femmes ayant consommé de l'acétate de nomégestrol ou de l'acétate de chlormadinone entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2016.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dispose aujourd'hui d'un dispositif d'alerte lui permettant d'adresser un mail directement à l'ensemble des professionnels de santé concernés par une information de sécurité liée à un médicament ou un produit de santé.

Annexe VII Recommandations d'utilisation envoyées aux professionnels de santé



	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
<p>Indications avec rapport bénéfice/risque favorable</p> <p><i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Endométriose • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère
<p>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</p>		
<p>Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène • Irrégularités du cycle • Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) • Mastodynies non sévères • Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
<p>UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques</p>		

Annexe VIII Recommandations d'utilisation d'acétate de nomégestrol et d'acétate de chlormadinone



	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
<p>Indications avec rapport bénéfice/risque favorable</p> <p><i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Endométriose • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère
<p>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</p>		
<p>Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène • Irrégularités du cycle • Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) • Mastodynies non sévères • Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
<p>UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques</p>		

Annexe IX recommandations mises en ligne sur le site de l'ANSM

Recommandations d'utilisation et de suivi des femmes
 PUBLIÉ LE 11/03/2021 - MIS À JOUR LE 28/12/2021

Situations pour lesquelles l'utilisation de Lutényl/Lutéran peut être envisagée ou non au regard du rapport bénéfice-risque, et conduite à tenir

Compte-tenu du sur-risque démontré de méningiome associé à la prise d'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), nos recommandations sont les suivantes :

Indications avec le rapport bénéfice/risque favorable chez la femme en âge d'avoir des enfants lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées

	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
Indications avec rapport bénéfice/risque favorable <i>Chez la femme en âge d'avoir des enfants après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> Hémorragies fonctionnelles Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> Endométriose Hémorragies fonctionnelles Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire Mastopathie sévère
Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an		
Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable	<ul style="list-style-type: none"> Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène Irrégularités du cycle Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) Mastodynies non sévères Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques		

Télécharger les recommandations d'utilisation (21/01/2021)

Surveillance par IRM : conditions de mise en place

- Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :
- à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes ;
 - au bout d'1 an de traitement lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi ;
 - à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).



Annexe X Information publication des deux rapports EPI-PHARE



Domaine médical
Produit de santé

< Retour ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE > LUTÉNYL, LUTÉRAN : LES RAPPORTS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOL...



PUBLIÉ LE 20/04/2021 - MIS À JOUR LE 27/05/2021

Lutényl, Lutéran : les rapports des études épidémiologiques sont disponibles

Nous publions les deux rapports des études de pharmaco-épidémiologie consacrées au risque de survenue de méningiomes respectivement sous acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et sous acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques). Ces deux études concluent à « une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone / de l'acétate de nomégestrol et le risque de méningiomes intracrâniens opérés », ainsi qu'à une « réduction notable du risque après l'arrêt du traitement ».

Dès le mois de juin 2020, les premiers résultats de ces deux études, conduites par le GIS Epi-Phare, ont été portés à la connaissance d'un comité d'experts (CST) qui avait été constitué spécifiquement pour travailler sur les mesures de réduction du risque de méningiome à mettre en place pour les femmes utilisant ces médicaments. Cela nous a permis d'émettre immédiatement des recommandations préliminaires.

Par la suite, un travail de fond a été engagé avec ce CST, élargi aux acteurs associatifs, aboutissant à des recommandations sur les conditions d'utilisation de ces médicaments et sur les modalités de suivi des patientes.

Ces recommandations, publiées en janvier 2021 sur notre site, seront complétées par un dispositif d'information en cours de finalisation qui reposera sur :

- une fiche d'information destinée aux patientes, résumant le niveau de risque, les recommandations sur le traitement et le suivi par imagerie et symptômes devant alerter ;
- une attestation annuelle d'information, à co-signer par le praticien et sa patiente. La présentation de cette attestation signée sera indispensable pour la dispensation de ces médicaments dès lors qu'ils sont utilisés au-delà d'un an.
- des courriers d'information ciblés (co-signés par l'Assurance Maladie et l'ANSM), adressés aux professionnels de santé et aux patientes ayant respectivement prescrit et reçu Lutényl, Lutéran ou leurs génériques

Les deux rapports du GIS Epi-Phare vont être transmis à l'Agence européenne du médicament qui a déjà été informée au fil de l'eau des actions menées en France.

Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS (28/04/2021) 📄

Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS (27/04/2021) 📄

Qui sommes-nous ?

Actualités

Disponibilités des produits de santé

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Lancer une alerte

Déclarer un effet indésirable

Vos démarches

- Industriel
- Organisme notifié
- Professionnel de santé
- Patient
- Chercheur

Data ANSM

Répertoire des essais cliniques de médicaments

Répertoire des médicaments

Base de données publique des médicaments

Archives ANSM

Glossaire

Restez informés

- S'inscrire à la veille personnalisée
- Recevoir notre newsletter
- Consulter nos newsletters

Contactez-nous

Contact presse

Rejoignez-nous

Notre agenda

Bulletin officiel des actes, décisions et avis

Documents administratifs mis à la disposition du public

Opérations donnant lieu au paiement d'un droit

Mentions légales

Politique de confidentialité

GESTION DES COOKIES ©2020 ANSM.SANTE.FR

Annexe XI fiche d'information à destination des patientes



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**INFORMATION
POUR LES PATIENTES**

LUTÉNYL, LUTÉLAN ET LEURS GÉNÉRIQUES

[acétate de nomégestrol 3,75 ou 5 mg et acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg]

Votre médecin vous a prescrit de l'acétate de nomégestrol (Lutényl ou génériques) ou de l'acétate de chlormadinone (Lutélan ou génériques).

▶ Ce document présente les informations importantes à connaître sur ces médicaments et le suivi qui sera mis en place selon votre situation individuelle.

Acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone et méningiome : ce qu'il faut savoir

Comme tous les médicaments, l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone peuvent provoquer des effets indésirables. La prise de ces médicaments est associée à une augmentation importante du risque de méningiome. Ce risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible, au-delà, ce risque est multiplié par :

- 12 à partir de 5 ans de traitement par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques)
- 7 à partir de 3,5 ans de traitement par acétate de chlormadinone (Lutélan et génériques)^[1]

Qu'est-ce qu'un méningiome ? Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Dans l'immense majorité des cas, ces tumeurs ne sont pas cancéreuses mais sont susceptibles d'être à l'origine de troubles graves et nécessiter alors une intervention chirurgicale lourde et à risque. Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

Le point sur votre suivi médical selon votre situation

Malgré le risque de méningiome, ces médicaments peuvent être utiles en dernier recours pour prendre en charge certaines maladies gynécologiques invalidantes comme l'endométriose, les règles très abondantes, irrégulières et prolongées, qu'elles soient ou non en lien avec un fibrome.

▶ Après en avoir discuté avec vous, votre médecin a considéré que dans votre cas le bénéfice attendu par la prise de ce traitement était supérieur au risque : c'est pourquoi il vous le prescrit.

À savoir : Au-delà d'un an de traitement, votre médecin doit vous remettre chaque année une attestation d'information à compléter et signer ensemble. Vous devrez systématiquement présenter cette attestation annuelle à la pharmacie pour obtenir votre médicament. Quelle que soit l'ancienneté de votre traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

Date de début de votre traitement :

.....

Afin de prévenir le risque et de détecter le plus tôt possible tout développement de méningiome, un suivi par imagerie cérébrale est nécessaire au-delà d'un an de traitement. Cette technique permet de dépister des méningiomes, y compris s'ils sont de petite taille [IRM = imagerie à résonance magnétique].

[1] <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-les-rapports-des-etudes-epidemiologiques-sont-disponibles>

Suivez-nous sur   @ansm  ansm.sante.fr Juillet 2021 – Page 1

Annexe XII Attestation annuelle obligatoire à co-signer médecin/patiente



ACÉTATE DE NOMÉGGESTROL 3,75 ou 5 mg ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ou 10 mg (LUTÉNYL, LUTÉРАН ET LEURS GÉNÉRIQUES) ET RISQUÉ DE MÉNINGIOME

Attestation annuelle d'information à remplir et signer par le médecin et la patiente pour tout traitement d'une durée supérieure à un an

La prise d'acétate de noméggestrol ou d'acétate de chlormadinone est associée à une augmentation importante du risque de méningiome (tumeur généralement non cancéreuse des membranes entourant le cerveau, les méninges). Le risque est très faible quand le médicament est pris pendant moins d'un an. Au contraire, au-delà d'un an d'utilisation, le risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente.

L'objectif de cette attestation est de garantir l'information des patientes par leur médecin sur :

- ◆ le risque de méningiome lié à la prise du traitement,
- ◆ les mesures permettant de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement, et de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
- ◆ la conduite à tenir en cas de diagnostic d'un méningiome.

