

Enquête concernant les méningiomes et progestatifs hors acétate de cyprotérone seul

Présentation en réunion du Comité Scientifique Permanent « Surveillance et Pharmacovigilance » le 19 novembre 2019

Date d'ouverture de l'enquête	31/10/2018
CRPV rapporteur	Strasbourg
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV relecteur	
Nom de l'expert relecteur	
Nom des laboratoires	ARROW – BAYER – BESINS – BIOGARAN – CCD – CRISTERS – EFFIK – EG LABO – GEDEON RICHTER – GENEVRIER – HRA PHARMA – IPRAD – JANSSEN – MAJORELLE – MEDIPHA – MERCK – MSD – MYLAN – NOVARTIS SANDOZ – PFIZER – PIERRE FABRE – SANOFI – SERB – TEVA – THERAMEX – ZENTIVA
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CTPV	Point du 14 mars 2014, CRPV rapporteur Strasbourg Enquête du 18/06/2019, CRPV rapporteur
Période couverte par le rapport	Date(s) de commercialisation au 30/04/2019 sauf pour nomégestrol et chlormadinone : 31/07/2019

Table des matières

Table des figures et tableaux	5
Tables des annexes	7
Abréviations	8
Résumé	9
1. Contexte	13
2. Données générales sur les méningiomes	14
2.1. Données épidémiologiques générales	14
2.2. Facteurs prédisposants /facteurs de risque	14
2.2.1. Facteurs hormonaux.....	14
2.2.2. Autres facteurs hormonaux	15
2.2.3. Radiothérapie encéphalique antérieure	15
2.2.4. Cancer du sein.....	15
2.2.5. Facteurs génétiques impliqués.....	15
2.3. Classification histologique	16
3. Généralités sur les progestatifs (Annexes 1,2,3,4,5) et données d'exposition	17
4. Méthodologie	18
4.1. Méthodologie de la recherche et d'analyse des cas	18
4.1.1. Cas de la base nationale de pharmacovigilance.....	18
4.1.2. Cas des laboratoires.....	18
4.2. Paramètres analysés.....	19
4.3. Méthode de calcul des doses cumulées	19
4.4. Méthodologie de recherche dans la littérature	19
5. Résultats.....	19
5.1. Données de la base nationale de pharmacovigilance et des cas laboratoires	19
5.2. Cas notifiés sous chlormadinone.....	21
5.2.1. Caractéristiques des notifications.....	21
5.2.2. Dates de notifications, dates de diagnostic	22
5.2.3. Type de déclarants.....	22
5.2.4. Données démographiques	22
5.2.5. Antécédents.....	23
5.2.6. Indications.....	23
5.2.7. Caractéristiques des méningiomes	25
5.2.7.1. Grade OMS.....	25
5.2.7.2. Sous-type histologique	26
5.2.7.3. Récepteurs	26
5.2.7.4. Index de prolifération cellulaire.....	27
5.2.7.5. Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)	28
5.2.7.6. Répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades	28
5.2.7.7. Signes cliniques.....	29
5.2.8. Exposition médicamenteuse.....	30
5.2.8.1. Chlormadinone tous dossiers confondus (n=82).....	30

5.2.8.2.	Chlormadinone seule.....	31
5.2.9.	Autres traitements.....	32
5.2.10.	Prise en charge thérapeutique	34
5.2.10.1.	Arrêt /poursuite /diminution du traitement.....	34
5.2.10.2.	Chirurgie	36
5.2.10.3.	Radiothérapie	37
5.2.10.4.	Evolution du méningiome	37
5.3.	Cas notifiés sous noméggestrol	41
5.3.1.	Caractéristiques des notifications.....	41
5.3.2.	Dates de notifications, dates de survenue	42
5.3.3.	Type de déclarants	42
5.3.4.	Données démographiques	43
5.3.5.	Antécédents.....	43
5.3.6.	Indications.....	44
5.3.7.	Caractéristiques des méningiomes	45
5.3.7.1.	Grade OMS.....	46
5.3.7.2.	Sous-type histologique	46
5.3.7.3.	Récepteurs et autres marqueurs.....	47
5.3.7.4.	Index de prolifération cellulaire.....	48
5.3.7.5.	Caractéristiques selon le nombre des tumeurs (multiples/uniques).....	49
5.3.7.6.	Siège des tumeurs en fonction des grades	49
5.3.8.	Signes cliniques.....	50
5.3.9.	Exposition médicamenteuse.....	51
5.3.9.1.	Noméggestrol tous dossiers confondus	51
5.3.9.2.	Noméggestrol seul.....	52
5.3.10.	Autres traitements.....	53
5.3.11.	Prise en charge thérapeutique	56
5.3.11.1.	Arrêt /poursuite /diminution de la posologie /switch	56
5.3.11.2.	Chirurgie	57
5.3.11.3.	Radiothérapie	58
5.3.12.	Suivi et évolution.....	59
5.3.12.1.	Evolution	59
5.4.	Cas notifiés sous noméggestrol et chlormadinone.....	62
5.4.1.	Caractéristiques des notifications.....	62
5.4.2.	Dates de notifications, dates de survenue	63
5.4.3.	Type de déclarants	63
5.4.4.	Données démographiques	63
5.4.5.	Indications.....	64
5.4.6.	Caractéristiques des méningiomes	64
5.4.6.1.	Grade OMS.....	64
5.4.6.2.	Sous-type histologique	64
5.4.6.3.	Récepteurs et autres marqueurs	65

5.4.6.4.	Index de prolifération cellulaire.....	65
5.4.6.5.	Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/uniques)	66
5.4.6.6.	Siège des tumeurs en fonction des grades	66
5.4.7.	Exposition médicamenteuse.....	67
5.4.8.	Prise en charge thérapeutique	69
5.4.8.1.	Arrêt /poursuite /diminution de la posologie /switch	69
5.4.8.2.	Chirurgie	70
5.4.8.3.	Radiothérapie	70
5.4.9.	Evolution	70
5.5.	Cas de méningiome sous Levonorgestrel	71
5.5.1.	Cas de méningiome sous Mirena®	71
5.5.2.	Cas de méningiome sous lévonorgestrel hors Mirena®.....	72
5.5.3.	Cas de méningiome sous Mirena® - cas du laboratoire	72
5.6.	Cas concernant les autres progestatifs hors chlormadinone, ni nomégestrol ni acétate de cyprotérone, ni LNG	73
5.6.1.	Progestérone (n=11).....	73
5.6.2.	Dydrogestérone (n=4).....	74
5.6.3.	Etonogestrel (n=5)	74
5.6.4.	Médrogestone (n=3)	74
5.6.5.	Promégestone (n=2).....	75
5.6.6.	Désogestrel (n=3)	75
5.6.7.	Noréthistérone(n=1).....	75
5.6.8.	Tibolone (n=1)	75
6.	Données de la littérature	76
6.1.	« Case report » avec différents progestatifs :	76
6.2.	Série de cas avec progestatifs :	77
6.3.	Données publiées avec des œstrogènes, une contraception orale et des THS :	77
6.3.1.	Etudes cas-témoins :	77
6.3.2.	Etudes de cohorte :	80
7.	Discussion	81
	Annexes.....	89

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet).....	17
Figure 2 : Nombre de cas saisis tous progestatif étudiés confondus (par année de notification).....	20
Figure 3 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome	22
Figure 4 : Répartition des types de déclarants.....	22
Figure 5 : Répartition des indications de l'ACM	25
Figure 6 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées (ACM tous dossiers confondus, n=82).....	30
Figure 7 : Nombre de patientes selon l'intervalle de durée d'années d'exposition ACM tous dossiers confondus (n=82).....	30
Figure 8 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous ACM seul.....	31
Figure 9 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition sous ACM seul (n=51)	32
Figure 10 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées d'ACM (patientes ayant eu ACM+ AC n=15)	34
Figure 11 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition à l'ACM (patientes ayant eu ACM + AC (n=15).....	34
Figure 12 : Nombre d'années entre l'arrêt de l'ACM et le diagnostic de méningiome.....	35
Figure 13 : Durée de traitement entre l'arrêt de l'ACM chez les patientes ayant poursuivi leur traitement après le diagnostic.....	36
Figure 14 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes.....	36
Figure 15 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes.....	37
Figure 16 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome	42
Figure 17 : Répartition des types de déclarations NMG tous dossiers confondus	42
Figure 18 : Répartition des indications de nomegestrol	45
Figure 19 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées pour les cas NMG tous dossiers confondus (n=108).....	51
Figure 20 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition pour les cas sous NMG tous dossiers confondus (n=108)	52
Figure 21 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous NMG seul (n=80).....	53
Figure 22 : Nombre de patientes selon l'intervalle de durée d'années d'exposition NMG seul (n=80).....	53
Figure 23 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous NMG (patientes sous NMG et AC, n=12)	55
Figure 24 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition sous NMG (patientes sous NMG et AC (n=12).....	55
Figure 25 : Nombre d'années d'arrêt avant le diagnostic.....	56
Figure 26 : Durée de traitement après le diagnostic	57
Figure 27 : nombre de cas NMG tous dossiers confondus opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes	58
Figure 28 : Nombre de cas NMG seul opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes.....	58
Figure 29 : Répartition des notifications selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome	63
Figure 30 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées pour l'ACM	68
Figure 31 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées de NMG.....	68
Figure 32 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition à l'ACM.....	69
Figure 33 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition au NMG.....	69
Figure 34 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes.....	70

Tableau 1 : Résultats de la requête dans la BNPV	20
Tableau 2 : Répartition des cas sous chlormadinone (N = 82)	21
Tableau 3 : Données démographiques	22
Tableau 4 : Répartition des BMI	23
Tableau 5 : Indications	24
Tableau 6 : Répartition selon le grade du méningiome.....	25
Tableau 7 : Caractéristiques histologiques des méningiomes	26
Tableau 8 : Répartition des récepteurs	27
Tableau 9 : Index de prolifération cellulaire Ki67	27
Tableau 10 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)	28
Tableau 11 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à la chlormadinone tous dossiers confondus.....	29
Tableau 12 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à l'ACM seul	29
Tableau 13 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue	30
Tableau 14 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue	31
Tableau 15 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	35
Tableau 16 : Statut chirurgical des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 82)	36
Tableau 17 : Statut chirurgical des patientes sous ACM seule (N = 51).....	37
Tableau 18 : Evolution du méningiome pour les cas sous chlormadinone seule	38
Tableau 19 : Répartition des cas sous nomegestrol (N = 108)	41
Tableau 20 : Données démographiques	43
Tableau 21 : Répartition des BMI	43
Tableau 22 : Indications	44
Tableau 23 : Sous-type histologique	46
Tableau 24 : Recherche de récepteurs	48
Tableau 25 : Index de prolifération cellulaire Ki67	48
Tableau 26 : Caractéristiques selon le nombre des tumeurs multiples / uniques.....	49
Tableau 27 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG tous dossiers confondus	50
Tableau 28 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG seul.....	50
Tableau 29 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue	51
Tableau 30 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue	52
Tableau 31 : Statut du traitement lors du diagnostic.....	56
Tableau 32 : Statut chirurgical des patientes sous NMG tous dossiers confondus (N = 108).....	57
Tableau 33 : Statut chirurgical des patientes sous NMG seul (N = 80)	58
Tableau 34 : Répartition des cas sous nomegestrol et ACM (N = 16)	62
Tableau 35 : Données démographiques	63
Tableau 36 : Répartition des BMI.....	63
Tableau 37 : Indications	64
Tableau 38 : Sous-type histologique	65
Tableau 39 : Index de prolifération cellulaire Ki67	65
Tableau 40 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)	66
Tableau 41 : Nombre de tumeurs selon le grade et la topographie chez des patientes exposées à ACM + NMG	66
Tableau 42 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue (ACM)	67
Tableau 43 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue (NMG)	67
Tableau 44 : Statut du traitement lors du diagnostic du méningiome	70
Tableau 45 : Statut chirurgical des patientes (N = 16)	70
Tableau 46 : Répartition des cas sous LNG (N = 21)	71
Tableau 47 : Indications	71
Tableau 48 : Répartition des cas sous autres progestatifs (N = 30)	73

Tables des annexes

Annexe 1 : Classification et indications thérapeutiques des progestatifs	89
Annexe 2 : Indications autres progestatifs	90
Annexe 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs	92
Annexe 4 : Activités biologiques des progestatifs naturels et synthétiques (Schindler, 2003)	93
Annexe 5 : Tableau récapitulatif des spécialités	94
Annexe 6 : Informations administratives et réglementaires : chlormadinone	102
Annexe 7 : Informations administratives et réglementaires : nomégestrol	103
Annexe 8 : Cas non retenus	104
Annexe 9 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV	105
Annexe 10 : Cas publiés.....	123
Annexe 11 : Cas présentés lors d'enquêtes précédentes.....	123
Annexe 12 : Traitement hormonal substitutif et méningiome (synthèse de la littérature).....	124

CONFIDENTIEL

Abréviations

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

Résumé

Le risque de méningiome sous progestatifs a été essentiellement évalué au travers de la problématique de l'acétate de cyprotérone (AC) à fortes doses (Androcur® et génériques). En effet, le risque de méningiome sous AC est établi depuis 2009.

En 2018, de nouvelles données issues d'une étude CNAM ont été reçues par l'ANSM.

Cette étude a confirmé le sur-risque de méningiome en lien avec l'utilisation de l'AC et a permis de quantifier ce risque, qui est dose-cumulative dépendant. Cette étude a également montré un usage hors AMM important (environ ¼ des prescriptions), dans l'indication acné et contraception principalement.

Suite à ces résultats, l'ANSM a engagé plusieurs actions afin de mieux caractériser ce risque et de l'encadrer par des mesures de réduction du risque.

Ces actions incluent notamment : la mise en place d'un Comité de Surveillance Spécialisé Temporaire dédié, des communications auprès des professionnels de santé et des patients comprenant des recommandations de surveillance et de bon usage de l'AC, une enquête de PV et la mise en place d'un accord de soins.

L'enquête de pharmacovigilance concernant l'AC présentée en juin 2019 avait pour but d'analyser les données de pharmacovigilance compte tenu du pic de notifications observé à la suite des communications de l'ANSM de juin 2018.

Par ailleurs, des cas de méningiomes avec d'autres progestatifs, notamment avec le Lutényl® (acétate de nomegestrol=NMG) et le Luteran® (acétate de chlormadinone=ACM) ont également été rapportés. L'ouverture d'une enquête de PV portant sur l'ensemble des progestatifs hors AC et le risque de méningiome a été décidée en octobre 2018 puisqu'un effet de classe des progestatifs dans la survenue de méningiomes est suspecté.

Cette enquête de PV s'inscrit dans la continuité des études descriptives des cas de méningiomes sous progestatifs issus de la BNPV présentée en 2014 ainsi que celle présentée en juin 2019. La première étude de 2014 avait noté que la majorité des cas de méningiomes notifiés jusqu'à cette date concernaient essentiellement l'AC ; seuls 2 cas de méningiomes sous Lutényl® (NMG), 1 cas sous Surgestone® (promégestone) et 1 cas Adepal® (lévonorgestrel et éthinyloestradiol) étaient relevés dans cette enquête en 2014.

Parallèlement aux informations concernant l'AC, un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM en février 2019 concernant spécifiquement le risque de méningiome sous ACM et NMG à doses thérapeutiques ainsi que des recommandations ; une lettre destinée aux professionnels de santé a également été adressée.

Les objectifs de cette enquête de PV sont de :

- Caractériser le risque connu de méningiome avec l'acétate de nomegestrol et l'acétate de chlormadinone

- Confirmer ou infirmer le signal de méningiome avec les macroprogestatifs

Un effet de classe est suspecté. L'enquête a été secondairement étendue à tous les progestatifs.

En parallèle, une étude pharmaco-épidémiologique auprès de la CNAM conduite par les experts du groupe Epi-phare a été initiée afin de déterminer si l'utilisation de ces 2 progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome.

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors AC seul) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 221 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (80 notifications dont 51 sous ACM seule) et NMG (108 notifications dont 80 sous NMG seul) ; une proportion d'entre elles mentionnant l'exposition successive à d'autres progestatifs. Les cas sous LNG représentent 21 notifications.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données institutionnelles de notification spontanée. Les données de la CNAM permettent d'estimer un nombre de 290 000 patientes sous ACM ainsi qu'un nombre de 240 000 patientes sous NMG par an.

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

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

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2001. Les déclarations proviennent de patientes dans 1/3 des cas essentiellement pour les cas sous ACM et NMG.

Concernant les notifications sous ACM et NMG

L'âge moyen des patientes est respectivement de 47,5 ans pour les cas sous ACM et de 48,8 ans pour les cas sous NMG ; il est plus bas pour les cas sous LNG (43 ans). Cet âge moyen est inférieur à celui rapporté dans la population générale (m=61 ans).

Les durées de traitement sont en moyenne de 12,4 ans sous ACM seule et de 10,9 ans sous NMG seul. Néanmoins il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes. Pour certaines situations, il faut également prendre en considération les durées de traitement cumulées sous progestatifs successifs.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (respectivement 73/82 [89%] des cas pour l'ACM et 93/108 [86%] sous NMG ; on relève un usage hors AMM dans 43,3 % cas sous ACM et dans 61,1 % sous NMG. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriose pour le NMG (l'ACM ayant l'AMM dans l'endométriose).

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

Le méningiome est asymptomatique chez 18 patientes (22%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 7 patientes sous ACM seule) avec une intervention chirurgicale dans 3 cas (1 cas sous ACM seule). Le méningiome est asymptomatique chez 13 patientes (12%) sous NMG tous dossiers confondus (dont 5 sous NMG seul) avec une intervention chirurgicale dans 2 cas (1 cas sous NMG seul).

Les signes cliniques sont essentiellement des céphalées, des troubles visuels et des vertiges.

En revanche, 52 patientes (63,4%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 37 cas sous ACM seule) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 32 cas (dont 23 sous ACM seule). Pour 11 cas (13,4%), la présence de symptôme n'est pas mentionnée.

Sous NMG tous dossiers confondus, 84 patientes (77,8%) (dont 65 cas sous NMG seul) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 44 cas (dont 34 cas sous NMG seul). Pour 11 cas (10,1%), la présence de symptômes n'est pas mentionnée.

Concernant **le nombre de tumeurs**, l'information est manquante dans 4 cas (2 cas sous ACM, 2 cas sous NMG) mais il s'agit de tumeurs multiples dans ces 4 cas.

On note une prépondérance de cas de tumeur unique aussi bien sous ACM que sous NMG

Sous ACM tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 6 tumeurs par patiente) dans 27 cas (32,9%) (dont 16 cas (31,3%) sous ACM seule) ; elles sont uniques respectivement dans 55 cas (67,1%) et 35 cas (68,6%).

Sous NMG tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 7 tumeurs par patiente) dans 34 cas (31,5%) (dont 24 cas (30%) sous NMG seul) ; la tumeur est unique respectivement dans 74 cas (68,5%) et 56 cas (70%).

On note une **dose cumulée moyenne** plus élevée en cas de tumeurs multiples aussi bien sous ACM que sous NMG et qui va de pair avec une durée d'exposition plus longue. En comparant les doses cumulées moyennes sous ACM pour les cas de tumeur multiples et les cas de tumeurs uniques, on note une différence plus importante que la différence de doses relevée sous NMG. (pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques.

Dans les notifications sous NMG, les doses cumulées moyennes sont assez similaires entre les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques mais la différence entre les durées d'exposition sous NMG est plus importante et la dose cumulée moyenne est plus importante dans les cas de tumeurs multiples.

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

La localisation topographique des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 78/82 patientes sous ACM tous dossiers confondus ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 123 tumeurs. La

topographie est précisée pour 49/52 patients sous ACM seul ayant de 1 à 6 méningiomes soit un total de 77 tumeurs

Concernant les cas sous NMG, la localisation topographique est précisée 101/108 patientes sous NMG tous dossiers confondus ayant de 1 à 7 tumeurs soit un total de 161 tumeurs. La topographie est précisée pour 75/80 patientes sous NMG seul ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 115 tumeurs.

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

Nous ne disposons pas de nombre de cas suffisant pour déterminer une fenêtre de temps après l'arrêt soit de l'ACM soit du NMG qui puisse être considérée comme non à risque.

On note un arrêt du traitement lors du diagnostic dans 30% des cas sous ACM tous dossiers confondus (dans 41,2% des cas sous ACM seule) ; pour les dossiers sous NMG tous dossiers confondus, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 33,3% des cas et 35% sous NMG seul.

Ceci traduit très probablement une méconnaissance de l'imputabilité possible de ces 2 macro-progestatifs.

Une exérèse chirurgicale complète ou partielle dans environ 50% des cas que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG (aussi bien en considérant l'ensemble les cas sous prises successives de progestatifs que les cas sous ACM ou NMG seul)

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout dans les années 2018 et en 2019, nous ne disposons pas toujours d'un recul suffisant pour juger de l'évolution.

On note pour un certain nombre de dossiers non opérés, une stabilité ou une absence de récurrence tumorale à l'arrêt du progestatif que ce soit sous ACM ou sous NMG.

Concernant les 21 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG (12 cas DIU au LNG, 8 cas pilule à base de LNG en association avec un œstrogène et 1 cas pilule à base LNG seul), l'indication était connue dans 90% des cas et concernait majoritairement la contraception avec 1 seul cas hors AMM (SOPK). L'âge moyen (43 ans) des femmes ayant présenté un méningiome est plus jeune que pour les autres cas concernés par cette enquête. Nous notons également une durée d'exposition plus courte.

Les antécédents étaient connus dans 67% des cas avec parmi les antécédents notables 1 cas d'antécédent personnel de méningiome.

La localisation des méningiomes est prépondérante au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux et de la base du crâne. Une chirurgie a été pratiquée dans 43% des cas.

Concernant les 25 patientes traitées par un « autre progestatif » que ACM, NMG et LNG, il est difficile de conclure sur ces cas devant l'hétérogénéité des molécules et des patientes exposées à un progestatif dans le traitement hormonal substitutif pour la majorité et pour contraception pour certaines d'entre-elles. Une analyse de ces cas est difficile dans la mesure où il y a de nombreuses molécules avec très peu de cas par progestatif en dehors de la progestérone qui est le progestatif le plus représenté avec 10 cas (CRPV). De plus un cas de méningiome a été diagnostiqué au cours d'une grossesse.

Propositions du CRPV

Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors AC, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Ces modalités pourront être discutées en fonction des résultats de l'étude de la CNAM prévue.

Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc)

Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

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

Discuter de manière globale, pluridisciplinaire de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome opéré ou non.

CONFIDENTIEL

1. Contexte

Le risque de méningiome sous progestatifs a été essentiellement évalué au travers de la problématique de l'acétate de cyprotérone (AC) à fortes doses (Androcur® et génériques). En effet, le risque de méningiome sous AC est établi depuis 2008.

En 2018, de nouvelles données issues d'une étude CNAM ont été reçues par l'ANSM.

Cette étude a confirmé le sur-risque de méningiome en lien avec l'utilisation de l'AC et a permis de quantifier ce risque, qui est dose-cumulative dépendant. Cette étude a également montré un usage hors AMM important (environ ¼ des prescriptions), dans l'indication acné et contraception principalement.

Suite à ces résultats, l'ANSM a engagé plusieurs actions afin de mieux caractériser ce risque et de l'encadrer par des mesures de réduction du risque.

Ces actions incluent notamment : la mise en place d'un Comité de Surveillance Spécialisé Temporaire dédié, des communications auprès des professionnels de santé et des patients comprenant des recommandations de surveillance et de bon usage de l'AC, une enquête de PV et la mise en place d'un accord de soins.

L'enquête de pharmacovigilance concernant l'AC présentée en juin 2019 avait pour but d'analyser les données de pharmacovigilance compte tenu du pic de notifications observé à la suite des communications de l'ANSM de juin 2018.

Par ailleurs, des cas marquants de méningiomes avec d'autres progestatifs, notamment avec le Lutényl® (acétate de nomegestrol=NMG) et le Luteran® (acétate de chlormadinone=ACM) ont également été rapportés. L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des progestatifs hors AC et le risque de méningiome a été décidée.

Cette enquête de pharmacovigilance s'inscrit dans la continuité des études descriptives des cas de la BNPV présentées en 2014 et en juin 2019. La première étude de 2014 avait noté que la majorité des cas de méningiomes notifiés jusqu'à cette date concernait essentiellement l'AC ; seuls 2 cas de méningiomes sous Lutényl® (NMG) 1 cas sous Surgestone® (promégestone) et 1 cas Adepal® (lévonorgestrel et éthynylestradiol) étaient relevés dans cette enquête en 2014.

A partir de 2015, des cas de méningiomes sous chlormadinone et nomegestrol ont été remontés à l'ANSM. Devant l'augmentation de ces déclarations, l'ANSM a demandé aux laboratoires titulaires de spécialités à base de nomegestrol et de chlormadinone, de mettre à jour leurs AMM afin d'y faire figurer le risque de méningiome. Les cas relatifs au nomegestrol ont également été discutés au niveau européen dans le cadre de rapports périodiques de sécurité européen (PSUSA). Le risque de méningiome a ainsi été ajouté fin 2017 et fin 2018 dans les RCP (et la notice) des produits à base de nomegestrol et chlormadinone respectivement (ajout d'une contre-indication, d'une mise en garde et de l'effet indésirable méningiome sur la base des libellés déjà existants dans l'information produit relative à l'acétate de cyprotérone).

Parallèlement aux informations concernant l'AC, un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM en février 2019 concernant spécifiquement le risque de méningiome sous ACM et NMG à doses thérapeutiques ainsi que des recommandations ; une lettre destinée aux professionnels de santé a également été adressée.

Un effet de classe des progestatifs est suspecté, puisque le lien entre méningiomes et ACP est clairement établi et que le lien avec le NMG ou la ACM est établi dans certains cas. La présence de récepteurs à la progestérone ainsi que la flambée des méningiomes chez les femmes enceintes, suggèrent également un rôle hormonal (surtout progestatif).

Les objectifs de cette enquête de PV sont de:

-Caractériser le risque connu de méningiome avec l'acétate de nomegestrol et l'acétate de chlormadinone

-Confirmer ou infirmer le signal de méningiome avec les macroprogestatifs

Un effet de classe est suspecté. L'enquête a été secondairement étendue à tous les progestatifs.

En parallèle, une étude pharmaco-épidémiologique auprès de la CNAM conduite par les experts du groupe Epi-phare est prévue afin de déterminer si l'utilisation de certains progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome.

2. Données générales sur les méningiomes

2.1. Données épidémiologiques générales

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

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

L'incidence est sous-évaluée pour 2 raisons :

- un grand nombre de méningiomes restent asymptomatiques et ne sont pas diagnostiqués. Dans des grandes séries d'autopsies, 2 à 3% de la population présente un méningiome asymptomatique

- les registres habituels de tumeurs fournissaient peu d'information (voire une absence totale d'information) concernant les tumeurs bénignes. Depuis 2004 le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC ou FBTDDB) qui est un enregistrement prospectif a été mis en place.

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

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

2.2. Facteurs prédisposants /facteurs de risque

2.2.1. Facteurs hormonaux

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

- L'incidence et la prévalence des méningiomes plus élevée chez la femme, cet effet s'accroissant avec l'âge

- L'existence de pics de décompensation des signes cliniques de ces tumeurs lors de la grossesse, de la phase lutéale et de la ménopause (Lusis, 2012)

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

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

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

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

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

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

Le niveau élevé d'expression des récepteurs à la progestérone est corrélé avec un grade tumoral et un taux de récurrence plus bas. L'index de prolifération cellulaire des méningiomes ayant des récepteurs à la progestérone positifs semble être plus bas que celui des méningiomes n'exprimant pas ces récepteurs. Un faible nombre de récepteurs à la progestérone ou la présence de récepteurs aux

oestrogènes est corrélé à une accumulation d'anomalies du caryotype quantitatives et qualitatives, surtout sur les chromosomes 14 et 22 et à une évolution clinique défavorable (agressivité, récidive, malignité) (Pravdenkova, 2006).

2.2.2. Autres facteurs hormonaux

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

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

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

2.2.3. Radiothérapie encéphalique antérieure

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

2.2.4. Cancer du sein

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

2.2.5. Facteurs génétiques impliqués

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

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

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

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

L'association de plusieurs anomalies génétiques a un rôle dans la progression « maligne » des méningiomes bénins tout comme dans le caractère anaplasique ou atypique des lésions de novo (Modha, 2005). Ainsi, les délétions les plus fréquentes ont été situées sur les régions chromosomiques 1p,6q,8,9p,10q,14q,16, 17qet 19q ; une amplification de la région chromosomique 17q ou un gain de

la région chromosomique 1q sont également notés. Les anomalies des régions 14q et 19q sont plus fréquentes en cas de négativité des récepteurs. La réactivation de l'activité de la télomérase (qui rend la cellule immortelle) est rapportée dans les méningiomes agressifs.

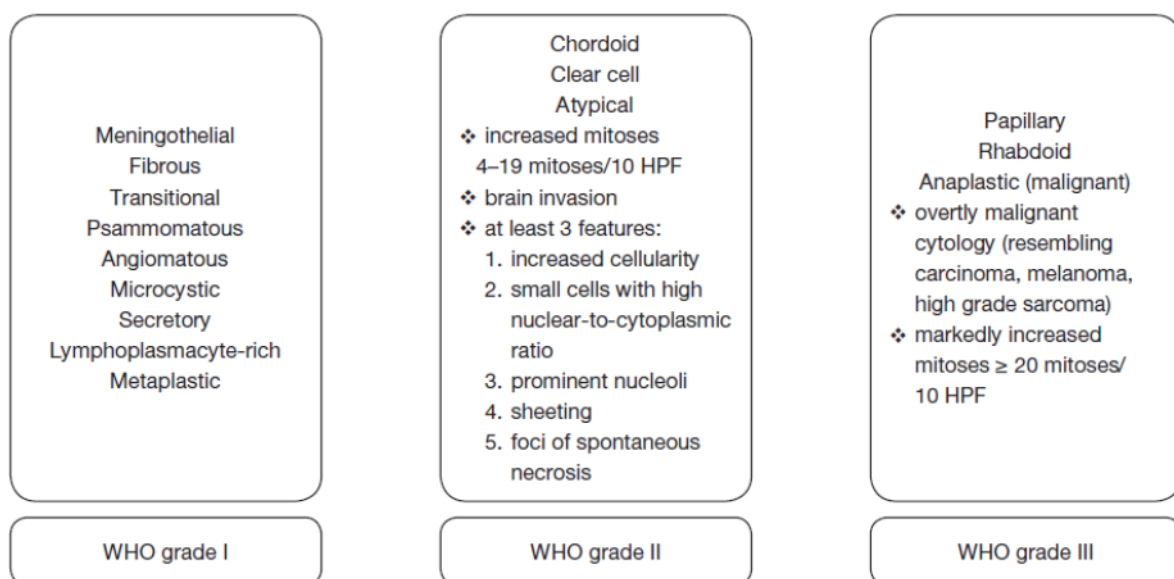
L'inactivation du gène p1/CDKN2A, la délétion des chromosomes 1p, 14q, 10q et 9p et la réactivation de la télomérase interviennent dans la progression vers des stades II et III (Dezamis, 2003).

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

2.3. Classification histologique

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

Classification histologique et correspondance avec le grading



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

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

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

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

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

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

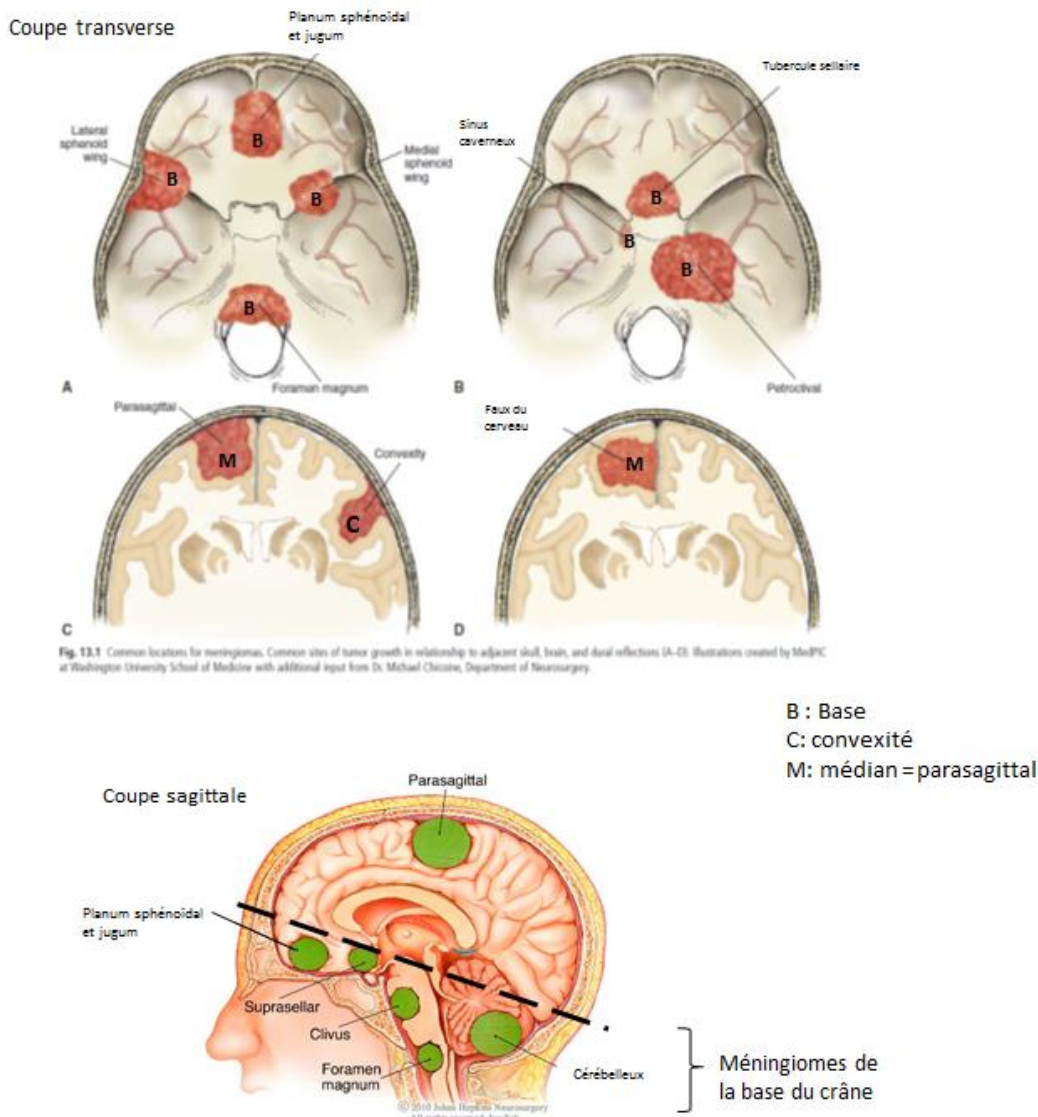


Figure 1 : Localisations des méningiomes d'après Perry et al 2018 et John Hopkins Medicine (site internet)

3. Généralités sur les progestatifs (Annexes 1,2,3,4,5) et données d'exposition

La classification des différents progestatifs est présentée dans le tableau en annexe 1.

Les principaux produits utilisés en thérapeutique sont la médrogestone, la chlormadinone, la médroxyprogestérone, la cyprotérone, le noméggestrol, la déméggestone, la proméggestone, la noréthistérone, le lynestrérol, l'éthinodiol, la norgestriénone et le lévonorgestrel.

Les données de pharmacodynamie des progestatifs sont synthétisés dans le tableau en Annexe 3.

Données d'exposition

D'après les données d'exposition issues des bases de données de remboursement de l'assurance Maladie en 2017, l'exposition à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de nomegestrol est respectivement de 290 000 patientes et 240 000 patientes environ (estimation faite sur la base d'une boîte délivrée au moins une fois dans l'année).

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

Pour les DIU au levonorgestrel, on estime qu'environ 370 000 DIU ont été posés en 2018 (source Openmedic 2018).

Pour rappel, d'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie (source OpenMedic 2017), le nombre de femmes exposées à l'acétate de cyproterone en 2017 était de 90 000 femmes environ.

4. Méthodologie

4.1. Méthodologie de la recherche et d'analyse des cas

4.1.1. Cas de la base nationale de pharmacovigilance

Les cas de méningiomes sous les progestatifs mentionnés ci-dessous enregistrés dans la BNPV à partir de 1985 (date de création de la BNPV) et jusqu'au 30 Avril 2019 hormis les cas notifiés sous ACM et NMG (pour lesquels la période s'est étendue jusqu'au 31 juillet 2019) ont été analysés de même que les follow-up obtenus par les CRPV transmis jusqu'à début octobre 2019.

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

Les critères de requête étaient les suivants :

%chlormadinone% ; %m_droxyprogest_rone% ; %nom_gestrol% ; %hydroxyprogest_rone% ; %danazol% ; %d_sogestrel% ; %di_nogest% ; %dydrogest_rone% ; %drospir_none% ; %nor_thist_rone% ; %gestod_ne% ; %l_vonorgestrel% ; %trim_gestone% ; %progest_rone% ; %_tonogestrel% ; %etynodiol% ; %hydroxyprogesterone% ; %lynestr_nol% ; %m_drogestone% ; %m_gestrol% ; %norelgestromine% ; %norgestimate% ; %norgestrel% ; %norgestri_none% ; %prom_gestone% ; %tibolone% ; %trengestone%

* Date de la première version <= 30/04/2019

Imputabilité OMS : suspect/interaction

* effets : l'un des PTs suivant :

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

Deux requêtes ont été effectuées respectivement en date du 04/07/2019 concernant tous les progestatifs sus-cités ; la seconde requête complémentaire en date du 06/08/2019 concerne uniquement les notifications sous ACM et NMG notifiés entre le 01/05/2019 et le 31/07/2019.

4.1.2. Cas des laboratoires

Une analyse des cas a été effectuée sur les cas envoyés par les laboratoires depuis la date de commercialisation respective du progestatif concerné jusqu'au 30/04/2019 pour les progestatifs ayant au moins 3 notifications dans la BNPV.

Pour les cas sous ACM et NMG, cette période d'étude a également été étendue jusqu'au 31/07/2019.

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

4.2. Paramètres analysés

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

4.3. Méthode de calcul des doses cumulées

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

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

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

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

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

La dose cumulée n'a pas pu être calculée :

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

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

4.4. Méthodologie de recherche dans la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée par :

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

5. Résultats

5.1. Données de la base nationale de pharmacovigilance et des cas laboratoires

Onze cas n'ont pas été retenus dans l'analyse en raison d'un autre diagnostic. (cf. annexe 6)

Tableau 1 : Résultats de la requête dans la BNPV

Nombre de cas reçus	232
Nombre de cas non retenus	11
Nombre de cas analysés	221
Cas médicalement confirmés	202
Cas non médicalement confirmés	19
Nombre de cas graves	221

Les données de la BNPV sont présentées, analysées et discutées selon le progestatif imputé (cf. annexe 7). On note une nette augmentation des notifications depuis 2018 (27,6%) et surtout depuis 2019 (58,4%) ; ceci dans le contexte des communications et d'informations faites par l'ANSM concernant l'AC, l'ACM et le NMG.