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN ET PAR LA PATIENTE ET/OU SON REPRÉSENTANT*

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons que les points suivants ont été discutés :

Informations sur le risque de méningiome :

- ◆ Le risque de développer un méningiome est multiplié par 12 à partir de 5 ans d'utilisation d'acétate de noméggestrol [Lutényl et génériques]. Il est multiplié par 7 à partir de 3,5 ans d'utilisation pour l'acétate de chlormadinone [Lutéran et génériques].
- ◆ Les symptômes cliniques pouvant évoquer un méningiome sont notamment : des maux de tête, des troubles de la vision, du langage, de l'audition ou bien des convulsions. En cas de doute, il est nécessaire de consulter son médecin traitant.

Avant de prendre le médicament :

- ◆ Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.
- ◆ Il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf en cas de facteur de risque de méningiome (radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2). Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

Suivi au cours du traitement :

- ◆ L'intérêt du traitement doit être réévalué au moins une fois par an en consultation. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée du traitement, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- ◆ Si le traitement est poursuivi au-delà d'un an, une IRM cérébrale devra être réalisée à la fin de la première année de traitement puis au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement sera maintenu.
- ◆ En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.

Important :

- ◆ Cette attestation confirme que la patiente a reçu une information de la part de son médecin mais ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité.

Nom du médecin:	Date:	Signature et tampon du médecin:
.....
Nom de la patiente:	Date:	Signature:
.....
Nom du représentant*:	Date:	Signature:
.....

*Pour les patientes mineures, signature obligatoire d'un titulaire de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures, protégées par la loi, signature obligatoire du représentant légal.

L'original de ce document, daté et signé, doit être conservé avec le dossier médical de la patiente. Une copie est remise à la patiente qui doit la présenter impérativement au pharmacien pour chaque délivrance du médicament lorsque l'antériorité du traitement est supérieure à un an. La durée de validité de cette attestation est de un an. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessite une nouvelle attestation d'information (formulaire annuel). Cette attestation est diffusée par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'acétate de noméggestrol 3,75 ou 5 mg et d'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, sous l'autorité de l'ANSM.

Annexe XIII Courrier individuel envoyé aux patientes (18 janvier 2022)



Mon numéro : [Numéro à 15 chiffres]
Mon nom: [Nom] [Prénom]
Pour mes démarches, j'utilise mon compte ameli.
Avec l'appli sur mon smartphone c'est très simple !



[Civ] [Nom] [Prénom]
[Adresse]
[Code postal] [Ville]

Le [JJ/mois/AAAA]

> INFORMATION SANITAIRE IMPORTANTE : LUTENYL® - LUTERAN®

Chère Madame,

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base d'**acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) et/ou d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques)**. Il s'agit d'un médicament efficace pour le traitement de certaines affections mais qui peut favoriser le développement d'un méningiome. Le méningiome est une tumeur développée à partir d'une membrane qui entoure le cerveau : les méninges. Le plus souvent ces tumeurs sont non cancéreuses ; toutefois elles peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde.

Ce risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. En effet, des études conduites par le GIS Epi-Phare (CNAM/ANSM)¹ ont montré que le risque de développer un méningiome est multiplié par 12 à partir de 5 ans d'utilisation d'acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques). Il est multiplié par 7 à partir de 3,5 ans d'utilisation pour l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques).

Aussi est-il recommandé de réévaluer régulièrement le bien-fondé de la prescription. En cas de traitement indispensable et prolongé, il convient de procéder à une surveillance régulière à l'aide d'une imagerie cérébrale (IRM).

Votre médecin prescripteur doit désormais vous remettre deux documents² : une fiche d'information à remettre pour toute nouvelle prescription ou renouvellement du médicament et une attestation d'information si la durée de prescription est supérieure à un an. Cette attestation d'information doit être établie et co-signée tous les ans par votre médecin et par vous-même ; elle est indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie au-delà d'un an de traitement.

¹ Etudes GIS Epi-Phare : " Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS." et " Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS."

² Les documents d'information sont accessibles sur www.ansm.sante.fr
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>

Vous êtes invitée à consulter votre médecin, que vous soyez actuellement traitée ou que vous l'ayez été par le passé. Votre médecin jugera s'il est nécessaire d'effectuer ou non une imagerie cérébrale. Si vous êtes toujours sous traitement, votre médecin évaluera avec vous si la prescription doit être maintenue. En attendant, il est recommandé de ne pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'avis d'un médecin.

Le médecin qui vous a prescrit ce médicament est informé de cette situation et pourra vous contacter pour une nouvelle consultation, s'il ne vous a pas déjà expliqué la situation. Vous pouvez aussi le joindre sans attendre.

Veillez agréer, Madame, l'expression de notre considération distinguée.

Dominique Martin

Médecin-conseil national de l'Assurance Maladie

Christelle Ratignier-Carbonneil

Directrice Général de l'ANSM

Les documents d'information sont accessibles sur www.ansm.sante.fr
 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>

L'envoi de ce courrier d'information s'inscrit dans le cadre des missions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et de l'Assurance Maladie. Il a nécessité le traitement de données vous concernant dans le respect de la confidentialité. Les données relatives à l'envoi sont conservées six mois après émission du courrier. Conformément aux dispositions relatives à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie de rattachement en contactant le ou la délégué(e) à la protection des données.

Pour en savoir plus sur la politique de protection des données de l'Assurance Maladie, rendez-vous sur le site d'information ameli.fr. En cas de difficultés dans la mise en œuvre des droits énoncés ci-dessus, toute personne peut introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Annexe XIV Courrier individuel envoyés aux médecins prescripteurs (3 janvier 2022)



Votre numéro professionnel : [Numéro AM à 9 chiffres]

DOCTEUR [Nom] [Prénom]
[Adresse]
[Code postal] [Ville]

Le [JJ/mois/AAAA]

**> PRESCRIPTION D'ACETATE DE NOMEGESTROL (LUTENYL® ET GENERIQUES)
ET D'ACETATE DE CHLORMADINONE (LUTERAN® ET GENERIQUES).**

Cher Confrère,

A la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les services de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) ont procédé à une analyse des données de remboursement de l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone.

Cette analyse, portant sur les 36 derniers mois, fait apparaître que vous avez prescrit **de l'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) et/ou de l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques)** à une ou plusieurs patientes.

Vous trouverez ci-joint le nom des patientes concernées par ces prescriptions.

Il est désormais établi que l'acétate de noméggestrol et l'acétate de chlormadinone favorisent le développement de méningiome, particulièrement s'ils sont prescrits à forte dose et pendant une longue durée. En effet, des études conduites par le GIS Epi-Phare (CNAM/ANSM)¹ ont montré que le risque de développer un méningiome est multiplié par 12 à partir de 5 ans d'utilisation d'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques). Il est multiplié par 7 à partir de 3,5 ans d'utilisation pour l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques).

C'est pourquoi, afin de sécuriser la prise en charge de vos patientes, il vous est recommandé de réévaluer régulièrement le bien-fondé de la prescription et de respecter les modalités de surveillance des patientes. En particulier :

- l'utilisation de ces médicaments est à réserver aux situations suivantes, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées :
 - Hémorragies fonctionnelles,
 - Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire,
 - Mastopathie sévère,
 - Endométriose (pour l'acétate de chlormadinone uniquement, l'acétate de noméggestrol n'a pas d'indication dans l'endométriose)

¹ Etudes GIS Epi-Phare : " Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS" et "Utilisation prolongée de l'acétate de noméggestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS".

- ces traitements sont à proscrire dans les situations suivantes : ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles), mastodynies non sévères, contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) ;
- la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice /risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée.

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :

- à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes ;
- au bout d'1 an de traitement lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi ;
- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).

En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé.

Les méningiomes sous acétate de nomégestrol et acétate de chlormadinone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans certains cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.

Vous devez désormais remettre à votre patiente une fiche d'information pour toute première prescription ou renouvellement d'un traitement par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone. Cette fiche résume le niveau de risque, les situations où ces médicaments peuvent être utilisés, le suivi par imagerie cérébrale et les symptômes devant alerter.

De plus, une attestation d'information² devra être co-signée tous les ans par vous-même et par votre patiente dès lors que le traitement est poursuivi plus d'une année. L'antériorité du traitement (inférieure ou supérieure à un an) devra figurer sur l'ordonnance. Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention "traitement inférieur à 1 an" sur l'ordonnance. La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention. Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription et la délivrance nécessitent la signature de l'attestation annuelle.

Si vous n'avez pas déjà veillé à la bonne information de vos patientes dont le nom figure ci-joint, nous vous invitons à la (les) contacter rapidement afin que vous évoquiez ensemble les conséquences et les suites de ce traitement.

Nous allons adresser un courrier d'information portant sur les risques liés à l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone et la conduite à tenir à l'ensemble des patientes qui auraient reçu au moins 1 an de traitement par ces spécialités au cours des 36 derniers mois, leur recommandant de vous consulter.

Bien confraternellement.

Dominique Martin
Médecin-conseil national de l'Assurance Maladie

Christelle Ratignier-Carbonneil
Directrice Général de l'ANSM

² Les documents d'information sont accessibles sur www.ansm.sante.fr <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>

Liste des patientes concernées :

Nom	Prénom	Date de naissance	Date de dernière prescription
[NOM PATIENT 1]	[PRENOM DU PATIENT 1]	[DDN jj/mm/aaaa]	[jj/mm/aaaa]
[NOM PATIENT 2]	[PRENOM DU PATIENT 2]	[DDN jj/mm/aaaa]	[jj/mm/aaaa]
...
[NOM PATIENT n]	[PRENOM DU PATIENT 2]	[DDN jj/mm/aaaa]	[jj/mm/aaaa]

Les documents d'information sont accessibles sur www.ansm.sante.fr
 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran/recommandations-dutilisation-de-lutenyl-luteran-et-leurs-generiques-et-de-suivi-des-patientes>

L'envoi de ce courrier d'information s'inscrit dans le cadre des missions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et de l'Assurance Maladie. Il a nécessité le traitement de données vous concernant dans le respect de la confidentialité. Les données relatives à l'envoi sont conservées six mois après émission du courrier. Conformément aux dispositions relatives à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie de rattachement en contactant le ou la délégué(e) à la protection des données.

Pour en savoir plus sur la politique de protection des données de l'Assurance Maladie, rendez-vous sur le site d'information ameli.fr. En cas de difficultés dans la mise en œuvre des droits énoncés ci-dessus, toute personne peut introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Annexe XV Liste des progestatifs d'intérêt : acétates de nomégestrol, de chlormadinone et de cyprotérone

Classe ATC	CIP13	CIP7	Nom de la spécialité commerciale	Début de remboursement
NOMEGESTROL	3400932661121	3266112	LUTENYL 5MG CPR 10	18Jul1985
NOMEGESTROL	3400939016207	3901620	NOMEGESTROL SDZ 5MG CPR 10	10Feb2009
NOMEGESTROL	3400938692532	3869253	NOMEGESTROL ZEN 5MG CPR 10	15May2009
NOMEGESTROL	3400938691870	3869187	NOMEGESTROL ARW 5MG CPR 10	30Oct2008
NOMEGESTROL	3400938323917	3832391	NOMEGESTROL RTP 5MG CPR 10	14Mar2008
NOMEGESTROL	3400936453708	3645370	NOMEGESTROL VIATRIS 5MG CPR 10	05Aug2005
NOMEGESTROL	3400936557246	3655724	LUTENYL 3,75MG CPR 14	16Nov2007
NOMEGESTROL	3400938280241	3828024	NOMEGESTROL TVC 5MG CPR 10	26Mar2008
NOMEGESTROL	3400938173451	3817345	NOMEGESTROL BGA 5MG CPR 10	12Dec2007
NOMEGESTROL	3400938172799	3817279	NOMEGESTROL EG 5MG CPR 10	25Oct2007
CHLORMADINONE	3400930633205	3063320	LUTERAN 5MG CPR 10	05May1965
CHLORMADINONE	3400930633144	3063314	LUTERAN 2 MG (ACETATE DE CHLORMADINONE) 1 BOITE DE	05May1965
CHLORMADINONE	3400933943301	3394330	LUTERAN 10MG CPR 12	01Jun1997
CHLORMADINONE	3400936560147	3656014	CHLORMADINONE SDZ 5MG CPR 10	11Nov2004
CHLORMADINONE	3400936526600	3652660	CHLORMADINONE SANDOZ 2MG CPR 10	11Nov2004
CHLORMADINONE	3400936647466	3664746	CHLORMADINONE VIATRIS 10MG CPR 12	01Dec2004
CHLORMADINONE	3400936647527	3664752	CHLORMADINONE SDZ 10MG CPR 12	28Dec2004
CHLORMADINONE	3400936667747	3666774	CHLORMADINONE THERAMEX 5 MG CPR 10	21Apr2005
CHLORMADINONE	3400936647237	3664723	CHLORMADINONE THERAMEX 10MG CPR 12	21Apr2005
CHLORMADINONE	3400936328587	3632858	CHLORMADINONE QUALIMED 5MG CPR 10	24Feb2004
CHLORMADINONE	3400936327986	3632798	CHLORMADINONE VIATRIS 5MG CPR 10	24Feb2004
CHLORMADINONE	3400937352222	3735222	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 5 MG 1 BOITE DE 10,	03May2006
CHLORMADINONE	3400937352161	3735216	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 10MG CPR 12	03May2006
CHLORMADINONE	3400936561847	3656184	CHLORMADINONE TVC 10MG CPR 12	15Oct2004

CHLORMADINONE	3400936526020	3652602	CHLORMADINONE TVC 2MG CPR 10	15Oct2004
CHLORMADINONE	3400936526310	3652631	CHLORMADINONE TVC 5MG CPR 10	15Oct2004
CYPROTERONE	3400926759209	2675920	ERAPYL 50MG CPR 20	17Jun2016
CYPROTERONE	3400932351008	3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20	02Sep1980
CYPROTERONE ET ESTROGENE	3400933604370	3360437	CLIMENE CPR 21	21Oct1994
CYPROTERONE	3400934041754	3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60	07Feb2002
CYPROTERONE	3400934090141	3409014	CYPROTERONE MYL 50MG CPR 20	30Jan2004
CYPROTERONE	3400934201684	3420168	CYPROTERONE BGA 100MG CPR 60	17Oct2008
CYPROTERONE	3400934232732	3423273	CYPROTERONE BGA 50MG CPR 20	14Jan2004
CYPROTERONE	3400936218895	3621889	CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	17Dec2003
CYPROTERONE	3400936269705	3626970	CYPROTERONE EG 50MG CPR 20	17Dec2003
CYPROTERONE	3400936681583	3668158	KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	11May2005
CYPROTERONE	3400936935297	3693529	CYPROTERONE MYL 100MG CPR 60	18Dec2008
CYPROTERONE	3400936945814	3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	02Dec2005
CYPROTERONE	3400937466516	3746651	CYPROTERONE ZEN 50MG CPR 20	22May2010
CYPROTERONE	3400937506120	3750612	CYPROTERONE SDZ 100MG CPR 60	10Nov2006
CYPROTERONE	3400937665995	3766599	CYPROTERONE SDZ 50MG CPR 20	28Sep2006
CYPROTERONE	3400938205251	3820525	CYPROTERONE TVC 50MG CPR 20	10Jan2008
CYPROTERONE	3400938206203	3820620	CYPROTERONE TVC 100MG CPR 60	17Jun2009
CYPROTERONE	3400938844368	3884436	CYPROTERONE ARW 50MG CPR 20	17Dec2008
CYPROTERONE	3400938844597	3884459	CYPROTERONE ARW 100MG CPR 60	17Dec2008
CYPROTERONE	3400941607523	4160752	CYPROTERONE ZEN 100MG CPR 60	08Jun2011

Annexe XVI Liste des progestatifs pour les reports

CIP13	CIP7	Nom de la spécialité	Code ATC	Classe ATC
3400933929282	3392928	MIRENA 52MG DISP INTRA UTERIN 1	G02BA03	DISPOSITIF INTRA UTERIN EN PLASTIQUE AVEC PROGESTATIFS
3400930094754	3009475	KYLEENA 19,5 MG DISP INTRA UTERIN 1	G02BA03	DISPOSITIF INTRA UTERIN EN PLASTIQUE AVEC PROGESTATIFS
3400930148754	3014875	DONASERT 52MG DISP UTERIN 1	G02BA03	DISPOSITIF INTRA UTERIN EN PLASTIQUE AVEC PROGESTATIFS
3400927419478	2741947	JAYDESS 13,5 MG DISP INTRA UTERIN 1	G02BA03	DISPOSITIF INTRA UTERIN EN PLASTIQUE AVEC PROGESTATIFS
3400930002711	3000271	ABUFENE 200MG CPR 24	G03	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
3400933528928	3352892	ABUFENE 400MG CPR 30	G03	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
3400932549368	3254936	TRIELLA CPR 63	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400930677667	3067766	MILLI ANOVLAR CPR 21	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400930677438	3067743	MILLI ANOVLAR CPR 63	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400931853657	3185365	TRENTOVLANE CPR 63	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400931853596	3185359	TRENTOVLANE CPR 21	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400932549139	3254913	TRIELLA CPR 21	G03AA05	NORETHISTERONE ET ESTROGENE
3400930996195	3099619	STEDIRIL 0,5MG/0,05MG CPR 21	G03AA06	NORGESTREL ET ESTROGENE
3400930996256	3099625	STEDIRIL 0,5MG/0,05MG CPR 63	G03AA06	NORGESTREL ET ESTROGENE
3400931824091	3182409	MINIDRIL 0,15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400931823902	3182390	MINIDRIL 0,15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400931840640	3184064	ADEPAL CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400934610325	3461032	TETRAGYNON CPR 4	G03AA07	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
3400931840879	3184087	ADEPAL CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400935673169	3567316	LUDEAL CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400938479324	3847932	LEELOO 0,1 MG/0,02 MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400938479263	3847926	LEELOO 0,1 MG/0,02 MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400949113422	4911342	QIADGE 150/30 MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400949113361	4911336	QIADGE 150/30 MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400939181127	3918112	PACILIA CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400939108087	3910808	LOVAVULO 20MICROG/100MICROG CPR PELL 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400939102344	3910234	LOVAVULO 20MICROG/100MICROG CPR PELL 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE

3400935673220	3567322	LUDEAL CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400939181066	3918106	PACILIA CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927983962	2798396	LEVONOR/ETHINYL MYP 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930066713	3006671	LEELOO CONTINU 100/20 MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400922408378	2240837	ETHINYL/LEVON.TVC 30/150MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
3400922408439	2240843	ETHINYL/LEVON.TVC 30/150MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
3400930140567	3014056	LOLISTREL CONTINU 100/20 MCG CPR 28	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930149171	3014917	ASTERLUNA 100MCG/20MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930149164	3014916	ASTERLUNA 100MCG/20MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930149157	3014915	ASTERLUNA CONTINU 100MCG/20MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930149140	3014914	ASTERLUNA CONTINU 100MCG/20MCG CPR 0	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926921439	2692143	EFFILEVO CONTINU 100/20 MCG CPR 28	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926921200	2692120	EFFILEVO 100MCG/20MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930140574	3014057	LOLISTREL CONTINU 100/20 MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927731891	2773189	LEVONOR/ETHINYL ZEN 100/20MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927731723	2773172	LEVONOR/ETHINYL ZEN 100/20MICROG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927982552	2798255	LEVONOR/ETHINYL EG 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400928023476	2802347	LEVONOR/ETHINYL BGA 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400928023308	2802330	LEVONOR/ETHINYL BGA 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927999352	2799935	LEVONOR/ETHINYL ZEN 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927999291	2799929	LEVONOR/ETHINYL ZEN 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927838453	2783845	LEVONOR/ETHINYL EG 100/20MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927838392	2783839	LEVONOR/ETHINYL EG 100/20MICROG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927714283	2771428	LEVONOR/ETHINYL SDZ 100/20MICROG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400928023247	2802324	LEVONOR/ETHINYL SDZ 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400928023186	2802318	LEVONOR/ETHINYL SDZ 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927982491	2798249	MILEVONI 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927982323	2798232	MILEVONI 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927714344	2771434	LEVONOR/ETHINYL SDZ 100/20MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE

3400927892561	2789256	MILEVONI 100/20 MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927892332	2789233	MILEVONI 100/20 MICROG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927838224	2783822	LOLISTREL GE 100MCG/20MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927838163	2783816	LOLISTREL GE 100MCG/20MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930033326	3003332	LEVONOR/ETHINYL CRT 100/20MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400922179049	2217904	OPTILOVA 20/100 MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926921378	2692137	EFFILEVO 100MCG/20MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930066690	3006669	LEELOO CONTINU 100/20 MCG CPR 28	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927983733	2798373	LEVONOR/ETHINYL MYP 0.15/0,03MG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930017548	3001754	LEVONOR/ETHINYL BGA 100/20MICROG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930017531	3001753	LEVONOR/ETHINYL BGA 100/20MICROG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400927982613	2798261	LEVONOR/ETHINYL EG 0.15/0,03MG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926921668	2692166	EFFILEVO CONTINU 100/20 MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400922178967	2217896	OPTILOVA 20/100 MCG CPR 28	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930066737	3006673	LEVONOR/ETHINYL BGACONT 100/20MCG CP 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400922033457	2203345	LOVAPHARM 30/150MCG CPR 63	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400922033396	2203339	LOVAPHARM 30/150MCG CPR 21	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926752682	2675268	OPTIDRIL 30/150 MCG CPR 84	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400926752514	2675251	OPTIDRIL 30/150 MCG CPR 28	G03AA07	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400939720920	3972092	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939720869	3972086	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935866448	3586644	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/30 CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400933854089	3385408	VARNOLINE CONTINU CPR 84	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400933853839	3385383	VARNOLINE CONTINU CPR 28	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939720630	3972063	DESOBEL 150 MCG/20 MCG Gé CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939721460	3972146	DESOBEL 150 MCG/30 MCG Gé CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935037824	3503782	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935037763	3503776	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE

3400935037244	3503724	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935037183	3503718	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935866219	3586621	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/20 CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939720579	3972057	DESOBEL 150 MCG/20 MCG Gé CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939721231	3972123	DESOBEL 150 MCG/30 MCG Gé CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935866509	3586650	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/30 CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400935866387	3586638	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/20 CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939722061	3972206	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400939721989	3972198	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENE
3400937596367	3759636	CARLIN 75 MCG/20 MCG Gé CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596138	3759613	CARLIN 75 MCG/20 MCG Gé CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937595537	3759553	CARLIN 75 MCG/30 MCG Gé CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937595476	3759547	CARLIN 75 MCG/30 MCG Gé CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937464673	3746467	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937464505	3746450	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937464444	3746444	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937464383	3746438	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596947	3759694	EFEZIAL 75 MCG/30 MCG Gé CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596886	3759688	EFEZIAL 75 MCG/30 MCG Gé CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596428	3759642	EFEZIAL 75 MCG/20 MCG Gé CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596596	3759659	EFEZIAL 75 MCG/20 MCG Gé CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596718	3759671	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937734646	3773464	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937597197	3759719	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE

3400937737258	3773725	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937935500	3793550	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937736947	3773694	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400938072174	3807217	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937734417	3773441	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400938072464	3807246	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937734707	3773470	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937734585	3773458	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937736886	3773688	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400938072525	3807252	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937935159	3793515	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937737029	3773702	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937597029	3759702	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937596657	3759665	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937737319	3773731	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937736718	3773671	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/20 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937736657	3773665	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/20 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400937737197	3773719	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/30 MCG CPR 63	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400938072006	3807200	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/30 MCG CPR 21	G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENE
3400930081068	3008106	TRINORDIOL CPR 63	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400930081051	3008105	TRINORDIOL CPR 21	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400938999815	3899981	EVANECIA CPR 63	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400938999754	3899975	EVANECIA CPR 21	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400935884138	3588413	DAILY CPR 21	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400935884367	3588436	DAILY CPR 63	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE

3400937700009	3770000	AMARANCE CPR 63	G03AB03	LEVONORGESTREL ET ESTROGENE
3400932807093	3280709	TRINORDIOL CPR SUREMBALLE 21	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400932807154	3280715	TRINORDIOL CPR SUREMBALLE 63	G03AB03	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400932026494	3202649	MINIPHASE (ACETATE DE NORETHISTERONE, ETHINYLESTRA	G03AB04	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400932026326	3202632	MINIPHASE (ACETATE DE NORETHISTERONE, ETHINYLESTRA	G03AB04	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400932386765	3238676	NORISTERAT 200MG/1ML SOL INJ 1/1 ML	G03AC01	NORETHISTERONE
3400930907658	3090765	ORGAMETRIL 5 MG (LYNESTRENOL) 1 BOITE DE 30, COMPR	G03AC02	LYNESTRENOL
3400932200672	3220067	MICROVAL 0,03MG CPR 28	G03AC03	LEVONORGESTREL
3400932200733	3220073	MICROVAL 0,03MG CPR 84	G03AC03	LEVONORGESTREL
3400932386994	3238699	DEPO PROVERA 150 MG SUSP INJ 1	G03AC06	MEDROXYPROGESTERONE
3400935154439	3515443	NEXPLANON 68MG IMPLANT 1	G03AC08	ETONOGESTREL
3400926808266	2680826	DESOPOP 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400930145470	3014547	DESOGESTREL MYLAN PHARMA 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400930145463	3014546	DESOGESTREL MYLAN PHARMA 75MCG CPR 0	G03AC09	DESOGESTREL
3400927406980	2740698	OPTIMIZETTE 75 MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400927406812	2740681	OPTIMIZETTE 75 MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400930055595	0	DESOGESTREL SDZ 75 MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400922474373	2247437	ANTIGONE 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400922474144	2247414	ANTIGONE 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400941918308	4191830	CLAREAL 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400926808037	2680803	DESOPOP 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400921661477	2166147	DESOGESTREL VIATRIS SANTE 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400926954666	2695466	DESOGESTREL EG 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400930055601	3005560	DESOGESTREL SDZ 75 MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400941918186	4191818	DESOGESTREL MEDIPHA 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400941918018	4191801	DESOGESTREL MEDIPHA 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400926736484	2673648	DESOGESTREL BGA 75MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400941912672	4191267	DESOGESTREL ZEN 75 MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400941912443	4191244	DESOGESTREL ZEN 75 MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL
3400926736545	2673654	DESOGESTREL BGA 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400941918476	4191847	CLAREAL 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400927421778	2742177	LACTINETTE 75 MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400927421600	2742160	LACTINETTE 75 MCG CPR 28	G03AC09	DESOGESTREL