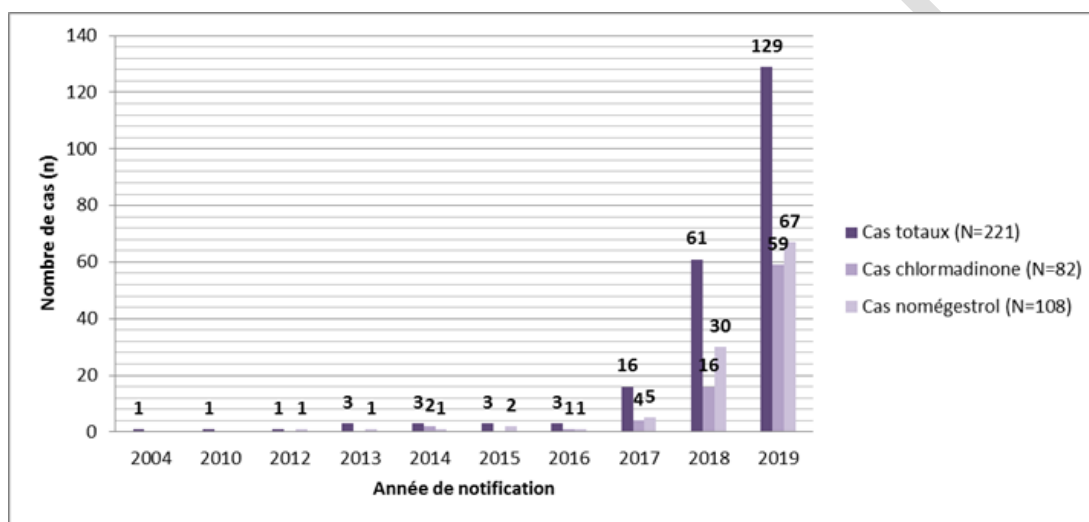


Figure 2 : Nombre de cas saisis tous progestatif étudiés confondus (par année de notification)

Dix notifications ont fait l'objet de publications mentionnées en annexe 8.

Douze notifications ont été présentées par ailleurs lors d'enquêtes antérieures; leur détail est présenté en annexe 9.

Certaines études menées au niveau national ont été mentionnées dans certains dossiers :

- L'étude Hopiprac : Système sentinelle de validation de signaux du PRAC à partir d'une base de données hospitalière au CHU de Brest. Cette étude explique le nombre important de dossiers émanant du CRPV de Brest (38 cas)
- L'étude Renoclip : réseau de relecture anatomopathologique dans le cadre du réseau Renoclip (réseau de neuro-oncologie clinico-pathologique)

La répartition des notifications en fonction du progestatif considéré est présentée ci-dessous.

Nous aborderons successivement les notifications sous ACM, NMG, ACM+NMG, LNG et puis les autres progestatifs. Trente-cinq dossiers mentionnent la prise d'AC avant ou après les progestatifs à l'étude ; nous les avons mentionnés dans les paragraphes en donnant les informations dont nous disposons. Dans 28 cas, il s'agissait de prise d'Androcur®. Certains dossiers AC déjà présentés lors de rapports antérieurs en 2014 et 2019 sont mentionnés en annexe 9.

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

Progestatif(s) imputé(s)	Nb cas CRPV	Nb cas laboratoire
chlormadinone tous dossiers confondus	82	4
nomegestrol tous dossiers confondus	108	2
chlormadinone + nomegestrol	16	/
LNG tous dossiers confondus (dont Mirena®)	21 (12)	22 (22)
progestérone tous dossiers confondus	10	1
dydrogestérone tous dossiers confondus	4	0
etonogestrel tous dossiers confondus	3	2
autres progestatifs tous dossiers confondus	8	2

5.2. Cas notifiés sous chlormadinone

5.2.1. Caractéristiques des notifications

Tableau 2 : Répartition des cas sous chlormadinone (N = 82)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n
chlormadinone + tous progestatifs confondus	82
chlormadinone seule	51
chlormadinone + nomegestrol	14 ^a
chlormadinone + acétate de cyprotérone	13 ^b
chlormadinone + nomegestrol + acetate de cyproterone	2
chlormadinone + autre progestatif	2 ^c

^a dont 2 cas avec promégestone associée, 1 cas avec lynestrenol et 1 cas avec médrogestone
^b dont 1 cas avec progesterone associée
^c 1 cas avec progestérone, 1 cas avec promégestone

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

BR20190397 : chlormadinone + nomegestrol + promégestone ^a

NY20190970 : chlormadinone + nomegestrol + promégestone ^a

PV20190368 : chlormadinone + nomegestrol + lynestrenol ^a

RE20190963 : chlormadinone + nomegestrol + médrogestone ^a

PA20190468 : chlormadinone + cyprotérone + progestérone ^b

TO20184333 : chlormadinone + nomegestrol + cyprotérone

TO20190579 : chlormadinone + nomegestrol + cyprotérone

BR20190248 : chlormadinone + progestérone ^c

RE20190895 : chlormadinone + promégestone

5.2.2. Dates de notifications, dates de diagnostic

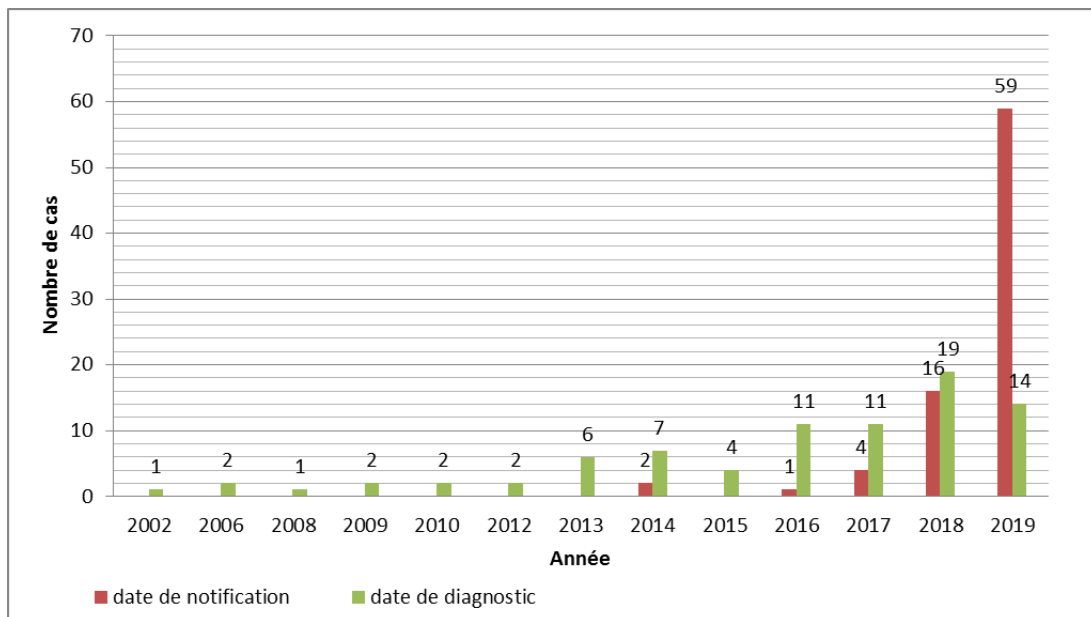


Figure 3 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome

5.2.3. Type de déclarants.

Les 2/3 environ (52/82 cas) des notifications proviennent de professionnels de santé et 37 % sont des « déclarations patientes » dont 23 déclarations sont « confirmées médicalement » et 7 sont « non confirmées médicalement ».

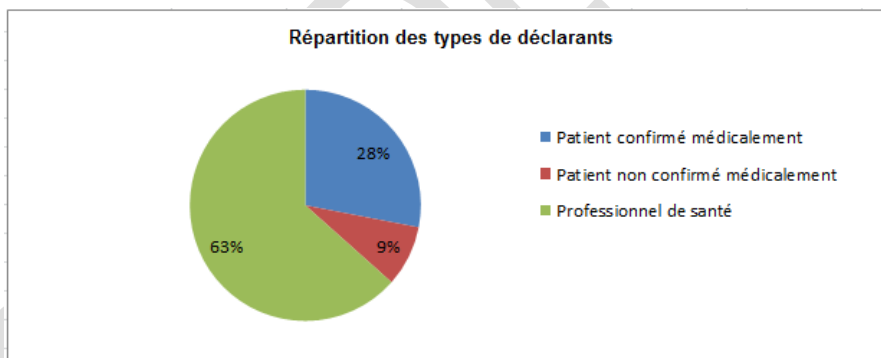


Figure 4 : Répartition des types de déclarants

5.2.4. Données démographiques

Tableau 3 : Données démographiques

Données démographiques (N=82)	
Sexe	N=82
Femmes	82
Age (ans)	N=82
Moyen	47,5 ± 8,0 [28-68]
Médiane	47,5
BMI (kg/m²)	N=47
Moyen	26,0 ± 5,0 [16-41]
Médiane	26

Tableau 4 : Répartition des BMI

BMI	Nombre de cas (N=47/82)
<18,5	1
[18,5-24,9]	18
[25-29,9]	19
[30-39,9]	8
> 40	1

Nous disposons de la valeur du BMI pour 57,3% des patientes ; 40 % (19/47) des patientes présentent un surpoids et 19,1 % (9/47) présentent une obésité.

5.2.5. Antécédents

Les antécédents sont mentionnés dans 59/82 (69%) notifications en considérant l'ensemble des dossiers mentionnant la prise d'ACM.

Nous notons 23 notifications pour lesquelles aucune mention d'ATCD hormis l'indication de la prise de chlormadinone.

Concernant les ATCD identifiés comme étant des facteurs de risque de méningiome, on retrouve :
1 cas d'ATCD de méningiome de grade 1 opéré et suivi annuellement. Introduction de l'ACM 7 ans plus tard et augmentation de volume en 3 ans de temps.
2 cas de méningiome dans la fratrie.

Nous ne relevons aucun cas d'irradiation cérébrale antérieure chez les patientes exposées.

Les ATCD obstétricaux ne sont souvent pas déclarés dans les notifications de pharmacovigilance; nous avons pu noter mention de grossesses parmi les ATCD chez 8/82 patientes (dont 4 cas chez des patientes traitées par ACM seule).

Parmi les antécédents mentionnés, nous relevons surtout :

2 cas de cancer du sein (dont un cas mentionne l'association d'un cancer de la thyroïde) sous ACM seule

2 cas de cancer du sein dont le bilan d'extension a mis en évidence un méningiome (mais nous ne disposons pas de la date de diagnostic du cancer du sein)

1 cas d'ATCD d'adénome à prolactine

1 cas d'irradiation thoracique dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein

2 cas d'adénofibrome du sein et 1 cas de mastose sclérokystique

1 cas de col et de seins pré-cancéreux (exposition in utero au distilbène)

4 cas de dépression

2 cas de SEP

3 cas de lupus érythémateux disséminé

2 cas d'AVC ischémiques

1 cas de cardiopathie et 1 cas d'infarctus du myocarde

5 cas d'asthme

8 cas d'atteintes thyroïdiennes (hormis le cas de cancer de la thyroïde déjà mentionné :

Hypothyroïdie : 4 cas

Hémi-thyroïdectomie/thyroïdectomie : 3 cas

Thyroïdite de Hashimoto : 1 cas

5.2.6. Indications

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

LUTERAN 10 mg :

« - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...)

- Cycle artificiel en association avec un estrogène.

- Dysménorrhée. »

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

LUTERAN 5 mg et LUTERAN 2 mg :

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

Tableau 5 : Indications

	ACM tous cas confondus (N=82)	ACM seule (N=51)	ACM +AC** (N=15)
AMM (ACM)	N=37/82	N=22/51	N=7/15
Troubles liés à une insuffisance en progestérone	16	8	3
Hémorragie et ménorragie des fibromes	4	3	/
Endométriose	14	9	3
Cycle artificiel	1	1	/
Dysménorrhée	2	1	1
Hors AMM (ACM)	N=36/82)	N=25/51	N=7/15
Contraception	20	18	2
Kyste ovarien	5	3	/
Syndrome des ovaires polykystiques	4	/	4
Ménopause (progestatif non associé à un œstrogène)	3	3	
Autres	4	1	1
Inconnue	9	4	1

ACM : Chlormadinone ; NMG : Nomégestrol, AC : Acétate de cyprotérone
 *AC associée dans 2 cas et « autre progestatif associé dans 4 cas

**NMG associé dans 2 cas + et « autre progestatif associé dans 1 cas

On note une prescription dans le cadre de l'AMM pour 45% des notifications si on considère l'ensemble des notifications sous ACM tous dossiers confondus ou pour 43,1% des notifications sous ACM seule.

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

A titre de comparaison avec les avis de la HAS du 3 Février 2016, la prescription de l'ACM dans le cadre de l'AMM est plus fréquente (45%) dans notre rapport versus 13% pour examen gynécologique de routine et 13% pour menstruations trop abondantes et trop fréquente dans le rapport de la HAS. Concernant la prescription hors AMM, nous retrouvons une prescription hors AMM concernant la contraception (35%) versus 27% des cas dans l'avis de la HAS.

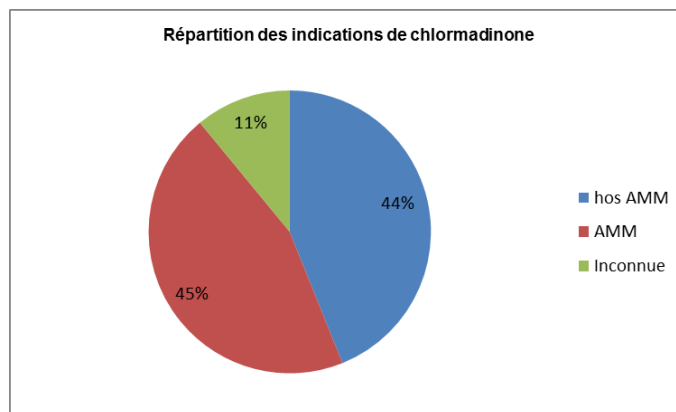


Figure 5 : Répartition des indications de l'ACM

5.2.7. Caractéristiques des méningiomes

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

En considérant l'ensemble des 82 cas avec une exposition à l'ACM, on relève :

- 35 cas où il n'y pas eu de chirurgie
- 3 cas pour lesquels nous ne disposons pas de l'information.
- 41 patientes ont bénéficié d'une chirurgie
- 3 patientes ont eu une biopsie de la tumeur

Ces 44 notifications nous ont permis de récupérer les informations suivantes sur le grade, le sous-type histologique ainsi que certaines données immuno-histochimiques.

Parmi les 44 cas :

- 31 cas concernent la 'seule
- 10 cas concernent l'exposition successive à un autre progestatif soit le NMG, soit l'AC, soit la promégestone (les cas avec exposition à l'ACM et au NMG sont détaillés dans le paragraphe « 5.4. Cas notifiés sous nomegestrol et chlormadinone »).
- 2 cas concernent l'exposition à 2 autres progestatifs :
 - (chlormadinone, nomegestrol, promégestone)
 - (chlormadinone, nomegestrol, AC)

5.2.7.1. Grade OMS

Nous disposons des données concernant le grade dans 40/44 cas soit 90,1 % ayant bénéficié soit d'une exérèse chirurgicale complète ou partielle (n= 41), soit d'une biopsie (n=3) ; le sous-type histologique est disponible pour 43 /44 cas.

Une radiothérapie a eu lieu dans 5 cas de méningiome opéré, a été proposée dans un cas et sera discutée en fonction du suivi IRM dans le cas

Tableau 6 : Répartition selon le grade du méningiome

Grade	Tous cas avec exposition à ACM N = 44	Cas ACM seul n N= 31	Cas ACM et AC N = 6 cas
Grade 1	37	28	4
Grade 2	3	1	2
Non précisé	4	2	-

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

5.2.7.2. Sous-type histologique

Tableau 7 : Caractéristiques histologiques des méningiomes

Sous type histologiques	Tous cas avec exposition à ACM N= 44	Cas ACM seul N= 31	Cas ACM et AC N = 6
Méningothélial	19	16	1
méningothélial avec aspect sécrétoire	1	-	-
Fibroblastique	2	1	1
Hétérotopique pulmonaire avec cellules fusiformes	1	-	-
Atypique	1	-	1 (infiltrant parenchyme)
Angiomateux	1	1	-
Transitionnel	8	4	3
Transitionnel microkystique et	1	1	-
Transitionnel méningothélial ou	1	1	-
Sécrétant, microkystique et transitionnel	1	1	-
Mixte	2	1	-
Sécrétoire	1	1	-
Chordoïde et zone de type sécrétoire	1	1	-
Non précisé	4	3	-
Composante osseuse	21	17	3
Infiltrant parenchyme	2	1	1
Zones nécrotiques	2	-	2

Le cas concernant une exposition CHL+NMG+AC a été présenté lors du rapport AC en juin 2019

La majorité des sous-types sont des méningiomes méningothéliaux, transitionnels ou mixte. Un méningiome est de sous-type chordoïde. On note par ailleurs une localisation atypique pulmonaire.

Dans 21/44 cas (47,7%) il est fait mention d'une composante osseuse qui traduit une certaine évolutivité. Il est parfois difficile, à la lecture des comptes rendus anatomo-pathologiques, de distinguer des hyperostoses réactionnelles au niveau de l'os crânien au contact du méningiome de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

Les caractères de gravité que sont l'infiltration du parenchyme et la présence de zones nécrotiques sont mentionnés dans 4 cas au total.

Pour les cas sous ACM seule, l'évolution du méningiome dans les cas où le sous-type a été identifié est :

Inconnue : 5 (pas d'information sur le suivi)

Augmentation de volume : dans les 3 cas le traitement a été poursuivi dans des délais variables respectivement 45 mois, au moins 24 mois et 3 mois.

Évolutivité : 1 cas pour lequel on note une stabilité du volume mais une augmentation de l'œdème péri-lésionnel traduisant une évolutivité (le traitement ayant été arrêté avant le diagnostic) ; prise en charge chirurgicale par la suite.

Absence de récurrence : 3 cas (dans ces 3 cas le traitement avait été arrêté et une chirurgie a eu lieu)

Stabilité : 5 cas (il s'agit de cas pour lesquels une chirurgie a été effectuée ; dans 4 cas le traitement avait été arrêté et dans un cas nous ne disposons pas de l'information)

Suivi en cours : 11

5.2.7.3. Récepteurs

La recherche de récepteurs à la progestérone (RP) (20 cas) et aux estrogènes (RE) (4 cas) est précisée 20/41 cas pour l'ensemble des cas sous ACM tous dossiers confondus ayant bénéficié d'une chirurgie.

Les RP sont positifs dans 19 cas et négatif dans 1 cas.

Les RE sont positifs dans 1 cas et négatifs dans 3 cas.

Aucun cas ne mentionne la recherche de récepteurs aux androgènes

La répartition des récepteurs parmi les cas concernant l'exposition à l'ACM seule est détaillée sur le tableau ci-dessous (14/41cas).

Tableau 8 : Répartition des récepteurs

		R à la progestérone		
		+	-	Total
		12	0	12
R aux oestrogènes	+	0	0	0
	-	2	0	2
	Total	14	0	14

Dans 14 observations, soit des marqueurs spécifiques des méningiomes identifiables en immunohistochimie ont été recherchés (Ac anti-EMA, vimentine, etc), soit des marqueurs spécifiques d'autres tumeurs ont été recherchés dans le cadre d'un diagnostic différentiel : STAT 6 permettant d'exclure une tumeur fibreuse solitaire, GFAP présente en cas de tumeur infiltrante et en cas d'astrocytome.

5.2.7.4. Index de prolifération cellulaire

Pour pallier aux difficultés du grading histologique liées à la subjectivité de certains critères et afin d'améliorer l'adéquation entre le grading et le potentiel récidivant, différents marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés. Le plus probant est l'antigène (Ag) Ki67, marqueur de prolifération cellulaire dont la détermination se fait par technique d'immunoréactivité avec l'anticorps monoclonal MIB-1. Son application est rendue difficile notamment en raison d'un manque de méthode standardisée.

Il existe une bonne corrélation entre le grade histologique et l'expression du Ki67.

L'index de prolifération cellulaire estimé par l'index Mib1/Ki67 a été précisé dans 28/44 cas (63,6%) pour l'ensemble des cas avec exposition à et dans 18/51 cas (35,3%) lors d'exposition à l'ACM seule.

Tableau 9 : Index de prolifération cellulaire Ki67

Ki67	Tous cas avec exposition à ACM N = 28	Cas N = 18	ACM seul	Cas ACM et AC N = 5
<5%	17	11		2
5 à 10 %	9	6		1
>10%	2	1		2

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

Tableau 10 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)

Chlormadinone tous dossiers confondus (N=82)		
	Tumeurs multiples (N total = 27)	Tumeur unique (N total =55)
Age (ans)		
Moyen	49,8±5,2 [39-63]	46,4±8,9 [28-68]
médian	49	45
Dose cumulée moyenne (mg)	49 613,9 ± 47214 [2740-143 030] (n=13)	25 664,2 ±21340 [650-88 310] (n= 32)
Dose cumulée médiane (mg)	38 365	16 635
Inconnue	14	23
Nombre d'années de prise (ans)	12,0±8,8 [1-39,2]	8,6±6,5 [0,2-25]
Inconnu	2	6
Chirurgie	Oui : 16 non : 10 non précisé : 1	Oui : 28 non : 25 non précisé : 2
Radiothérapie	Seule : 1 Après biopsie : / chirurgie : 3	Seule : 6 Après biopsie : / chirurgie : 2
Grades OMS	Grade 1 : 15 Grade 2 : 0 Non précisé : 1	Grade 1 : 22 Grade 2 : 3 Non précisé : 3
Chlormadinone seule (N=51)		
	Tumeurs multiples (N total =16)	Tumeurs unique (N total =35)
Age (ans)		
Moyenne	50,6±6,3 [39-63]	47,2±7,4 [34-68]
Médiane	51	48
Dose cumulée moyenne (mg)	56 704±45 320,8 [8933-143 030] (n=6)	32 752,3±22 448,7 [2445-88 310] (n=20)
Dose cumulée médiane (mg)	40 630	32 530
Inconnue	9	15
Nombre d'années de prise (ans)	13,1±8,8 [3,3-39,2]	10,8±6,6 [1,3-25]
Inconnue	0	5
Chirurgie	Oui : 10 non : 5 non précisé : 1	Oui : 21 non : 13 non précisé : 1
Radiothérapie	Seule : 0 Après biopsie : / chirurgie : 3	Seule : 3 Après biopsie : / chirurgie : 2
Grades OMS	Grade 1 : 10 Grade 2 : 0 Non précisé : 0	Grade 1 : 18 Grade 2 : 1 Non précisé : 2

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

- une nette prépondérance de tumeur unique qu'il s'agisse de situations où l'ACM est associée à un autre progestatif ou de situations où l'ACM est prise seule.
- une dose cumulée moyenne plus importante pour les cas de tumeurs multiples que pour les cas de tumeurs uniques aussi bien dans les cas d'ACM tous dossiers confondus que sous ACM seule.
- la durée de traitement est également plus longue dans le cas rapportant des tumeurs multiples ce qui est évidemment corrélée à la dose cumulée aussi bien dans les cas d'ACM tous dossiers confondus que sous ACM seule.
- une dose cumulée moyenne plus élevée sous ACM seule par rapport à la dose cumulée moyenne sous ACM tous dossiers confondus qu'il s'agisse de situations avec localisations multiples ou unique. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans les cas sous ACM tous dossiers confondus, il faut tenir compte de l'ajout des doses cumulées moyennes des autres progestatifs.

5.2.7.6. Répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades

La répartition des tumeurs en fonction des sièges et des grades OMS est connue pour 80 patientes sous ACM tous dossiers confondus. Nous ne disposons pas de toutes les localisations, ni du nombre exact de tumeurs, ni du détail du siège pour 2 observations mentionnant des tumeurs multiples ; il s'agit de cas sous ACM seul.

Tableau 11 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à la chlormadinone tous dossiers confondus

Sous chlormadinone tous dossiers confondus (N = 80 cas avec 125 tumeurs)

Siège	Chirurgie/Biopsie					Nombre de tumeurs total (n)
	1 ^a	Oui, Grade 2	Non précisé	Non	Non précisée	
Basal	25	0	2	20	4	51
Convexité	30	2	1	18	0	51
Médian	5	0	0	7	0	12
Postérieur	2	1	1	3	0	7
Autre (localisation)	0	0	1 (pulmonaire) ^b	0	0	1
Non précisé	0	0	0	2	1	3
Nombre de tumeurs total (n)	62	3	5	50	5	125

^a dont 3 biopsies

^b cas

2 tumeurs multiples ne figurent pas dans ce tableau

Tableau 12 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège chez des patientes exposées à l'ACM seul

Sous ACM seul (N = 49 cas avec 77 tumeurs)

Siège	Chirurgie/Biopsie					Nombre de tumeurs total (n)
	1 ^a	Oui, Grade 2	Non précisé	Non	Non précisée	
Basal	21	0	1	10	4	36
Convexité	17	1	0	11	0	29
Médian	4	0	0	4	0	8
Postérieur	1	0	1	2	0	4
Nombre de tumeurs total (n)	43	1	2	27	4	77

^a dont 3 biopsies et 2 tumeurs multiples ne figurent pas dans ce tableau

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

5.2.7.7. Signes cliniques

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

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

Enfin certaines imageries ont été réalisées suite aux informations transmises par l'ANSM mais nous ne disposons que rarement de cette information.

Parmi les 82 cas, 53 (64,6%) patientes ont présenté une symptomatologie clinique dont la sémiologie est éminemment variable et est fonction de la localisation du ou des méningiomes. Les symptômes les plus souvent rapportés sont les céphalées (n=17/53), les migraines (n= 3/53), les troubles visuels (n=11/53), une exophtalmie (n=7/53 cas). 4 cas font état d'une crise comitiale.

18 patientes (22%) étaient asymptomatiques : dans un certain nombre de cas, l'IRM a été réalisée pour dépistage systématique en raison de l'exposition suite à la médiatisation concernant l'AC ou l'information concernant l'ACM et le NMG.

Nous ne disposons pas d'information pour 11 patientes (13,4%).

5.2.8. Exposition médicamenteuse

5.2.8.1. Chlormadinone tous dossiers confondus (n=82)

Tableau 13 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue

Cas ACM tous dossiers confondus (N=82)	Dose cumulée (mg) N=45	Durée de traitement (années) (N=74)	déai de survenue (années) (par rapport à l'ACM) (N=45)*	Délai de survenue (années) (N=74)	Délai de survenue (années) (N=45)*
Moyenne	32 418,5	9,6	11	11,5	12,1
Ecart-type	32 287,9	7,5	8,1	8,4	9,0
Médiane	18 260,0	8,1	10	9,6	10,7
Min	650,0	0,2	0,1	0,3	0,3
Max	143 030,0	39,2	39,2	38,5	38,5

*patientes pour lesquelles la dose est connue

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

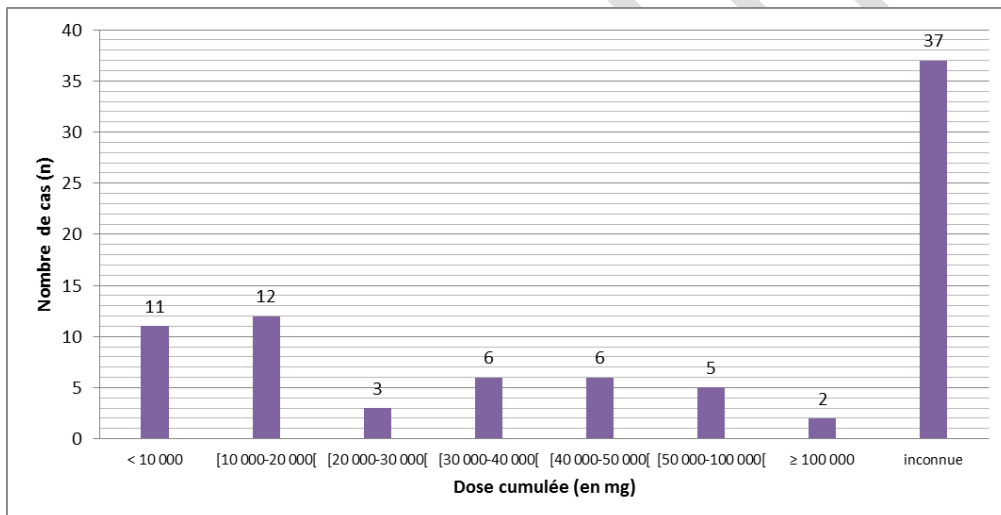


Figure 6 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées (ACM tous dossiers confondus, n=82)

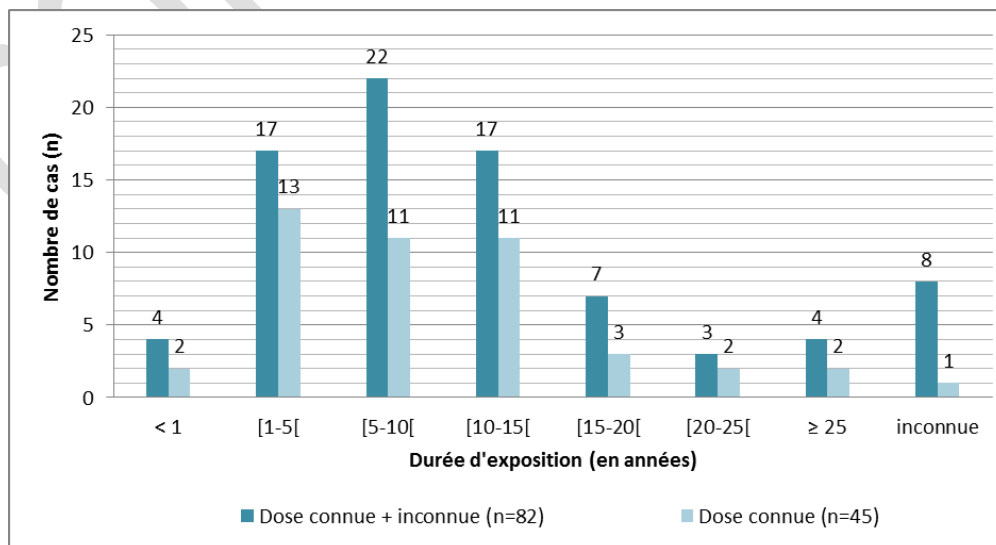


Figure 7 : Nombre de patientes selon l'intervalle de durée d'années d'exposition ACM tous dossiers confondus (n=82)

5.2.8.2. Chlormadinone seule

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

Cas ACM seul (N=51)	Dose cumulée (mg)			Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années) (par rapport à l'ACM)	
	N=27	N=46	N=27*	N=46	N=27*	N=46	N=27*
Moyenne	38 962,0	11,6	12,4	11,9	12,4		
Ecart-type	30 930,1	7,4	8,4	7,3	7,8		
Médiane	37 163,0	10,0	11,8	10,7	11,7		
Min	2445,0	1,3	1,3	1,3	1,3		
Max	143 030,0	39,2	39,2	36,4	36,4		

*patientes pour lesquelles la dose est connue

Nous avons présenté la moyenne des durées d'exposition pour tous les cas (n=46 ; durée moyenne : 11,6 ans) y compris ceux pour lesquels nous ne disposons pas de la posologie) ainsi que la moyenne des durées d'exposition pour lesquels la posologie était disponible (n=27 ; durée moyenne : 12,4 ans). On note des durées d'exposition quasi similaires entre ces 2 groupes.

Nous avons mis en parallèle les délais de survenue pour ces 2 groupes respectivement qui sont 11,9 ans et 12,4 ans. Ceci s'explique par le fait que certains diagnostics ont été posés des années après l'arrêt de l'ACM dans certains cas.

Chez les patientes exposées à l'ACM seule, on note des durées de traitement supérieures par rapport aux patientes exposées à l'ACM et autres progestatifs. On note une dose cumulée moyenne de 38 962 mg dans ce groupe de patientes qui est supérieure à la dose cumulée moyenne de 32 418,5 mg du groupe de patientes exposées à l'ACM et autres progestatifs.

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

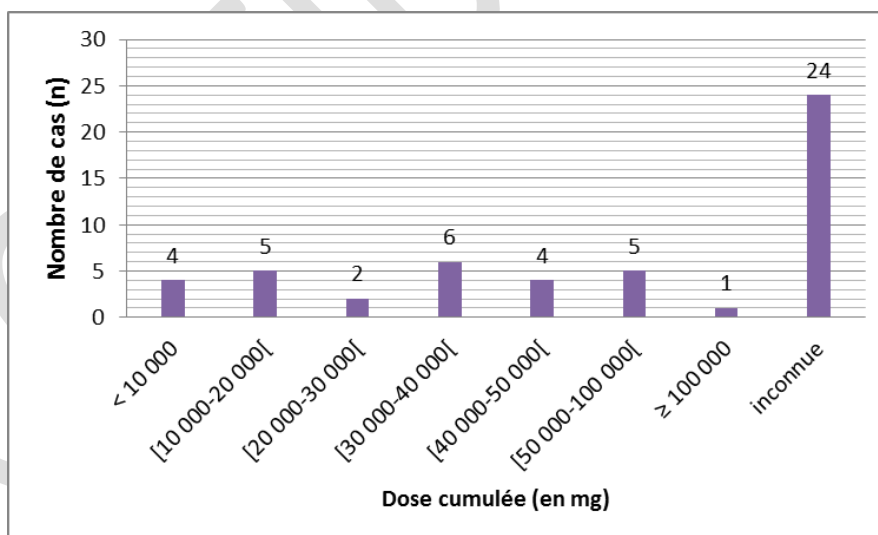


Figure 8 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous ACM seul

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

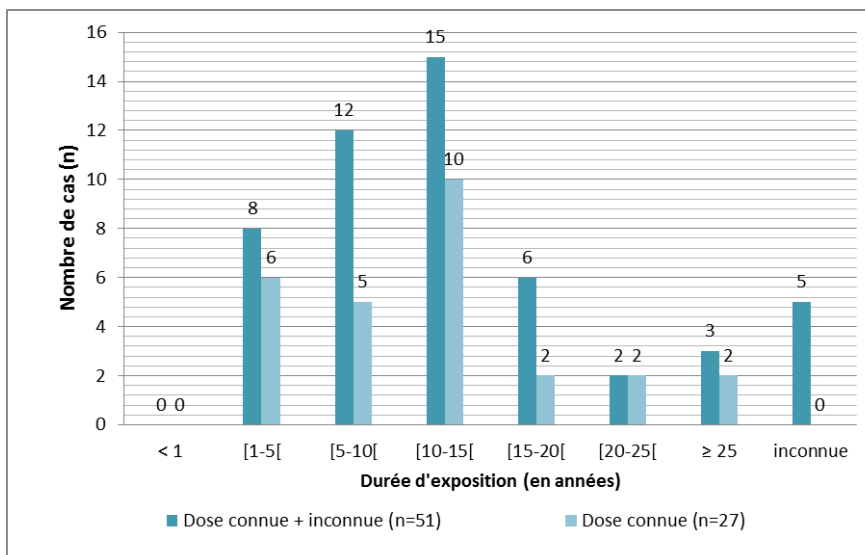


Figure 9 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition sous ACM seul (n=51)

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

5.2.9. Autres traitements

Estrogènes.

On note un traitement par estrogène dans 8 cas.

Dans 4 cas, il s'agit de prise de Diane 35® à une période différente de la prise de l'ACM.

Dans 2 cas, il s'agit de prise de Provames® parallèlement à la prise d'AC

Dans 2 cas, l'Estreva® était associé à de l'ACM.

Dans 3 observations, on note la prise d'estrogènes à des périodes différentes.

Autres progestatifs.

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

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

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

2 cas associant de l'ACM et un autre progestatif (progestérone, promegestone)

il s'agit de progestérone (Progestogel®) par voie topique pour lequel on ne dispose pas d'information concernant la durée de traitement, la patiente ayant été par ailleurs exposée à l'ACM durant 10 ans.

il s'agit de Surgestone® (promegestone) prise de manière concomitante durant 27 ans avec l'ACM.

L'analyse des cas où il y a eu prise successive d'ACM et d'AC concerne 15 notifications. 13/15 dossiers concernent l'exposition à de l'Androcur® (dans 2 cas il y a également exposition au NMG. Un seul de ces dossiers a été présenté dans le rapport de juin 2019 concernant l'AC: (AC+ACM +NMG)

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

Les durées d'exposition à l'AC vont de 0.6 an à 26,9 ans pour 13 dossiers concernant l'Androcur® ; les posologies de traitement par AC n'ont pu être calculées que pour 6/15 dossiers La dose cumulée moyenne d'ACM qui n'a pu être calculée que pour 10 patientes est de 19 303,8 mg à laquelle il faut rajouter la dose cumulée moyenne d'AC (non présentée ici).

En considérant les durées de traitement respectives par ACM et AC dans ces dossiers :
 2 dossiers concernent l'administration successive d'ACM et de Diane 35® : l'ACM étant pris durant 20 ans et Diane 35® durant 7 ans ; dans le cas , l'ACM est pris durant 0,3 ans et Diane 35® durant 1 an.

Parmi les 13 dossiers concernant l'administration successive d'ACM et d'Androcur®, nous ne pouvons pas comparer les durées de traitement dans 2 dossiers

Pour 3 dossiers la durée de traitement par ACM est supérieure à celle par AC

Pour 3 dossiers, les durées de traitement sont quasi similaires

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

Tableau 15 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)

Chlormadinone nomégestrol associé dans 2 cas + "autre progestatif" associé dans 1 cas	+ AC (N=15)*	
	Tumeurs multiples (N total =5)	Tumeur unique (N total =10)
Age (ans)		
Moyenne	47,4±3,2 [44-52]	39,9±7,3 [28-51]
Ecart type	3,21	7,31
Médiane	47	40,5
Dose cumulée moyenne (mg)	23 627,7±24 025,5 [2740-49 883]	17 450,7±11 939,3 [7310-42 610]
Dose cumulée médiane (mg)	18 260	15 670
Inconnue	2	3
Nombre d'années de prise (ans)	11,1±9,5 [1-20]	4,4±3,8 [0,3-11,7]
Inconnue	1	0
Chirurgie	Oui : 2 non : 3 non précisé : 0	Oui : 4 non : 6 non précisé : 0
Radiothérapie	Seule : 1	Seule : 1
Grades OMS	Grade 1 : 2 Grade 2 : 0	Grade 1 : 2 Grade 2 : 2 Non précisé : 0

Tableau 16 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue

Cas chlormadino ne + AC** (N=15)	Dose cumulée ACM (mg)		Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années) (par rapport à l'ACM)	
	N=10	N=14	N=10*	N=14	N=10*	
Moyenne	19 303,8	6,3	6,5	9,7	11,5	
Ecart-type	15 238,3	6,4	5,3	8,7	8,9	
Médiane	16 960,0	4,6	5,3	6,8	7,8	
Min	2740,0	0,3	1,0	0,3	0,3	
Max	49 883,0	20,0	18,2	25,9	25,9	

**Nomegestrol associé dans 2 cas + autres progestatifs associés dans 1 cas
 *patientes pour lesquelles la dose est connue

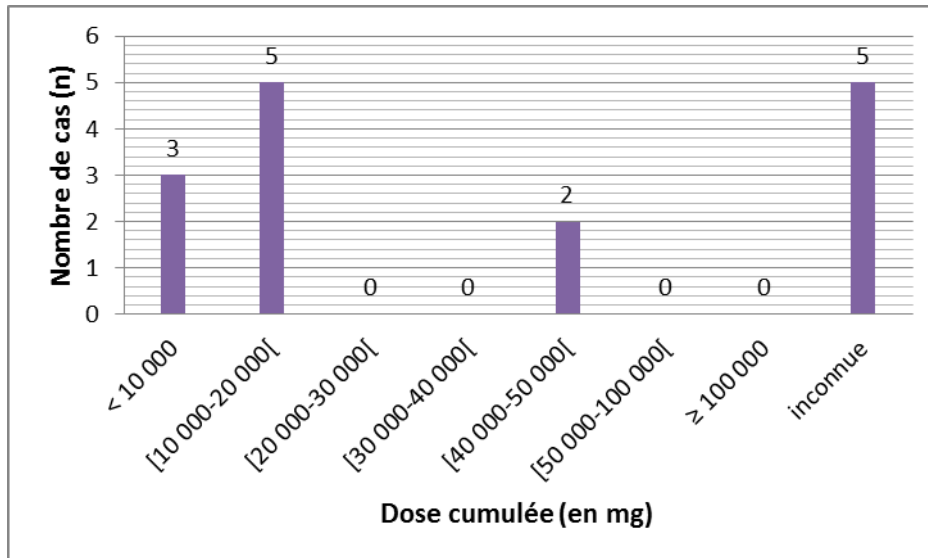


Figure 10 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées d'ACM (patientes ayant eu ACM+ AC n=15)

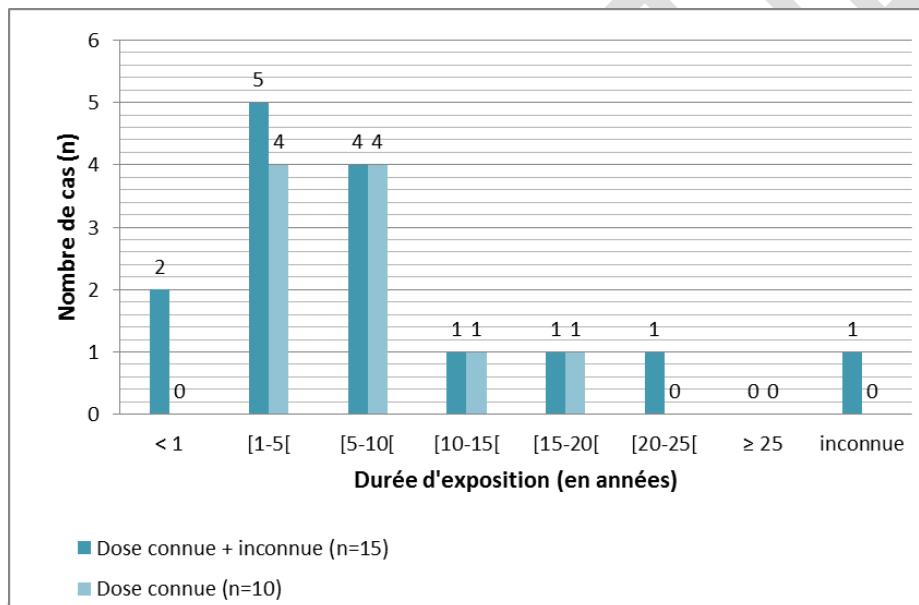


Figure 11 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition à l'ACM (patientes ayant eu ACM + AC (n=15)

5.2.10. Prise en charge thérapeutique

5.2.10.1. Arrêt / poursuite / diminution du traitement

Pour 30 (36,6%) patientes, le traitement par ACM a été arrêté lorsque le diagnostic a été posé, dans 5 cas à une date non précisée. Les données sont manquantes pour 7 patientes.

Tableau 15 : Statut du traitement lors du diagnostic

Statut du traitement	Chlormadinone tous confondus n (%)	Chlormadinone seule n (%)	
Arrêt	avant diagnostic	15 (18,3)	8 (15,7)
	au moment du diagnostic	30 (36,6)	21 (41,2)
	après diagnostic	22 (26,8)	13 (25,5)
	à une date non précisée	5 (6,1)	3 (5,9)
Poursuivi	3 (3,7)	1 (2,0)	
Inconnu	7 (8,5)	5 (9,8)	
Total	82 (100,0)	51 (100,0)	

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

Pour les 15 patientes (dont 8 patientes sous ACM seule), le traitement avait déjà été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic a été posé après l'arrêt du traitement). Cette période d'arrêt est de moins d'un an pour 4 patientes et est supérieure à 10 ans dans 3 cas. Ceci pose la question de la datation exacte d'apparition du méningiome.

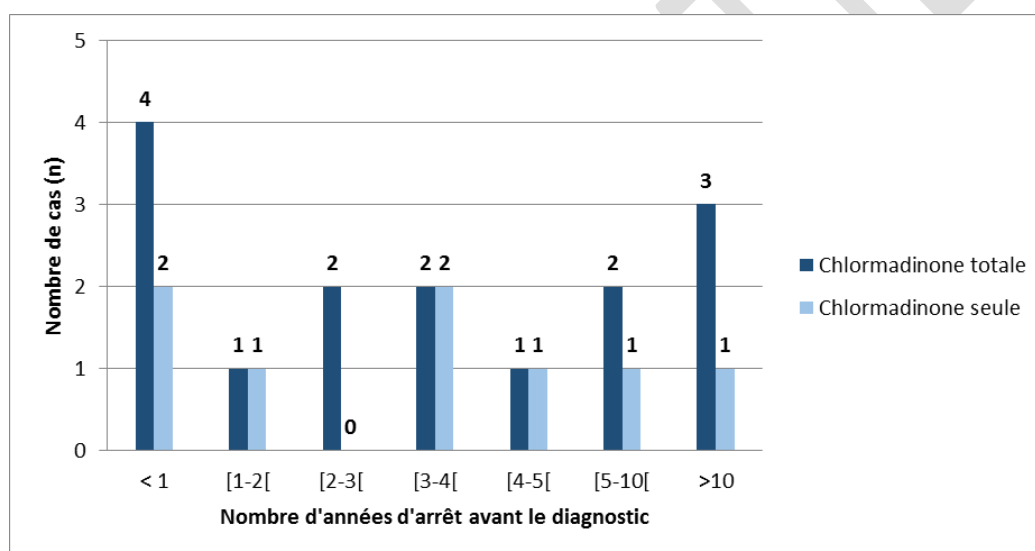


Figure 12 : Nombre d'années entre l'arrêt de l'ACM et le diagnostic de méningiome

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

Parmi les patientes ayant poursuivi leur traitement au-delà de la date de diagnostic de méningiome : 22 patientes ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic de méningiome. La poursuite du traitement est en moyenne 11 mois (médiane : 6, minimum : 2, maximum : 45 mois, SD : 11) 13 patientes sous ACM seule ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic de méningiome. La poursuite du traitement est en moyenne de 11,8 mois (médiane : 6, minimum : 3, maximum : 45, SD : 12,8)

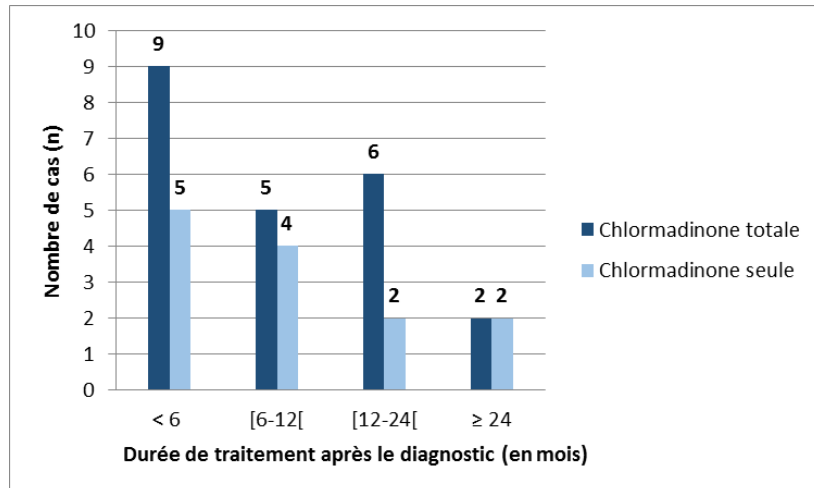


Figure 13 : Durée de traitement entre l'arrêt de l'ACM chez les patientes ayant poursuivi leur traitement après le diagnostic

On note un nombre important d'arrêt de traitement dans les 6 mois suivant le diagnostic qui peut correspondre à la période entre la date de l'imagerie et la date de consultation chez le médecin. La poursuite du traitement au-delà de cette fenêtre de 6 mois jusqu'à 2 ans peut traduire une méconnaissance de l'imputabilité du progestatif.

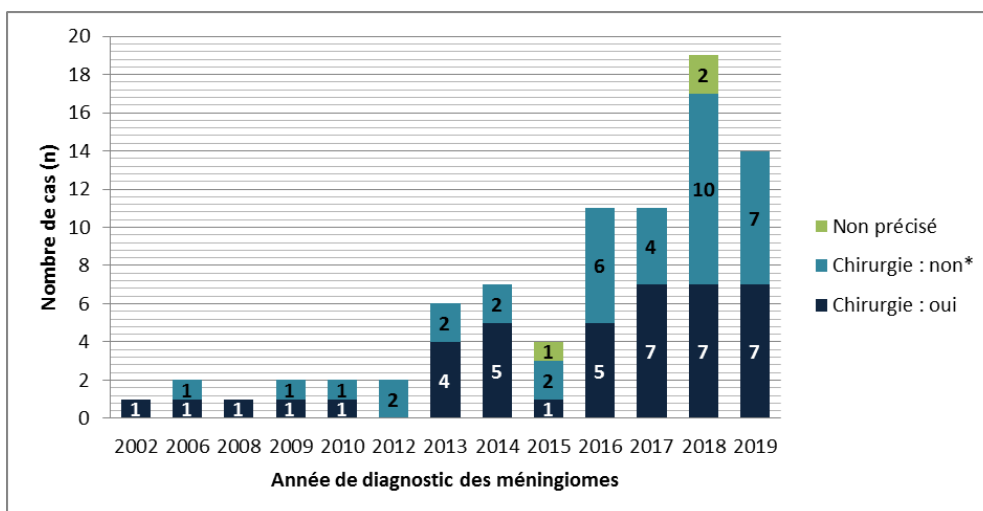
5.2.10.2. Chirurgie

Les 82 cas enregistrés dans la BNPV depuis la commercialisation jusqu'au 31 juillet 2019, concernent des méningiomes diagnostiqués entre 2002 et 2019. 41/82 patientes ont bénéficié d'une voire 2 intervention(s) chirurgicale(s) ; 3 ont eu une biopsie (en raison d'une exérèse impossible suivie d'une radiothérapie ; il s'agit de 3 cas sous ACM seule)

Tableau 16 : Statut chirurgical des patientes sous ACM tous dossiers confondus (N = 82)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
oui	41 (50,0)
non*	38 (46,3)
non précisé	3 (3,7)

*dont 3 patients ayant bénéficié d'une biopsie + radiothérapie



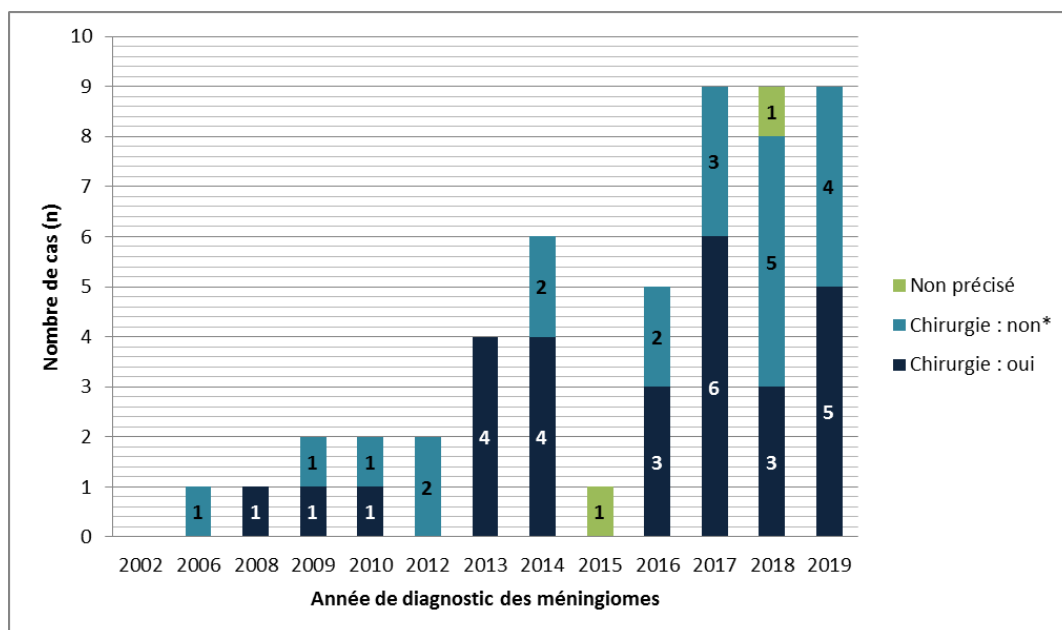
*dont 3 patients ayant bénéficié d'une biopsie + radiothérapie

Figure 14 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes

Tableau 17 : Statut chirurgical des patientes sous ACM seule (N = 51)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
oui	28 (54,9)
non*	21 (41,2)
non précisé	2 (3,9)

*dont 3 patients ayant bénéficié d'une biopsie + radiothérapie



* dont 3 patients ayant bénéficié d'une biopsie + radiothérapie

Figure 15 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes

5.2.10.3. Radiothérapie

Pour 10 patientes une radiothérapie est mentionnée.

Dans 8 cas : du fait d'une exérèse chirurgicale impossible (dont 3 cas avaient bénéficié d'une biopsie)

Dans 2 cas en association à une chirurgie

Pour 2 patientes une radiothérapie ultérieure sera réalisée

Dans 1 cas ; elle sera discutée en fonction de l'IRM post opératoire

Dans 1 cas : elle est proposée en complément d'une exérèse incomplète

5.2.10.4. Evolution du méningiome

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

Pour les notifications concernant des cas diagnostiqués à partir du second semestre 2018 et en 2019, le suivi n'est pas disponible en dehors des informations disponibles concernant une exérèse chirurgicale et/ou une radiothérapie. Ces dossiers pour la plupart sont considérés comme ayant un suivi en cours car nous disposons de données relativement récentes concernant la prise en charge. Pour les cas antérieurs à ces dates, nous disposons quelquefois des informations concernant la prise en charge lors du diagnostic avec l'évolution lors d'un geste chirurgical et/ou radio-thérapeutique et une période de suivi variable pouvant aller de 6 à 1 an.

Nous ne disposons pas d'information pour 19 cas (dont 11 cas sous ACM seul). Dans 7 cas, il s'agit de notifications concernant des méningiomes diagnostiqués depuis le second semestre 2018 (n=5) et en 2019 (n=2). Concernant plus spécifiquement les 11 cas sous ACM seule, les dates de diagnostic vont de 2009 à 2018.

Parmi les 63 notifications pour lesquelles nous disposons d'une information, quel que soit le statut du traitement (ex : arrêt, poursuite,...), on relève que

- 27 (dont 19/27 cas sous ACM seule) notifications mentionnent un suivi en cours :
- 13 cas (dont 10 cas sous ACM seule) n'ont pas été opérés.
Ces 10/13 cas concernent des méningiomes diagnostiqués en 2018 (n=4) et en 2019 (n= 6). 1 cas n'a pu avoir qu'une biopsie en raison de la localisation inopérable
- 10/13 cas (sous ACM seule) ont bénéficié d'une chirurgie (date de diagnostic en 2018 : 3 cas ; en 2019 : 5 cas).

Tableau 18 : Evolution du méningiome pour les cas sous chlormadinone seule

Evolution du méningiome	Nombre de cas
Augmentation de volume	6
Diminution de volume	1
Evolutivité (du fait d'un œdème)	1
Absence de récurrence	3
Absence d'information sur le suivi	11
Stabilité	10
Suivi en cours	19

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

-Augmentation de volume (6 /10 cas sous ACM seule)

: dans les 3 cas le traitement a été poursuivi dans des délais variables respectivement 45 mois, au moins 24 mois et 3 mois.

notent une augmentation de volume. Dans ces 2 cas, le traitement a été arrêté au moment du diagnostic du méningiome. concerne une patiente ayant un ATCD de méningiome opéré de grade 1 suivi annuellement, traitée par ACM 8 ans plus tard.

: on note une augmentation de volume chez une patiente chez qui le traitement avait été arrêté 6 mois avant la date de diagnostic

Evolutivité : 1seul cas sous ACM seule pour lequel on note une stabilité du volume mais une augmentation de l'oedème traduisant une évolutivité (le traitement ayant été arrêté avant le diagnostic) ; prise en charge chirurgicale par la suite

Absence de récurrence : 3/ 7 cas sous ACM seule (dans ces 3 cas le traitement avait été arrêté et une chirurgie a eu lieu

Diminution de volume : 1 seul cas sous ACM seule : diminution d'épaisseur de l'extension dans une situation où le traitement a été arrêté 6 mois après le diagnostic ayant eu une chirurgie incomplète du fait de la localisation

Stabilité : 10/19 notifications sous ACM seule

Dans 2 cas : le traitement avait été arrêté respectivement 1 mois et 11 ans avant la date de diagnostic

Dans 2 cas : le traitement a été arrêté lors du diagnostic

Dans 3 cas : nous ne disposons pas de la date d'arrêt par rapport à la date de diagnostic

Dans 3 cas : la date d'arrêt est respectivement postérieure à la date de diagnostic de 5 mois pour les 2 premiers cas et de 33 mois pour le 3^{ème} cas.

Cas particuliers

Méningiome et cancer du sein

Il faut mentionner les 4 cas de patientes ayant un ATCD de cancer du sein (cf paragraphe Antécédents 5.2.5).

Dans 2 cas, nous n'avons pas d'information concernant la date exacte de diagnostic de cancer du sein et c'est dans le cadre du bilan d'extension que le méningiome a été mis en évidence :

: méningiome du sinus caverneux étendu à l'angle ponto-cérébelleux gauche mais également au niveau de la loge hypophysaire. Stabilité du méningiome 10 mois plus tard. Prise d'ACM et de NMG respectivement durant 1 an pour une indication non connue et à une posologie non connue

: découverte fortuite lors d'un bilan d'extension d'un méningiome basi-frontal paramédian gauche asymptomatique. Prise d'ACM et d'AC respectivement durant 2,3 ans pour une hyperandrogénie. ATCD familiaux de cancer du sein chez la grand-mère maternelle et 2 tantes paternelles.

Dans 2 autres cas, il s'agit d'ATCD de cancer du sein

: dans un contexte de troubles cognitifs existant depuis le traitement du cancer du sein 4 ans auparavant, (ACM arrêté à cette date-là mais aucune information n'est disponible concernant la posologie et la durée de prise pour contraception) mise en évidence d'un probable méningiome de la tente du cervelet. Surveillance annuelle préconisée mais absence d'information sur le suivi. A noter un ATCD de cancer de la thyroïde.

: dans le cadre d'un suivi de cancer du sein, découverte de 2 méningiomes asymptomatiques de localisations frontale droite et gauche avec ostéo-condensation. Exposition à l'ACM durant 3,3 ans. Surveillance annuelle en cours.

Dans le cas , il s'agit d'un diagnostic concomitant de cancer du sein et d'un méningiome hétérotopique pulmonaire après une prise concomitante d'ACM et de NMG durant 9 ans. Exérèse du méningiome : grade non précisé, présence de cellules fusiformes ; Ki67 <5%. Absence d'information sur le suivi.

Méningiome et adénome hypophysaire à prolactine

Une patiente présente un adénome hypophysaire à prolactine depuis 2015 et le diagnostic de méningiome a été posé a posteriori (il s'agit d'un diagnostic rétrospectif fortuit sur relecture de l'imagerie). Le méningiome est asymptomatique et localisé au niveau du vertex en paramédian. Traitement poursuivi durant 2 années et légère augmentation de volume. Puis arrêt de l'ACM pris durant 4,5 ans (pour un kyste ovarien) suite à une prise de NMG durant 6 mois.

Cas du laboratoire n= 4

Le laboratoire Sanofi rapporte 4 cas assez succincts sous ACM seule dont l'indication est connue dans 2 cas (contraception, fibrome). Les délais de survenue sont de 3 ans, 8 ans et 25 ans (inconnu pour 1 cas où la durée et les dates de traitement sont inconnues). Dans un cas où la durée de traitement est de 2 ans (avec une posologie de 100 mg/j), le délai de survenue est de 25 ans et dans l'autre cas le délai est de 2 ans avec une durée de traitement de 5 ans. (ACM administré selon des cycles de 20/28 jours). Aucune information n'est disponible concernant la localisation topographique des méningiomes ; 3 dossiers notent une évolution inconnue et un dossier note une récupération complète après chirurgie.

En résumé,

On note une nette augmentation des notifications à partir de 2018

Le tiers des notifications proviennent de patientes

Les 82 notifications concernent des patientes d'âge moyen 47,5 ±8 ans

Le BMI est disponible pour 57,3% des patientes : parmi elles 19,1 % présentent une obésité

Les **antécédents notables** sont :

un ATCD personnel de méningiome de grade 1 opéré

un ATCD de méningiome familial dans 2 cas

un ATCD de cancer de sein dans 2 cas sous ACM seule

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

Une **prescription** :

dans le cadre de l'AMM est notée dans 45% des cas (43,1% sous ACM seule)

les prescriptions hors AMM représentent 43,9% (49% sous ACM seule) dont la contraception essentiellement (20/36 tous dossiers confondus dont 18/25 sous ACM seule).

Les caractéristiques macroscopiques permettent de noter :

- une prépondérance de tumeur unique que ce soit sous ACM tous dossiers confondus (67,1% des cas) ou ACM seule (68,6% des cas).

Une dose cumulée plus importante pour les cas de tumeurs multiples que ce soit sous ACM tous dossiers confondus ou sous ACM seule qui va de pair avec une durée de traitement plus longue pour les cas de tumeurs multiples

la localisation des méningiomes est prépondérante en région basale et convexe

Les caractéristiques microscopiques des méningiomes permettent de noter :

-une très nette majorité de grade 1 (37/44 cas sous ACM tous dossiers confondus dont 28/31 cas sous ACM seule. On note un grade 2 respectivement dans 3/44 et dans 1/31 sous ACM seule

-une prépondérance du sous-type méningothélial, transitionnel (ou mixte) (histologie disponible pour 43/44 cas soit 97,7% des cas.

-une composante osseuse est notée pour 21 /44 cas sous ACM tous dossiers confondus et dans 17/31 cas sous ACM seule

-la recherche de récepteurs effectués dans 20/41 cas opérés note une positivité des RP dans 19 cas dont 14 sous ACM seule

-l'index de prolifération cellulaire Ki67 effectuée sur 28 cas note un index < 5% dans 17 cas et de 5 à 10 % dans 9 cas (sous ACM seule respectivement dans 11/18 cas et dans 6/18 cas)

Les caractéristiques de l'exposition médicamenteuse notent des durées de traitement légèrement supérieures sous ACM seule par rapport aux cas sous ACM tous dossiers confondus ; on note également une dose cumulée supérieure de 20% dans les cas sous ACM seule par rapport à la dose cumulée des cas sous ACM tous dossiers confondus. Pour l'ensemble des patientes traitées, il faut prendre en compte l'ensemble des durées et des doses cumulées des autres progestatifs pris.

L'exposition réelle aux estrogènes n'est pas évaluable

Les autres progestatifs pris successivement sont surtout l'AC à fortes doses dans 13 cas ; les durées de traitement par AC allant de 0.6 à 26,9 années. En considérant les durées de traitement respectives de l'ACM et de l'AC, on note :

Des durées de traitement quasi similaires pour les 2 molécules dans 3 cas

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

La prise en charge thérapeutique note :

Un arrêt du traitement :

Au moment du diagnostic dans 36,6% des cas (41,2% sous ACM seule)

Après le diagnostic dans 26,8 % (25,5% sous ACM seule)

Pour 18,3% (15,7% sous ACM seule), le traitement avait été arrêté avant le diagnostic de méningiome

Une **exérèse chirurgicale** complète ou partielle ou ne concernant qu'une des localisations dans 50% sous ACM tous dossiers confondus et 54,9 % sous ACM seule (3 cas ont bénéficié d'une biopsie seule).

Une **radiothérapie** soit complémentaire soit exclusive a été effectuée dans 10 cas

L'**évolution du méningiome** pour les cas sous ACM seule est mentionnée sur le tableau

Evolution du méningiome	Nombre de cas
Augmentation de volume	6
Diminution de volume	1
Evolutivité (du fait d'un œdème)	1
Absence de récurrence	3
Absence d'information sur le suivi	11
Stabilité	10
Suivi en cours	19

Cas particuliers

2 cas de méningiome chez des patientes ayant un ATCD de cancer du sein
 2 cas de méningiome mis en évidence dans le cadre du bilan d'extension du cancer du sein
 1 cas associant de méningiome diagnostiqué au même moment que le cancer du sein
 1 cas d'ATCD de méningiome de grade 1 opéré antérieur à l'exposition avec augmentation de volume sous ACM.

5.3. Cas notifiés sous nomegestrol

5.3.1. Caractéristiques des notifications

Tableau 19 : Répartition des cas sous nomegestrol (N = 108)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n
nomegestrol + tous progestatifs confondus	108
nomegestrol seul	80
nomegestrol + chlormadinone	16 ^a
nomegestrol + acétate de cyprotérone	10
nomegestrol + chlormadinone + acetate de cyproterone	2
^a dont 2 cas avec promegestone associée, 1 cas avec lynestrenol et 1 cas avec médrogestone	

Détail des cas avec un autre progestatif

- : nomegestrol + chlormadinone + promegestone ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + promegestone ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + lynestrenol ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + medrogestone ^a
- : nomegestrol + cyprotérone + medroxyprogestérone
- : nomegestrol + chlormadinone +cyprotérone
- : nomegestrol + chlormadinone +cyprotérone

5.3.2. Dates de notifications, dates de survenue

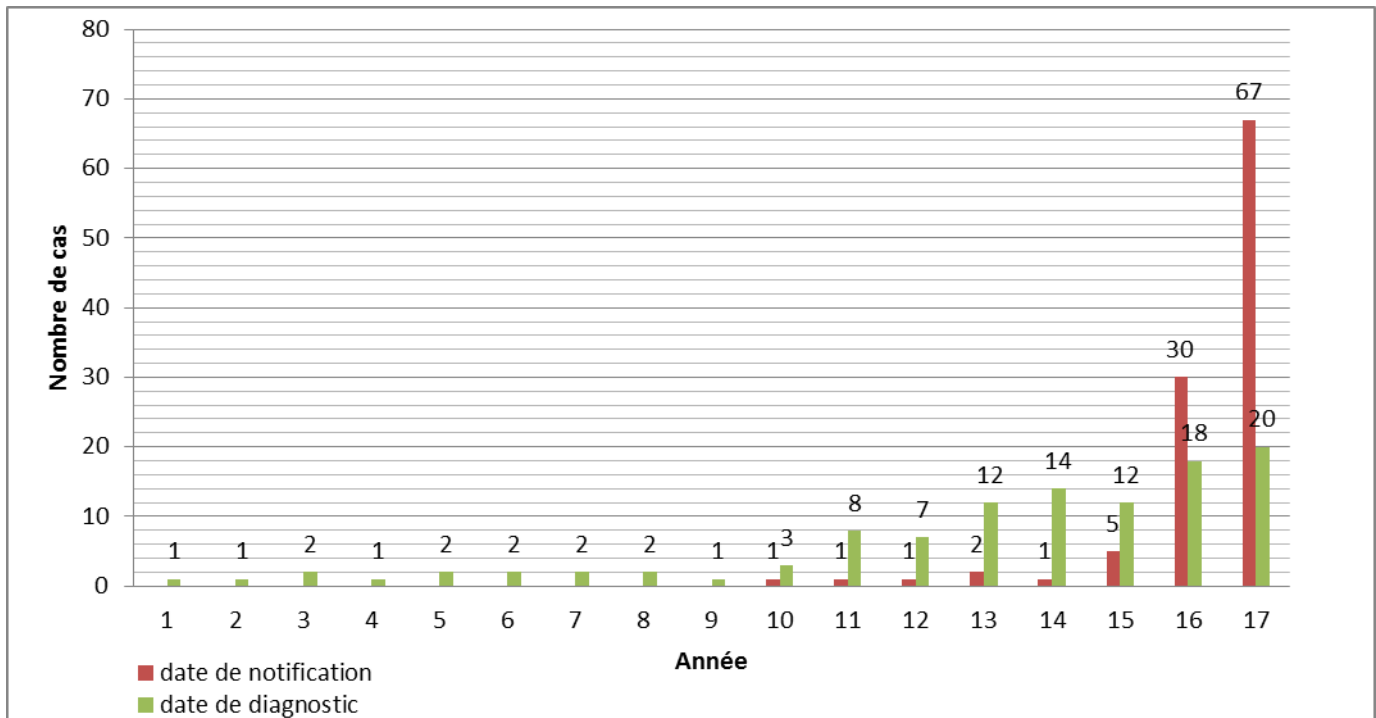


Figure 16 : Répartition des observations selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome

5.3.3. Type de déclarants

Les 2/3 (70/108 cas) des notifications proviennent de professionnels de santé et 35 % sont des « déclarations patientes » dont 29 déclarations sont « confirmées médicalement » et 9 sont « non confirmées médicalement ».

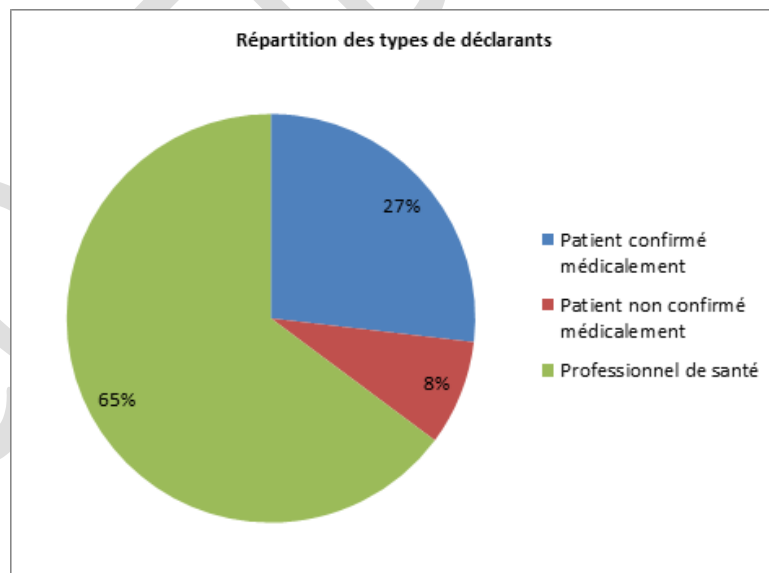


Figure 17 : Répartition des types de déclarations NMG tous dossiers confondus

5.3.4. Données démographiques

Tableau 20 : Données démographiques

Données démographiques (N=108)	
Sexe Femmes	N=108 108
Age (ans)	N=108
Moyen	48,8 ± 5,8 [28-79]
Médiane	24
BMI (kg/m²)	N=53
moyen	25,30 ± 5,9 [16-43]
médiane	24

Tableau 21 : Répartition des BMI

BMI	Nombre de cas (N=53/108)
<18,5	2
[18,5-24,9]	29
[25-29,9]	14
[30-39,9]	6
> 40	2

Nous disposons de la valeur du BMI pour 49,1% des patientes ; 26,4 % (14/53) présentent un surpoids et 15,1% (8/53) présentent une obésité

5.3.5. Antécédents

Les antécédents sont mentionnés dans 80/108 (74,1%) notifications en considérant l'ensemble de dossiers mentionnant la prise de NMG.

Nous notons 28 notifications pour lesquelles aucune mention d'ATCD ne figure hormis l'indication de la prise de NMG.

Concernant les ATCD identifiés comme étant des facteurs de risque de méningiome, on retrouve :

Un cas de méningiome dans la fratrie

Nous ne relevons aucun cas d'irradiation cérébrale antérieure.

A noter 2 cas d'ATCD d'adénome à prolactine

Les ATCD obstétricaux ne sont souvent pas mentionnés dans les déclarations de pharmacovigilance : nous avons pu noter des ATCD de grossesses chez 10/108 patientes (dont 4 cas chez des patientes traitées par NMG seul)

Parmi les ATCD mentionnés, nous relevons surtout :

2 cas de cancer du sein

3 cas de mastopathie : adénofibrome, kyste, mastopathie

2 cas de mastose sclérokystique

1 cas d'adénome hypophysaire sans autre information

5 cas de diabète

2 cas de dépression

3 cas mentionnant un lupus : 2 cas de lupus érythémateux disséminé et 1 cas de syndrome lupique

Accident ischémique transitoire : 2 cas

2 cas d'asthme

12 cas d'atteintes thyroïdiennes :

Hypothyroïdie : 6 cas

Thyroïdectomie totale : 2 cas

Thyroïdite de Hashimoto : 2 cas

Kyste thyroïdien : 1 cas

Nodule thyroïdien : 1 cas

5.3.6. Indications

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

LUTENYL 3,75 mg, comprimé :

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

LUTENYL, comprimé sécable (5mg) :

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

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

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

Tableau 22 : Indications

	Nomégestrol tous cas confondus (N=108)	Nomégestrol seul (N=80)	Nomégestrol+Acétate de cyprotérone** (N=12)
AMM (nomégestrol)	N=27	N=17	N=3
Hémorragies génitales	10	6	1
Fibromes utérins	11	8	1
Anomalie de la durée du cycle	2	1	-
Ménopause	2	1	1
Pré-ménopause	1	-	-
Dysménorrhée	1	1	
Hors AMM (nomégestrol)	N=66	N=52	N=8
Endométriose	22	18	2
Contraception	19	14	4
Ménopause (progestatif non associé à un œstrogène)	9	9	-
Autres	8	4	2
Kyste ovarien	5	4	-
Syndrome des ovaires polykystiques	3	3	-
Inconnue	15	11	1

On note une prescription dans le cadre de l'AMM pour 25% des notifications si on considère l'ensemble des notifications sous NMG et pour 21,25% pour les notifications sous NMG seule.

La proportion de prescription hors AMM est différente puisqu'on note 64,7 % de hors AMM pour l'ensemble des notifications sous NMG et 65 % de hors AMM pour les cas NMG seul. Les administrations regroupées sous « autres » se répartissent selon les utilisations suivantes : mastopathie (4 cas), hormonothérapie sans autre information (1 cas), cancer de l'endomètre (1 cas) et hirsutisme (2 cas).

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

L'utilisation hors AMM dans la contraception peut également s'expliquer (comme pour l'ACM) par le fait qu'un autre macro-progestatif (le lynestrénol : Orgamétril®) avait l'AMM en tant que contraceptif en 2^{ème} intention (cf paragraphe indications ACM ; 5.2.6).

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

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

Nous retrouvons des données relativement transposables entre celles du rapport et l'avis de la HAS avec une prescription dans le cadre de l'AMM dans 25% des cas du rapport et environ 20% des cas dans l'avis de la HAS. A noter que l'avis de la HAS fait la distinction entre les 2 spécialités de NMG commercialisées et ne retrouve une prescription du Lutenyl® 3,75 pour son unique indication (troubles de la ménopause) que dans 14% des cas. Concernant la prescription hors AMM du NMG, nous retrouvons des proportions bien plus importantes dans le rapport que dans l'avis de la HAS et des indications différentes, avec dans ce rapport une prescription hors AMM dans 64,7% des cas qui concernaient essentiellement l'endométriose et la contraception et dans l'avis HAS une prescription pour la contraception dans 15% pour le Lutenyl® 3,75 et 12% pour le Lutenyl®.

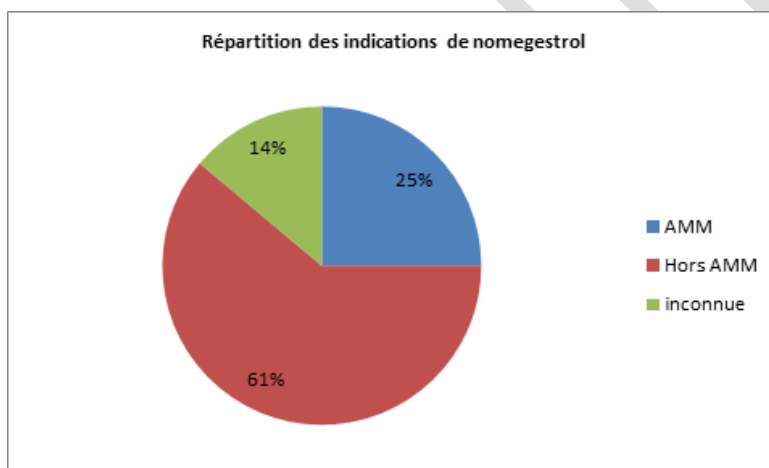


Figure 18 : Répartition des indications de nomegestrol

5.3.7. Caractéristiques des méningiomes

En considérant l'ensemble des 108 cas avec une exposition au NMG, on relève :

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

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

52 patientes ont bénéficié d'une chirurgie

Ces 52 notifications nous ont permis de récupérer les informations suivantes sur le grade, le sous-type histologique ainsi que certaines données immuno-histochimiques

Parmi les 52 cas :

40 cas concernent le NMG seul

10 cas concernent l'exposition successive à un autre progestatif soit l'ACM : 7 cas, soit l'AC, soit le LNG.

2 cas concernent l'exposition à 2 autres progestatifs (déjà cités précédemment) :

(ACM, NMG, promegestone)

(ACM, NMG, AC; (ce cas a été présenté dans le rapport AC de juin 2019)

5.3.7.1. Grade OMS

Parmi les 52 patientes (soit 48,1%) opérées, nous disposons des données concernant le grade dans 47/52 cas soit 90,4% ayant bénéficié soit d'une chirurgie complète ou partielle ; le sous-type histologique est précisé pour 50/52 cas (96%).

Une radiothérapie a eu lieu dans 5 cas de méningiomes opérés est envisagée dans un cas.