3400921661538	2166153	DESOGESTREL VIATRIS SANTE 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400930093535	3009353	DESOGESTREL CRT 75 MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400926954727	2695472	DESOGESTREL EG 75MCG CPR 84	G03AC09	DESOGESTREL
3400930085288	3008528	LEVUNIQUE 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400930085295	3008529	LEVONORGESTREL ZEN 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400930000946	0	LEVOSOLO 1,5 MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400927810596	2781059	LEVONORGESTREL EG 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400927623004	2762300	LEVONORGESTREL VIATRIS 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400930090220	3009022	LEVONORGESTREL CRT 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400936413726	3641372	NORLEVO 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400934957529	3495752	NORLEVO 0,75MG CPR 2	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400937307567	3730756	LEVONORGESTREL BGA 1,5MG CPR 1	G03AD01	LEVONORGESTREL
3400933914264	3391426	MERIMONO 2 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400933913083	3391308	ESTREVA 0,1% GEL 1	G03CA03	ESTRADIOL
3400933824792	3382479	MENOREST 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400932972944	3297294	ESTRADERM TTS 50 DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934565687	3456568	CLIMARA 50 MICROGRAMMES/24 HEURES (ESTRADIOL HEMI-H)	G03CA03	ESTRADIOL
3400934243677	3424367	OROMONE 2 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400930748558	3074855	OESTRADIOL RETARDTHERAMEX 10MG/1ML INJ 2/1 ML	G03CA03	ESTRADIOL
3400934467592	3446759	OESCLIM 0,075MG/24H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934466823	3446682	OESCLIM 37,5 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934610615	3461061	FEMSEPT 75 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400933557904	3355790	OROMONE 2 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400934610783	3461078	FEMSEPT 50 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400933734114	3373411	PROVAMES 2MG CPR 25	G03CA03	ESTRADIOL
3400933914554	3391455	MERIMONO 1 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400932973255	3297325	ESTRADERM TTS 100 DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400933963231	3396323	ESTREVA 1,5MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090370	3409037	DERMESTRIL 100 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090431	3409043	DERMESTRIL 50 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090950	3409095	THAIS 25 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934610554	3461055	FEMSEPT 100 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090660	3409066	DERMESTRIL 25 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934666674	3466667	PROVAMES 1MG CPR 30	G03CA03	ESTRADIOL
3400934666506	3466650	PROVAMES 1 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL

3400934666445	3466644	PROVAMES 1 MG CPR 25	G03CA03	ESTRADIOL
3400932972654	3297265	ESTRADERM TTS 25MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400931689294	3168929	OESTROGEL 0,06% GEL FL 80G 1	G03CA03	ESTRADIOL
3400933811846	3381184	OESCLIM 50 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400933811266	3381126	OESCLIM 25 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400933829247	3382924	OESTRODOSE 0,06% GEL FL 80G 1	G03CA03	ESTRADIOL
3400933824334	3382433	MENOREST 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400933824105	3382410	MENOREST 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400933823962	3382396	MENOREST 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090899	3409089	THAIS 50 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934090721	3409072	THAIS 100 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935435286	3543528	EVAFILM 50 MICROGRAMMES/24 HEURES (ESTRADIOL) 1 BO	G03CA03	ESTRADIOL
3400935918819	3591881	ESTRADIOL NOVARTIS 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935918178	3591817	ESTRADIOL NOVARTIS 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935859006	3585900	VIVELLEDOT 100 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935858344	3585834	VIVELLEDOT 50 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935858054	3585805	VIVELLEDOT 37,5 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400936434608	3643460	OESTRODOSE 0,06% GEL FL 80G 1	G03CA03	ESTRADIOL
3400935240118	3524011	THAISSEPT 75 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400936557826	3655782	ESTRADIOL NOVARTIS 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400936557475	3655747	VIVELLEDOT 25 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935851079	3585107	ESTRADIOL G GAM 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935858634	3585863	VIVELLEDOT 75 MICROG/24H DISP 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934239946	3423994	DELIDOSE 1MG/1G GEL 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400935239976	3523997	THAISSEPT 50 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935239518	3523951	DERMESTRIL SEPTEM 75 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935239396	3523939	DERMESTRIL SEPTEM 25 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935239167	3523916	DERMESTRIL SEPTEM 50 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935116758	3511675	OROMONE 1 MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400935401458	3540145	ESTRADIOL G GAM 100 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935013460	3501346	MENOREST 25 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL

3400935435118	3543511	EVAFILM 100 MICROGRAMMES/24 HEURES (ESTRADIOL) 1 B	G03CA03	ESTRADIOL
3400935401519	3540151	ESTRADIOL G GAM 50 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935918529	3591852	ESTRADIOL NOVARTIS 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935917867	3591786	ESTRADIOL NOVARTIS 37,5 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400934240195	3424019	DELIDOSE 0,5MG/0,5G GEL 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400935665126	3566512	ESTRAPATCH 40 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935665065	3566506	ESTRAPATCH 60 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935851369	3585136	ESTRADIOL G GAM 75 MCG/24 H DISP TRANSDERM 8	G03CA03	ESTRADIOL
3400935479341	3547934	PROVAMES 2MG CPR 28	G03CA03	ESTRADIOL
3400935954657	3595465	ESTRAPATCH 80 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400935239747	3523974	THAISSEPT 25 MICROG/24H DISP 4	G03CA03	ESTRADIOL
3400932955336	3295533	TROPHICREME 0,1% CREME VAGINALE 1	G03CA04	ESTRIOL
3400932969173	3296917	PHYSIOGINE 0,1% CREME VAGINALE 1	G03CA04	ESTRIOL
3400932969005	3296900	PHYSIOGINE 0,5MG OVULE 15	G03CA04	ESTRIOL
3400934125942	3412594	GYDRELLE 0,1% CREME VAGINALE 1	G03CA04	ESTRIOL
3400933826345	3382634	PHYSIOGINE 1MG CPR 30	G03CA04	ESTRIOL
3400930768549	3076854	OVESTIN 0,25MG CPR 20	G03CA04	ESTRIOL
3400931994107	3199410	COLPOTROPHINE 1% CREME VAGINALE 1	G03CA09	PROMESTRIENE
3400931623298	3162329	COLPOTROPHINE 10MG CAPSULE VAGINALE 20	G03CA09	PROMESTRIENE
3400931994046	3199404	COLPOTROPHINE 1% (PROMESTRIENE) 1 TUBE DE 15 G, CR	G03CA09	PROMESTRIENE
3400931623120	3162312	COLPOTROPHINE (PROMESTRIENE) 1 BOITE DE 10, CAPSUL	G03CA09	PROMESTRIENE
3400933930004	3393000	GESTORAL 10 MG (ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE) 1	G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE
3400933930233	3393023	PROVERA 10 MG CPR SEC 14	G03DA02	MEDROXYPROGESTERONE
3400930865804	3086580	PROGESTERONE RETARD PHARLON 250MG/1ML 3/1 ML	G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE
3400930866054	3086605	PROGESTERONE RETARD PHAR 500MG INJ 1	G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE
3400930865972	3086597	PROGESTERONE RETARD PHAR 500MG INJ 3	G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE
3400930866283	3086628	PROGESTERONE RETARD PHARLON 250MG/1ML 1/1 ML	G03DA03	HYDROXYPROGESTERONE
3400931314127	3131412	PROGESTOGEL 1% GEL 1	G03DA04	PROGESTERONE
3400932327515	3232751	UTROGESTAN 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400935876324	3587632	PROGESTAN 200MG CAPSULE 45	G03DA04	PROGESTERONE
3400935811387	3581138	PROGESTAN 100MG CAPSULE 90	G03DA04	PROGESTERONE

3400935217516	3521751	MENAELE 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400936137202	3613720	PROGESTERONE GNR 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400936807396	3680739	PROGESTERONE SDZ 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400934839962	3483996	UTROGESTAN 200MG CAPSULE 15	G03DA04	PROGESTERONE
3400935876843	3587684	UTROGESTAN 200MG CAPSULE 45	G03DA04	PROGESTERONE
3400935876782	3587678	UTROGESTAN 100MG CAPSULE 60	G03DA04	PROGESTERONE
3400937415019	3741501	ESTIMA 100MG CAPSULE 90	G03DA04	PROGESTERONE
3400937414876	3741487	ESTIMA 200MG CAPSULE 45	G03DA04	PROGESTERONE
3400935218285	3521828	ESTIMA 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400935804983	3580498	PROGESTERONE BGA 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400935671387	3567138	ESTIMA 200MG CAPSULE 15	G03DA04	PROGESTERONE
3400935592514	3559251	EVAPAUSE 100MG CAPSULE GE 0	G03DA04	PROGESTERONE
3400935825056	3582505	PROGESTERONE BGA 200MG CAPSULE 15	G03DA04	PROGESTERONE
3400938786026	3878602	MENAELE 100MG CAPSULE 90	G03DA04	PROGESTERONE
3400936037335	3603733	PROGESTERONE TVC 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400936209152	3620915	PROGESTERONE RATIOPHARM 200 MG 1 BOITE DE 15 CAPSU	G03DA04	PROGESTERONE
3400936208841	3620884	PROGESTAN 100MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400936208490	3620849	PROGESTAN 200MG CAPSULE 15	G03DA04	PROGESTERONE
3400936178991	3617899	PROGESTERONE VIATRIS 100 MG CAPSULE 30	G03DA04	PROGESTERONE
3400934368967	3436896	PROGESTERONE RATIOPHARM 100 MG 1 BOITE DE 30 CAPSU	G03DA04	PROGESTERONE
3400939793320	3979332	PROGESTERONE BGA 200MG CAPSULE 45	G03DA04	PROGESTERONE
3400930024522	3002452	PROGESTERONE VIATRIS 100 MG CAPSULE 90	G03DA04	PROGESTERONE
3400930082232	3008223	PROGESTERONE SDZ 100MG CAPSULE 90	G03DA04	PROGESTERONE
3400932192946	3219294	DUPHASTON 10MG CPR 10	G03DB01	DYDROGESTERONE
3400931308614	3130861	COLPRONE 5MG CPR 20	G03DB03	MEDROGESTONE
3400932491834	3249183	SURGESTONE 0,25MG CPR 10	G03DB07	PROMEGESTONE
3400932491544	3249154	SURGESTONE 0,125MG CPR 10	G03DB07	PROMEGESTONE
3400933133146	3313314	SURGESTONE 0,5MG CPR 10	G03DB07	PROMEGESTONE
3400933642860	3364286	SURGESTONE 0,5MG CPR 12	G03DB07	PROMEGESTONE
3400930211274	3021127	DIMETRUM 2MG CPR 84	G03DB08	DIENOGEST
3400930220863	3022086	ENDOVELA 2MG CPR 84	G03DB08	DIENOGEST
3400930219393	3021939	SAWIS 2MG CPR 84	G03DB08	DIENOGEST
3400930270493	0	DIENOGEST LABO MAJORELLE 2 MG CPR 84	G03DB08	DIENOGEST
3400930270486	0	DIENOGEST LABO MAJORELLE 2 MG CPR 28	G03DB08	DIENOGEST
3400930275474	0	ERYNJA 2 MG CPR 28	G03DB08	DIENOGEST
3400930275498	0	ERYNJA 2 MG CPR 84	G03DB08	DIENOGEST
3400930186367	3018636	SAWIS 2MG CPR 28	G03DB08	DIENOGEST

3400930169681	3016968	DIMETRUM 2MG CPR 28	G03DB08	DIENOGEST
3400930198728	3019872	ENDOVELA 2MG CPR 28	G03DB08	DIENOGEST
3400930861080	3086108	PRIMOLUT NOR 10MG CPR 0	G03DC02	NORETHISTERONE
3400933145552	3314555	KLIOGEST CPR 28	G03FA01	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400935286642	3528664	ESTALIS 50 MICROGRAMMES/250 MICROGRAMMES/24 HEURES	G03FA01	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400934879944	3487994	ACTIVEVLE CPR 28	G03FA01	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400934610493	3461049	FLORGYNAL GELULE VAGINALE 14	G03FA04	PROGESTERONE + OESTROGENE
3400931545774	3154577	TROPHIGIL GELULE VAGINALE 14	G03FA04	PROGESTERONE + OESTROGENE
3400936759459	3675945	FEMSEPTIVO 0,05MG/0,007MG/24H DISP 4	G03FA11	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400935785381	3578538	DUOVA 2MG/5MG CPR 28	G03FA12	MEDROXYPROGESTERONE + OESTROGENE
3400935785152	3578515	DUOVA 1MG/5MG CPR 28	G03FA12	MEDROXYPROGESTERONE + OESTROGENE
3400935784902	3578490	DUOVA 1MG/2,5MG CPR 28	G03FA12	MEDROXYPROGESTERONE + OESTROGENE
3400935660381	3566038	CLIMASTON 1 MG/5 MG CPR 28	G03FA14	DYDROGESTERONE + OESTROGENE
3400935762320	3576232	CLIMODIENE 2MG/2MG CPR 28	G03FA15	DIENOGEST + OESTROGENE
3400935839763	3583976	AVADENE 2MG/0,05MG CPR 28	G03FB	PROGESTATIF ET ESTROGENES POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE
3400935839473	3583947	AVADENE 1MG/0,025MG CPR 28	G03FB	PROGESTATIF ET ESTROGENES, POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE
3400935839992	3583999	SUCCESSIA 1MG/0,025MG CPR 28	G03FB	PROGESTATIF ET ESTROGENES POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE
3400935840134	3584013	SUCCESSIA 2MG/0,05MG CPR 28	G03FB	PROGESTATIF ET ESTROGENES POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE
3400935847928	3584792	NOVOFEMME CPR 28	G03FB05	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400932548828	3254882	TRISEQUENS CPR 28	G03FB05	NORETHISTERONE + OESTROGENE
3400933443559	3344355	DIVINA CPR 21	G03FB06	MEDROXYPROGESTERONE + OESTROGENE
3400935762559	3576255	DIVISEQ CPR 28	G03FB06	MEDROXYPROGESTERONE ET ESTROGENE
3400935264350	3526435	CLIMASTON 1 MG/10 MG CPR 28	G03FB08	DYDROGESTERONE + OESTROGENE
3400934385247	3438524	CLIMASTON 2MG/10MG CPR 28	G03FB08	DYDROGESTERONE + OESTROGENE
3400935531131	3553113	FEMSEPTCOMBI 0,05MG/0,01MG/24H DISP 4	G03FB09	LEVONORGESTREL + OESTROGENE
3400932351008	3235100	ANDROCUR 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400936269705	3626970	CYPROTERONE EG 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400936218895	3621889	CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400934232732	3423273	CYPROTERONE BGA 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400934090141	3409014	CYPROTERONE MYL 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE

3400938206203	3820620	CYPROTERONE TVC 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400938205251	3820525	CYPROTERONE TVC 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400936681583	3668158	KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400937466516	3746651	CYPROTERONE ZEN 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400936945814	3694581	CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400934201684	3420168	CYPROTERONE BGA 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400938844597	3884459	CYPROTERONE ARW 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400938844368	3884436	CYPROTERONE ARW 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400936935297	3693529	CYPROTERONE MYL 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400937665995	3766599	CYPROTERONE SDZ 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400937506120	3750612	CYPROTERONE SDZ 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400934041754	3404175	ANDROCUR 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400941607523	4160752	CYPROTERONE ZEN 100MG CPR 60	G03HA01	CYPROTERONE
3400926759209	2675920	ERAPYL 50MG CPR 20	G03HA01	CYPROTERONE
3400933604370	3360437	CLIMENE CPR 21	G03HB01	CYPROTERONE + OESTROGENE
3400932301140	3230114	DANATROL 200MG GELULE 100	G03XA01	DANAZOL
3400932301089	3230108	DANATROL 200MG GELULE 40	G03XA01	DANAZOL
3400930180808	3018080	ULIPRISTAL ACETATE ZEN 5MG CPR 28	G03XB02	ULIPRISTAL
3400922257891	2225789	ESMYA 5MG CPR 28	G03XB02	ULIPRISTAL
3400941995248	4199524	RALOTHEN 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400941619878	4161987	RALOXIFENE VTS 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400941994418	4199441	RALOXIFENE ZEN 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400922183121	2218312	RALOXIFENE EG 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400922182988	2218298	RALOXIFENE EG 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949508044	4950804	OPTRUMA 60 MG CPR (ADP) (PLA) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949510115	4951011	EVISTA 60MG CPR (ADP) (ITT) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949510054	4951005	EVISTA 60MG CPR (ADP) (ITT) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949509973	4950997	OPTRUMA 60 MG CPR (ADP) (ITP) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949509805	4950980	OPTRUMA 60 MG CPR (ADP) (ITP) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949508334	4950833	EVISTA 60MG CPR (ADP) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949508105	4950810	OPTRUMA 60 MG CPR (ADP) (PLA) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400927497070	2749707	RALOXIFENE CRT 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400941620010	4162001	RALOXIFENE VTS 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400927497360	2749736	RALOXIFENE CRT 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400941995477	4199547	RALOTHEN 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400927711091	2771109	RALOXIFENE ARW 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400927710780	2771078	RALOXIFENE ARW 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949335107	4933510	RALOXIFENE TVC 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949335046	4933504	RALOXIFENE TVC 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE

3400949507733	4950773	EVISTA 60MG CPR (ADP)(BBF) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400922110721	2211072	RALOXIFENE SDZ 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400922110950	2211095	RALOXIFENE SDZ 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400941994296	4199429	RALOXIFENE ZEN 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949503889	4950388	OPTRUMA 60MG CPR (ADP) (UK) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949503650	4950365	EVISTA 60MG CPR (UK) ADP 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949503599	4950359	OPTRUMA 60MG CPR (ADP) (UK) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400941994708	4199470	RALOXIFENE BGA 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949507962	4950796	EVISTA 60MG CPR (ADP)(BBF) 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400949508273	4950827	EVISTA 60MG CPR (ADP) 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400949503711	4950371	EVISTA 60MG CPR (UK) ADP 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400941994937	4199493	RALOXIFENE BGA 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400934827327	3482732	EVISTA 60MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400934848667	3484866	OPTRUMA 60 MG CPR 84	G03XC01	RALOXIFENE
3400934827266	3482726	EVISTA 60MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE
3400934848438	3484843	OPTRUMA 60 MG CPR 28	G03XC01	RALOXIFENE

Annexe XVII liste d'actes CCAM de chirurgie de méningiome

Libellé de l'acte	Code CCAM	Localisation fine
Etage antérieur de la base du crâne		
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA001	Etage antérieur de la base du crâne à l'exclusion de la zone optochiasmatique
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale	ACFA015	
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal	ACFA026	
Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie	ACFA022	Zone optochiasmatique
Etage moyen de la base du crâne		
Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie	ACFA011	Etage moyen de la base du crâne à l'exclusion de l'angle sphéno-orbitaire et de la selle turcique
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord translabyrinthique	ACFA003	
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA006	
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux	ACFA009	Tiers médial de l'étage moyen de la base du crâne avec atteinte de l'angle sphéno-orbitaire
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA029	
Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie	ACFA013	
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord latéral	BKFA001	Selle turcique
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord conjonctivopalpebral	BKFA002	
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord coronal	BKFA003	
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal	KAFA001	Selle turcique
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie	KAFA002	
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par vidéochirurgie transsphénoïdale	KAFE900	
Etage postérieur de la base du crâne		
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien	ACFA005	Angle ponto-cérébelleux et/ou méat acoustique interne
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique	ACFA007	
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétro-sigmoïdien	ACFA010	
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux	ACFA012	Convexité cérébelleuse avec ou sans invasion du sinus veineux dural
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords	ACFA014	
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord transotique	ACFA027	
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle	ACFA008	Convexité cérébelleuse avec ou sans invasion du sinus veineux dural
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA018	
Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie	ACFA004	Clivus
Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA020	
Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie	ACFA023	Foramen jugulaire
Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie	ACFA024	
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par craniotomie	ACFA019	Région pétroclivale
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA016	
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA025	
Convexité		
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA028	Avec atteinte du sinus veineux dural
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA002	
Faux et tente		
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle	ABFA008	Tente du cervelet
Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle	ABFA009	Incisure Tentorielle

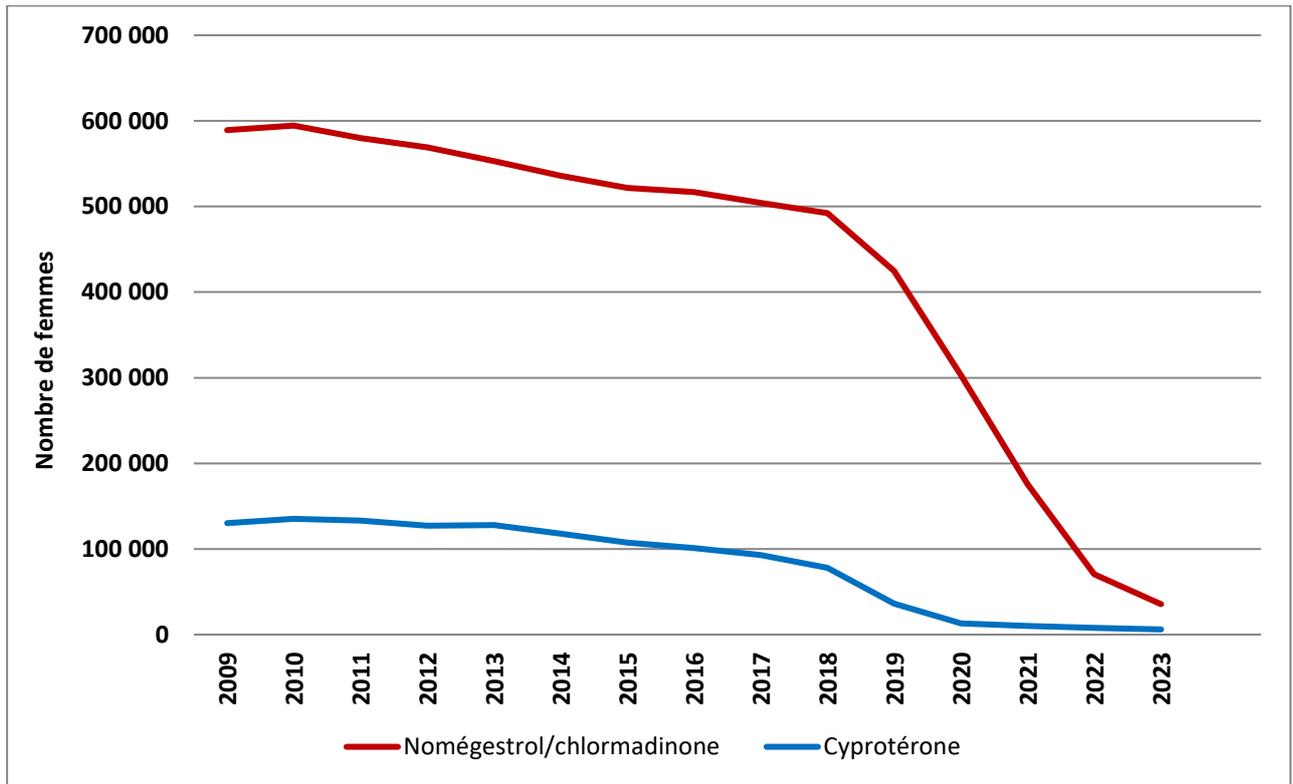
Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ABFA010	Faux du cerveau
Autres localisations		
Résection de tumeur du 3 ^{ème} ventricule, par craniotomie	ABFA002	
Résection de tumeur du ventricule latéral, par craniotomie	ABFA005	
Résection de tumeur du 4 ^{ème} ventricule, par craniotomie	ABFA006	
Résection de tumeur du 3 ^{ème} ventricule, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC001	
Résection de tumeur du ventricule latéral, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC002	
Décompression du nerf optique, par craniotomie	ADPA001	
Décompression du nerf optique, par approche orbitaire	ADPA020	
Décompression du nerf optique, par approche transsinus (transtethmoidal)	ADPA023	
Décompression du nerf infraorbital, par approche directe	ADPA016	
Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien	ADPA008	
Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux	ADPA011	
Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien et par abord suprapétreux	ADPA021	