Grade	Tous cas avec exposition au NMG (n= 52)	Cas NMG seul (n= 40)	Cas NMG et AC (n = 5)
Grade 1	41	33	3
Grade 1-2	1	1	-
Grade 2	5	3	2
Non précisé	5	3	-

Un seul cas concerne une patiente ayant 1 méningiome de grade différent : 1 et 2

5.3.7.2. Sous-type histologique

Tableau 23 : Sous-type histologique

	Tous cas avec exposition au NMG (n= 52)	Cas NMG seul (n= 40)	Cas NMG et AC (n =5)
Méningothélial	27	22	2
Microkystique sécrétant et méningothélial	1	1	-
Méningothélial et angiomateux	1		
Fibroblastique	5	4 (dont fibroblastique et rhabdoïde)	1
Fusiforme	1	1	
Fusiforme et microkystique	1		1
Angiomateux	1	1	-
Intermédiaire (entre fibreuse et microkystique)	1	1	-
Transitionnel	3	2	
Hétérotopique pulmonaire	1		
Fibroblastique et rhabdoïde	1	1	
Chordoïde	3	2 (dont 1 avec métaplasie myxoïde)	1
Atypique	1	1	-
Non précisé	5	4	-
Composante osseuse			
Composante osseuse	10	9	1
Infiltration parenchyme			
Infiltration parenchyme	1	1	-
Zones nécrotiques			
Zones nécrotiques	1	-	1

Parmi les NMG + AC, un seul cas a été présenté dans le rapport AC de juin 2019
Le cas (sous-type chordoïde, avec métaplasie myxoïde et adipeuse ; il s'agit d'un cas de méningiome de grade différent 1 et 2).

La majorité des méningiomes sont de sous-type méningothélial, fibroblastique ou transitionnel. On note 3 méningiomes de sous-type chordoïde et un méningiome de sous-type atypique

Dans 10/52 cas (19,2%) il est fait mention d'une composante osseuse qui traduit une certaine évolutivité.

Comme pour les cas sous ACM, il est parfois difficile, à la lecture des comptes rendus anatomo-pathologiques, de distinguer des hyperostoses réactionnelles sur l'os crânien au contact du méningiome et de véritables infiltrations osseuses du méningiome.

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

Pour les cas sous NMG seule, l'évolution du méningiome dans les cas où le sous-type (36/40) a été identifié est le suivant (le détail de l'évolution pour tous les méningiomes est présenté paragraphe 5.3.12.1) :

Apparition de minimes lésions ultérieures dans 2 cas ; 1 cas note un traitement poursuivi durant 7 mois et un autre cas note une poursuite du traitement pendant 10 ans

Augmentation de taille :

Traitement arrêté 1 an après le diagnostic

Traitement arrêté avant le diagnostic dans 2 cas

Traitement arrêté au moment du diagnostic

Absence d'information concernant le statut du traitement

Diminution de volume : 1 cas avec arrêt 3.5 mois après le diagnostic

Absence de récurrence : 5 cas (dont 2 cas où le traitement a été arrêté 5 mois après le diagnostic)

Absence d'information sur le suivi : 11 cas (concernent des méningiomes diagnostiqués entre 2013 et 2019)

Récurrence dans 4 cas :

dans 2 cas le traitement a été poursuivi 3 ans après le diagnostic

dans 1 cas, le traitement avait été arrêté avant le diagnostic du NMG

dans 1 cas, le statut du traitement est inconnu

Stabilité dans 5 cas :

dans 2 cas le traitement est arrêté suite au diagnostic

dans 1 cas le statut du traitement est inconnu

dans 1 cas le traitement avait été arrêté avant le diagnostic

dans 1 cas le traitement est arrêté 8 mois après le diagnostic

Suivi en cours pour 3 notifications concernant des méningiomes diagnostiqués en 2018 et 2019.

5.3.7.3. Récepteurs et autres marqueurs

La recherche des RP (23 cas) et des RE (5 cas) est précisée pour 24/52 cas pour l'ensemble des cas sous NMG tous progestatifs confondus ayant bénéficié d'une chirurgie.

Les RP sont positifs dans 22 cas et négatif dans un cas

Les RE sont positifs dans un cas et négatif dans 4 cas

La répartition des récepteurs parmi les cas concernant le NMG seul est détaillée sur le tableau ci-dessous (16/52 cas)

Tableau 24 : Recherche de récepteurs

		R à la progestérone		
		+	-	Total
		14	0	14
R aux oestrogènes	+	0	0	0
	-	2	0	2
	Total	16	0	16

La recherche de RA a été effectuée dans un seul cas et est négative.

Dans 12 observations, soit des marqueurs spécifiques des méningiomes identifiables en immunohistochimie ont été recherchés (Ac anti-EMA par exemple), soit des marqueurs spécifiques d'autres tumeurs ont été effectués dans le cadre d'un diagnostic différentiel: STAT 6 permettant d'exclure une tumeur fibreuse solitaire, PS100 présent lors de schwannome ou de neurinome.

5.3.7.4. Index de prolifération cellulaire

L'index de prolifération cellulaire estimé par l'index Mib1/Ki67 a été précisé dans 26/52 cas (50%) pour l'ensemble des cas avec exposition au NMG+ autre progestatif et dans 17 cas lors d'exposition au NMG seul

Tableau 25 : Index de prolifération cellulaire Ki67

Ki67	Tous cas avec exposition au NMG (n = 26)	Cas NMG seuls (n = 17)	Cas NMG et AC (n = 4)
<5%	15	11	1
5 à 10 %	8	5	0
>10%	3	1	3

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

Tableau 26 : Caractéristiques selon le nombre des tumeurs multiples / uniques

Nomégestrol (N=108)		
	Tumeurs multiples (N total = 34)	Tumeurs unique (N total =74)
Age (ans)		
Moyenne	48,9±6,9 [36-64]	49,2±9,1 [35-73]
médiane	49	48
Dose cumulée moyenne (mg)	20 070,8±14019,6 [2655-42 075]	17 156,8±12 745,5 [450-37 805]
Dose cumulée médiane (mg)	15 082,5	12 505
inconnue	22	46
Nombre d'années de prise (ans)	14,9±9,70 [1-36,3]	9,5±7 [0,1-26]
inconnu	5	18
Chirurgie	Oui : 17 Non : 17 non précisé : 0	Oui : 35 non : 36 non précisé : 3
Radiothérapie	Seule : 4 Après chirurgie : 2 (autres lésions)	Seule : 3 Après chirurgie : 3
Grades OMS	Grade 1 : 14 Grade 2 : 0 Non précisé : 3	Grade 1 : 27 Grade 2 : 5 Grade 1 et 2 : 1 Non précisé : 2
Nomégestrol seul (N=80)		
	Tumeurs multiples (N total =24)	Tumeurs unique (N total =56)
Age (ans)		
Moyenne	49,7±7,9 [36-64]	49,2± 8,9[35-73]
médiane	49	48
Dose cumulée moyenne (mg)	21 285±14 300,6 [2655-42 075]	19 620,8±12 255,9 [450-37 805]
Dose cumulée médiane (mg)	16383,8	16383,8
inconnue	15	15
Nombre d'années de prise (ans)	17,5±10,1 [2-36,3]	11,5±6,6 [0,2-26]
inconnu	4	14
Chirurgie	Oui : 12 non : 12 non précisé : 0	Oui : 28 non : 26 non précisé : 2
Radiothérapie	Seule : 1 Après chirurgie : 2 (autres lésions)	Seule : 3 Après chirurgie : 3
Grades OMS	Grade 1 :10 Grade 2 : 0 Non précisé : 2	Grade 1 : 23 Grade 2 : 3 Grade 1 et 2 : 1 Non précisé : 1

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

- une nette prépondérance de tumeur unique qu'il s'agisse de situations où le NMG est associé à un autre progestatif ou de situations où le NMG est pris seul.
- une dose cumulée moyenne très légèrement supérieure pour les cas de tumeurs multiples par rapport aux cas de tumeurs uniques sous NMG tous dossiers confondus ;
- La dose cumulée moyenne est par contre sensiblement la même pour les cas sous NMG seul pour les cas de tumeurs uniques et les cas de tumeurs multiples
- la durée de traitement est également plus longue dans le cas rapportant des tumeurs multiples ce qui évidemment corrélé à la dose cumulée aussi bien dans les cas sous NMG tous dossiers confondus que sous NMG seul.
- une dose cumulée moyenne quasi identique entre les cas NMG tous dossiers confondus et les cas NMG seul qu'il s'agisse des localisations multiples ou des localisations uniques.

5.3.7.6. Siège des tumeurs en fonction des grades

La répartition des tumeurs en fonction de leur topographe et de leur grade OMS est connue pour 106/108 patientes sous NMG tous dossiers confondus. Nous ne disposons pas de toutes les localisations, ni du nombre exact de tumeurs, ni du détail du siège pour 2 observations mentionnant des tumeurs multiples

Tableau 27 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG tous dossiers confondus

Localisations pour **nomegestrol total** (N = 106 cas avec 166 tumeurs)

Siège	Chirurgie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade				Non	Non précisée	
	1	1 à 2	2	Non précisé			
Basal	31	0	2	3	31	0	67
Convexité	32	1	2	1	31	0	67
Médian	5	0	0	0	8	0	13
Postérieur	5	0	1	1	5	0	12
Autre (localisation)	0	0	0	1 (pulmonaire) ^a	1 (rachis C2) ^b	0	2
Non précisé	0	0	0	0	2	3	5
Nombre de tumeurs total (n)	73	1	5	6	78	3	166

^a cas
^b cas

5 observations NMG + AC ont été présentées dans le rapport de juin 2019 :

2 cas de tumeurs multiples (NMG seul) ne figurent pas dans ce tableau (dont on connaît uniquement une localisation basale)

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

Tableau 28 : Nombre de tumeurs selon le grade et le siège pour les cas NMG seul
Localisations pour **nomegestrol seul** (N = 78 cas avec 118 tumeurs)

Siège	Chirurgie						Nombre de tumeurs total (n)
	Oui, Grade				Non	Non précisée	
	1	1 à 2	2	Non précisé			
Basal	27	0	1	2	24	0	54
Convexité	20	1	2	0	21	0	44
Médian	5	0	0	0	5	0	10
Postérieur	4	0	0	1	3	0	8
Non précisé	0	0	0	0	0	2	2
Nombre de tumeurs total (n)	56	1	3	3	53	2	118

2 cas de tumeurs multiples (NMG seule) ne figurent pas dans ce tableau (dont on connaît une localisation basale)

5.3.8. Signes cliniques

Parmi les 108 cas, 84 (77,8%) patientes ont présenté une symptomatologie clinique dont la séméiologie est éminemment variable et est fonction de la localisation du ou des méningiomes. Les symptômes les plus souvent rapportés sont les céphalées (n=31/84), les migraines (n= 2/84), les troubles visuels (n=27/84), une exophtalmie (n=10/84), des vertiges (10/84), des troubles neurologiques (troubles de la sensibilité, troubles de la mémoire, instabilité à la marche, etc) (9/84).

7 patientes ont présenté d'une crise comitiale.

13/108 (12%) patientes étaient asymptomatiques : dans un certain nombre de cas, l'IRM a été réalisée pour dépistage systématique en raison de l'exposition suite à la médiatisation concernant l'AC ou l'information concernant l'ACM et le NMG. Dans certains cas, un symptôme a justifié la réalisation d'une IRM et il est parfois difficile de relier le méningiome diagnostiqué à la sémiologie initiale qui a fait poser l'indication de l'imagerie.

Nous ne disposons pas d'une quelconque information pour 11/108 (10,1%).

5.3.9. Exposition médicamenteuse

5.3.9.1. Nomégestrol tous dossiers confondus

Tableau 29 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue

Cas nomegestrol (N=108)	Dose cumulée (mg)		Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années)	
	N=40	N=85	N=40*	N=83	N=40*	
Moyenne	18 197,4	11,5	11,5	13,2	12,4	
Ecart-type	13 027,7	8,3	7,7	7,9	7,6	
Médiane	13 247,1	10,0	10,7	12,4	10,5	
Min	450,0	0,1	0,2	0,5	1,4	
Max	42 075,0	36,3	31,4	37,3	31,1	

*patientes pour lesquelles la dose est connue

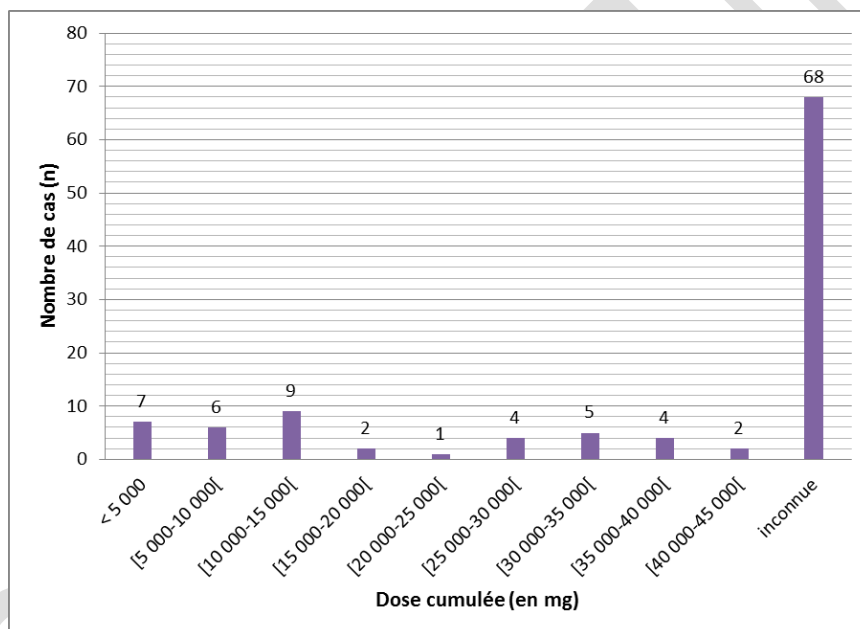


Figure 19 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées pour les cas NMG tous dossiers confondus (n=108)

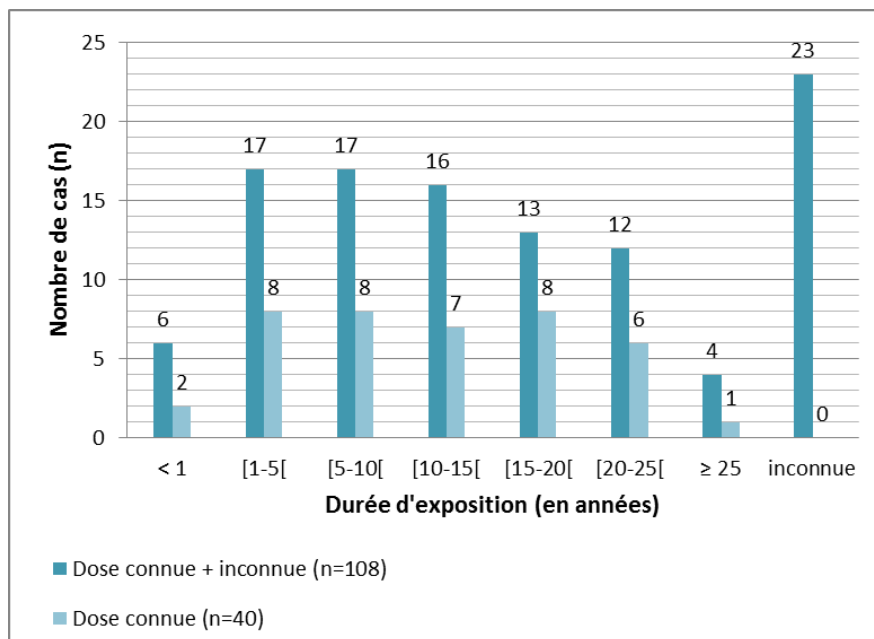


Figure 20 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition pour les cas sous NMG tous dossiers confondus (n=108)

On note des durées d'exposition très variables ne faisant pas ressortir un intervalle de temps particulier qui vont de 1-5 ans jusqu'à 20-25 ans essentiellement.

5.3.9.2. *Nomégestrol seul*

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

Cas nomegestrol seul (N=80)	Dose cumulée (mg)	Durée de traitement (années)	Délai de survenue (années)		
	N=31	N=62	N=31*	N=62	N=31*
Moyenne	20 104,2	13,5	12,4	13,9	12,6
Ecart-type	12 659,8	8,3	7,5	7,8	7,6
Médiane	16 383,8	13,6	13,4	12,9	11,3
Min	450,0	0,2	0,2	1,1	1,4
Max	42 075,0	36,3	31,4	37,3	31,1

*patientes pour lesquelles la dose est connue

Nous avons présenté la moyenne des durées d'exposition pour tous les cas (n=85 ; durée moyenne : 11,5 ans) y compris ceux pour lesquels nous ne disposons pas de la posologie) ainsi que la moyenne des durées d'exposition pour lesquels la posologie était disponible (n=40 ; durée moyenne : 11,5 ans). On note des durées d'exposition similaires entre ces 2 groupes.

Nous avons mis en parallèle les délais de survenue pour ces 2 groupes respectivement de 13,9 ans et de 12,6 ans. Ceci s'explique par le fait que certains diagnostics ont été posés des années après l'arrêt du NMG dans certains cas.

Chez les patientes exposées au NMG seul, on note des durées de traitement légèrement supérieures par rapport aux patientes exposées au NMG et autres progestatifs ; on note par ailleurs une dose cumulée moyenne de 20 104,2 mg dans ce groupe de patientes qui est supérieure à la dose cumulée moyenne 18 197,4 mg du groupe de patientes exposées au NMG et autres progestatifs. Ceci s'explique par le fait que les patientes du groupe NMG tous dossiers confondus sont également exposées en sus à d'autres progestatifs notamment l'ACM et l'AC. Pour ce groupe de patientes il faut prendre en compte les doses cumulées et les durées de traitement cumulées de tous les progestatifs.

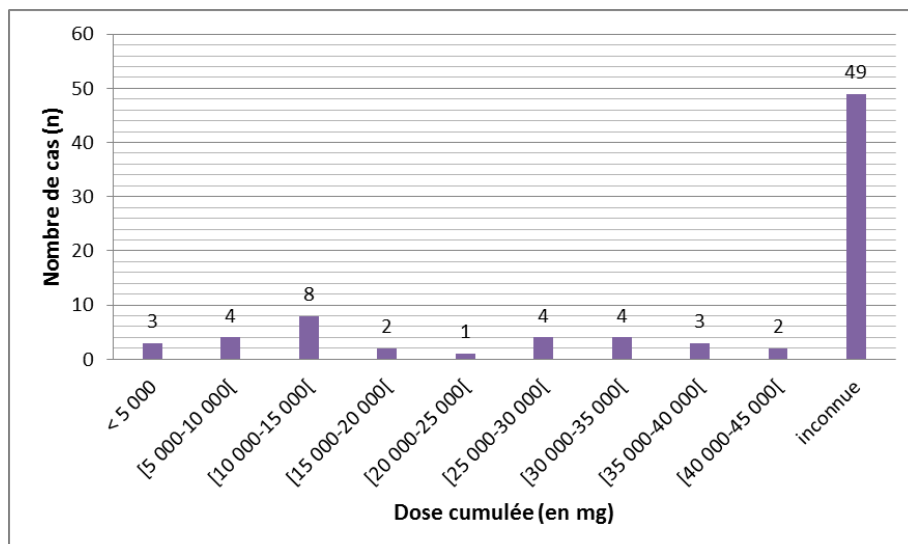


Figure 21 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous NMG seul (n=80)

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

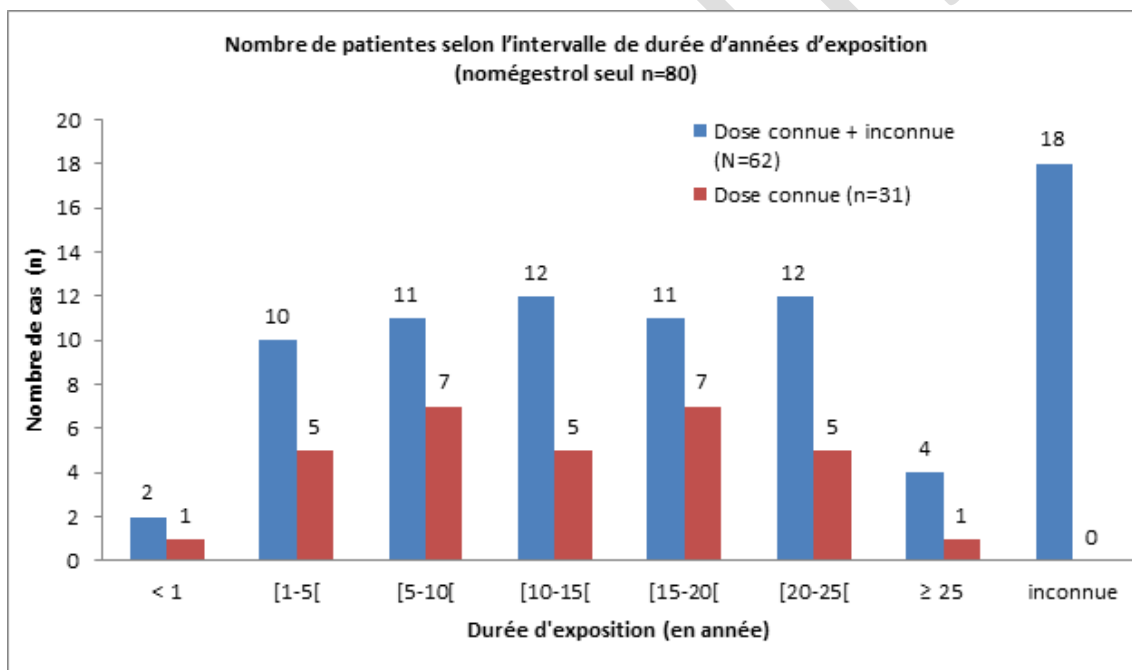


Figure 22 : Nombre de patientes selon l'intervalle de durée d'années d'exposition NMG seul (n=80)

5.3.10. Autres traitements

Estrogènes

On note un traitement par estrogène dans 10 cas.

Dans 5 cas, il s'agit de COC pour lesquels nous ne disposons pas de la période de prise exacte mais très probablement à des périodes différentes de la prise de NMG pour 3 cas. Dans 2 cas les prises ont eu lieu respectivement durant 23 ans et 10 ans avant le traitement par NMG.

Dans 4 cas, l'estrogène était associé au NMG.

Un cas concerne la prise successive de 2 COC durant 19 ans (Zoely® et Adepal®)

Progestatifs

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

Pour certains de ces cas, notamment pour les cas associant ACM et/ ou NMG et/ou AC, il faut tenir compte des durées de traitement cumulées et des posologies cumulées.
Les cas sous ACM et NMG sont exposés dans le paragraphe 5.4

L'analyse des cas où il y a eu prises successives de NMG et d'AC concerne 12 notifications.

2 d'entre elles concernent également la prise d'ACM

2 cas mentionnent également en sus la prise de Diane35® (avec une durée de prise durant 4 ans ; : durée de prise non connue)

Les caractéristiques de ces cas imputant également l'AC concernant les grades, sous-types histologiques, caractère unique ou multiple des méningiomes ont été présentées dans les tableaux précédents.

Les durées d'exposition à l'Androcur® vont de 1 an à 26,6 ans (9 dossiers mentionnant les durées). Les posologies de traitement par Androcur® n'ont pu être calculées que pour 3 cas

La dose cumulée moyenne de NMG n'a pu être calculée que pour 4 dossiers est de 6248,4 mg à laquelle il faut rajouter la dose cumulée moyenne d'AC (non présentée ici). Les posologies de traitement par AC ont pu être calculées dans 9 dossiers

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

2 dossiers concernent la prise successive de NMG et de Diane 35® et de l'Androcur® :

le NMG a été pris durant 6,3 ans, Diane 35® durant 4 ans et l'Androcur® durant 16,1 ans (, dossier présenté dans le rapport AC de juin 2019)

on ne dispose d'aucune information concernant les durées de prise de NMG, d'Androcur® et de Diane 35® pour

Parmi les 11 autres dossiers, nous ne pouvons pas comparer les durées de traitement dans 3 dossiers entre le NMG et l'Androcur®

Pour 3 dossiers, la durée de traitement par NMG est supérieure à celle d'AC

Pour 4 dossiers, la durée de traitement par AC est supérieure à celle de NMG

Pour un dossier, les durées de traitement sont quasi similaires.

Tableau 33 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/uniques)

Nomégestrol + AC (N=12)* chlormadinone associée dans 2 cas + "autre progestatif" associé dans 1 cas		
	Tumeurs multiples (N total =5)	Tumeurs uniques (N total =7)
Age (ans)		
Moyenne	51,4±5,4 [45-58]	49,1±10,4 [40-71]
médiane	52	45
Dose cumulée moyenne (mg)	9705±806,1 [9135-10 275]	2791,9±633,7 [2344-3240]
Dose cumulée médiane (mg)	9705	2791,9
inconnue	3	5
Nombre d'années de prise (ans)	10±4,2 [5-15]	2,3±1,9 [0,5-5]
Inconnue	1	3
Chirurgie	Oui : 2 non : 3 non précisé : 0	Oui : 3 non : 4 non précisé : 0
Radiothérapie	Seule : 2	Seule : 0
Grades OMS	Grade 1 : 2 Grade 2 : 0	Grade 1 : 1 Grade 2 : 2 Non précisé : 0

5 observations NMG + AC ont été présentées dans le rapport de juin 2019 :

Tableau 34 : Dose cumulée / durée d'exposition et délai de survenue par les patientes

Cas nomegestrol + acétate de cyprotérone (N=12)**	Dose cumulée (mg)	Durée de traitement (années)		Délai de survenue (années)	
	N=4	N=8	N=4*	N=7	N=4*
Moyenne	6248,4	6,1	5,9	11,2	7,6
Ecart-type	4035,0	5,1	6,3	8,7	6,7
Médiane	6187,5	5,0	3,4	13,0	6,0
Min	2343,8	0,5	1,7	0,5	1,8
Max	10 275,0	15,0	15,0	23,7	14,9

*patientes pour lesquelles la dose est connue

****C associée dans 2 cas + "autre progestatif" associé dans 1 cas

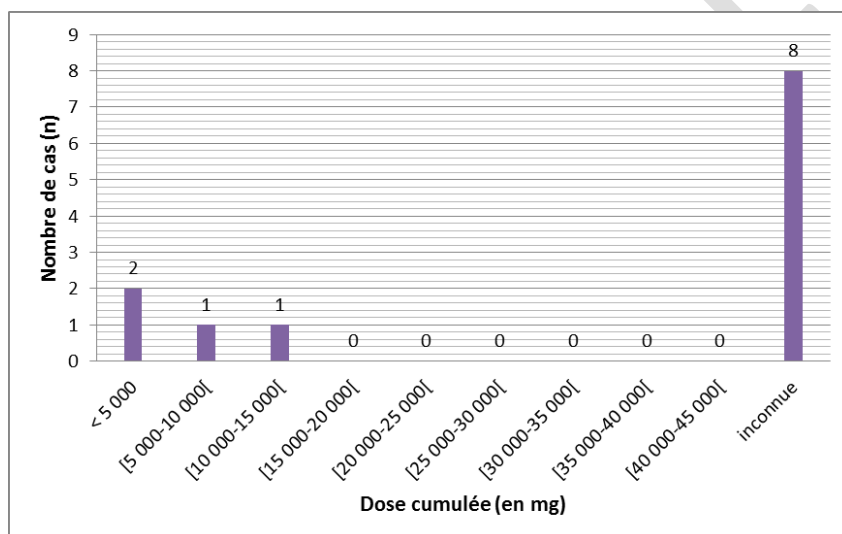


Figure 23 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées sous NMG (patientes sous NMG et AC, n=12)

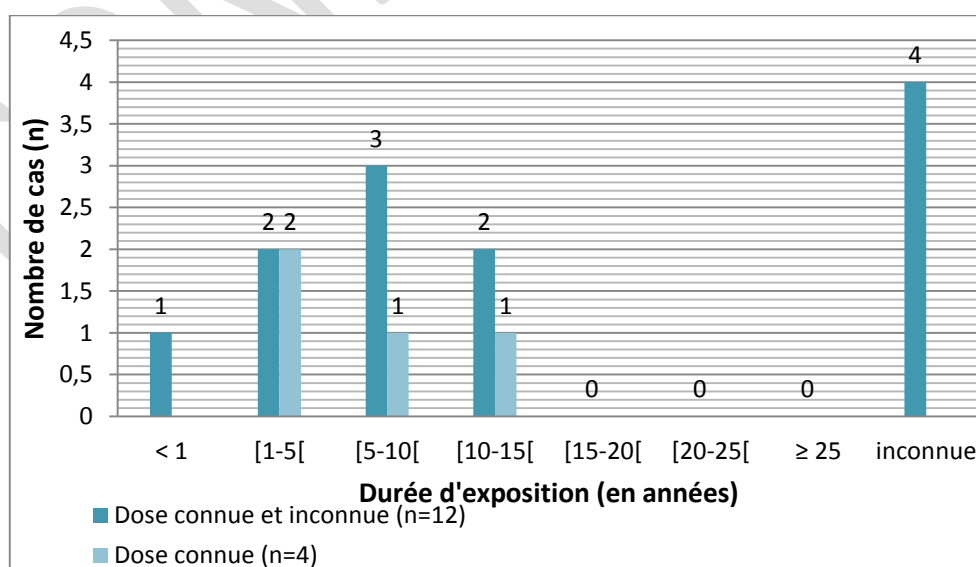


Figure 24 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition sous NMG (patientes sous NMG et AC (n=12)

5.3.11. Prise en charge thérapeutique

5.3.11.1. Arrêt / poursuite / diminution de la posologie / switch

Pour 36 patientes, le traitement par NMG a été arrêté par lorsque le diagnostic a été posé. Dans 6 cas, le traitement a été arrêté à une date non précisée. Les données sont manquantes pour 16 patientes.

Tableau 31 : Statut du traitement lors du diagnostic

Statut du traitement	Nomegestrol tous confondus n (%)	Nomegestrol seul n (%)	
Arrêt	avant diagnostic	18 (16,7)	13 (16,3)
	au moment du diagnostic	36 (33,3)	28 (35,0)
	après diagnostic	30 (27,8)	22 (27,5)
	à une date non précisée	6 (5,6)	4 (5,0)
Poursuivi	2 (1,9)	1 (1,3)	
Inconnu	16 (14,8)	12 (15,0)	
Total	108 (100,0)	80 (100,0)	

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

Pour 18 patientes (dont 13 sous NMG seul, le traitement avait déjà été arrêté avant que le diagnostic de méningiome ne soit posé (le diagnostic de méningiome a été posé après l'arrêt du traitement). Cette période d'arrêt est de moins d'un an pour 4 patientes ; pour 8 patientes elle est \leq à 2 ans. Cette période va au-delà de 10 ans pour 5 patientes (dont 3 sous NMG seul). Ces cas posent la question de la date de début exact de survenue du méningiome.

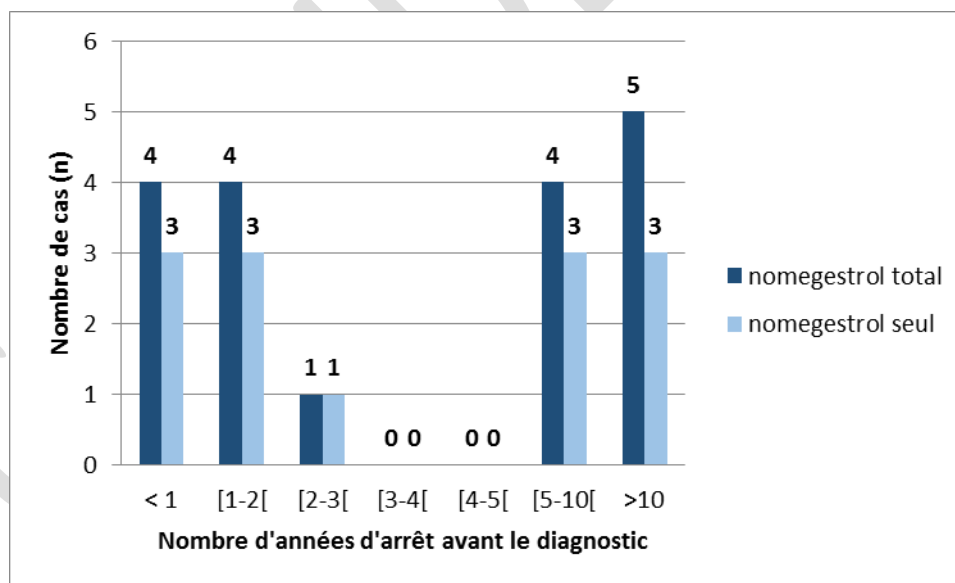


Figure 25 : Nombre d'années d'arrêt avant le diagnostic

Compte tenu du faible nombre de cas par tranche d'années et de cette présentation du nombre de cas à des périodes très différentes (\leq à 2 ans. Et \geq à 5- 10 ans), on ne peut pas établir de période de risque après l'arrêt du NMG.

Parmi les patientes ayant poursuivi leur traitement au-delà de la date de diagnostic de méningiome : 30 patientes ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic du méningiome. Il est en moyenne de 1,5 ans (médiane : 0,6 an ; minimum : 0,2 ans ; maximum : 9,7 ans ; SD : 2,3 ans)

22 patientes sous NMG seule ont poursuivi leur traitement après la date de diagnostic du méningiome. La poursuite du traitement est en moyenne de 1,7 ans (médiane : 0,6 an ; minimum : 0,2 ans ; maximum : 9,7 ans ; SD : 2,7 ans)

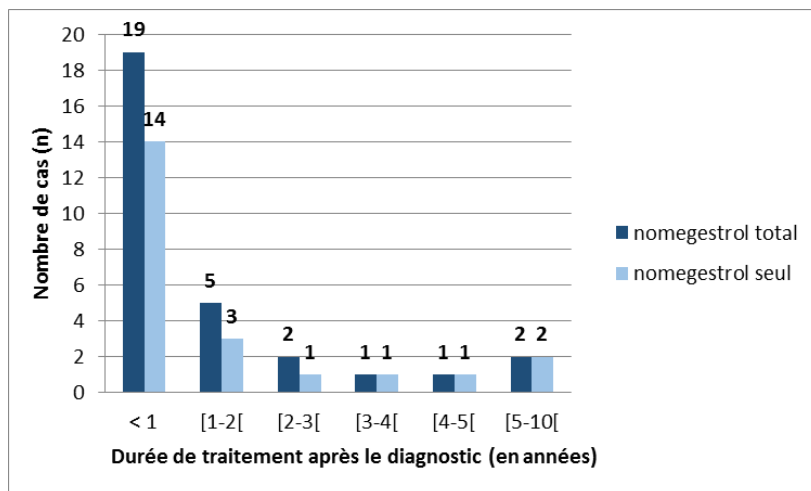


Figure 26 : Durée de traitement après le diagnostic

On note que dans la majorité des cas, le traitement a été arrêté dans l'année suivant le diagnostic de méningiome.

5.3.11.2. Chirurgie

Les 108 cas enregistrés dans la BNPV sous NMG tous dossiers confondus depuis la commercialisation jusqu'au 31 juillet 2019 concernent des méningiomes diagnostiqués entre 2001 et 2019. 52/108 (48,1%) patientes ont bénéficié d'une voire 2 cure(s) chirurgicale(s). Pour les cas sous NMG seul, on note une proportion de 50% de patientes opérées.

Tableau 32 : Statut chirurgical des patientes sous NMG tous dossiers confondus (N = 108)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
oui	52 (48,1)
non	53 (49,1)
non précisé	3 (2,8)

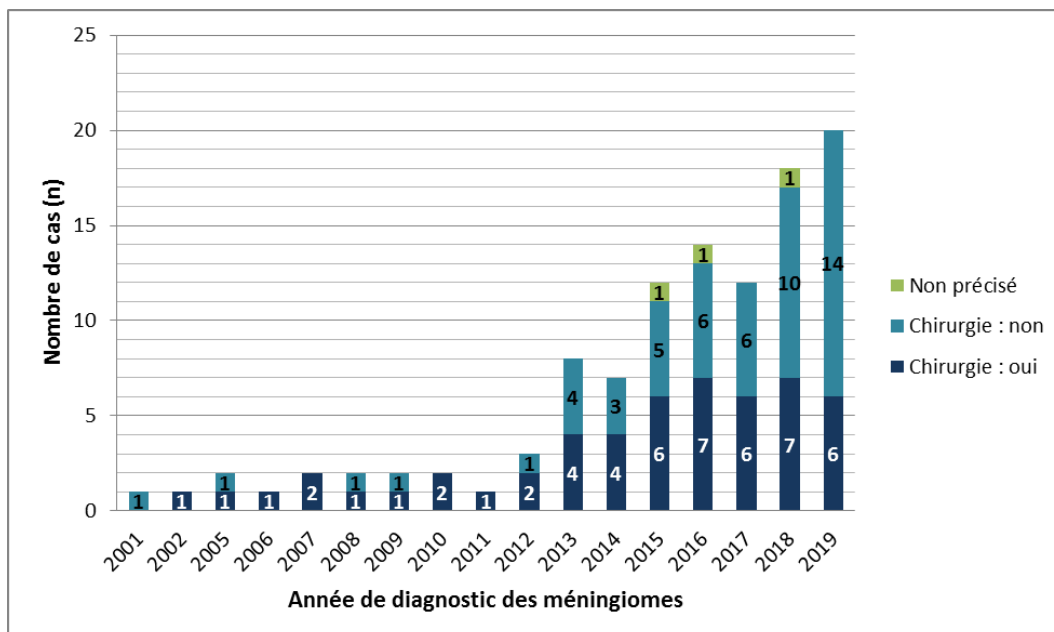


Figure 27 : nombre de cas NMG tous dossiers confondus opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes

Tableau 33 : Statut chirurgical des patientes sous NMG seul (N = 80)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
oui	40 (50,0)
non	38 (47,5)
non précisé	2 (2,5)

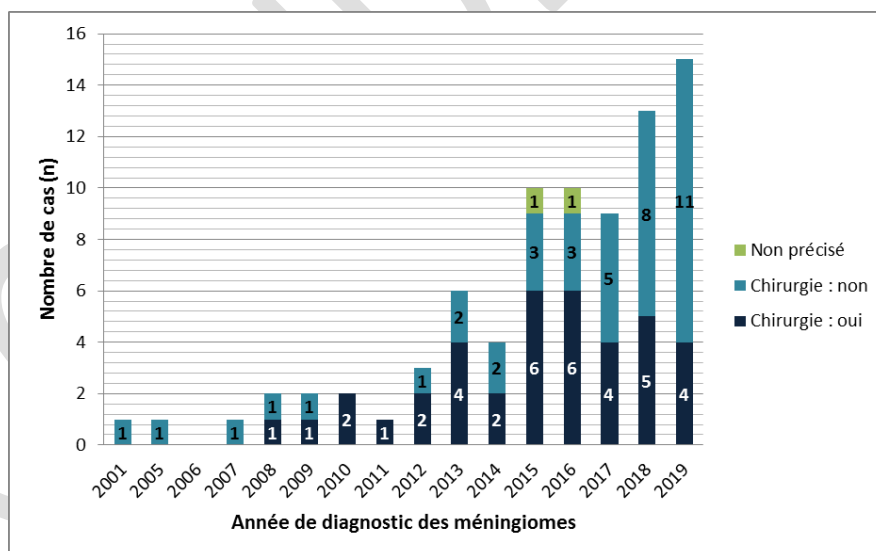


Figure 28 : Nombre de cas NMG seul opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes

5.3.11.3. Radiothérapie

Pour 10 patientes, une radiothérapie est mentionnée :

Dans 5 cas en association avec une chirurgie

Dans 5 cas, aucune chirurgie n'a eu lieu

Dans 1 cas, la radiothérapie proposée (en dehors de toute chirurgie) a été refusée par la patiente et on note une progression une année plus tard.

5.3.12. Suivi et évolution

5.3.12.1. Evolution

Evolution du méningiome

Nous ne disposons pas d'information pour 38 cas (dont 28 cas NMG seul). Dans 14 cas, il s'agit de notifications concernant des méningiomes diagnostiqués depuis le second semestre 2018 (n=7) et en 2019 (n= 7). Parmi les 38 cas, 28 notifications concernent le NMG seul progestatif dont 10 cas concernent des diagnostics de méningiomes depuis 2018 (6 cas) et 4 cas diagnostiqués en 2019.

Parmi les 70 notifications pour lesquels nous disposons d'une information, quel que soit le statut du traitement (ex : arrêt, poursuite,...) :

17 notifications (14 /17 NMG=Lutényl® seul) mentionnent un suivi en cours :

- 12 cas (10/12 cas NMG = Lutényl®) n'ont pas été opérés (dont un seul a bénéficié d'une radiothérapie en raison d'une localisation rendant la chirurgie impossible). Un cas concerne Zoely® et Adepal®

Dans 8 cas, l'arrêt du NMG a eu lieu suite au diagnostic

Dans 2 cas l'arrêt du NMG a eu lieu avant le diagnostic

Ces 12 cas concernent des méningiomes diagnostiqués en 2018 (n = 6) et en 2019 (n= 6).

- 4/5 cas (sous Lutényl® seul) ayant bénéficié d'une chirurgie concernent des cas d'engagement temporal dans 2 cas, le cas rapporte une exérèse complète d'un méningiome au contact de la clinoiide antérieure, le cas mentionne une chirurgie de décompression du chiasma optique associée. Le 5^{ème} cas concerne un méningiome de la fosse postérieure assez volumineux (association de NMG+AC+promegestone)

Stabilité : 19 notifications rapportent une stabilité soit du reliquat, soit des méningiomes. Le délai notant cette stabilité est non précisé dans 6 cas ; dans 13 cas ; ce délai va de 3 mois à 8 ans.

Parmi ces cas ; 12 cas concernent le Lutényl® seul.

- 5 cas d'arrêt du NMG suite au diagnostic
- 3 cas d'arrêt du NMG avant le diagnostic
- 2 cas d'arrêt du NMG après le diagnostic
- 2 cas pour lequel le traitement n'a pas été arrêté

Apparition: 4 cas rapportent l'apparition soit d'un second méningiome :

ces 2 cas concernent NMG + AC ; soit l'apparition de nouvelles lésions (minimes dans avec arrêt du NMG 7 mois après le diagnostic; petites lésions dans avec arrêt du NMG 10 ans après le diagnostic: ces 2 cas concernent NMG= Lutényl® seul).

Augmentation : 11 cas rapportent une augmentation de volume (dans 10 cas il s'agit d'exposition sous Lutényl® seul). Dans il s'agit d'une exposition antérieure au NMG + AC

- 2 cas d'arrêt du NMG au moment du diagnostic
- dans 4 cas l'arrêt a eu lieu avant le diagnostic
- un arrêt après le diagnostic est noté dans 2 cas
- un arrêt à une date non précisée
- un cas pour lequel le statut du traitement est inconnu

Diminution : 5 cas rapportent une diminution de taille ; dans 4 cas il s'agit de prise de Lutényl® seul ; le 5^{ème} cas concerne un cas NMG + AC

- 2 cas avec arrêt du NMG suite au diagnostic
- 1 cas avec arrêt du NMG avant le diagnostic
- 1 cas avec arrêt du NMG 3,5 mois après le diagnostic

Cas qui fluctuent : 2 cas mentionnent une fluctuation dans le temps avec

Une diminution puis une augmentation de volume minimale suivie d'une stabilité à 3 ans

Lutényl® seul arrêté 1 an après le diagnostic

Une augmentation de volume puis une diminution : NMG + AC (cas présenté dans le rapport de juin 2019)

Pas de récurrence : l'absence de récurrence est rapporté dans 8 cas pour lesquels une chirurgie avait été réalisée dans 7 cas .Dans 5 cas, il s'agit de cas avec une exposition au Lutanyl® seul avec chirurgie;
 2 cas avec arrêt du NMG suite au diagnostic
 2 cas avec arrêt du NMG après le diagnostic
 1 cas avec arrêt du NMG à une date non précisée

Récurrence : 4 observations mentionnent une récurrence après chirurgie. Dans ces 4 cas, il s'agit d'exposition uniquement au Lutanyl®.
 1 cas avec arrêt du NMG avant le diagnostic
 1 cas avec arrêt après le diagnostic
 2 cas dont la date d'arrêt n'est pas connue

Evolution du méningiome	Nombre de cas sous Lutanyl seul
Apparition de nouvelles lésions	2
Augmentation de volume	10
Diminution de volume	4
Fluctuant (↓ puis ↑ puis stabilité)	1
Pas de récurrence	5
Absence d'information sur le suivi	28
Récurrence	4
Stabilité des lésions	12
Suivi en cours	14

Cas laboratoires

On note 2 cas très succincts, l'indication étant la contraception/mastodynies dans un cas et inconnu dans l'autre cas avec respectivement une durée de traitement de 24 et 1,8 années à la posologie de 5 mg/j. Le traitement a été arrêté dans les 2 cas et une chirurgie a été effectuée dans le 1^{er} cas. Le 1^{er} cas note 2 localisations frontales et le second cas note une localisation au niveau du chiasma optique.

CONFIDENTIEL

En résumé,

On note **une augmentation des notifications** à partir de l'année 2018

Un tiers des notifications proviennent de patientes

Les 108 notifications concernent des patientes ayant un âge moyen de $48,8 \pm 5,8$ ans

Le BMI est disponible pour 49,1% des patientes : parmi elles 15,1% présentent une obésité

Les antécédents notables sont :

un ATCD de méningiome familial dans un cas

ATCD de cancer du sein dans 2 cas

A noter 2 cas d'ATCD d'adénome à prolactine

Une prescription dans le cadre de l'AMM est notée dans 25% des cas (21,25% sous NMG seule)

Les prescriptions hors AMM (64,7%) qui sont essentiellement l'endométriose (22/66 cas NMG tous dossiers confondus et la contraception (19/66 cas)

Les caractéristiques macroscopiques permettent de noter :

-une prépondérance de tumeur unique que ce soit sous NMG tous dossiers confondus (68,5% des cas) ou sous NMG seul (70% des cas)

Une dose cumulée plus importante pour les cas de tumeurs multiples sous NMG tous dossiers confondus ; les doses cumulées sont similaires pour les cas de localisation multiple et unique sous NMG seul

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

Les caractéristiques microscopiques des méningiomes sont :

Une très nette majorité de grade 1 (41/52 cas sous NMG tous dossiers confondus et 33/40 sous NMG seul et on note un grade 2 respectivement dans 5/52 cas et 3/40 cas

Une prépondérance du sous-type méningothélial, fibroblastique et transitionnel disponible pour les 50/52 cas soit 96% des cas ; cette prépondérance se retrouve pour les cas sous NMG seul

Une composante osseuse est notée 10/52 cas sous NMG tous dossiers confondus et dans 9/22 cas sous NMG seul

La recherche de récepteurs effectuée dans 24/52 cas opérés note une positivité des RP dans 22 cas dont 19 sous NMG seul

L'index de prolifération Ki67 effectuée sur 26 cas note un index $< 5\%$ dans 15 cas et de 5 à 10% dans 8 cas (sous NMG seul respectivement dans 11/17 cas et dans 5/17 cas)

Les caractéristiques de l'exposition médicamenteuse notent des durées de traitement légèrement supérieures sous NMG seul par rapport aux cas sous NMG tous dossiers confondus. On note également une dose cumulée supérieure de 10% dans les cas sous NMG seul par rapport à la dose cumulée des cas sous NMG tous dossiers confondus. Pour l'ensemble des patientes traitées sous NMG tous dossiers confondus, il faut prendre en compte l'ensemble des durées de traitement et des doses cumulées des autres progestatifs pris.

L'exposition réelle aux estrogènes n'est pas évaluable

Les autres progestatifs pris successivement sont surtout l'AC à fortes doses dans 12 cas. Les durées de traitement par AC allant de 1 à 29,9 années. En considérant les durées de traitement respectives de NMG et d'AC, on note :

Des durées de traitement similaires dans un cas

Des durées de traitement par AC supérieures à celle de NMG dans 4 dossiers

La prise en charge thérapeutique note :

Un arrêt du traitement :

Au moment du diagnostic du méningiome dans 33,3 % des cas (35% sous NMG seul)

Après le diagnostic dans 30% des cas (22% sous NMG seul)

Pour 18 % des cas (13% sous NMG seul) ; le traitement avait été arrêté avant le diagnostic de méningiome

Une exérèse chirurgicale complète ou partielle ou ne concernant qu'une de localisations dans 48,1% so us NMG tous dossiers confondus (50% des cas sous NMG seul)

Une radiothérapie soit complémentaire soit exclusive a été effectuée dans 10 cas

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

Evolution du méningiome	Nombre de cas sous NMG seul
Apparition de nouvelles lésions	2
Augmentation de volume	10
Diminution de volume	4
Fluctuant (↓ puis ↑ puis stabilité)	1
Pas de récurrence	5
Absence d'information sur le suivi	28
Récurrence	4
Stabilité des lésions	12
Suivi en cours	14

5.4. Cas notifiés sous nomegestrol et chlormadinone

5.4.1. Caractéristiques des notifications

Tableau 34 : Répartition des cas sous nomegestrol et ACM (N = 16)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n
nomegestrol + chlormadinone	14 ^a
nomegestrol + chlormadinone + acétate de cyprotérone	2

^a dont 2 cas avec promegestone associée, 1 cas avec lynestrenol et 1 cas avec médrogestone

Détail des cas avec un autre progestatif

- : nomegestrol + chlormadinone + promegestone ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + promegestone ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + lynestrenol ^a
- : nomegestrol + chlormadinone + medrogestone ^a
- : nomegestrol + chlormadinone +cyprotérone
- : nomegestrol + chlormadinone +cyprotérone

5.4.2. Dates de notifications, dates de survenue

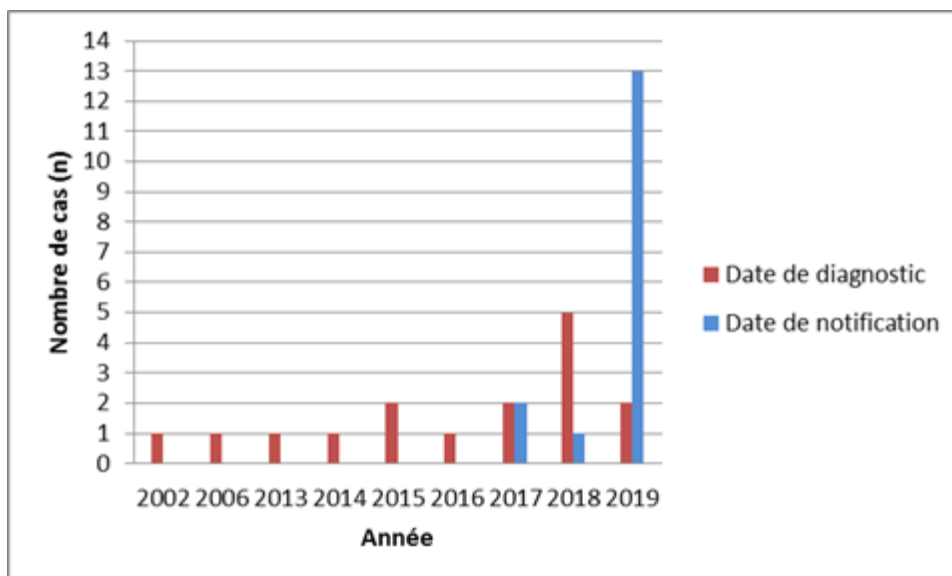


Figure 29 : Répartition des notifications selon l'année de notification et l'année de diagnostic du méningiome

5.4.3. Type de déclarants

Concernant les 16 notifications, 10 ont été déclarées par des professionnels de santé ; parmi les déclarations émanant de patientes, 4 sont « confirmées médicalement » et 2 sont « non confirmées médicalement ».

5.4.4. Données démographiques

Tableau 35 : Données démographiques

Données démographiques (N=16)	
Sexe	(N=16)
Femmes	16
Age (ans)	(N=16)
moyenne ± ET	48,2 ± 8,9
médian	47,0
min	36,0
max	66,0
BMI (kg/m²)	(N=10/16)
moyenne ± ET	25,5 ± 6,1
médian	25,5
min	16,0
max	39,0

Tableau 36 : Répartition des BMI

BMI	Nombre de cas (N=10/16)
<18,5	1
[18,5-24,9]	3
[25-29,9]	5
[30-39,9]	1
> 40	0

Sur les 10 patientes dont le BMI est connu, 50 % des patientes présentent un surpoids et une patiente présente une obésité.

5.4.5. Indications.

Nous avons choisi de présenter les indications de ces 16 cas selon le premier progestatif administré en spécifiant l'indication de celui-ci ; on constate que l'ACM a été administré en premier lieu chez 7/16 patientes et que le NMG l'a été dans 9/16.

Tableau 37 : Indications

Indications	n
AMM (chlormadinone)	N = 5/16
Troubles liés à une insuffisance en progestérone	2
Hémorragie et ménorragie des fibromes	1
Endométriose	2
Hors AMM (chlormadinone)	N = 2/16
Contraception	1
Kyste ovarien	1
AMM (nomégestrol)	N = 2/16
Hémorragies génitales	2
Hors AMM (nomégestrol)	N = 5/16
Endométriose	2
Kyste ovarien	1
Autres	2
Inconnue	N = 2/16

Les indications thérapeutiques sont différentes selon les spécialités (ou le dosage de la spécialité) d'ACM et de NMG ; ceci a déjà été présenté dans les paragraphes concernant les indications respectivement pour l'ACM et le NMG. Il s'agit toujours de prises médicamenteuses successives d'ACM puis de NMG ou NMG puis d'ACM. Seule une patiente a déclaré avoir pris de manière concomitante les 2 molécules durant 8 ans (ce qui semble peu probable).

5.4.6. Caractéristiques des méningiomes

5.4.6.1. Grade OMS

On dispose du grade dans 5/16 cas soit 31,25% (grade non précisé dans 2 cas) ayant bénéficié soit d'une exérèse chirurgicale complète soit d'un méningiome. 4 sont de grade 1 et 1 de grade 2.

5.4.6.2. Sous-type histologique

Le sous-type histologique est précisé dans 6 cas (1 cas non précisé) et on note des zones nécrotiques dans le cas (cas concernant une exposition à ACM+NMG +AC présenté en juin 2019).

Tableau 38 : Sous-type histologique

Sous type histologiques	Cas chlormadinone et nomegestrol n = 7
Méningothélial	2
Méningothélial avec aspect sécrétoire	1
Fibroblastique	1
Hétérotopique pulmonaire avec cellules fusiformes	1
Mixte	1
Non précisé	1
Zones nécrotiques	1

5.4.6.3. Récepteurs et autres marqueurs

La recherche de récepteurs a été effectuée dans 4 cas avec la présence de RP (+) dans 3 cas et des RP et des RE (-) dans un cas.

La recherche d'Ac anti EMA a été effectuée dans 2 cas

5.4.6.4. Index de prolifération cellulaire

L'index de prolifération cellulaire a été précisé dans 6/16 cas. On note un index de 15 % dans et de 20% dans

Tableau 39 : Index de prolifération cellulaire Ki67

Ki67	Cas chlormadinone et nomegestrol (n = 6)
<5%	3
5 à 10 %	1
>10%	2
Total	6

5.4.6.5. Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/uniques)

Tableau 40 : Caractéristiques selon le nombre de tumeurs (multiples/unique)

Chlormadinone + *AC associée dans 2 cas + " Autre progestatif" associé dans 4 cas	Nomegestrol	(N=16)*
	Tumeurs multiples (N total =6)	Tumeurs unique (N total =10)
Age (ans)		
Moyenne	48,8±3,2 [45-52]	47,8±11,2 [36-66]
médiane	49,5	43,5
ACM		
Dose cumulée moyenne (mg)	44 977,5±65 840,9 [2740-142 140]	9151,7±6755,8 [650-18260]
Dose cumulée médiane (mg)	17 515	9265
inconnue	2	4
ACM		
Nombre d'années de prise (ans)	4,9±3,2 [1-8]	6±5,6 [0,2-18]
inconnu	1	1
NMG		
Dose cumulée moyenne (mg)	23 400±18 561,5 [10 275-36 525]	11 773,75 ±15 986,1 [920-30131,3]
Dose cumulée médiane (mg)	23400	4270
Inconnue	4	7
NMG		
Nombre d'années de prise (ans)	9,4±7,1 [1-20]	2,4±3,1 [0,1-9,5]
Inconnu	0	1
Chirurgie	Oui : 3 non : 3 non précisé : 0	Oui : 4 non : 5 non précisé : 1
Radiothérapie	Seule : 1 Après chirurgie : 0	Seule : 0 Après chirurgie : 0
Grades OMS	Grade 1 : 2 Grade 2 : 0 Non précisé : 1	Grade 1 : 2 Grade 2 : 1 Non précisé : 1

On note une prépondérance des localisations uniques. Compte tenu du faible nombre de cas dans chaque groupe, il est difficile d'extrapoler des conclusions concernant les doses cumulées moyennes que ce soit pour l'ACM ou le NMG. Il en est de même pour les durées de traitement cumulées bien que celles-ci soient beaucoup plus courtes dans le groupe des tumeurs uniques aussi bien pour l'ACM que pour le NMG.

5.4.6.6. Sièges des tumeurs en fonction des grades

Localisations pour **chlormadinone + nomegestrol** (N = 16 cas avec 24 tumeurs)

Tableau 41 : Nombre de tumeurs selon le grade et la topographie chez des patientes exposées à ACM + NMG

Siège	Chirurgie				Nombre de tumeurs total (n)	
	Oui, Grade			Non		Non précisée
	1	2	Non précisé			
Basal	1	0	1	4	0	6
Convexité	6	0	1	2	0	9
Médian	0	0	0	2	0	2
Postérieure	1	1	0	1	0	3
Autre (localisation)	0	0	1 (pulmonaire) ^a	0	0	1
Non précisé	0	0	0	2	1	3
Nombre de tumeurs total (n)	8	1	3	11	1	24

^a cas

On note une prépondérance des localisations au niveau de la convexité mais il faut relever le très faible nombre de cas

5.4.7. Exposition médicamenteuse

Concernant l'exposition médicamenteuse dans ces 16 cas, celle-ci a pu être calculée chez 10 patientes en ce qui concerne l'ACM et chez 5 patientes concernant le NMG. Sont présentés ci-dessous :

Les doses cumulées

Les durées de traitement

Les délais de survenue

Le nombre de patientes par intervalles de doses cumulées respectivement pour l'ACM et le NMG

Le nombre de patientes selon l'intervalle de durée d'années d'exposition respectivement pour l'ACM et le NMG.

Tableau 42 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue (ACM)

Cas chlormadinone + nomegestrol* (N=16)**	Dose cumulée (mg) ACM			Durée de traitement (années) par ACM		
	N=10	N=14	N=9*	N=14	N=10*	Délai de survenue (années)
Moyenne	23 482,0	4,4	3,7	11,2	12,9	
Ecart-type	42 575,0	3,4	3,4	11,0	12,6	
Médiane	9265,0	3,8	2,2	8,0	8,0	
Min	650,0	0,2	0,2	0,5	0,5	
Max	142 140,0	9,5	9,0	38,5	38,5	

*patientes pour lesquelles la dose est connue

**AC associée dans 2 cas et « autre progestatif associé dans 4 cas

Tableau 43 : Doses cumulées / durée d'exposition et délai de survenue (NMG)

Cas chlormadinone + nomegestrol (N=16)**	Dose cumulée (mg) NMG			Durée de traitement (années) par NMG		
	N=5	N=15	N=5*	N=14	N=5*	Délai de survenue (années)
Moyenne	16 424,3	6,3	11,2	12,3	14,66	
Ecart-type	15 951,8	6,7	9,1	8,3	8,9	
Médiane	10 275,0	4,0	15,0	11,2	14,9	
Min	920,0	0,1	0,5	1,5	4,4	
Max	36 525,0	20,0	20,0	27,2	27,2	

**patientes pour lesquelles la dose est connue

**AC associée dans 2 cas et « autre progestatif associé dans 4 cas

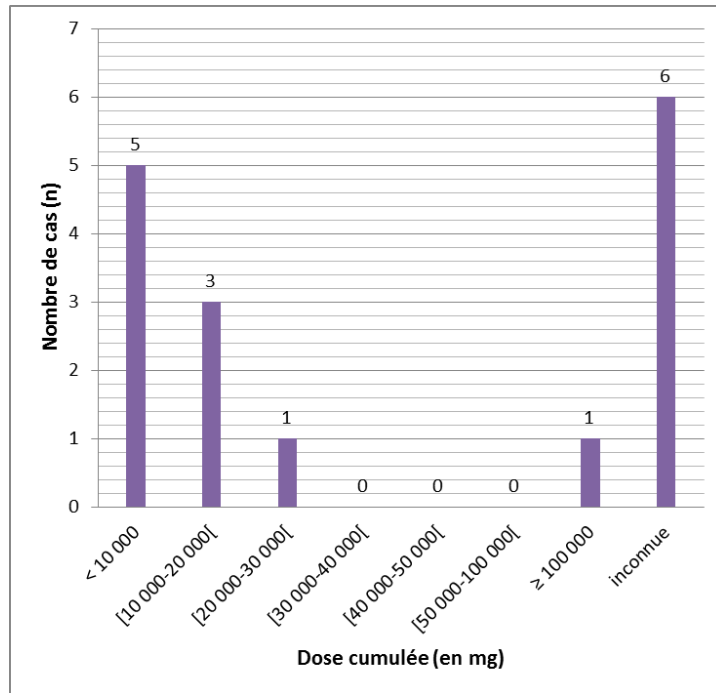


Figure 30 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées pour l'ACM

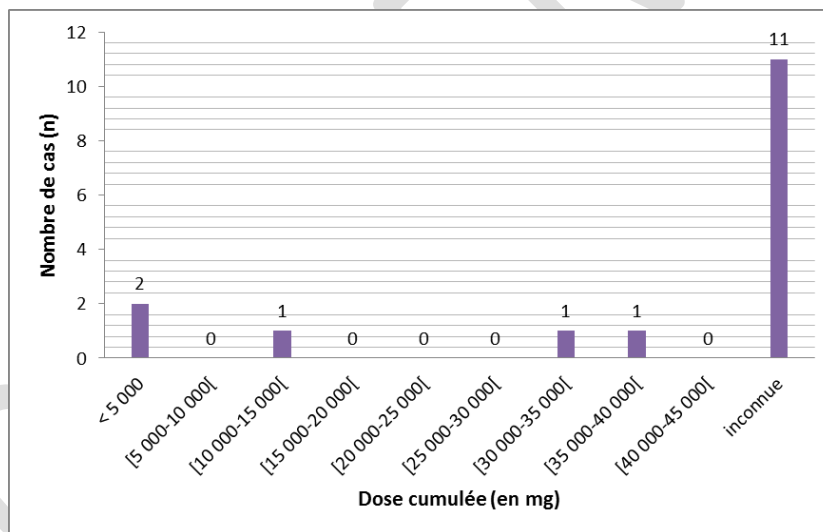


Figure 31 : Nombre de patientes par intervalles de doses cumulées de NMG

En comparant les doses cumulées de l'ACM et du NMG, il n'est pas possible de relever une conclusion du fait du nombre important de données manquantes aussi bien pour l'aCM que pour le NMG.

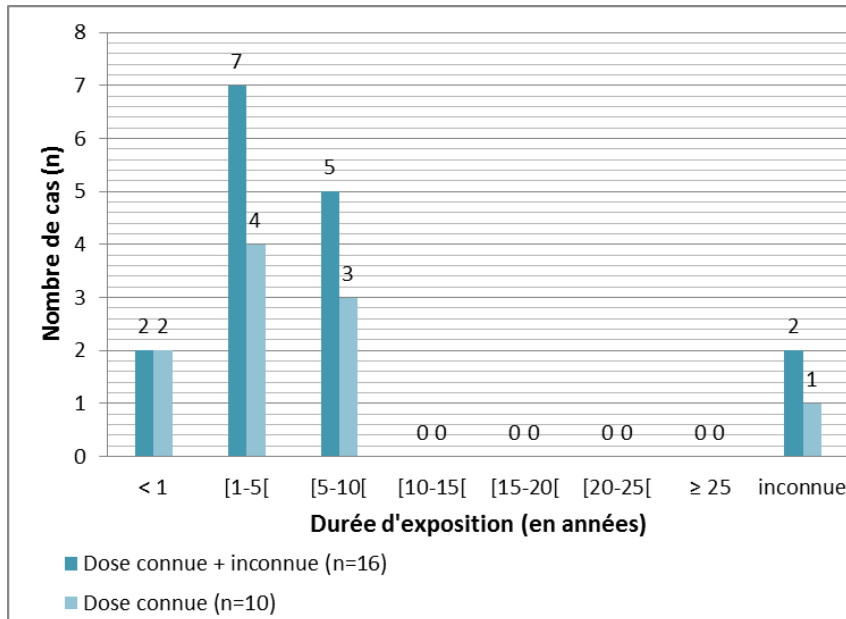


Figure 32 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition à l'ACM

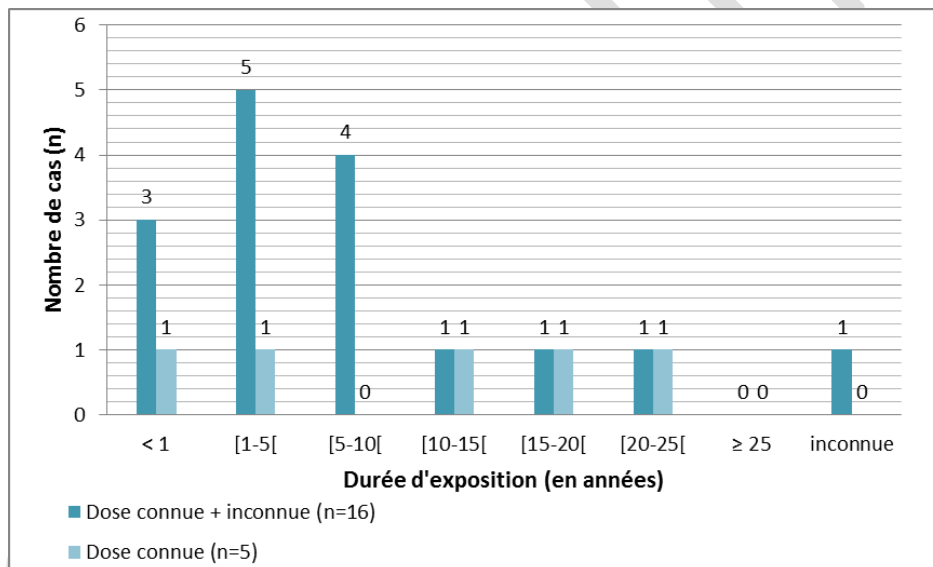


Figure 33 : Nombre de patientes selon le nombre d'années d'exposition au NMG

Durées de traitement cumulées

Parmi les 16 cas; les traitements ont été arrêtés dans 13 cas et le traitement par ACM est poursuivi dans un cas (durées de traitement inconnue pour 2 cas).

En comparant les durées respectives de traitement pour ACM et celles pour NMG, il n'est pas possible de relever une durée de traitement plus importante de l'une par rapport à l'autre.

5.4.8. Prise en charge thérapeutique

5.4.8.1. Arrêt / poursuite / diminution de la posologie / switch

Pour 3 patientes, le traitement a été arrêté lors du diagnostic. Il a par contre été arrêté après le diagnostic pour 7 patientes (ce délai étant proportionnellement plus important 7/16 soit 43,75% par rapport aux situations antérieures sous ACM seule (25,5%) et sous NMG seule (27,5%)). Il faut souligner que le nombre de cas est petit dans le groupe ACM + NMG.

Tableau 44 : Statut du traitement lors du diagnostic du méningiome

Statut du traitement	Nombre de cas n (%)	
avant diagnostic	2 (12,5)	
Arrêt	au moment du diagnostic	3 (18,8)
	après diagnostic	7 (43,8)
	à une date non précisée	1 (6,3)
	Poursuivi	1 (6,3)
Inconnu	2 (12,5)	
Total	16 (100,0)	

7 patientes ont poursuivi leur traitement au-delà de la date de diagnostic de méningiome. Le délai d'arrêt est en moyenne de 9,1 mois (médiane : 9,4 mois ; minimum : 4 mois ; maximum : 29 mois).

5.4.8.2. Chirurgie

Tableau 45 : Statut chirurgical des patientes (N = 16)

Chirurgie	Nombre de cas n (%)
oui	7 (43,8)
non	8 (50,0)
non précisé	1 (6,2)

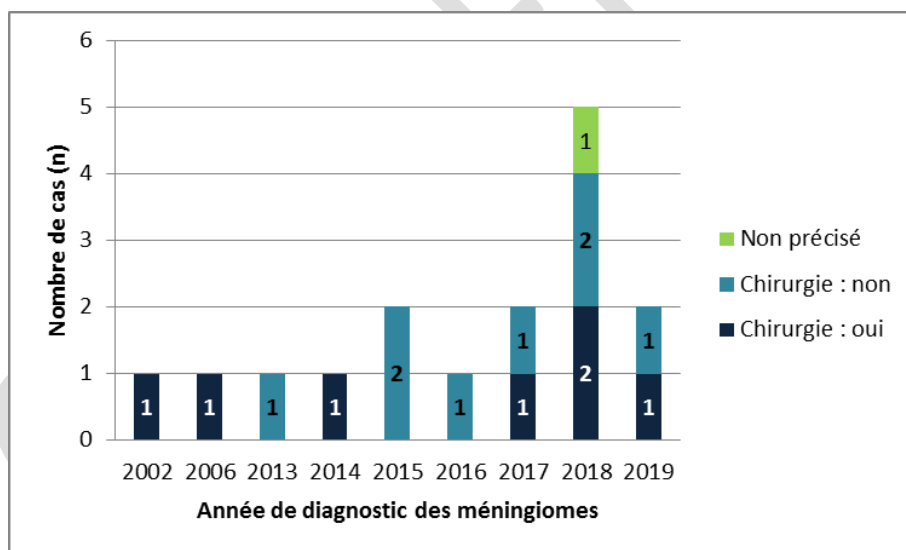


Figure 34 : Nombre de cas opérés ou non selon l'année de diagnostic des méningiomes

5.4.8.3. Radiothérapie

Un seul cas a bénéficié d'une radiothérapie au niveau de la localisation du sinus caverneux rendant la chirurgie non possible (cas avec NMG+ACM+AC)

5.4.9. Evolution

L'évolution n'est pas toujours renseignée. On ne dispose pas d'informations pour 6 cas, il s'agit pour 4 cas de 2 cas diagnostiqués en 2018 et de 2 cas diagnostiqués en 2019.

Suivi en cours pour un cas opéré en 2019

Augmentation de volume après une phase de stabilité durant 3 ans de 2 tumeurs dans 1 cas

Absence de récurrence dans 3 cas après chirurgie

Stabilité des lésions dans 5 cas ;

Dans 2 cas, le traitement avait été arrêté avant le diagnostic

Dans un cas, le traitement a été arrêté 2 ans après le diagnostic

Dans un cas ; arrêt au moment du diagnostic

Dans un cas : absence d'information sur l'arrêt.

5.5. Cas de méningiome sous Levonorgestrel

Nous avons retrouvé 21 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG, la répartition détaillée figure dans le tableau ci-dessous. Dans la moitié des cas (n=10), le LNG était le seul progestatif suspecté.

Tableau 46 : Répartition des cas sous LNG (N = 21)

Progestatif(s) imputé(s)	Nombre de cas n	
	Mirena	Autre
LNG + tous progestatifs confondus	12	9
LNG seul	8	2
LNG + cyproterone	3	4
LNG + nomegestrol	0	2
LNG + autre progestatif ^a	1	1

^a 1 cas avec promegestone associée et 1 cas avec progestérone

Tableau 47 : Indications

Mirena®	Contraception intra-utérine Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).
Adepal®	Contraception hormonale orale
Microval®	
Trinordiol®	
Minidril®	
Daily®	

5.5.1. Cas de méningiome sous Mirena®

Concernant les cas où la spécialité de LNG était le Mirena® (n=12), le Mirena® était le seul médicament suspecté dans 8 cas, et était associé de façon non concomitante à un autre progestatif dans 4 cas (AC =Diane® dans 3 cas (présenté en juin 2019),) et progestérone dans 1 cas.

L'indication était connue dans la majorité des cas (n=10) et concernait la contraception.

L'âge moyen des femmes sous Mirena® ayant présenté un méningiome était de 43.3 ans [34 ; 54] avec une médiane de 44,5 ans.

L'IMC est connu que pour 7 cas avec un IMC moyen à 26 (médiane à 26). Nous notons un léger surpoids.

Les antécédents étaient renseignés que dans 6 cas, avec dans un cas un antécédent de méningiome. Il s'agit d'une femme qui présente un petit méningiome du toit de l'orbite gauche découvert lors de la réalisation d'une IRM en août 2011. Depuis juillet 2012, la patiente présente des migraines aiguës, nausées violentes et asthénie pendant 3 jours avec une fréquence mensuelle au début puis annuelle. Elle est traitée par Mirena® 01/07/2012 au 01/12/2015 et a été opérée du méningiome en janvier 2016.

La durée de traitement était connue dans 9 cas avec une durée moyenne de 10,4 ans (médiane = 9 ans).

Dans 11 cas l'arrêt du traitement est renseigné, mais le délai après le diagnostic a été considéré comme important dans 5 cas (: 1 an après et : 3 ans et demi).

Le délai de survenue était évaluable pour 9 cas avec un délai moyen de survenue de 10,2 ans (médiane = 9 ans).

La durée de traitement et le délai de survenue ont été recalculés en considérant uniquement les cas des patientes exposées au Mirena® (n=8), la durée moyenne de traitement est de 5,2 ans (médiane = 4 ans) et le délai de survenue est de 4,1 ans (médiane = 2,9 ans). A noter que les valeurs étaient disponibles pour 5 patientes avec des valeurs extrêmes de l'ordre d'une dizaine d'année pour 2 patientes.

Le grade était connu pour 3 cas (grade 1 : _____), 5 cas ont bénéficié d'une chirurgie et 6 cas n'ont pas été opérés. Pour la majorité des patientes (n=10), il n'y avait qu'une seule tumeur. Une patiente avait 2 localisations (sinus caverneux et intra-hypophysaire) Pour une patiente le nombre de tumeurs et la localisation n'étaient pas connus. Pour les 10 patientes ayant une tumeur unique, le siège était connu pour 8 cas : basal (n=3), convexité (n=2) et postérieur (n=3).

Dans 1 cas, la découverte du méningiome fait suite à la réalisation d'une IRM dans le cadre d'un diagnostic différentiel d'une hyperprolactinémie.

5.5.2. Cas de méningiome sous lévonorgestrel hors Mirena®

Concernant les autres cas de LNG (n=9), dans 2 cas le LNG (Microval® : _____ et Adepal® : _____) était le seul médicament suspect, dans 4 cas il était associé de façon non concomitante à l'AC (Diane® dans 1 cas : _____ (présenté en Mars 2014) et Androcur® dans 3 cas : _____) dans 2 cas au nomegestrol et dans 1 cas à la promegestone.

L'indication était connue pour tous les cas (n=9), elle était hors AMM dans 1 cas (syndrome des ovaires polykystiques) et concernait la contraception dans les 8 autres cas.

L'âge moyen des femmes était de 42.8 ans [29 ; 52] avec une médiane de 47 ans.

L'IMC est connu que pour 1 seul cas (IMC=34). Nous ne pouvons pas conclure.

Les antécédents étaient renseignés dans 8 cas, avec un antécédent gynécologique dans 4 cas (endométriose, fibrome utérin, syndrome des ovaires polykystique et une hyperprolactinémie est noté dans le cas _____)

La durée de traitement était connue dans 7 cas avec une durée moyenne de 8,7 ans (médiane = 8 ans).

Dans 8 cas l'arrêt du traitement est renseigné, mais le délai après le diagnostic a été considéré comme important dans 1 cas (4 ans).

Le délai de survenue était évaluable pour 7 cas avec un délai moyen de survenue de 15,7 ans (médiane = 8,8 ans).

Le grade était connu pour 4 cas (grade 1 : n=3 et grade 2 : n=1 (traitement par Adepal® pendant 8 ans), 4 cas ont bénéficié d'une chirurgie et 5 cas n'ont pas été opérés. Pour la majorité des patientes (n=7), il n'y avait qu'une seule tumeur. Une patiente avait 2 localisations (para-sagittal droit et pariétal) et un autre patiente avait 3 localisations (sinus caverneux droit, partie antéro-médiane du toit de l'orbite droit, partie postéro-interne du toit de l'orbite). Le siège était connu pour tous les méningiomes : basal (n=5), convexité (n=5), médian (n=1) et postérieur (n=1).

Les cas _____ concernaient 2 sœurs jumelles homozygotes chez lesquelles le diagnostic de méningiome a été posé à moins d'1 mois d'intervalle. Elles bénéficiaient toutes deux d'une contraception par LNG et d'un traitement par AC pour un hirsutisme. Ces traitements respectifs ont été pris durant un peu moins d'une dizaine d'années.

5.5.3. Cas de méningiome sous Mirena® - cas du laboratoire

Concernant les cas envoyés par le laboratoire Bayer (n=22), ils concernaient tous le Mirena®, dans la majorité des cas le Mirena® était le seul médicament suspect (n=21), et était associé de façon non concomitante à un autre contraceptif dans 1 cas (Trinordiol®)

L'indication n'était pas connue dans la majorité des cas (n=15), et concernait la contraception dans 6 cas et la ménorragie fonctionnelle dans 1 cas.

L'âge était connu dans 15 cas avec un âge moyen de 43.1 ans [35 ; 50] avec une médiane de 43 ans.