Annexe XVIII Liste des codes CIM-10 et actes CCAM d'endométriose

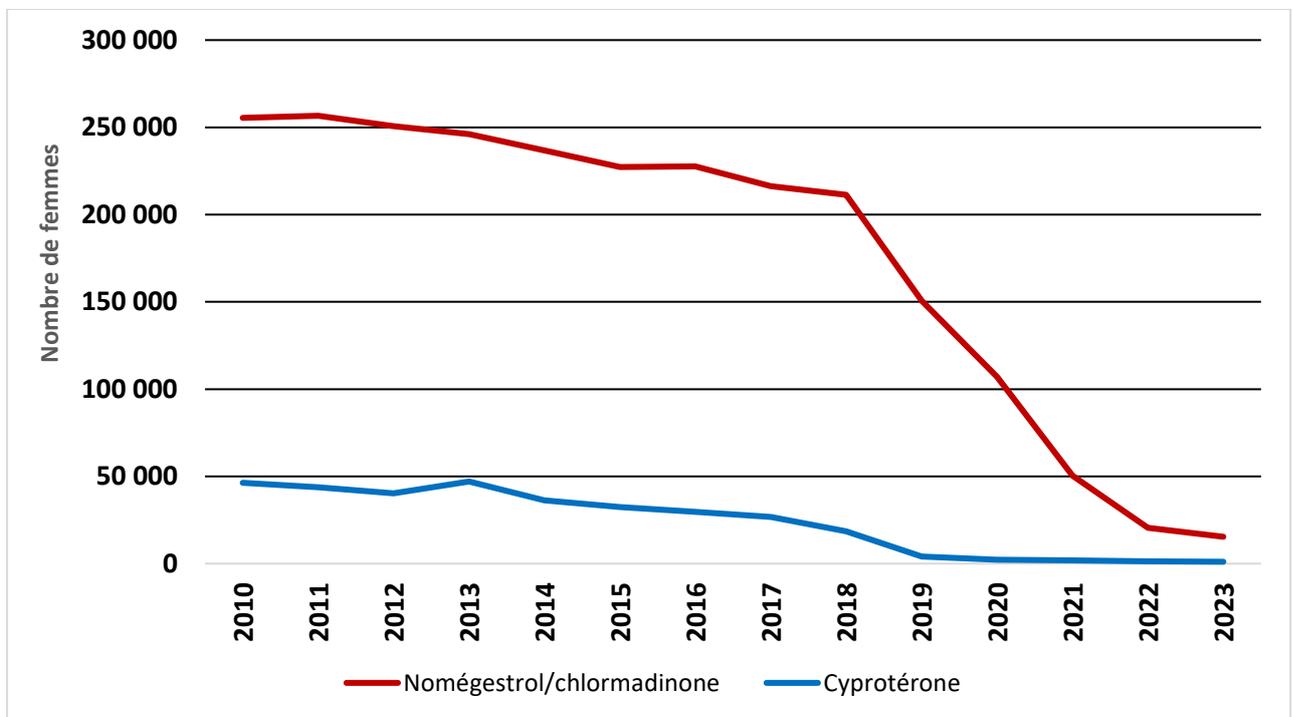
Codes de diagnostic d'endométriose

Codes CIM-10	
N80	Endométriose
N800	Endométriose de l'utérus
N801	Endométriose de l'ovaire
N802	Endométriose de la trompe de Fallope
N803	Endométriose du péritoine pelvien
N804	Endométriose du septum recto-vaginal et du vagin
N805	Endométriose de l'intestin
N806	Endométriose sur cicatrice cutanée
N808	Autres endométrioses
N809	Endométriose, sans précision
Z874	Antécédents personnels de maladies de l'appareil génito-urinaire [Antécédent endométriose]
Z874	
HPNA001	Destruction et/ou exérèse de lésion endométriosique superficielle du péritoine, par laparotomie
HPNC001	Destruction et/ou exérèse de lésion endométriosique superficielle du péritoine, par coelioscopie
JFFA012	Exérèse de lésion endométriosique de la cloison rectovaginale, par abord vaginal
JKNE001	Abrasion de la muqueuse de l'utérus [Endométrectomie], par hystéroscopie
JFFA014	Exérèse de lésion endométriosique de la cloison rectovaginale, par laparotomie
JFFC001	Exérèse de lésion endométriosique de la cloison rectovaginale, par coelioscopie

Annexe XIX Nombre de femmes avec une délivrance d'acétate de cyprotérone, de nomégestrol ou de chlormadinone dans l'année entre 2009 et 2023



Annexe XX Nombre de femmes initiant un traitement par acétate de cyprotérone, de nomégestrol ou de chlormadinone par an entre 2010 et 2023

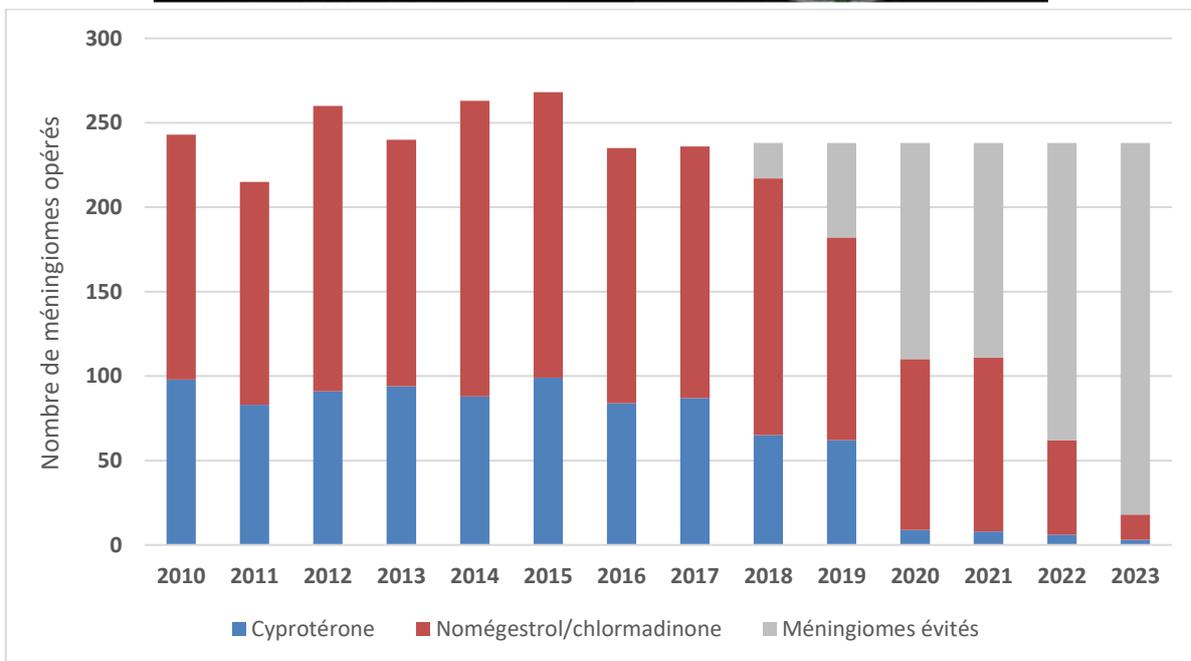
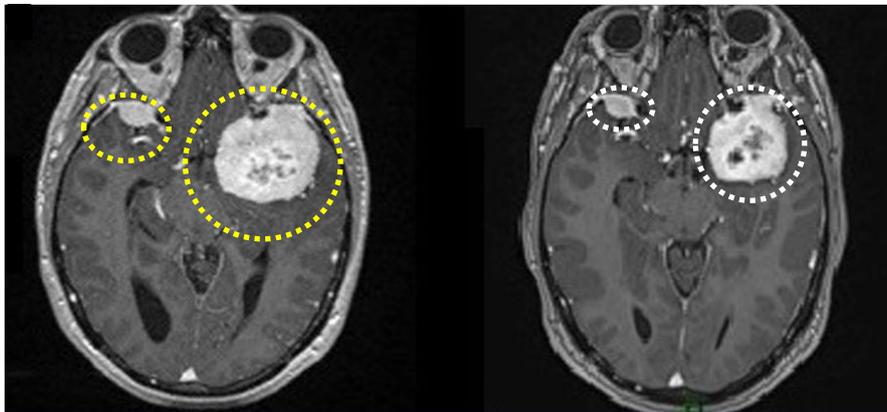


Exemple d'un cas d'une patiente rapporté par l'équipe de Neurochirurgie hôpital Lariboisière-APHP (Pr Sébastien Froelich), Paris

Référence de la publication : Passeri et al., Acta Neurochirurgica (2019) - Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients [régression spontanée de méningiomes après arrêt de l'acétate de nomégestrol : une série de trois patients]

Les auteurs rapportent dans l'article scientifique le cas d'une femme qui a consulté pour des crises d'épilepsie, des maux de tête et pertes de mémoire persistants. La patiente prend comme contraceptif oral (hors AMM) de l'acétate de nomégestrol (5mg) depuis 20 ans.

L'IRM (figure de gauche ci-dessous) a montré volumineux un méningiome paraclinoidien gauche couvrant la grande aile gauche du sphénoïde et entouré d'un œdème. Un méningiome plus petit situé sur la crête sphénoïdale droite controlatérale a été détecté. Un mois après l'arrêt du nomégestrol, il a été constaté une amélioration clinique de tous les symptômes de la patiente sans aucune autre crise d'épilepsie et l'IRM a montré une diminution significative du volume du méningiome sphénoïdal gauche. Lors du suivi à un an après l'arrêt du nomégestrol, une nouvelle réduction du volume tumoral a été observée pour les deux méningiomes, avec une réduction des trois quarts du volume du plus grand méningiome (figure de droite).



Nombre de méningiomes opérés annuellement chez les femmes en France selon l'exposition dans l'année précédente à l'acétate de nomégestrol, de chlormadinone et de cyprotérone (2010-2023)