L'IMC est connu que pour 1 seul cas (IMC=20,2). Nous ne pouvons pas conclure.

Les antécédents étaient renseignés que dans 12 cas, avec un antécédent gynécologique dans 3 cas (kyste de l'ovaire, endométriose, cônisation cervicale) et 3 autres cas présentant un antécédent de méningiome.

La durée de traitement était connue dans 7 cas avec une durée moyenne de 2 ans (médiane = 1,9 ans).

Dans 8 cas l'arrêt du traitement est renseigné, mais le délai après le diagnostic a pu être calculé dans 5 cas et il n'a pas été considéré comme important.

Le délai de survenue était évaluable pour 13 cas avec un délai moyen de survenue de 2,9 ans (médiane = 2,3 ans).

Le grade était connu pour 1 cas (grade 1 :), 10 cas ont bénéficié d'une chirurgie et 12 cas nous n'avons pas de précision. Dans 4 cas la localisation était renseignée (faux du cerveau, temporal, frontal para-sagittal, frontal gauche). Pour ces patientes où le siège était connu médian (n=1), convexité (n=3).

5.6. Cas concernant les autres progestatifs hors chlormadinone, ni noméggestrol ni acétate de cyprotérone, ni LNG

Au total, nous avons retrouvé 30 cas où les patientes étaient traitées par un autre progestatif (sans chlormadinone, ni noméggestrol ni acétate de cyprotérone, ni LNG). La répartition détaillée figure dans le tableau ci-dessous. La progestérone est le progestatif le plus représenté (n=11).

Tableau 48 : Répartition des cas sous autres progestatifs (N = 30)

Progestatif(s) imputé(s) (Princeps®)	Nombre de cas BNPV N=25	Nombre de cas laboratoire N=5
progestérone (Estima®, Progestan®, Progestogel®, Utrogestan®)	10	1
dydrogestérone (Duphaston®, Climaston®)	4	
étonogestrel (Nexplanon®, Nuvaring®)	3 ^a	2
médrogestone (Colprone®)	3	
proméggestone (Surgestone®)	2 ^b	
désogestrel (Optimizette®) + gestodène (Minulet®)	1	2
noréthistérone (Activelle®)	1	
tibolone (Livial®)	1	

^a dont 2 cas ayant eu une pilule progestative

^b dont 1 cas ayant eu une pilule progestative

5.6.1. Progestérone (n=11)

L'indication était connue dans la majorité des cas (n=9) et concernait le traitement hormonal substitutif dans 6 cas.

L'âge moyen était de 55,5 ans [38-64] ans avec une médiane de 57 ans.

Les antécédents étaient renseignés dans 9 cas. L'une des patientes a bénéficié en 2011 d'une première intervention chirurgicale pour les méningiomes du tubercule de la selle, entraînant une compression du chiasma avec baisse de l'acuité visuelle du côté gauche à 4/10ème en 2011 (Méningiome de grade 1, exérèse Simpson 2). En 2014 la patiente a repris sa contraception à base de progestérone (nom de spécialité non précisé) et elle présente en fin 2014 une nouvelle baisse de l'acuité visuelle (3/10ème). En 2015, une seconde intervention chirurgicale est nécessaire devant un méningiome comprimant le nerf optique.

La durée de traitement était connue dans 5 cas avec une durée moyenne de 5,5 ans [0,9-10,6] ans avec une médiane à 4 ans.

La dose cumulée de progestérone n'a pu être calculée que dans un cas (263 400 mg).

La progestérone a été arrêtée chez 8 patientes. Dans 2 cas la progestérone a été arrêtée avant le diagnostic de méningiome (5 ans avant pour l'un et délai inconnu pour l'autre), dans 3 cas la progestérone a été arrêtée suite au diagnostic de méningiome, et dans 3 cas la progestérone a été respectivement arrêtée 5,5 mois, 1 an et 2 ans après le diagnostic de méningiome.

Le délai moyen de survenue n'a pu être calculé que dans 7 cas et est de 4,9 [0,9 – 9,5] ans avec une médiane de 4,0 ans. Dans un cas le diagnostic a été posé 5 ans après l'arrêt de la progestérone.

Le grade était connu pour 7 patientes (grade 1) qui ont bénéficié d'une chirurgie dont 3 ont eu une chirurgie en 2 temps. Pour l'ensemble des patientes opérées (n=7), il n'y avait qu'une seule tumeur. Le siège des tumeurs était connu pour les 10 patientes : basal (n=2), convexité (n=5) et postérieur (n=2) et médian (n=1).

Parmi ces patientes, l'une est âgée de 38 ans et est enceinte à 21 SA lors du diagnostic d'un méningiome de type fibroblastique grade 1 au décours d'une crise d'épilepsie. Elle avait bénéficié d'une fécondation in vitro en juin 2018 (infertilité dans un contexte d'OATS) avec stimulation ovarienne par Ovaleap®, Provames®, Fyremadel®, Ovitrelle®, et Progestan®. Cette tumeur est très volumineuse, oedématogène et dans la mesure où la patiente présente de nombreuses crises d'épilepsie, une indication chirurgicale d'exérèse de cette lésion est retenue.

De plus, le laboratoire Besins nous a transmis le cas d'une patiente de 50 ans ayant un ATCD de méningiome traité par chirurgie en mai 2001 et par radiothérapie en septembre 2004. La patiente avait débuté un traitement par Utrogestan® et Estreva® en 2006. Un nouveau méningiome avait été diagnostiqué le 20/10/2010. Elle a également eu une chirurgie le 18 novembre 2010. L'Utrogestan® et l'Estreva® ont été arrêtés.

5.6.2. Dydrogestérone (n=4)

La dydrogestérone était utilisée dans le traitement hormonal substitutif dans 2 cas, une endométriose dans 1 cas et pour une insuffisance gonadique dans le dernier cas. L'âge moyen était de 52,25 ans [38-68] ans avec une médiane à 51,5 ans. Aucun antécédent de méningiome n'a été retrouvé chez ces patientes.

La dose, la durée de traitement ne sont pas renseignées. Le délai moyen de survenue n'était renseigné que dans un cas (4,2 ans). La dydrogestérone a été arrêtée chez 3 patientes. Le grade n'était renseigné que dans 1 cas (grade 1). Pour l'ensemble des patientes, il n'y avait qu'une tumeur unique dont le siège était : basal (n=2), convexité (n=1), postérieur (n=1).

Parmi ces patientes, il a été découvert de manière fortuite une tumeur intra-cônique orbitaire droite chez une patiente de 38 ans sous Enantone® (leuproréline) et Climaston® (dydrogestérone) depuis 4,2 ans, dans le traitement d'une endométriose digestive sévère. Cette lésion bénigne évoque en premier lieu un petit méningiome de la gaine du nerf optique, en second lieu un cavernome intra-orbitaire ou enfin un schwannome développé aux dépens d'un filet nerveux intra-orbitaire. La patiente est toujours traitée par Enantone® et le Climaston® est augmenté à 2 mg/10 mg afin de limiter les effets de l'hypo-oestrogénie.

5.6.3. Etonogestrel (n=5)

L'étonogestrel était utilisé dans la contraception pour les 3 cas, pour une durée moyenne de 10,7 ans [5,3 – 15,4] ans (médiane à 11,4 ans) chez des patientes âgées en moyenne de 42,3 [28-50] ans (médiane de 49 ans). La dose cumulée moyenne était de 299026,7 [68840-491280] µg (médiane = 336960 µg). Dans 2 cas les patientes avaient également eu une pilule progestative. Le délai de survenue était de 9,5 [1,5-15,4] ans (médiane à 11,5 ans). L'étonogestrel a été arrêté chez les 3 patientes. Le grade n'était renseigné que pour 2 cas (grade 1). Les tumeurs présentaient respectivement 1, 2 ou 3 localisations dont les sièges étaient respectivement convexité pour l'une, convexité et fosse postérieure pour la seconde et basale et convexité (n=2) pour la 3ème patiente.

Le laboratoire MSD recense 2 notifications de méningiomes qui avaient été diagnostiqués chez des patientes âgées de 28 et 26 ans exposées à l'étonogestrel (Nexplanon®) pour contraception, depuis respectivement 8 mois et 3 ans. Elles ont toutes les deux bénéficié d'une chirurgie. Nous ne disposons pas d'informations complémentaires.

5.6.4. Médrogestone (n=3)

Le médrogestone était utilisé dans le traitement hormonal substitutif (n=1) ou dans le traitement de ménométrorragie (n=1) chez des patientes âgées en moyenne de 59,3ans [51-65] ans (médiane de 62 ans).

La dose, la durée de traitement n'étaient renseignées que chez une patiente (dose cumulée de 27790 mg).

Le délai de survenue n'était renseigné que pour 2 patientes et était de 20,1 ans et de 8 ans.

Le médrogestone était arrêté chez 2 patientes. Les tumeurs présentaient 1, 4 ou plusieurs localisations dont les sièges étaient respectivement médian pour l'une, convexité (n=1) et basal (n=3) pour la seconde et basale (n=1) et convexité (n=2) pour la 3ème patiente. Le grade n'était pas renseigné.

5.6.5. Promégestone (n=2)

Le promégestone était utilisé dans le traitement de l'endométriose pendant 14,5 ans pour l'une des patientes (âgée de 55 ans) et dans la contraception pendant 1 an pour la seconde patiente (âgée de 45 ans).

Pour les 2 patientes le promégestone a été arrêté.

Le grade des méningiomes était de 1 pour la 1^{ère} patiente et de 2 pour la seconde patiente. Pour les 2 patientes les tumeurs présentaient 3 localisations : basal (n=2) et convexité (n=1) pour la 1^{ère} et convexité (n=1) et médian (n=2) pour la seconde. Elles avaient toutes les 2 bénéficié d'une chirurgie. Pour la seconde patiente, le diagnostic de méningiome avait été posé en 2012 alors que la patiente était traitée par Cerazette® (posologie et durée non connues) puis switch vers surgestone avec aggravation du méningiome en 2013.

5.6.6. Désogestrel (n=3)

Une patiente de 41 ans avait été traitée par gestodène (Minulet®), depuis de nombreuses années puis par désogestrel (Optimizette®) pendant 1 an dans le cadre d'une contraception orale. En août 2017, elle a bénéficié d'une chirurgie de résection d'un volumineux (4 cm de diamètre) méningiome intracrânien, implanté sur le 1/3 postérieur du sinus veineux sagittal supérieur, révélé par des crises d'épilepsie partielle sensitivomotrice de l'hémicorps droit. Le méningiome atypique correspondait à un grade 2. La patiente a également eu de la radiothérapie. L'IRM de contrôle était rassurante.

Le laboratoire MSD nous a transmis 2 cas de patientes chez qui un méningiome avait été diagnostiqué et traité par chirurgie.

Le premier cas concerne une patiente âgée de 43 ans qui avait été traitée par un oestroprogestatif (nom inconnu) et chez qui un méningiome avait été diagnostiqué et traité par chirurgie. 6 ans plus tard la patiente, avait initié une contraception par désogestrel (Cerazette®) et à une date inconnue elle a présenté une récurrence du méningiome.

Le second cas concerne une patiente de 42 ans traitée par désogestrel et éthynyl estradiol (Varnoline®) pour contraception pendant 10 ans. La Varnoline® a été arrêtée.

5.6.7. Noréthistérone(n=1)

Le diagnostic de méningiome méningothélial comprimant 90% du canal épendymaire de grade 1 a été posé chez une patiente de 61 ans traitée par noréthistérone (Activelle®) dans le traitement hormonal substitutif, révélé par un syndrome proprioceptif des membres inférieurs associé à un syndrome de Brown Séquard. Le traitement par Activelle® a été arrêté. Une exérèse macroscopique complète du méningiome a été réalisée. L'IRM de contrôle ne révèle pas de stigmata de récurrence.

5.6.8. Tibolone (n=1)

Un méningiome avait été diagnostiqué chez une patiente de 66 ans traitée pendant 9,8 ans par tibolone (Livial®) dans le traitement hormonal substitutif. Le tibolone a été administré pendant 9,8 ans. La localisation de la tumeur unique n'avait pas été renseignée.

En résumé, concernant les cas CRPV, l'indication était connue dans la majorité des cas (n=23) et concernait le traitement hormonal substitutif dans 11 cas, la contraception dans 6 cas, l'endométriose dans 2 cas et des indications diverses dans 4 cas. L'âge moyen était de 53,5 ans [28-68] avec une médiane de 56 ans. L'une des patientes présente dans ses antécédents un méningiome. La durée de traitement était connue dans 12 cas avec une durée moyenne de 8,8 ans [0,9-20,3] ans (médiane à 9,4 ans). De plus un cas de méningiome a été diagnostiqué au cours d'une grossesse.

La dose cumulée du progestatif n'a pu être calculée que dans 5 cas. Les progestatifs concernés sont médrogestone (1 cas : 27790 µg, étonogestrel (1 cas : 336960 µg), progestérone (1 cas : 263400 µg), étonogestrel-désogestrel (2 cas : 68840 µg pour l'étonogestrel et 59,3 µg pour désogestrel pour 1 cas et 491280 µg pour l'étonogestrel et 4595 µg pour désogestrel pour un second cas).

Le progestatif a été poursuivi dans 2 cas, arrêté dans 20 cas.

Le délai moyen de survenue n'a pu être calculé que dans 16 cas et est de 7,5 [0,4 – 20,1] ans (médiane de 8,0 ans). Dans 2 cas le diagnostic a été posé après l'arrêt du progestatif (5 ans pour l'un et 10,5 ans pour l'autre).

Le grade était connu pour 14 patientes et était de grade 1 (n=11), grade 2 (n=2) et grade 1 et 2 (n=1). Parmi celles-ci, 13 ont bénéficié d'une chirurgie dont 4 ont eu une chirurgie en 2 temps. Pour la majorité des patientes (n=19), il n'y avait qu'une seule tumeur. Le siège des tumeurs était connu pour les 17 patientes : basal (n=4), convexité (n=7), fosse postérieure (n=3) et médian (n=3).

6. Données de la littérature

La littérature retrouve essentiellement des études cas-témoins concernant le risque de méningiome sous COC et THS.

6.1. « Case report » avec différents progestatifs :

- Une patiente de 40 ans n'ayant jamais été exposée à une contraception hormonale antérieure signale des troubles visuels 4 semaines après la pose d'un implant sous-cutané de LNG. Devant la baisse de vision après plusieurs mois, le diagnostic de méningiome sphénoïdal avec une extension au niveau du sinus caverneux est posé à l'IRM. 6 semaines après l'interruption du traitement, devant la progression de la symptomatologie, la résection du méningiome a été réalisée. Un examen histologique a révélé un sous-type méningothélial sans atypie significative, une expression positive de RP et l'absence de RE. La surveillance par imagerie a montré une stabilité de la tumeur (Piper, 1994).
- Une femme de 20 ans est traitée durant 5 cycles par du mestranol cyclique associé à de l'ACM en raison d'irrégularités menstruelles depuis la puberté. Le diagnostic de méningiome lombosacré a été posé devant un tableau de lombalgies ; l'histologie note un sous-type transitionnel. L'évolution a été favorable. (Mizutani, 2002).
- Une régression de méningiome 3 mois après une interruption de l'ACM (100 mg/j), prescrit pour une hypertrophie bénigne de la prostate chez un homme de 77 ans, a été rapporté. (Fushimi, 2004).
- Gruber et al. ont décrit un cas de méningiomes multiples (11 localisations diverses) chez une femme traitée par acétate de mégestrol pour un sarcome utérin pendant 19 ans. L'analyse immunohistochimique a montré une forte expression de RP dans toutes les localisations. Malgré l'interruption du traitement, une croissance des méningiomes a été observée (Gruber, 2004).
- Une patiente présentant une lymphangioléiomyomatose pulmonaire est traitée par médroxyprogestérone 500 mg/mois durant 1 année puis par NMG 10 mg/j durant une durée non déterminée. Un méningiome fronto-temporal a été diagnostiqué dans le cadre d'un bilan de troubles du comportement. L'histologie révèle un sous-type histologique méningothélial et la présence de RP ; les auteurs s'interrogent sur l'association entre la lymphangioléiomyomatose et le méningiome en avançant comme mécanisme éventuel une amplification de la S6 kinase. (Cottin, 2004)
- Un autre cas impliquant une exposition antérieure de quelques années à l'ACM (traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate) chez un patient de 80 ans fait état d'une importante régression du méningiome du lobe frontal à l'arrêt du traitement avec un suivi à 2 ans (Shimizu, 2008).
- Le mégestrol, progestatif utilisé comme traitement palliatif dans le cancer du sein chez la femme, a été également incriminé dans plusieurs cas de méningiomes multiples porteurs de récepteurs à la progestérone. Une patiente de 64 ans traitée par mégestrol à la posologie quotidienne de 160 mg/j durant 7 ans présente un méningiome multiple ayant nécessité l'ablation de l'une des tumeurs (le mégestrol ayant été arrêté). L'histologie note un méningiome de grade 1 de type

transitionnel et une expression des RP >25%, le suivi durant 5 ans note une nette régression (Vadivelu, 2010).

- Une patiente de 37 ans présente un méningiome transitionnel para-sagittal frontopariétal ayant nécessité une embolisation associée à une chirurgie. On note dans ses ATCD, un traitement par gonadotropines chorioniques et progestérone durant des cycles d'un mois à raison de 3 cycles. Les auteurs s'interrogent sur la relation de causalité ou une relation fortuite. (Frassanito, 2012)
- Une femme de 36 ans, ayant pris une hormonothérapie durant 6 ans (50 mg de clomifène et 5 mg de dydrogesterone) pour une infertilité primaire, a développé un méningiome au niveau de la tente du cervelet (Murata, 2013).
- Une patiente de 36 ans présente un méningiome de grade 2 de sous-type atypique ayant motivé une ablation chirurgicale. Ces ATCD permettent de noter l'exposition durant 1 mois à du clomiphène de la progestérone et des HCG. 7 ou 8 ans auparavant la patiente avait bénéficié durant 3 mois de traitement par follitropine, progestérone, nafareline et gonadotropines chorioniques (Patterson, 2016)
- Une patiente de 37 ans présente une méningiomatose cérébrale ; avec une exposition au NMG à la posologie de 20 mg/j pour contraception depuis 20 ans. Le suivi note une diminution du volume de 34% 1 an après l'arrêt (Passeri, 2018).
- Une patiente de 46 ans présente un méningiome de localisation postérieure parasagittale alors qu'elle est exposée à de l'AC depuis 15 ans (50 mg/j) ; un relais par NMG à la posologie de 5 mg/j est effectué. Dans un premier temps, on note une diminution du volume du méningiome puis 1 an plus tard, on relève une importante augmentation de volume justifiant l'arrêt du NMG. 10 mois plus tard, on relève une importante diminution du volume (Champagne, 2019)

6.2. Série de cas avec progestatifs :

- Gruber et al ont présenté une série de 4 cas de méningiomes multiples chez des femmes atteintes d'un sarcome utérin et traitées par acétate de mégestrol à raison de 80 à 160 mg/j. L'analyse histologique a montré une concentration forte de RP, allant jusqu'à 80-90% dans tous les cas, et l'absence d'expression de RE. Les 4 patientes ont bénéficié d'une chirurgie. A noter que dans trois de ces cas il n'y avait pas de récurrence ou de nouvelles lésions alors que le traitement était poursuivi (Gruber, 2011).
- Une série de cas concernant 7 patientes exposées à divers progestatifs (AC, promegestone, NMG) rapporte la survenue de méningiomes avec un régression dans 3 cas à l'arrêt du traitement, une prise en charge chirurgicale chez 2 patientes sans récurrence et 2 patientes poursuivant leur traitement dans un premier temps avec une prise en charge chirurgicale mais devant la récurrence tumorale, les traitements sont arrêtés (Filloux, 2014).
- Une série de 5 patientes présentant un méningiome dans un contexte d'exposition à un progestatif (étonogestrel, AC, progestérone, NMG ou médrogestone). L'arrêt du traitement dans 4 cas a permis de noter une régression tumorale dans un cas (Feral, 2018).
- Passeri présente le cas de 3 patientes ayant présenté un méningiome après une exposition longue au NMG (20 ans dans 2 cas et 35 ans dans le 3ème cas). L'évolution à l'arrêt a permis de noter une diminution de taille importante des méningiomes chez ces patientes (Passeri, 2019).

6.3. Données publiées avec des œstrogènes, une contraception orale et des THS :

6.3.1. Etudes cas-témoins :

Des études cas-témoins réalisées dans divers pays européens et aux Etats-Unis ont analysé les différents facteurs hormonaux liés au status gynécologique et obstétrical des patientes et leur relation avec la survenue de méningiomes. En se focalisant essentiellement sur les traitements hormonaux (contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause), les données sont les suivantes.

- La Nurse Study Health Cohort (2003) a montré une association entre l'exposition à un THS et la survenue de méningiomes chez les femmes pré-ménopausées (n=44) (RR : 2,48 [1,29-4,77] ; p=0.01) et chez les femmes post-ménopausées en cours de traitement (n= 33) (RR=1,86 [1,07-3,24] ; p=0.03). Il a également été mis en évidence une augmentation du risque de méningiome chez les patientes dont le traitement substitutif de la ménopause est en cours (RR 1,19 ; 95%CI 1,1-3,2). En revanche aucune association ne semble exister chez les patientes ayant reçu dans le passé un traitement hormonal (RR 1,0 ; 95%CI 0,5-2,1). De même, il n'a pas été montré d'association entre l'exposition à une contraception orale et la survenue de méningiomes (Jhawar, 2003).
- Dans une étude cas-témoins multicentrique nord-américaine concernant 151 cas de méningiomes, on ne relève pas d'association entre la COC et le risque de méningiome (n=84 ; OR 1,02 ; 95%CI 0,63-1,66) ni avec un TSH (n=50 ; OR 0,84 ; 95%CI 0,84-1,39) (Hatch, 2005).
- Une étude cas-témoin a été effectuée chez 143 patientes versus 286 sujets témoins. Il y a une augmentation modérée (non significative) du risque de méningiome chez les patientes ayant eu une contraception orale dans le passé (OR 1,5 ; 95%CI 0,8-2,7) et chez les patientes dont le traitement est en cours (OR 2,5 ; 95%CI 0,5-12,5). Il n'a pas été retrouvé d'association entre le risque de méningiome et la durée de la contraception oestroprogestative. Concernant le traitement substitutif de la ménopause, il n'y a pas d'association significative chez les patientes en cours de traitement (OR 1,0 ; 95%CI 0,5-2,2), ni chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement antérieur (OR 0,7 ; 95%CI 0,4-1,3). Dans cette étude, 92% des tumeurs expriment des RP. L'expression de ces récepteurs est plus fréquente dans le groupe prenant une contraception orale (OR 3,2 ; 95%CI 1,38-8,0). Les auteurs concluent à une augmentation du risque de méningiomes chez les patientes traitées par hormonothérapie mais suggèrent qu'il s'agit d'une augmentation de l'expression des récepteurs à la progestérone (Custer, 2006).
- Dans une étude cas-témoins suédoise (à partir de l'étude Interphone), le risque de méningiomes a été associé à la prise d'un traitement hormonal substitutif (n= 93 ; OR 1,7 95%CI 1,0-2,8). Cette association est plus marquée lorsque la durée de l'exposition au traitement hormonal est supérieure 10 ans (n= 31 ; OR 1,9 ; 95%CI 1,0-3,8). Cette étude ne note pas d'association avec une contraception orale quelle que soit la durée de prise (n=134 ; OR 1 ; 95%CI 0,6-1,6). Pour les contraceptions à base d'implant, d'injection ou de SIU délivrant une hormone, il ne note pas non plus d'association (n=30 ; OR 1,5 ; 95%CI 0,9-2,6). Dans ce groupe de patientes, le seul sous-groupe montrant une association concerne les patientes exposées de 5 à 9 ans (n=11 ; OR 2,5 ; 95%CI 1,0-6,3) ce risque n'est pas retrouvé pour des durées d'exposition supérieures à 10 ans. Chez des patientes ayant été traitées pour des pathologies gynécologiques telles que saignement et irrégularités menstruelles, aucune association n'est retrouvée (n=21 ; OR 1,1 ; 95%CI 0,6-1,9) (Wigertz, 2006).
- Une étude menée sur une cohorte de 1,2 millions de femmes entre 1996 et 2001 (The Million Women Study) n'a pas trouvé d'association entre la prise d'une contraception orale et le risque de développer un méningiome. Cette étude a montré un risque plus élevé de méningiome chez les patientes recevant (RR 1,3 ; 95%CI 1,0-1,8) ou ayant reçu (RR 1,3 ; 95% CI: 1,0-1,7) un THS. L'étude du type de traitement hormonal substitutif a montré que le risque de méningiome est plus important lors de l'utilisation d'estrogènes seuls (RR 1,4 ; 95% CI : 1,2-2,0) par rapport à l'utilisation d'oestrogènes et de progestatifs (RR 1,1 ; 95%CI 0,8-1,6). Les auteurs ont noté une association avec un BMI supérieur à 30 (Benson, 2010 ; Benson, 2008).
- Une étude cas/témoin a montré une augmentation du risque de méningiomes chez les femmes ménopausées utilisant une hormonothérapie substitutive ainsi qu'une augmentation de ce risque lors de l'utilisation d'une contraception orale au long cours (OR 2,7 pour une utilisation d'au moins 10 ans). Cette étude rétrospective sur 350 000 femmes menée à la Mayo Clinic entre 1993 et 2003 trouve une association entre le risque lors de survenue d'un méningiome et l'utilisation d'une hormonothérapie substitutive (OR 2,2 ; IC95% 1,9-2,6 ; p<0,0001) Dans cette étude, le risque était lié à l'âge, avec un OR 4,1 ; IC95% 2,7-6,4) pour la tranche d'âge 29 à 55 ans. En revanche, l'ensemble des méningiomes (symptomatiques ou non) a été pris en considération et un certain nombre d'éléments concernant le temps de prise et le type du produit ne l'ont pas été. Dans cette étude, la

prévalence des méningiomes était de 865/100000 chez les femmes prenant ou ayant pris un THS contre 366/100000 chez les femmes n'en ayant jamais pris (Blitshteyn, 2008).

- Une étude cas-témoin menée en Finlande ne note pas d'influence de la COC et du THS ou des traitements pour fertilité sur le risque de méningiome dans cette population (n=264 cas) ayant un âge moyen de 54 ans ; 68,1 % des patientes été en post-ménopause. Il ne note pas d'association entre les traitements pris pour ménorragies et irrégularités menstruelles (n=50 ; OR 1,3 ; 95%CI 0,76–1,67) mais nous ne disposons pas des DCI prescrites (Korhonen, 2010).
- Une étude anglaise cas-témoin nichée dans une cohorte rétrospective (745/2171287 patients atteints de méningiome. Cette étude n'a pas trouvé de relation significative (entre un risque élevé de méningiome et la prescription d'AC à faible dose (2 mg/j) en association à des œstrogènes chez des femmes (n=4) (OR 1,03 ; 95%CI 0,36-2,95). Cette étude ne note pas d'association avec la COC (OR 1,15 ; 95%CI 0,67-1,98) qu'il s'agisse d'exposition en cours (n= 20 ; OR 1,15 ; 95%CI 0,67-1,98) ou d'exposition antérieures (n=47 ; OR 1,17 ; 95%CI 0,81-1,69). Elle ne relève pas non plus d'association avec les traitements dans le cadre de la THS (OR 0,99 ; 95%CI 0,73-1,35) qu'il s'agisse d'exposition en cours (n=58 ; OR 0,99 ; 95%CI 0,73-1,35) ou de traitements antérieurs (n=83 ; OR 1,1 ; 95%CI 0,84-1,44). Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue de méningiomes et la présence de pathologies de la prostate, du sein ou les cancers génitaux. (Cea-Soriano, 2012)
- Une étude de cohorte finlandaise a permis d'observer une augmentation du risque de méningiome dans le cadre de la THS lors d'un traitement par œstrogènes seuls chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Parmi les femmes qui avaient utilisé l'œstradiol seul durant 3 ans, l'incidence des méningiomes était 1,4 fois plus élevée (95%CI 1,18-1,64, p<0,001) que dans la population générale. Les auteurs ne notent pas d'association avec la THS associant progestatifs et estrogènes. Chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estroprogestatif, le taux d'incidence standardisé n'augmente pas SIR 0,93 (95%CI 0,8-1,06) (Korhonen, 2012).
- Une autre étude cas-témoins, publiée (2013), a été réalisé dans la population danoise (924 cas et 6122 contrôle) pour évaluer une association entre l'hormonothérapie substitutive et le risque de méningiome. Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque de méningiome lors d'un traitement par œstrogènes seuls et par oestroprogestatifs. Il y a une association entre la durée du traitement hormonal et le risque de méningiome : œstrogènes seuls (exposition > 5 ans ; OR 1,3 ; 95% CI : 1,0-2,1) ; oestroprogestatifs (exposition > 10 ans ; OR 2,2 ; 95% CI : 1,4-3,3) (Andersen, 2013).
- Une autre étude américaine, publiée en 2013, rapporte une augmentation du risque de méningiome chez les femmes pré-ménopausées, prenant une contraception orale (OR 1,8 ; 95%CI 1,1-2,9). En revanche, le traitement hormonal de substitution chez les femmes ménopausées n'est pas associé à une augmentation du risque de méningiomes (OR 1,1 ; 95%CI 0,74-1,67). Cette étude note une association avec un BMI supérieur à 30,9 (n= 308 ; OR 1,29 ; 95%CI 1,01-1,65 (Claus, 2013). Les faibles effectifs des sous-groupes n'a pas permis d'étudier une possible corrélation entre l'expression des récepteurs à la progestérone et l'exposition à la contraception orale et à l'hormonothérapie substitutive.
- Une étude cas-témoin s'intéressant aux facteurs de risque des méningiomes et des gliomes menées dans 4 hôpitaux universitaires américains n'a pas noté d'association entre la COC pris depuis au moins 6 mois (n=186 ; OR 1,01 ; 95%CI 0,70-1,48). La durée de la COC ne montre pas d'association que l'on considère une durée de 1-9 ans (n=104 ; OR 1,12 ; 95%CI 0,75-1,65) ou une durée d'exposition supérieure à 10 ans (n=66 ; OR 0,86 ; 95%CI 0,56-1,33) (Anic, 2014).
- La première étude cas-témoin chinoise multicentrique concernant 629 patientes d'âge supérieur à 50 ans note une association entre le risque de méningiome et le THS (n=431 ; OR 1,2 ; 95%CI 1,0-1,4) ainsi que dans les sous-groupes de patientes exposées aux progestatifs seuls et aux associations estrogènes-progestatifs. (Shu, 2019)

6.3.2. Etudes de cohorte :

- A partir de l'étude IWHS (Iowa Women's Health Study), une étude portant 125 cas incident de méningiome n'a pas relevé d'association avec la COC (n=20 ; OR 0,82 ; 95%CI 0,5-1,33) ni avec le THS (n= 61 ; OR 1,17 ; 95%CI 0,81-1,68). Les auteurs relèvent une association avec un BMI supérieur à 30 (OR 1,91 ; 95%CI 1,21-3,01) et un antécédent de fibrome utérin (n=43 ; OR 1,7 ; 95%CI 1,17-2,46) (Johnson, 2011).

- Une cohorte rétrospective monocentrique s'est intéressée à l'exposition hormonale en situation pré-ménopausique et l'évolution de méningiome de grade 1 après chirurgie. La comparaison entre les 21 patientes uniquement exposées à la progestérone et les 46 patientes ayant été traitées soit par œstrogènes seuls soit par œstrogènes associés à un progestatif montre une récurrence du méningiome dans le groupe œstrogènes et progestatifs et ceci dans un délai plus précoce. A signaler que dans le groupe œstrogènes et progestatifs le nombre de patientes ayant eu une intervention incomplète (Simpson IV) ainsi qu'une radiothérapie complémentaire est plus important. Les auteurs relèvent une proportion plus importante de localisations au niveau de la base du crâne chez des patientes exposées à la progestérone. (Harland, 2018)

Outre ces données, d'autres études sont disponibles.

- Un autre travail concernant l'étude cytogénétique des méningiomes semble particulièrement intéressant. Les auteurs ont séparé les patientes en 3 groupes en fonction de la présence ou de l'absence de récepteurs aux progestatifs ; le groupe 1 concerne les méningiomes avec présence de récepteurs aux progestatifs ; le groupe 2 concerne les méningiomes avec absence de récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes ; et le groupe 3 concerne les méningiomes avec présence de récepteurs aux œstrogènes. Les auteurs soulignent que les méningiomes possédant des récepteurs aux progestatifs ont une évolution biologique et clinique favorable alors que la diminution des récepteurs à la progestérone ou la présence des récepteurs aux œstrogènes, chez les patientes ayant des méningiomes, est associée à des modifications chromosomiques plus fréquentes et une récurrence tumorale plus importante (Pravdenkova, 2006).

- Les auteurs rapportent 40 patientes opérées de méningiomes et aux antécédents de traitement prolongé aux progestatifs pour lesquelles un séquençage ciblé de nouvelle génération a été effectué afin d'établir le profil mutationnel des méningiomes en relation avec les hormones. 38 cas concernaient l'AC, 1 cas concernait le mégestrol, 1 cas l'ACM). Une cohorte publiée de 530 méningiomes a été utilisée comme population de référence. Les résultats montrent que, en comparaison aux patientes de la cohorte, les patientes aux antécédents de traitement prolongé aux progestatifs avaient plus fréquemment des méningiomes multiples [19/40 (48%) versus 25/530 (5%) ; p<10⁻¹²] et localisés à la base du crâne [46/72 (64%) versus 241/481 (50%) ; p=0,03]. Il a également été retrouvé une grande fréquence de la mutation PIK3CA [14/40 (35%) versus 15/530 (3%) ; p<10⁻⁸] et de la mutation TRAF7 [16/40 (40%) versus 140/530 (26%) ; p <0,001] et une faible fréquence des tumeurs liées à NF2 [3/40 (7,5%) versus 169/530 (32%) ; p<0,001]. Les auteurs ont conclu que ces résultats montrent la vulnérabilité de certaines cellules méningées et de certaines mutations à la tumorigenèse induites par les hormones sexuelles en particulier la progestérone.

Ces résultats sont novateurs et confirment que la mutation PIK3CA est pourvoyeuse de cancers reliés aux hormones puisque cette mutation est déjà connue pour les cancers des seins et de l'endomètre. Cependant, ces résultats sont à confirmer car le groupe évalué ne représente que 40 patientes exposées comparées à 530 patientes témoins.

Au regard de ces données, le risque potentiel estimé de survenue de méningiome est faible et nécessite en général une administration de longue durée (Peyre, 2018).

Deux méta-analyses chinoises reprennent les données des études ci-dessus ou figurant dans le tableau en annexe 12.

- Une méta-analyse concernant une relation possible entre les hormones exogènes et le risque de méningiome a été publiée récemment en décembre 2013. Ce travail est une synthèse de 18 études : 14 études évaluent le risque de méningiome sous THS et 12 études sous contraceptifs oraux. Il a été noté un risque estimé de 1,11 (95%CI 0,83-1,48) pour les études rétrospectives et de 1,27 (95%CI 1,16-1,39) pour les études prospectives. Le risque combiné estimé est de 1,19 (95%CI 1,01-1,40) pour les études rétrospectives et prospectives. L'analyse en sous-groupes a montré une association significative entre un risque de méningiome élevé et la prise d'un THS dans les pays européens (OR

1,29 ; 95%CI 1,18-1,41) ; contrairement à l'Amérique du Nord (OR 1,07 ; 95%CI 0,78-1,46). Aucune association n'a été retrouvée pour la COC (OR 0,93 ; 95%CI 0,83-1,03).

Concernant les 12 études qui ont estimé l'association entre méningiome et contraceptifs oraux, aucune relation ne semble établie. Au contraire, l'analyse en sous-groupes a retrouvé une diminution du risque de méningiome chez les patientes sous contraception orale en Amérique du Nord (RR 0,81 ; 95%CI 0,66-0,99). Aucune association n'a été mise en évidence en Europe (RR 1,00 ; 95%CI 0,93-1,30) (Qi, 2013).

- Une autre méta-analyse concernant 11 études déjà présentées ci-dessus note une association entre une exposition à un THS de OR 1,29 ; 95%CI 1,03-1,6) ; cette association n'est plus retrouvée pour les « past-users ». (Fan, 2013)

En conclusion

A noter que les données concernant l'exposition à une COC notent en majorité l'absence d'association avec le risque de méningiome.

Les données concernant l'hormonothérapie substitutive en période ménopausique sont plus nombreuses et notent des résultats divergents. A noter que c'est également l'âge de découverte et de diagnostic de méningiome.

Certains auteurs soulignent clairement les limites en avançant le manque de puissance de ces études en raison du faible nombre de cas ; le risque de « misclassification » concernant l'information disponible à propos des traitements pris en soulignant que l'information de l'exposition médicamenteuse est obtenue par questionnaire. Enfin les études s'intéressant spécifiquement au THS ne prennent pas en compte les expositions hormonales antérieures durant la vie génitale notamment les COC.

Le choix des groupes témoins dans les études THS est également important puisque Blitshteyn note que les patientes du groupe témoin ne prenant pas de THS et n'avaient jamais été exposées antérieurement à une COC contrairement au groupe exposé à un THS qui elles avaient été exposées à une COC.

Enfin il faut également souligner que nous ne disposons pas dans ces études de la DCI soit des progestatifs soit des estrogènes qu'il s'agisse d'études concernant la COC ou le THS.

7. Discussion

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors AC seule) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 221 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (80 notifications) et NMG (108 notifications) ; une proportion d'entre elles mentionnant l'exposition successive à d'autres progestatifs. Les cas sous LNG représentent 21 notifications.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données institutionnelles de notification spontanée. Par ailleurs, nous n'avons pas connaissance pour l'instant du nombre réel de patientes exposées. On note une incidence de notification plus faible pour l'ACM et le NMG par rapport aux données concernant l'AC.

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

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

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2002. Les déclarations proviennent de patientes dans 1/3 des cas essentiellement pour les cas sous ACM et NMG.

Concernant les notifications sous ACM et NMG

L'âge moyen des patientes est respectivement de 47,5 ans pour les cas sous ACM et de 48,8 ans pour les cas sous NMG ; il est plus bas pour les cas sous LNG (43 ans). Cet âge moyen est inférieur à celui rapporté dans la population générale (m=61 ans).

Les durées de traitement sont en moyenne de 12,4 ans sous ACM seule et de 10,9 ans sous NMG seul. Néanmoins il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes. Pour certaines situations, il faut également prendre en considération les durées de traitement cumulées sous progestatifs successifs.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (respectivement 73/82 [89%] des cas pour l'ACM et 93/108 [86%] sous NMG ; on relève un usage hors AMM dans 43,3 % cas sous ACM et dans 61,1 % sous NMG. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriose pour le NMG (l'ACM ayant l'AMM dans l'endométriose).

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

Le méningiome est asymptomatique chez 18 patientes (22%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 7 patientes sous ACM seule) avec une intervention chirurgicale dans 3 cas (1 cas sous ACM seule). Le méningiome est asymptomatique chez 13 patientes (12%) sous NMG tous dossiers confondus (dont 5 sous NMG seul) avec une intervention chirurgicale dans 2 cas (1 cas sous NMG seul).

Les signes cliniques sont essentiellement des céphalées, des troubles visuels et des vertiges.

En revanche, 52 patientes (63,4%) sous ACM tous dossiers confondus (dont 37 cas sous ACM seule) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 32 cas (dont 23 sous ACM seule). Pour 11 cas (13%), la présence de symptôme n'est pas mentionnée.

Sous NMG tous dossiers confondus, 84 patientes (77%) (dont 65 cas sous NMG seul) présentent des signes cliniques ; une prise en charge chirurgicale a eu lieu dans 44 cas (dont 34 cas sous NMG seul). Pour 11 cas (10,1%), la présence de symptômes n'est pas mentionnée.

Concernant **le nombre de tumeurs**, l'information est manquante dans 4 cas (2 cas sous ACM, 2 cas sous NMG) mais il s'agit de tumeurs multiples dans ces 4 cas.

Sous ACM tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 6 tumeurs par patiente) dans 27 cas (32,9%) (dont 16 cas (31,3%) sous ACM seule) ; elles sont uniques respectivement dans 55 cas (67,1%) et 35 cas (68,6%).

Sous NMG tous dossiers confondus, les tumeurs sont multiples (2 à 7 tumeurs par patiente) dans 34 cas (31,5%) (dont 24 cas (30%) sous NMG seul) ; la tumeur est unique respectivement dans 74 cas (68,5%) et 56 cas (70%).

On note une **dose cumulée moyenne** plus élevée en cas de tumeurs multiples aussi bien sous ACM que sous NMG et qui va de pair avec une durée d'exposition plus longue. La différence entre les doses cumulées relevées sous ACM pour les cas de tumeurs multiples et les cas de tumeurs uniques est plus importante que la différence relevée sous NMG.

Dans les notifications sous NMG les doses cumulées moyennes sont assez similaires entre les cas de tumeurs multiples ou les cas de tumeurs uniques mais la différence entre les durées d'exposition sous NMG est plus importante

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

La localisation topographique des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 78/82 patientes sous ACM tous dossiers confondus ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 123 tumeurs. La topographie est précisée pour 49/52 patients sous ACM seul ayant de 1 à 6 méningiomes soit un total de 77 tumeurs

Concernant les cas sous NMG, la localisation topographique est précisée 101/108 patientes sous NMG tous dossiers confondus ayant de 1 à 7 tumeurs soit un total de 161 tumeurs. La topographie est précisée pour 75/80 patientes sous NMG seul ayant de 1 à 6 tumeurs soit un total de 115 tumeurs.

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

Nous ne disposons pas de nombre de cas suffisant pour déterminer une fenêtre de temps après l'arrêt soit de l'ACM soit du NMG qui puisse être considérée comme non à risque.

On note un arrêt du traitement lors du diagnostic dans 30% des cas sous ACM tous dossiers confondus (dans 41,2% des cas sous ACM seule) ; pour les dossiers sous NMG tous dossiers confondus, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 33,3% des cas et 35% sous NMG seul.

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

Une exérèse chirurgicale complète ou partielle dans environ 50% des cas que ce soit pour les cas sous ACM ou sous NMG (aussi bien en considérant l'ensemble les cas sous prises successives de progestatifs que les cas sous ACM ou NMG seul)

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout dans les années 2018 et en 2019, nous ne disposons pas toujours d'un recul suffisant pour juger de l'évolution.

On note pour un certain nombre de dossiers non opérés, une stabilité ou une absence de récurrence tumorale à l'arrêt du progestatif que ce soit sous ACM ou sous NMG. On note quelques rares cas d'augmentation ou de récurrence.

Concernant les 21 cas CRPV où les patientes étaient traitées par LNG, l'indication était connue dans 90% des cas et concernait majoritairement la contraception avec 1 seul cas hors AMM (SOPK). L'âge moyen (43 ans) des femmes ayant présenté un méningiome est plus jeune que pour les autres cas concernés par cette enquête. Nous notons également une durée d'exposition plus courte.

Les antécédents étaient connus dans 67% des cas avec parmi les antécédents notables 1 cas d'antécédent personnel de méningiome.

La localisation des méningiomes est prépondérante en région convexité et basal. Une chirurgie a été pratiquée dans 43% des cas.

Concernant les 25 patientes traitées par un « autre progestatif » que ACM, NMG et LNG, il est difficile de conclure sur ces cas devant l'hétérogénéité des molécules et des patientes exposées à un progestatif dans le traitement hormonal substitutif pour la majorité et pour contraception pour certaines d'entre-elles. Une analyse de ces cas est difficile dans la mesure où il y a de nombreuses molécules avec très peu de cas par progestatif en dehors de la progestérone qui est le progestatif le plus représenté avec 10 cas (CRPV). De plus un cas de méningiome a été diagnostiqué au cours d'une grossesse

Propositions du CRPV

Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors AC, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Ces modalités pourront être discutées en fonction des résultats de l'étude de la CNAM actuellement en cours.

Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc)

Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

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

Discuter de manière globale, pluridisciplinaire de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faible doses chez une patiente présentant un méningiome opéré ou non.

Bibliographie

Adams EF, Schrell UM, Fahlbusch R, Thierauf P. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor on growth of meningiomas. *J Neurosurg.* 1990 Nov;73(5):750-5.

Administered Sex Steroid. *SPINE* 2002; 27(16): E377–E381.

Alderman CP. Probable Drug-Related Meningioma Detected During the Course of Medication Review Services. *Consult Pharm.* 2016 Sep; 31(9):500-4.

Anda T, Honda M, Ishihara T, Kamei T. Progression of intracranial meningioma during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(4):327-30.

Andersen L, Friis LS, Hallas J, Ravn P, Daa Schrøder H, Gaist D. Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Europ J Cancer* 2013; 49: 3303-10.

Anic GM, Madden MH, Nabors LB, Olson JJ, LaRocca RV, Thompson ZJ, Pamnan SJ, Forsyth PA, Thompson RC, Egan KM. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women. *J Neurooncol* 2014; 118: 297-304.

Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. Brain tumors in sweden: data from a population-based registry 1999–2012. *Acta Oncologica* 2015; 54: 377-384.

Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2015; 136: 2369–77.

Benson VS, Pirie K, Green J, Bull D, Casabonne D, Reeves GK, Beral V; for the Million Women Study Collaborators. Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int. J. Cancer* 2010; 127: 1692-98.

Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V for the Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008; 99 : 185-90.

Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts SWJ, Mulder E. Presence of Progesterone Receptors and Absence of Oestrogen Receptors in Human Intracranial Meningioma Cytosols. *J Cancer Ch Oncol* 1983; 19(3) : 365-70.

Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids.* 2000 Oct-Nov;65(10-11):795-800.

Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is There an Association Between Meningioma and Hormone Replacement Therapy? *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 279-82.

Bouvier C, Fernandez C, Meyronet D, Figarelle-Branger D. Tumours of the central nervous system : cytological, histological and genetic features. *EMC-Neurologie* 2005 ; 2 : 557-85

Boyle-Walsh E, Shenkin A, White MC, Fraser WD. Effect of glycoprotein and protein hormones on human meningioma cell proliferation in vitro. *J Endocrinol.* 1995 Apr;145(1):155-61.

Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Black P McL. Progesterone and Glucocorticoid Receptor Activation in Meningiomas. *Neurosurg* 1995; 37(1): 92-7.

Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, García Rodríguez LG. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 198-205.

Cea-Soriano L, Wallander MA, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology.* 2012;39(1):27-34.

Champagne PO, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and norgestrel acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochirurgica* 2019; 161: 589-92.

Ciccarelli E, Razzore P, Gaia D, Todaro C, Longo A, Forni M, Ghè C, Camanni F, Muccioli G, Faccani G, Lanotte MM. Hyperprolactinaemia and prolactin binding in benign intracranial tumours. *J Neurosurg Sci.* 2001 Jun;45(2):70-4.

Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Exogenous Hormone Use and Meningioma Risk. What Do We Tell Our Patients? *Cancer* 2007; 110(3): 471-6.

Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013; 118: 649-56.

Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Research International*. Volume 2015, 11 pages.

Cottin V, Vukusic S, Jouanneau E, Lazorz R, Cordier JF. Should patients with lymphangioleiomyomatosis undergo screening for meningioma? *Eur Respir J* 2004; 24: 888-91.

Custer B, Longstreth Jr WT, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006, 6:152 : doi:10.1186/1471-2407-6-152.

El Aridi L, Le Guillou C, Jantzen H, Audouard-Marzin Y, Happe A, Carlhant-Kowalski D, Cauvin JM. Meningiomas and Progestins: Querying Brest CHRU Data Warehouse. *ISoP18-118*.

Fan ZX, Shen J, Wu YY, Yu H, Zhu Y, Zhan RY. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1517-25.

Feral A, Adda L, Batteux B, Gras V, Masmoudi K. Hormonal therapy-induced meningioma. *Fund Clin Pharmacol* 2018; 32(S1): 81.

Filloux C, Jarrot M, Moreau JJ, Merle L, Laroche ML. Discontinuation of sex steroid hormone treatment and evolution of intracranial meningiomas: apropos of a 7-case-series. *Fund Clin Pharmacol* 2014 ; 28(1) : 47.

Frassanito P, De Bonis P, Mattogno PP, Novello M, Anile C. Hormonal therapy for fertility and huge meningioma: a purely random association? *Acta Neurol Belg* 2012; 112: 299-301.

Fushimi S, Fukuchi M, Yonetani M. Remarkable regression of right frontal base meningioma with termination of anti-testosterone agent. Case report. *Akitaken Nouseon Igakukai Zasshi* 2. 2004, 91.

Gruber CJ, Huber JC. Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas* 46S1 2003; S71-S75.

Gruber T, Dare AO, Balos LL, Lele S, Fenstermaker RA. Multiple meningiomas arising during long-term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. *J Neurosurg* 2004;100:328-31

Gruber TJ, Fabiano AJ, Deeb G, Lele SB, Fenstermaker RA. Intracranial Meningiomas in Patients with Uterine Sarcoma Treated with Long-Term Megestrol Acetate Therapy. *World Neurosurg.* 2011; 76(5): 477.

Han XY, Wang W, Wang LL, Wang XR, Li G. Genetic variants and increased risk of meningioma: an updated meta-analysis. *Oncotargets Ther.* 2017 Mar 28;10:1875-1888.

Harland TA, Freeman JL, Davern M, Jay McCracken D, Celano EC, Lillehei K, Olson JJ, Ormond DR. Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *J Neurooncol* 2018; 136: 327-33.

HAS. Commission de la transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause Rapport d'évaluation. 28 mai 2014.

HAS. Rapport d'élaboration : Contraception chez l'homme et chez la femme. Avril 2013 – MAJ Octobre 2017.

HAS. Recommandations de Bonnes Pratiques : Prise en charge de l'endométriose . Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire scientifique. Décembre 2017.

Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, Inskip PD. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 797-805.

Hugues Loiseau, Aymeri Huchet, Isabelle Baldi. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Neurologie*. 2010, 2, 4, 83-6.

Inoue T, Sasano H. Possible effects of progesterone on human central nervous system and neurogenic tumors. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 27: 76-9.

Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003; 99: 848-53.

Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4093-100.

Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, Virnig BA, Cerhan JR. Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro-Oncol* 2011; 13(9): 1011–9.

Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Rohan TE. Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use and Risk of Adult Glioma in Women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2011; 128(4): 944-50.

Kaloshi G, Ciccarino P, Rossetto M, Sanson M. Meningiomas and hormonal dependency. *La Lettre du Neurologue* 2012; 16(6): 196-8.

Korhonen K, Auvinen A, Lyytinen H, Ylikorkala O, Pukkala E. A Nationwide Cohort Study on the Incidence of Meningioma in Women Using Postmenopausal Hormone Therapy in Finland. *Am J Epidemiol* 2012; 175(4): 309-14.

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* 2010; 21: 2149-56.

Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Journal of Neuro-Oncology*. 2006 Sep 25;80(1):1–7.

Lavrador JP, Pinto MV, Lemos LM, Ribeiro C, Santos AP. Meningioma and breast cancer: survival of patients with synchronous and metachronous meningioma and breast cancer. *J Neurooncol*. 2018 Jan;136(1):163-171.

Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int. J. Cancer* 2006; 119: 1152-7.

Li Q, Coulson H, Klaassen Z, Sharma S, Ramalingam P, Moses KA, Terris MK. Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Dec;16(4):387-90.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. juin 2016;131(6):803 20.

Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, Perry A. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery* 2012 Nov;71(5):95161.

Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K et al. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(10): 2562-9.

Mizutani J, Fukuoka M, Tsubouchi S, Otsuka T, Tono Y, Shimizu S, Matsui N. A Rare Case of Lumbosacral Meningioma. Nondural Attachment and Possible Enlargement by Orally

Muccioli G, Ghè C, Faccani G, Lanotte M, Forni M, Ciccarelli E. Prolactin receptors in human meningiomas: characterization and biological role. *J Endocrinol.* 1997 Jun;153(3):365-71.

Murata Y, Takeuchi S, Yoshida S, Miyoshi I. Meningioma in a woman receiving hormone therapy. *Intern Med.* 2003, 42 -1267.

Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol* 2018; 20(S4): 1-86.

Passeri T, Bernat AL, Watanabe K, Labidi M, Aldahak N, Froelich S. Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomegestrol (Lutenyl®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone. Société de neurochirurgie de langue française – Communications affichées présentées à la Réunion annuelle de Paris / Neurochirurgie 64 2018 ; P110 : 274.

Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, Froelich S. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochirurgica* 2019; 161: 761-5.

Patchell RA. Meningiomas. Merck Manuals ; Professional / Neurologic Disorders /intracranial and Spinal Tumors, 2018.

Patterson A, Elashaal A. Case Report: Fast-Growing Meningioma in a Woman Undergoing Fertility Treatments. *Case Reports in Neurological Medicine.* Volume 2016, Article ID 287381 : <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3287381>

Perry A. 13 - Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, éditeurs. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 12 juin 2019]. p. 259-98. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449410000138>

Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, Boch L, Loiseau H, Baussart B, Cazabat L, Raffin-Sanson ML, Sanson M, Kalamarides M. Progesterone-associated shift of meningioma mutational landscape. *Annals of Oncology* 2018; 29: 681-6.

Piper JG, Follett K, Fantin A. Sphenoid Wing Meningioma Progression after Placement of a Subcutaneous Progesterone Agonist Contraceptive Implant Case Report. *Neurosurgery* 1994; 34(4): 723-5.

Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro-Oncology* 2010; 12(6): 520-7.

Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, Vignes JR, Vital A, Loiseau H, Baldi I. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer* 2018 ; 18: 653.

Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006 Aug; 105(2):163-73.

Qi ZY, Shao C, Huang YL, Hui GZ, Zhou YX, Wang Z. Reproductive and Exogenous Hormone Factors in Relation to Risk of Meningioma in Women: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e83261. doi:10.1371/journal.pone.0083261

Rockhill J1, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4) : 1-7.

Shahin MN, Magill ST, Dalle Ore CL, Viner JA, Peters PN, Solomon DA, McDermott MW. Fertility treatment is associated with multiple meningiomas and younger age at diagnosis. *J Neuro-Oncol* 2019 ; <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03147-6> .

Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):490 Last updated: 24 APR 2018

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)* 2008; 48: 227-30.

Shu X, Jiang Y, Wen T, Lu S, Yao L, Meng F. Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women: A hospital-based multicenter study with propensity score matching. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2019;1-7.

Taberner MD, Jara-Acevedo M, Nieto AB et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas. *BMC Med Gen* 2013 ; 14 : 114.

Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L, Den Heijer M, Peerdeman SM. Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia* 2016; 48: 1130-7.

Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. Case report. *J Neurosurg* 2010; 112: 920-4.

Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99: 307-14.

Wigertz A, Stefan Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, the Swedish INTERPHONE Study Group. Risk of Brain Tumors Associated with Exposure to Exogenous Female Sex Hormones. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7): 629-36.

Woehrer A. Brain tumor epidemiology in Austria and the Austrian Brain Tumor Registry. *Clinic Neuropathol* 2013; 32(4): 269-85.

Zouaouia S, Darlix A, Rigaud V, Mathieu-Daudée H, Bauchete F, Bessaoudf F et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie* 2018; 64: 15-21.

Annexes

Annexe 1 : Classification et indications thérapeutiques des progestatifs

Classe chimique	Progestatifs	indications
Progestérone naturelle	progestérone,	Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier: (syndrome prémenstruel, irrégularités menstruelles, mastopathies bénignes, préménopause, traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).
Dérivés de la 19-norprogestérone (norpregnane)	promégestone	
	acétate de nomégestrol	les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment: les anomalies de la durée du cycle les hémorragies génitales fonctionnelles: métrorragies, ménorragies les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles: dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques. Chez la femme ménopausée: cycles artificiels en association avec un estrogène
Dérivés de la 17-méthyl-progestérone	dydrogestérone	Trouble des règles Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée. Endométriose. Stérilité par insuffisance lutéale. Ménopause confirmée Mastopathies bénignes
	médrogestone	Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. Endométriose. Cycle artificiel en association avec un estrogène. Dysménorrhée
Dérivés de la 17-hydroxy-progestérone	acétate de médroxyprogestérone	Traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormonodépendants. Traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé
	acétate de chlormadinone	Troubles gynécologiques liés à une insuffisance lutéale Traitement de la ménopause confirmée. Hémorragie fonctionnelles et ménorragies des fibromes Endométriose Dysménorrhée
	acétate de cyprotérone	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques). Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies
Dérivés de la 19-nor-testostérone	acétate de noréthistérone	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes Prévention de l'ostéoporose postménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements
	lévonorgestrel	Contraception d'urgence ; en association avec un estrogène : contraception orale
	désogestrel, gestodène, norgestimate, noréthistérone, drospirénone	contraception
	dienogest	endométriose

Annexe 2 : Indications autres progestatifs

DCI	Spécialités	Indications
progestérone	<ul style="list-style-type: none"> - ESTIMA 100 mg, capsule molle orale ou vaginale (<i>progestérone</i>) - PROGESTAN 100 mg, capsule molle ou capsule molle vaginale (<i>progestérone</i>) - UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale (<i>progestérone</i>) 	<p>Voie orale : Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome prémenstruel, - irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, - mastopathies bénignes, - préménopause, - traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). <p>Voie vaginale Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation <i>in vitro</i> (FIV), Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de Stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse. Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (sommolence après absorption par voie orale).</p>
	PROGESTOGEL 1 POUR CENT, gel pour application locale (<i>progestérone</i>)	Pathologies mammaires bénignes : mastodynies et traitement d'appoint des mastopathies bénignes en cas d'insuffisance en progestérone.
dydrogestérone	DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé	<p>Troubles des règles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques, - aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, - ménométrorragies. <p>Douleurs génitales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome prémenstruel, - dysménorrhée. <p>Endométriose. Stérilité par insuffisance lutéale. Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène). Mastopathies bénignes.</p>
	CLIMASTON comprimé pelliculé (<i>estradiol et dydrogestérone</i>)	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

DCI	Spécialités	Indications
etonogestrel	NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (<i>Etonogestrel</i>)	Contraception.
	NUVARING 15 microgrammes/120 microgrammes/24 heures, système de diffusion vaginal (<i>Ethinylestradio et Etonogestrel</i>)	
médrogestone	COLPRONE 5 mg, comprimé (<i>médrogestone</i>)	Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. Endométriose. Cycle artificiel en association avec un estrogène. Dysménorrhée.
promégestone	SURGESTONE 0,125 mg, comprimé (<i>Promégestone</i>)	Troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale : <ul style="list-style-type: none"> - irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation, - dysménorrhée, - syndrome prémenstruel, - mastodynie, - hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, - troubles de la préménopause, - ménopause (en complément d'un traitement estrogénique).
désogestrel	OPTIMIZE 75 microgrammes, comprimé pelliculé (<i>désogestrel</i>)	Contraception
	CERAZETTE 0,075 mg, comprimé pelliculé (<i>Désogestrel</i>)	
	ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé (<i>Désogestrel</i>)	
	VARNOLINE (<i>Désogestrel et Ethinylestradiol</i>)	
gestodène	MINULET, comprimé enrobé (<i>Gestodène et Ethinylestradiol</i>)	Contraception
acétate de noréthistérone	ACTIVEELLE, comprimé pelliculé (<i>Estradiol et Acétate de noréthistérone</i>)	Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.
tibolone	LIVIAL 2,5 mg, comprimé (<i>Tibolone</i>)	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

Annexe 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs

DCI	Biodisponibilité	Fixation protéique	T1/2 (h)	Métabolisme	Élimination (principale)
progestérone	10% à 15%	albumine (96% à 99%)		hépatique	rénale et fécale
promégestone			5-12h	hépatique	biliaire
Mégestrol			34h en moyenne		rénale et fécale
dydrogestérone	28%	albumine (90%)	5-7h (DHD) 14-17h	hépatique	rénale
médrogestone	~100%		5.6 ± 0.5 h		
acétate de médroxyprogestérone	0.6% à 10%	albumine (90%)	48h	entéro-hépatique	rénale
acétate de chlormadinone	Bonne		36h	entéro-hépatique	
acétate de cyprotérone	Peu absorbé		2h	hépatique	rénale et fécale
acétate de noréthistérone	65%	SHBG (36 %) ; albumine (61 %)	>8h	hépatique	rénale et fécale
lévonorgestrel	~100%	SHBG (65 %) ; albumine (33,5 %)	26h	hépatique	rénale et fécale
dienogest	~91%	albumine (90%)	9-10h	hépatique	rénale et fécale
acétate de nomégestrol	Bonne	albumine (96%)	35-50h	hépatique	rénale et fécale
désogestrel	~70%	albumine et SHBG (95,5-99%)	30h	hépatique	rénale et fécale
gestodène	~100%	SHBG (75-87%); albumine (13-24%)	20h	hépatique	rénale et fécale
norgestimate		> 97%	16-17h (métabolite actif)	hépatique	rénale et fécale
drospirénone	~76%	albumine (95-97%)	30-40h	hépatique	rénale et fécale

Annexe 4 : Activités biologiques des progestatifs naturels et synthétiques (Schindler, 2003)

Progestatifs/ Activité	progestative	anti-gonadotrope	anti-oestrogénique	oestrogénique	androgénique	anti-androgénique	glucocorticoïde	anti-minéralocorticoïde
progestérone	+	+	+	-	-	+/-	+	+
dydroprogestérone	+	-	+	-	-	+/-	-	+/-
médrogestone	+	+	+	-	-	+/-	-	-
dérivés 17 α -hydroxy								
acétate de chlormadinone	+	+	+	-	-	+	+	-
acétate de cyprotérone	+	+	+	-	-	++	+	-
acétate de mégestrol	+	+	+	-	+/-	+	+	-
acétate de médroxy-progestérone	+	+	+	-	+/-	-	+	-
dérivés 19 Nor-progestérone								
acétate de nomégestrol	+	+	+	-	-	+/-	-	-
promégestone	+	+	+	-	-	-	-	-
trimégestone	+	+	+	-	-	+/-	-	+/-
dérivés de la spironolactone								
drosprirénone	+	+	+	-	-	+	-	+
dérivés 19 Nortestostérone								
noréthistérone	+	+	+	+	+	-	-	-
lynestrénol	+	+	+	+	+	-	-	-
noréthinodrel	+/-	+	+/-	+	+/-	-	-	-
lévonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-kéto-désogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
dienogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-

Légende : (+) : efficace ; (+/-) : moyennement efficace; (-) inefficace

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des spécialités

Nom du laboratoire	Spécialité demandée par ANSM	spécialité Répertoire ANSM	Progestatif	Date de l'AMM	Début de commercialisation NC : Non Commercialisé NR : Non Renseigné	Fin de commercialisation	AMM Archivée/Abrogée
Actavis		Chlormadinone/EE Actavis 2mg/0,03mg	Chlormadinone (acétate)	15/06/2010	NR		Archivée : 16/06/2013
Amistad Pharma		Filae	Chlormadinone (acétate)	14/03/2005	NR		Archivée : 07/05/2011
Arrow génériques	Désogestrel Arrow		Désogestrel	15/11/2011	06/03/2013	27/10/2016	Abrogée : 07/11/2017
	Nomégestrol Arrow		Nomégestrol (acétate)	05/09/2008	09/12/2008		
Bayer Healthcare SAS	Mirena		LNG	21/07/1995	19/10/1997		
	Jaydess		LNG	03/07/2013	14/03/2014		
	Kyleena		LNG	25/07/2017	28/03/2018		
		Allurène 1 mg/2 mg	Drospirénone	16/03/2004	NR		Abrogée : 29/07/2009
		Angeliq 1 mg/2 mg	Drospirénone	16/03/2004	10/03/2005		
		Belanette 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	19/09/2006	15/02/2011		
		Convuline 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/02/2001	15/02/2011		
		EE/Drospirénone Schering 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	05/02/2001	NR		Abrogée : 23/12/2011
		Flexyess 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	13/12/2013	NR		Abrogée : 02/06/2015
		Jasmine 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	05/02/2001	21/05/2002		
		Jasminelle 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	10/07/2006	01/09/2006		
		Jasminelle Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	19/09/2006	28/02/2008		
		Rimendia 0,02mg/3 mg	Drospirénone	24/11/2008	20/05/2015		Abrogée : 22/07/2016
		Yaz 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	24/11/2008	15/12/2008		
		Palandra 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/06/2011	NR		Abrogée : 03/02/2014
Besins international	Antigone		Désogestrel	27/09/2012	19/12/2012		
	Utrogestan 100 mg		Progestérone	15/01/1980	19/09/1980		
	Utrogestan 200 mg		Progestérone	16/04/1999	30/10/2000		
	Utrogestan tour dosage		Progestérone				

	Trophigil		Progestérone	26/12/1997	19/09/1973			
	Progestan 100 mg		Progestérone	11/06/2003	02/05/2011			
	Progestan 200 mg		Progestérone	11/06/2003	02/05/2011			
	Progestogel		Progestérone	30/10/1996	19/01/1972			
	Progesterone tt confondu		Progestérone					
Biogaran	Désogestrel Biogaran		Désogestrel	31/10/2012	13/12/2012			
	Désogestrel/EE Biogarancontinu		Désogestrel	09/07/2013	11/05/2015			
	Désogestrel/EE 150/20 µg Biogaran		Désogestrel	08/02/2002	19/12/2003			
	Désogestrel/EE 150/30 µg Biogaran		Désogestrel	08/02/2002	19/12/2003			
	Pacilia		LNG	08/01/2009	03/07/2009			
	Evanecia		LNG	17/11/2008	08/04/2009			
	LNG/EE 100/20 µg Biogaran		LNG	11/06/2015	20/03/2018			
	LNG/EE 150/30 µg Biogaran		LNG	13/10/2014	12/03/2015			
	LNG/EE 100/20 µg Biogarancontinu		LNG	04/07/2017	02/08/2018			
	LNG Biogaran		LNG	10/03/2006	30/08/2007			
	Progestérone 100 mg Biogaran		Progestérone	24/10/2001	14/01/2002			
	Progestérone 200 mg Biogaran		Progestérone	14/12/2001	22/05/2002			
	Nomégestrol Biogaran		Nomégestrol (acétate)	11/09/2007	11/10/2018			
		Gestodène/EE 75/20 µg Biogaran		Gestodène	02/05/2006	19/06/2006		
		Gestodène/EE 75/30 µg Biogaran		Gestodène	18/04/2006	19/06/2006		
		Gestodène/EE 60/15 µg Biogaran		Gestodène	25/03/2009	24/06/2011		
		Perleane		Gestodène	12/01/2006	18/04/2006		
		EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg BGR		Drospirénone	22/01/2018	NR		
		EE/Drospirenone 0,03 mg/ 3 mg BGR		Drospirénone	22/01/2018	NR		
		EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg Biogaran		Drospirénone	18/01/2011	19/09/2011		
	EE/Drospirenone 0,03 mg/ 3 mg Biogaran		Drospirénone	18/01/2011	19/09/2011			
	EE/Drospirenone 0,02 mg/ 3 mg Biogarancontinu		Drospirénone	18/01/2011	22/12/2011			
	Izeane		Drospirénone	06/11/2014	11/05/2015			
CDD	Milevoni 100/20 µg		LNG	28/04/2014	00/01/1900			
	Milevoni 150/30 µg		LNG	25/09/2014	27/04/2017			
Cristers	Désogestrel Cristers		Désogestrel	23/05/2017	20/10/2017			

	LNG/EE Cristers		LNG	10/11/2015	14/03/2017		
	LNG Cristers		LNG	06/10/2017	25/04/2018		
		EE/Drospirénone Cristers 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	22/01/2018	11/07/2018		
		EE/Drospirénone Cristers 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	29/01/2018	28/08/2018		
		EE/Drospirénone Cristers Pharma Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	01/12/2017	25/10/2018		
		EE/Drospirénone Cristers Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	02/12/2014	14/03/2017		
Delbert		Drodelpitraber 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	21/08/2015	NR		abrogée 27/11/2015
		Ethibertradobel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	21/08/2015	NR		abrogée 27/11/2015
Effik	Desopop		Désogestrel	01/03/2013	17/04/2013		
	Desobel 150/20 µg		Désogestrel	07/09/2009	22/01/2010		
	Desobel 150/30 µg		Désogestrel	07/09/2009	22/01/2010		
	Estima 100 mg		Progestérone	09/11/1999	30/06/2000		
	Estima 200 mg		Progestérone	17/04/2001	02/11/2001		
		Drospibel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	01/02/2012		
		Drospibel 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	01/02/2012		
		Drospil 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	09/07/2013	NR		Archivée 10/07/2016
		Naiwanel 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	NR		Archivée 16/12/2014
		Naiwanel 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/12/2011	NR		Archivée 16/12/2014
EG Labo	Désogestrel/EE 150/20 µg EG		Désogestrel	22/12/2014	06/08/2015		
	Désogestrel/EE 150/30 µg EG		Désogestrel	22/12/2014	06/08/2015		
	Désogestrel EG		Désogestrel	13/02/2013	NR	06/11/2017	Abrogée 25/09/2018
	LNG EG		LNG	07/03/2014	03/06/2016		
	LNG/EE 100/20 µg EG		LNG	26/03/2014	30/11/2015		
	LNG/EE 150/30 µg EG		LNG	15/09/2014	21/05/2015		
	Nomégestrol EG		Nomégestrol (acétate)	10/09/2007	14/12/2007		
EXELTIS HEALTHCARE SL		Perynella	Drospirénone	08/12/2016	NR		
Gedeon Richter	Lactinette		Désogestrel	04/10/2013	26/09/2016		
	Belara		Chlormadinone (acétate)	26/08/2005	05/12/2005		
	Belaracontinu		Chlormadinone (acétate)	24/09/2009	20/03/2015		
		Liladros 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		

		Liladros continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		
		Lulina 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		
		Drosdola 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	20/02/2015	NR		
		Balanca 0,03 mg/2 mg	Chlormadinone (acétate)	26/08/2005	NR		Archivée : 08/05/2016
		Balanca continu 0,03 mg/2 mg	Chlormadinone (acétate)	24/09/2009	NR		
Genevrier	Progiron		Progestérone	17/03/2014	02/11/2015		
HRA Pharma	Norlevo		LNG	19/04/2004	08/11/2004		
Iprad Pharma	Florgynal		Progestérone	22/09/1998	02/01/2001		
Janssen Cilag	Evra		Norelgestromine	22/08/2002	17/12/2003		
LEON FARMA SA		Mywy	Drospirénone	25/06/2013	NR		Abrogée : 21/12/2015
		Vallclara	Drospirénone	19/09/2012	NR		
		EE/Drospirénone LEON FARMA Continu 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	02/12/2014	NR		
Majorelle	Optimizette		Désogestrel	26/03/2014	04/08/2014		
	Optideso 150/20 µg		Désogestrel	07/08/2014	31/03/2017		
	Optideso 150/30 µg		Désogestrel	07/08/2014	31/03/2017		
	Optidril		LNG	31/10/2012	11/01/2013		
	Lovavulo		LNG	08/06/2010	08/11/2010		
	Lovapharm		LNG	12/03/2012	28/02/2017		Abrogée : 02/10/2017
	Levosolo		LNG	26/04/2016	07/11/2016		
	Etoring		Etonogestrel	30/03/2018	03/09/2018		
Medipha Santé	Désogestrel Medipha		Désogestrel	29/07/2011	28/11/2017		
Merck Serono	Crinone		Progestérone	16/07/2015	21/09/2015		
MIDAS PHARMA GMBG		EE/Drospirénone MIDAS 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
		EE/Drospirénone MIDAS 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
		EE/Drospirénone MIDAS Continu 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	16/10/2017	NR		
MSD France	Varnoline		Désogestrel	18/05/1982	19/03/1984		
	Varnoline continu		Désogestrel	28/03/1995	19/11/1995		
	Mercilon		Désogestrel	27/01/1988	19/01/1990		
	Cerazette		Désogestrel	17/12/1999	03/07/2000		
	Nexplanon		Etonogestrel	25/05/1999	02/05/2001		
	Implant non com non connu		Etonogestrel				

	Nuvaring		Etonogestrel	16/12/2003	05/03/2018			
MYLAN	Désogestrel/EE 150/20 µg Mylan		Désogestrel	16/01/2015	22/10/2015			
	Désogestrel/EE 150/30 µg Mylan		Désogestrel	16/01/2015	22/10/2015			
	Désogestrel Mylan		Désogestrel	28/09/2011	12/12/2012			
	Désogestrel Mylan PHARMA		Désogestrel	10/04/2018	NC			
	LNG/EE Mylan		LNG	21/07/2010	30/09/2010			
	LNG/EE Mylan Pharma		LNG	25/09/2014	01/02/2019			
	LNG Mylan		LNG	28/11/2013	28/03/2014			
	Etonogestrel/EE Mylan		Etonogestrel	11/01/2018	20/09/2018			
	Progestérone Mylan		Progestérone	11/06/2003	10/10/2003			
	Chlormadinone 2 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NR		Archivée : 07/05/2011	
	Chlormadinone 5 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	02/03/2004			
	Chlormadinone 10 mg Mylan		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	09/12/2004			
		Chlormadinone 5 mg Mylan Génériques		Chlormadinone (acétate)	13/02/2006	NR	17/07/2012	Archivée : 17/07/2015
		Chlormadinone 10 mg Mylan Génériques		Chlormadinone (acétate)	13/02/2006	NR	12/09/2011	Archivée : 12/09/2014
		Lolistrel		LNG	26/03/2014	18/07/2016		
		Lolistrel continu		LNG	05/03/2018	NC		
		Nomégestrol Mylan		Nomégestrol (acétate)	10/05/2004	06/11/2007		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan	Drospirénone	19/09/2012	15/07/2013		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,03 mg Mylan	Drospirénone	19/09/2012	15/07/2013		
			Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan continu	Drospirénone	19/09/2012	23/07/2013		
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan génériques continu	Drospirénone	24/09/2018	NC			
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan Pharma	Drospirénone	24/09/2018	NC			
		Drospirénone/EE 3 mg/0,03 mg Mylan Pharma	Drospirénone	24/09/2018	NC			
		Drospirénone/EE 3 mg/0,02 mg Mylan Pharma continu	Drospirénone	09/07/2013	26/05/2014			
Pierre Fabre	Clareal		Désogestrel	29/07/2011	04/06/2013			
	Ludeal		LNG	31/08/2001	19/08/2002			
	Daily		LNG	21/02/2002	19/08/2002			
		Chlormadinone/EE Pierre Fabre médicament 2mg/0,03mg		Chlormadinone (acétate)	14/05/2010	NC		Abrogée : 06/01/2014
Pfizer	Stediril		Norgestrel	18/11/1997	NR	29/01/2016	Abrogée : 01/06/2018	

	Trinordiol		LNG	28/05/1985	03/03/2018		
	Minidril		LNG	18/11/1997	19/01/1976		
	Adepal		LNG	18/11/1997	19/10/1976		
	Amarance		LNG	29/04/2008	NR	01/06/2018	Abrogée : 01/06/2018
	Microval		LNG	20/03/1978	19/08/1978		
Qualimed		Chlormadinone Qualimed 2 mg	Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NR		Abrogée : 18/08/2009
	LNG/EE 100 µg/20 µg Sandoz		LNG	12/10/2015	03/02/2017		
	LNG/EE 150 µg/30 µg Sandoz		LNG	04/11/2014	NR		Abrogée : 28/12/2017
	Progestérone Sandoz		Progestérone	24/02/2003	17/02/2006		
	Chlormadinone 2 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	NR		Abrogée : 21/08/2009
	Chlormadinone 5 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	03/03/2005		
	Chlormadinone 10 mg Sandoz		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	03/03/2005		
Sandoz	Chlormadinone tout dosage		Chlormadinone (acétate)				
	Nomégestrol Sandoz		Nomégestrol (acétate)	13/11/2008	28/05/2009		
		EE/Drospirénone GNR 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	06/05/2015		Abrogée : 25/01/2017
		EE/Drospirénone GNR 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	NR		Abrogée : 12/03/2015
		EE/Drospirénone GNRPharma 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	09/07/2013	NR		Abrogée : 11/03/2016
		EE/Drospirénone SANDOZ 0,02 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	26/06/2015		Abrogée : 25/01/2017
		EE/Drospirénone SANDOZ 0,03 mg/3 mg	Drospirénone	15/06/2012	26/06/2015		Abrogée : 25/01/2017
	Luteran 2 mg		Chlormadinone (acétate)	31/01/1996	NR	10/11/2011	Archivée : 11/11/2014
	Luteran 5 mg		Chlormadinone (acétate)	31/01/1996	19/01/1965		
	Luteran 10 mg		Chlormadinone (acétate)	25/07/1995	29/01/2001		
	Luteran tout dosage		Chlormadinone (acétate)				
		DANATROL 200 mg, gélule	Danazol	19/07/1979	19/09/1980		
		PROGESTASERT	Progestérone	08/12/1981	19/06/1983	01/11/2000	05/11/2001
Serb	Surgestone 0,125 mg		Promégestone	31/07/1981	19/01/1983		
	Surgestone 0,250 mg		Promégestone	31/07/1981	19/01/1983		
	Surgestone 0,500 mg		Promégestone	14/11/1988	19/09/1990		

Teva Santé	Désogestrel Teva		Désogestrel	28/09/2011	NR	26/08/2016	Abrogée 06/04/2017	:	
	Leeloo		LNG	31/03/2008	21/04/2010				
	Menaelle		Progestérone	19/05/2000	NR	31/03/2014	Archivée 30/03/2017	:	
	LNG/EE Teva		LNG	21/06/2012	NR	07/01/2016	Abrogée 06/04/2017	:	
	Progestérone Teva		Progestérone	20/12/2002	NR	18/11/2014	Abrogée 08/06/2018	:	
	Chlormadinone 2 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	NR	31/01/2013	Abrogée 02/10/2015	:	
	Chlormadinone 5 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	19/10/2004				
	Chlormadinone 10 mg Teva		Chlormadinone (acétate)	18/08/2004	19/10/2004				
	Nomégestrol Teva		Nomégestrol (acétate)	14/01/2008	NR	21/05/2013	Abrogée 15/04/2015	:	
	Nomégestrol Ratiopharm		Nomégestrol (acétate)	14/01/2008	NR	20/03/2012	Abrogée 15/04/2015	:	
		EE/Drospirénone TEVA 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée 22/08/2015	:
		EE/Drospirénone TEVA 0,03 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée 22/08/2015	:
		EE/Drospirénone TEVA Pharma 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	15/07/2013	NR		Archivée 15/07/2016	:
		EE/Drospirénone TEVA continu 0,02 mg/3 mg		Drospirénone	22/08/2012	NR		Archivée 22/08/2015	:
Théramex	Leeloo		LNG	31/03/2008	21/04/2010				
	Seasonique		LNG	20/03/2015	29/09/2015				
	Femseptevo		LNG	15/02/2005	02/05/2006				
	Femseptcombi		LNG	27/09/2000	06/06/2001				
	Lutenyl 3,75 mg		Nomégestrol (acétate)	10/09/2004	29/11/2007				
	Lutenyl 5 mg		Nomégestrol (acétate)	18/11/1983	19/09/1985				
	Lutenyl tout dosage		Nomégestrol (acétate)						
	Zoely		Nomégestrol (acétate)	27/07/2011	05/12/2011				
	Naemis		Nomégestrol (acétate)	21/05/2002	29/02/2016				
		Chlormadinone Théramex 5 mg		Chlormadinone (acétate)	24/11/2003	NC		Archivée 07/05/2011	:
		Chlormadinone Théramex 10 mg		Chlormadinone (acétate)	08/10/2004	NC		Archivée 07/05/2011	:
		Nakael		Nomégestrol (acétate)	25/11/2004	NC		Archivée 07/05/2011	:
Zentiva	Désogestrel/EE 150/20 µg Zentiva		Désogestrel	11/10/2010	03/01/2013				

Désogestrel/EE 150/30 µg Zentiva	Désogestrel	11/10/2010	03/01/2013		
Désogestrel Zentiva	Désogestrel	29/07/2011	21/06/2013		
LNG/EE 100/20 µg Zentiva	LNG	12/02/2014	25/11/2014		
LNG/EE 150/30 µg Zentiva	LNG	22/09/2014	11/09/2015		
Nomégestrol Zentiva	Nomégestrol (acétate)	19/12/2008	04/09/2009		

CONFIDENTIEL

Annexe 6 : Informations administratives et réglementaires : chlormadinone

Produit	Date AMM (Avis CT)	Indications
LUTERAN 2mg	visa le 18/11/1974, validation 31/01/1996 (renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) Arrêt de commercialisation en novembre 2011	-Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période Préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...) -Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes -Endométriose -Cycle artificiel en association avec un oestrogène -Dysménorrhée
LUTERAN 5mg	visa le 18/11/1974, validation 31/01/1996 (renouvellement inscription 2005, 2010,2016) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription)	-Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...) -Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes -Endométriose -Cycle artificiel en association avec un oestrogène -Dysménorrhée
LUTERAN 10mg	25/07/1995 (renouvellement inscription 2005, 2010,2016) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) renouvellement inscription 2005, 2010) (réévaluation SMR dans l'indication « cycle artificiel en association avec un œstrogène » en 2014, avec maintien de l'inscription) Ajout en 2011 des indications : « Hémorragies fonctionnelles et ménorragie des fibromes » et «Endométriose »	-Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...) - Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. - Endométriose. - Cycle artificiel en association avec un estrogène. - Dysménorrhée.

Annexe 7 : Informations administratives et réglementaires : nomégestrol

Produit	Date AMM (Avis CT)	Indications
LUTENYL 3,75 mg,	10/09/2004 (renouvellement inscription 2009, réévaluation SMR THS 2014, renouvellement inscription 2016)	En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), <u>chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.</u>
LUTENYL 5mg = LUTENYL, comprimé sécable	18 novembre 1983 (procédure de reconnaissance mutuelle) (renouvellement inscription 2009, réévaluation SMR THS 2014, renouvellement inscription 2016)	« <u>Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :</u> o Les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ; o Les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ; o Les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques ; • <u>Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène. »</u>

Annexe 8 : Cas non retenus

	Grossesse sur inefficacité de l'Implanon chez une patiente ayant un ATCD de méningiome depuis 2 ans
	Acouphènes et douleurs chroniques sous Lutényl déclarés dans les suites de l'information diffusée par l'ANSM
	Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire chez une patiente ayant un ATCD de méningiome découvert en 1999
	Thrombophlébite cérébrale. Le méningiome est évoqué en diagnostic différentiel
	Embolie pulmonaire massive aiguë chez une patiente sous Evanecia ayant un ATCD de méningiome
	Thrombose d'un sinus veineux intracrânien sous Efezial chez une patiente ayant un ATCD de méningiome
	Eosinophilie sanguine sous Mirena chez une patiente ayant un ATCD de méningiome
	Augmentation des transaminases hépatiques sous danatrol chez une patiente ayant un ATCD de méningiome
	Corps flottants oculaires chez une patiente sous acétate de cyprotérone et estradiol. Méningiome mentionné dans le commentaire
	AVC sous Trinordiol. Méningiome mentionné dans le commentaire comme diagnostic différentiel
	ATCD de méningiome opéré en 1996 ; prise de Lutényl durant 2 jours

CONFIDENTIEL

Annexe 9 : Tableau de synthèse des cas de la BNPV

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	38	2012	Endométriose Kyste ovarien SAI Sinus pilonidal	LUTENYL	Kyste ovarien SAI	2008	2012	5 mg/j 25 j/mois	2012	Guérison avec séquelle	1	1	olfactif	oui
	O	F	62	2017	Chirurgie du pied Hernie discale lombaire Poids élevé Porteur d'implant dentaire Prothèse de la hanche	PROGESTAN OESTROGEL	Ménopause Ménopause	2008	2017	1 DF/j 1 DF/j 25 j/mois	2017	Guérison en cours		1	frontal gauche	non
	O	F	65	2017	Cholécystectomie Thyroïdectomie totale Tumeur bénigne du pancréas Tumeur intracanalair papillaire mucineuse	COLPRONE OESCLIM	THS THS	1997	2017	10 mg/j 21j/mois 2 DF/semaine	2017	Non rétabli		multiples	multiples méningiomes en temporal droit et gauche et latéro-sellaire droit et de multiples petits méningiomes en plaque en fronto-pariétal gauche.	non
	O	F	28	2017	Dyslipidémie Gastrectomie Leucémie aiguë lymphoblastique Méningite lymphocytaire Obésité morbide Thyroïde nodulaire Tumeur bénigne Irradiation cérébrale	NEXPLANON CERAZETTE	Contraception Contraception	2014 2012	2018 1014	nc nc	2016	Non rétabli		3	pariétal G temporo-polaire Dt lingus sphénoïdal.	non
	O	F	42	2019	Endométriose Neurinome	LUTERAN	Endométriose	2003	2017	10 mg/j 20 j/mois	2016	Non rétabli		1	dos de la selle	non
	O	F	49	2019	Contraceptif oral Infarctus du myocarde Maladie Spasme coronaire	LUTERAN	Contraception	2006	2019	10 mg/j 24 j/mois	2018	Non rétabli		1	Frontal supérieur G	non
	O	F	47	2019	Fibrome utérin Myopie	NOMEGESTROL	Fibrome utérin	2003	2019	5 mg/j 20j/mois	2019	Non rétabli		1	intra-pétreux sphéno-orbitaire G	non
	O	F	52	2019	Césarienne Polypectomie utérine	LUTENYL	THS	2018	2019	1 DF/j 20j/mois	2019	Guérison avec séquelle	1 et 2	1	temporal Dt volumineux engagement du lobe temporal	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	51	2019	Appendicectomie Mastose sclérokystique Péritonite	LUTENYL	Mastose sclérokystique	1996	2011	1 DF/j	2017	Guérison avec séquelle	1	1	convexité frontale Dte engagement sous -falcoriel	oui
	O	F	56	2018	Cholécystectomie Ménopause	ESTREVA PROGESTAN	THS THS	nc	2018	2 DF/j 200 mg/j	2016	Guérison en cours	1 et 2	1	bord libre de la tente et dans la fosse postérieure	oui
	O	F	38	2019	Fécondation in vitro	OVALEAP PROVAMES FYREMADEL OVITRELLE PROGESTAN	FIV Stimulation ovarienne Stimulation ovarienne Stimulation ovarienne Stimulation ovarienne	2018 2018 2018 2018 2018	2018 2018	175 UI/j 4 mg/j 1 DF/j 1 DF/j 2 DF/j	2018	Rétabli	1	1	frontale G	oui
	O	F	53	2019	Cancer du sein	LUTERAN LUTENYL	Préménopause Préménopause	1993 1993	2002 2002	nc	2002	Rétabli	non précisé	1	pulmonaire	oui
	O	F	41	2019		LUTERAN	Contraception	1995	2019	10 mg/j	2018	Non rétabli	1	1	sinus caverneux envahissant le sinus sphéno-orbitaire	biopsie
	O	F	44	2019	Endométriose Syndrome de type lupus	LUTENYL LUTENYL LUTERAN	Endométriose Endométriose Endométriose	2000 2012 2018	2012 2018 2019	5 mg/j 3,75 mg/j 10 mg/j	2019	Non rétabli		1	frontal G	non
	O	F	47	2019	Décompression du canal carpien Préménopause	DIANE 35 LUTERAN	Acné Prévention de trouble gynécologique	1979	2018	nc	2018	Non rétabli	1	4	temporal G paroi du sinus caverneux latéral G 2 sur la convexité	oui
	O	F	45	2018	Diabète Endométriose Hypothyroïdie Hystérectomie	LUTENYL	Endométriose	1998	2016	1 DF/j 10j/mois	2015	Guérison avec séquelle	1	1	hypophysaire latéralisée Dt	oui
	O	F	59	2018		LUTERAN	Ménopause	nc	nc	5 mg/j	2009	Non rétabli	1	1	sinus caverneux envahissant le cavum	biopsie
	O	F	44	2018	Endométriose	LUTENYL ENANTONE	Endométriose Induction de l'ovulation	1992	2013	1 DF/j 10j/mois	2013	Guérison avec séquelle	1	3	occipital droit intéressant la tente du cervelet ethmoïdal droit clinioïde antérieure droite.	oui
	O	F	44	2018	Allergie au pollen Dépression Varices SAI	MIRENA	Contraception	2007	2016	20 µg/j	2015	Guérison avec séquelle	1	1	frontal droit	oui
	O	F	55	2018	Endométriose Ex consommateur de tabac Hépatite Kyste de l'ovaire	SURGESTONE	Endométriose	2001	2015	1 DF/j 10j/mois	2015	Guérison avec séquelle	1	3	sphéno-orbitaire intra- orbitaire temporal droit	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	45	2018	Insuffisance hypophysaire	DUPHASTON ESTRADIOL THERAMEX	Insuffisance gonadique Insuffisance gonadique	nc	2005	10 mg/j 12j/28j 1,5 mg/j 21j/28j	2000	Guérison avec séquelle	1	1	corps sphénoïde	non
	O	F	49	2018	Fibrome utérin	LUTENYL	Fibrome utérin	1993	2018	1 DF/j 10j/28j	2017	Non rétabli		2	jugum et toit de l'orbite	non
	O	F	52	2018	Angiome Méningiome	LUTERAN	Fibrome utérin	2015	2018	1 DF/j 10j/28j	2018	Non rétabli		1	sphénoïdal Dt	non
	O	F	45	2018	Endométriose Hémi-thyroïdectomie	LUTERAN	Endométriose	nc	nc	1 DF/j 10j/28j	2017	Non rétabli	1	1	sphéno- orbitaire	oui
	O	F	53	2018	Tumeur de l'hypophyse	ANDROCUR LUTENYL ESTRADIOL THERAMEX	Tumeur de l'hypophyse Ménopause Ménopause	2002	nc	nc nc nc nc	2014	Guérison avec séquelle	1	1	frontal droit antérieur sur lame criblée ethmoïde	oui
	O	F	65	2018	Allergie à une piqûre d'insecte Allergie au poisson Allergie au pollen Allergie médicamenteuse Arthrose Consommateur de tabac Ménopause précoce	ANDROCUR PROGESTOCEL	Hirsutisme Hypoprogesteronisme	nc	2016	25 mg/j 1 FD/j	2018	Non rétabli	1	1	lésion sellaire avec compression du chiasma optique	oui
	O	F	45	2018		MIRENA DIANE 35	Contraception Pilosité	1998 2013	2018	20 µg/j 1 D/j 21j/mois	2018	Non rétabli	1	1	frontal gauche	oui
	O	F	48	2018	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	nc	nc	2,5 mg/j	2014	Guérison avec séquelle	1	1	fronto-temporal Dt à point de départ sphénoïdal probable avec compression du NO Dt	oui
	O	F	48	2018	Fibrome SAI	LUTERAN	Contraception	2006	2017	10 mg/j	2017	Non rétabli		3	sus-caverneux Dt étage antérieur Dt ponto-cérébelleux G	non
	O	F	47	2018	Ablation de l'endomètre Fibrome utérin	LUTENYL	THS	2006	nc	1 DF/j 21 j/mois	2011	Non rétabli	1	1	aile sphénoïdale, extension fosse temporale Dt	oui
	O	F	39	2018	Endométriose	LUTENYL	nc	nc	nc	1 DF/j	2005	Non rétabli	1	1	incisure tentoriale	oui
	O	F	46	2018	Conisation du col utérin	LUTENYL	THS	2013	2016	1 DF/j	2016	Guérison avec séquelle	1	1	tubercule selle turcique	oui
	O	F	40	2018	Asthme Sclérose en plaques Syndrome anxiodépressif	LUTERAN	nc	2002	nc	1 DF/j	2006	Non rétabli		1	sphénoïde	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	42	2018	Fibrome utérin	LUTENYL	Contraception	1993	2013	1 DF/j	2013	Non rétabli	1	5	2 méningiomes frontaux: région frontale Dt 2 le long de la faux du cerveau 1 frontal postérieur Dt	oui
	O	F	73	2018	Diabète sucré de type II Fibrillation auriculaire chronique Hypertension artérielle Insuffisance resp chronique Obésité morbide SAOS	LUTENYL	Cancer endométrial	nc	nc	1 DF/j	2015	Non rétabli		1	occipital	non
	O	F	37	2018		LUTERAN	nc	nc	nc	10 mg/j	2014	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire Dt	oui
	O	F	61	2018		LUTENYL	Métrorragie	2004	nc	nc	2015	Non rétabli	1	1	fosse postérieure du côté G	oui
	O	F	51	2018	Bronchite asthmatiforme Colopathie fonctionnelle Reflux gastro-oesophagien Syndrome anxiodépressif	LUTENYL	Endométriose	nc	nc	nc	2017	Guérison avec séquelle	1	1	frontal G	oui
	O	F	40	2018	Allergie à la pénicilline	LUTENYL	Contraception	nc	2014	1 DF/j	2014	Guérison avec séquelle	1	2	supra-sellaire au niveau du méat acoustique	oui
	O	F	45	2018	Hypothyroïdie Trisomie 22	LUTENYL	nc	nc	nc	1 DF/j 20j/mois	2008	Non rétabli		3	frontale Dt, pariétal postéro-supérieur cérébelleux gauche	non
	O	F	38	2018		LUTENYL	Kyste ovarien	nc	nc	5 mg/j	2012	Guérison avec séquelle	1	1	convexité temporale droite	oui
	O	F	44	2018	Trouble bipolaire	LUTERAN	Contraception	2010	2018	nc	2017	Non rétabli		3	sphéno-orbitaire Dt 2 sinus sagittal supérieur frontal et pariétal	non
	O	F	55	2018	Acouphène Kyste thyroïdien Surdité bilatérale Syndrome dépressif majeur	LUTENYL	nc	nc	pas d'arrêt en 2016	5 mg/j	2013	Guérison avec séquelle	1	1	temporal G	oui
	O	F	41	2018	Cancer de la thyroïde Cancer du sein Endométriose	LUTERAN	Contraception	nc	2010	1 DF/j	2014	Non rétabli		1	tente du cervelet	non
	O	F	61	2018	Adénofibrome du sein Hypothyroïdie	ACTIVELLE	THS	nc	2015	0,5 mg/j	2015	Guérison avec séquelle	1	1	compression canal épendymaire du rachis	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	38	2018	Endométriose de l'intestin	ENANTONE CLIMASTON	Endométriose Endométriose	2001 2001	non arrêté	1 DF/3 mois 1 DF/j	2005	Non rétabli		1	orbitaire intra-conique Dte	non
	O	F	51	2018	Hyperplasie de l'endomètre	PROGESTERONE	hyperplasie de l'endomètre	2001	2012	nc	2011	Guérison avec séquelle	1	1	pariétal G avec envahissement de la faux et du SLS	oui
	O	F	52	2018	Cancer de la thyroïde Cholécystectomie Endométriose	ADEPAL SURGESTONE	Contraception Contraception	nc		nc	2016	Non rétabli		2	para-sagittal Droit et pariétal	non
	O	F	79	2018	AOMI Colopathie fonctionnelle Diverticulose Hypertension artérielle Toux ressemblant à de l'asthme	CLIMENE CLIMASTON	nc	nc 2007	2011 2007	nc	2011	Inconnu		1	frontal supéro-externe G	non
	O	F	50	2018	Allergie au pollen Allergies multiples Diabète sucré gestationnel Gonarthrose Mycose orale	NEXPLANON	Contraception	2003	2018		2018	Guérison avec séquelle	1	1	frontal Dt	oui
	O	F	45	2019	Endométriose	LUTERAN	Endométriose	2015	2019	10 mg/j	2019	Rétabli	1	1	parièto-occipital G	oui
	O	F	58	2019	LAM en rémission	DUPHASTON ESTRADIOL THERAMEX	THS THS	nc	2014	nc nc	2013	Guérison avec séquelle		1	pariétal G avec envahissement de la faux et du SLS	non
	O	F	51	2019	Amygdalectomie et adénoïdectomie Méningiome Rhinite allergique Rhinoplastie Trouble psychiatrique SAI	PROGESTERONE	Contraception	2014	2015	nc	2015	Guérison avec séquelle	1	1	tubercule de la selle turcique	oui
	O	F	48	2019	Fumeur Hypothyroïdie Obésité Thyroïdectomie	MICROVAL	Contraception	nc	2017	1 DF/j	2017	Guérison avec séquelle	1	1	tubercule de la selle turcique	oui
	O	F	48	2019	Polyarthrite rhumatoïde	MIRENA	Contraception	nc	2015	20 µg/j	2014	Non rétabli		2	sinus caverneux intra - hypophysaire	non
	O	F	47	2019		MIRENA	Contraception	nc	2001	20 µg/j	nc	Inconnu		1	sinus caverneux Dt	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	44	2019	Appendicectomie Extraction des dents de sagesse	PROGESTERONE ANDROCUR LUTENYL	Contraception nc nc	nc	nc	nc nc nc	2013	Non rétabli		1	frontal	non
	O	F	68	2019	AIT Ancien fumeur Cirrhose SAI Endartériectomie carotidienne Tumeur de l'ampoule de Vater	DUPHASTON OESCLIM	THS THS	nc	2007	nc nc	2018	Non rétabli		1	fosse postérieure	non
	O	F	56	2019	Etat dépressif Ménopause Carcinome mammaire Trouble amnésique	PROGESTERONE ESTRADIOL	Ménopause précoce Ménopause précoce	1999	2002	nc	2007	Guérison en cours	1	1	ethmoïdal gauche	oui
	O	F	58	2019		PROGESTOGEL	nc	nc	nc	nc	2015	Guérison avec séquelle	1	1	frontal G	oui
	O	F	51	2019	Endométriose Porteur de stimulateur cardiaque	LUTENYL	Endométriose	nc	2003	nc	2015	Non rétabli		1	frontal G	non
	O	F	66	2019	Cancer du sein Glaucome	LUTENYL LUTERAN	nc nc	nc	nc	nc	2018	Non rétabli		1	sinus caverneux étendu à l'angle ponto-cérébelleuxG et loge hypophysaire	non
	O	F	46	2019		MIRENA CERAZETTE DIANE 35	Contraception Contraception Contraception	1994 2013 1988	2018 2013 1993	20 µg/j 0,075 mg/j 2 mg/j	2019	Non rétabli		1	sphénoïdal Dt	non
	O	F	71	2019	Hypercholestérolémie Migraine ophtalmique	CLIMENE DIVINA LUTENYL	THS THS Contraception	1997 1994	2003 1997 1992	nc	2016	Non rétabli		1	au contact du NO gauche	non
	O	F	62	2019	AIT AIT récidivant Curetage endométrial Dissection aortique Fibrome utérin Hypertension artérielle Migraine Phlébite postpartum	COLPRONE COLPOTROPHINE	nc Cystocèle	nc		nc 1DF/j	2014	Non rétabli		1	pariétal paramédian droit	non
	O	F	60	2019	Hypercholestérolémie	ESTIMA	THS	nc	2010	nc	2009	Guérison avec séquelle	1	1	faux du cerveau latéralisé à Dte	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	46	2019		LUTENYL	SOPK	2009	2019	nc	2018	Non rétabli	1	1	sphéno-orbitaire bilatéral	oui
	O	F	60	2019		LUTENYL	nc	1999		nc	2008	Guérison avec séquelle	1	1	petite aile du sphénoïde	oui
	O	F	45	2019		LUTERAN	Contraception	2007	2017	nc	2013	Guérison avec séquelle	1	3	fronto-temporo-pariétal sphéno-orbitaire G tente du cervelet	oui
	O	F	64	2019		LUTENYL	nc	nc	nc	nc	2018	Non rétabli		2	frontale G tente du cervelet	non
	O	F	44	2019	Néphropathie lupique Polyarthrite rhumatoïde	MIRENA PROGESTOGE	nc Contraception	2007 2018		20 µg/j nc	2019	Non rétabli		1	incisure tentorielle région postérieure	non
	O	F	65	2019		PROGESTOGE LUTERAN	nc nc	1999	2009	nc	2016	Non rétabli		1	occipitale Dte	non
	O	F	50	2019		ZOELY ADEPAL	Contraception Contraception	2009 1999	2019 2009	1 DF/J 1 DF/j	2019	Non rétabli		1	angle ponto-cérébelleux Dt	non
	O	F	39	2019		LUTERAN DIANE 35	nc		2000	nc	2016	Non rétabli		1	fronto-pariétale Dte	non
	O	F	65	2019	SAOS Thyroïdite de Hashimoto	SURGESTONE LUTERAN LUTENYL LUTERAN	Fibrome utérin Fibrome utérin Fibrome utérin Fibrome utérin	1992 1994 1999 2001	1994 1999 2001 2003	0,5 mg/j 10 mg/j 1 DF/j 10mg/j	2017	Non rétabli		1	tubercule de la selle turcique	non
	O	F	46	2019		LUTERAN	nc	2013	2019	1 DF/j	2019	Non rétabli	1	1	temporo-polaire G	oui
	O	F	70	2019	Migraine ophthalmique	LUTENYL	Ménopause	1999	2007	1 DF/j	2018	Non rétabli		1	arrière du sinus caverneux	non
	O	F	41	2019		LUTENYL	SOPK	1983	2009	1 DF/j	2010	Guérison avec séquelle	1	1	petite aile G du sphénoïde	oui
	O	F	49	2019	Fibrome utérin Hypertension artérielle Obésité	LUTENYL TRINORDIOL	Fibrome utérin Contraception	1986	2009	1 DF/j 1 DF/j	2019	Non rétabli	1	1	tubercule sellaire	oui
	O	F	51	2018	Mélanome Myome	LUTERAN	Myome	2006	2014	nc	2013	Guérison en cours	1	multiples	extra-axial en frontal Dt et gauche	oui
	N	F	36	2019	Adénofibrome du sein Endométriose Grossesse extra-utérine	LUTERAN LUTENYL	Endométriose Endométriose	nc	nc	nc	2018	Non rétabli		1	non précisé	non précisé

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	39	2019	Accident vasculaire cérébral ischémique Cardiopathie congénitale Greffe de rein Hémiplégie Hydrocéphalie Kyste ovarien Syndrome néphrotique	LUTERAN	Kyste ovarien	1998	non arrêté	5 mg/j	2016	Non rétabli	1	2	fronto-temporale polaire G parafalcique frontale antérieure Dte	oui
	O	F	54	2014	Dépression	LUTERAN	nc	2004	2014	10mg/j nc	2014	Non rétabli	1	multiples étendu	frontal bilatéral, orbite G, pariétal G	oui
	O	F	50	2015	Episodes d'étourdissement	LUTENYL	contraception	2000	2015	5 mg/j	2015	Non rétabli		1	frontal G	non
	N	F	38	2018	Endométriose Pancréatite aiguë	LUTENYL	Endométriose	2013	2018	3,75 mg/j	2018	Non rétabli		2	frontal pariétal Dt	non
	O	F	48	2019		LUTENYL	Fibrome utérin	2015	2018	10 mg/j	2018	Non rétabli		1	bord libre de la tente	non
	O	F	60	2019		LUTENYL	nc	1992	2016	1 DF/j 13j/mois	2016	Guérison avec séquelle	1	2	supra-sphénoïdal para-médian Dt temporal G	oui
	O	F	39	2019		LUTENYL LUTERAN	Ménorragie Ménorragie	2014 2017	2015 2019	5 mg/j 10 mg/j	2019	Guérison en cours	1	1	pariétal	oui
	O	F	45	2019	Obésité	LUTERAN ANDROCUR	Trouble menstruel Trouble menstruel	2012 2010	2019 2012	10 mg/j 1 DF/j	2019	Rrétabli	2	1	fronto- pariétal G	oui
	O	F	50	2019	Fibrome utérin Hypothyroïdie	LUTERAN	Fibrome utérin	1994	2008	10 mg/j	2008	Guérison avec séquelle	2	1	fronto-orbitaire G	oui
	O	F	55	2019		ANDROCUR LUTENYL CLIMENE	Endométriose Endométriose THS	1998 1994 2007	2007 1998 2007	nc	2007	Guérison avec séquelle	1	2	frontal Dt apparition secondaire d'un temporal G	oui
	O	F	54	2019	Fibromes utérins Hypertension artérielle Métrorragie	LUTENYL	Métrorragie sur fibrome	2012	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli	1	1	frontal médian	oui
	O	F	52	2017	Etat dépressif méningiome chez une sœur	LUTENYL LUTERAN	nc	2002 2009	2009 2014	nc	2014	Rétabli	1	4	2 frontales G 1 frontale droite 1 au jugum	oui
	O	F	70	2004	Ménopause précoce	ANDROCUR ORGAMETRIL	THS ménopause précoce	1980 1972	1980	nc	2004	Non rétabli	non précisé	2	sphéno-orbitaire fosse temporale droite	oui
	O	F	43	2017	Phlébite	LUTERAN	Examen gynécologique anormal	2000	2014	10 mg/j 21 j/mois	2014	Rétabli	non précisé	1	angle ponto-cérébelleux Dt	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	70	2018		LUTENYL	THS	2000	2004	nc	2018	Non rétabli		1	angle ponto-cérébelleux G	non
	O	F	46	2018	Fausse couche Grossesse	LUTENYL	Contraception	2009	2018	5 mg/j 21 j/mois	2018	Non rétabli		2	derrière le NO Dt	non
	O	F	54	2019	Règles irrégulières	CHLORMADINONE	règles irrégulières	2007	2009	10 mg/j 21 j/mois	2014	Rétabli	1	1	temporal Dt	oui
	O	F	51	2019	Règles irrégulières	LUTENYL	Irrégularité menstruelle	2012	2018	5 mg/j	2018	Non rétabli		1	foramen magnum	non
	N	F	55	2019	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	1999	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	non précisé	non
	O	F	50	2019	Opération du genou	LUTENYL	Contraception	2006	2017	5mg/j 20j/mois	2017	Non rétabli	1	1	sphéno-orbitaire Dt	oui
	O	F	50	2014		LUTERAN	Aménorrhées	2008	2014	nc	2013	Guérison avec séquelle	1	1	sinus caverneux	oui
	O	F	40	2015	Hyperprolactinémie	DIANE 35 TRINORDIOL DAILY CERAZETTE OPTIMIZETTE	Contraception	1999 2004 2008 2012 2014	2001 2005 2011 2013	nc	2013	Non rétabli		1	pariéto-occipital	non
	O	F	51	2014		LUTENYL	nc	1996	2014	5 mg/j	2014	Non rétabli		1	base du crâne	non
	O	F	59	2016	Cholécystectomie Hypothyroïdie	UTROGESTAN ESTREVA	THS THS	2010	2014	200 mg/j 25 j/mois	2014	Non rétabli		1	face postérieure du sinus caverneux	non
	O	F	66	2017		LIVIAL	Ménopause	2007	2017	2,5 mg/j	2017	Inconnu		1	non précisé	non précisé
	O	F	48	2019	Méningite	LUTENYL	Contraception	1990	2013	5 mg/j	2018	Guérison en cours	non précisé	2	fosse cérébrale postérieure Dte sphéno-orbitaire G	oui
	O	F	45 /	2018	Hypertension artérielle Epilepsie	ANDROCUR CHLORMADINONE	SOPK	2003 2018	2018 2018	nc nc	2018	Non rétabli	1	1	pariéto-occipitale G	oui
	O	F	64	2019		LUTENYL	Fibrome utérin	nc	2016	5 mg/j	2016	Guérison en cours	2	1	fronto-temporo-caverneux	oui
	O	F	59	2019		LUTERAN	Kyste ovarien	1993	2009	1 DF/j 20j/mois	2010	Rétabli	1	2	temporale gauche pariétale paramédiane gauche	biopsie
	O	F	40	2019		LUTENYL	nc			1 DF/j	2019	Non rétabli		1	sphénoïdal	non
	O	F	52	2019		ANDROCUR LUTENYL PROVAMES	Hirsutisme Hirsutisme	1995 1999	1999 2004	1 DF/j 1 DF/j 1 DF/j	2005	Non rétabli		2	2005 pariéto-occipital Dt 2016 :face postérieure de C2	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	52	2013	Allergie alimentaire Allergie médicamenteuse Fibrome utérin Hypercholestérolémie Syndrome du canal carpien	LUTENYL	Fibromes utérins	nc	2010	1 DF/j	2009	Guérison en cours	1	1	sphéno-ptérioro orbitaire G	oui
	O	F	45	2013	Kyste du pancréas Thyroïdectomie SAI Trouble de l'équilibre	SURGESTONE CERAZETTE	Contraception Contraception	2012	2013	nc	2013	Non rétabli	2	3	hémisphère Dt 2 localisations paramédianes frontales et pariétale	oui
	O	F	48	2019	Endométriose	NOMEGESTROL LUTENYL	Endométriose	2018	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		3	temporal Dt frontal G para-sagittal postérieure Dte	non
	O	F	38	2019	Epilepsie Migraine Ovariectomie méningiome chez le frère	LUTERAN	Contraception	2010	2019	5 mg/j	2019	Rétabli	1	1	basi-temporal G inséré sur paroi externe du sinus caverneux	oui
	N	F	34	2018		MIRENA	Contraception	2007	2018	20 µg/j	2016	Guérison en cours		1	non précisé	non
	O	F	49	2019	Papulose lymphomatoïde (lymphome cutané de bas grade)	NUVARING ANTIGONE	Contraception Contraception	2007 2018	2018 2018	1 DF/mois 75 µg/j	2018	Non rétabli	1	2	tente du cervelet et convexité occipitale G	oui
	O	F	46	2019		LUTERAN	Adénomyose	2017	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	Temporo-sphénoïdal G	non
	O	F	50	2019		LUTERAN	Préménopause	nc	nc	1 DF/j	2010	Non rétabli	1	1	foramen optique	oui
	O	F	51	2019	Fibrome utérin Lupus érythémateux disséminé	LUTENYL	Ménorragie	2009	2017	5 mg/j	2017	Non rétabli		1	orbito-sphénoïdal G	non
	O	F	28	2019		ANDROCUR LUTERAN	Règles douloureuses	2012 2009	2014 2012	50 mg/j 10 mg/j	2016	Rétabli	1	1	fronto-temporal G	oui
	O	F	49	2018	Agoraphobie Arthrodèse du rachis cervical Dépression Fibromyalgie Kyste ovarien Néuralgie cervicale	LUTENYL	Kyste ovarien	2000	2018	5 mg/j	2018	Non rétabli		1	base du crâne étage antérieur	non
	O	F	52	2019	Hernie discale lombaire	LUTERAN	Kyste ovarien	1980	2019	10 mg/j	2016	Non rétabli	1	2	base du crâne englobant la loge hypophysaire, la carotide interne et le NO faux du cerveau	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	48	2019	Kyste du sein	LUTENYL	SOPK et contraception	2006	2019	nc	2019	Non rétabli		1	laterosellaire droit envahissant le sinus caverneux droit la carotide interne droite	non
	O	F	35	2019		LUTENYL	Contraception	2010	2017	3,75 mg/j	2017	Non rétabli		1	méningiome en plaque post orbitaire	non
	N	F	48	2018	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2015	2016	5 mg/j	2016	Inconnu		1	non précisé	non précisé
	N	F	37	2019		LUTERAN	Contraception	2012	2016	10 mg/j	2015	Non rétabli		1	hypophysaire	non précisé
	O	F	48	2019		LUTERAN	Préménopause	2007	2018	nc	2018	Non rétabli	1	1	apex orbitaire gauche refoulant le NO	oui
	O	F	48	2019		LUTENYL	nc			nc	2015	Non rétabli	non précisé	1	sphéno-orbitaire G	oui
	O	F	53	2019		LUTENYL	THS	2005	2019	nc	2018	Guérison avec séquelle	2	1	temporale Dte	oui
	O	F	49	2017	Fibroadénome mammaire	LUTENYL CHLORMADINONE	Fibroadénome mammaire Fibroadénome mammaire	1988 2008	2008 2016	5 mg/j 10 mg/j	2015	Non rétabli		2	frontale G cérébelleux	non
	N	F	37	2018	Maladie de Basedow	LUTERAN	Contraception	2003	2017	10 mg/j 21 j/mois	2017	Rétabli	1	1	lésion de la voûte frontale	oui
	O	F	51	2019	Dysménorrhée	LUTERAN	Dysménorrhée	2012	2018	nc	2018	Guérison avec séquelle	1	1	tubercule de la selle turcique	oui
	O	F	55	2019	Adénomyose	LUTENYL LUTERAN SURGESTONE CHLORMADINONE	Métrorragie Métrorragie Métrorragie Métrorragie	2010 2013 2015 2018	2013 2015 2018 2019	5 mg/j 10 mg/j 0,5 mg/j 10 mg/j	2018	Guérison en cours	1	1	fosse cérébrale postérieure G	oui
	N	F	45	2019	Endométriose	CHLORMADINONE	Endométriose	2008	2019	10 mg/j 20j/25j	2019	Non rétabli		3	frontal droit frontal G faux du cerveau occipital	non
	O	F	44	2019		LUTENYL	Ménorragie	nc		5 mg/j	2018	Guérison en cours	1	1	fronto-insulaire G	oui
	O	F	36	2018	Mastose sclérokystique	LUTENYL	Mastose sclérokystique		2016	5 mg/j 21 j/mois	2016	Non rétabli		4	temporal Dt temporal G 2 en frontal	non
	O	F	55	2018	Endométriose Hypercholestérolémie HTA essentielle	LUTENYL NOMEGESTROL	Endométriose Endométriose	1997 2001	2001 2017	5 mg/j 5 mg/j	2017	Guérison en cours	1	1	sinus caverneux G étendu dans fosse temporale et selle turcique	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	N	F	40	2018	Allergie à la pénicilline	MIRENA	Contraception	2014	2018	20 µg/j	2017	Guérison avec séquelle	non précisé	1	non précisé	oui
	O	F	58	2018	Ovariectomie bilatérale	LUTENYL ANDROCUR	Alopécie Contraception	2006 1995	2014 2006	nc nc	2014	Guérison en cours		7	péto-clival G ptéridonal Dt les autres : petits nodules millimétriques temporo polaire et frontaux bilatéraux	non
	O	F	50	2018	Allergie Chirurgie du tendon d'Achille Prothèse de la hanche	LUTENYL	Contraception	1985	2016	3,75 mg/j 20j/28j	2016	Non rétabli	1	2	sphéno-orbitaire G pariétal	oui
	O	F	28	2018	Alopécie Endométriose Hirsutisme SOPK Trouble des règles SAI	LUTERAN ANDROCUR PROVAMES	Trouble des règles SAI SOPK SOPK Trouble des règles SAI	2014 2017 2017	2018	10 mg/j nc nc	2018	Non rétabli		1	antérieur latéral G de la selle turcique	non
	O	F	68	2019	Hernie SAI Mastose sclérokystique	LUTERAN	Contraception	1993	2003	nc	2014	Non rétabli		1	sinus caverneux	non
	O	F	52	2019	Hypertension artérielle	LUTERAN	Contraception	1996	2014	nc	2017	Rétabli	1	1	temporo-sphénoïdal Dt	oui
	O	F	51	2019	Asthme de l'enfance Malformation artériovineuse cérébrovasculaire Obésité SOPK	ANDROCUR LUTERAN DIANE 35 VARNOLINE OESTRODOSE UTROGESTAN CLOMID	SOPK SOPK SOPK SOPK SOPK SOPK Stimulation ovarienne	1992 1999 1999 1992 1999 2018 2019 1993	2018 2005 1999 1999 2019 2019 1997	1 DF/j 10 mg/j nc nc nc 1 DF/j 1 DF/j	2019	Non rétabli		1	basifrontal latéralisé à Dte	non
	O	F	54	2019		LUTENYL	Contraception	1980	2016	nc	2017	Guérison en cours		plusieurs non spécifiés	1 apophyse clinioïde antérieureG autres non spécifiés	non
	O	F	66	2019	Carcinome épidermoïde Cataracte (gauche)	LUTENYL	Ménopause	1998	2017	nc	2017	Guérison en cours		1	petroclival gauche	non
	O	F	55	2019	Cancer du sein Ménopause Radiothérapie	LUTERAN	Ménopause	2015	2019	10 mg/j 21j/mois	2019	Non rétabli		2	frontal Dt et G	non
	N	F	51	2017	Thyroïdectomie totale	LUTENYL	nc	2007	2015	1 DF/j 20j/28j	2015	Rétabli	1	2	sinus caverneux G sphéno-orbitaire Dt	oui
	N	F	45	2017		CHLORMADINONE	Contraception	nc	nc	10 mg/j	2017	Non rétabli	non précisé	1	sinus caverneux G	oui
	O	F	47	2018	Adénomyose utérine	LUTENYL	Adénomyose utérine	2006	2016	5 mg/j	2015	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire G	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	N	F	39	2018	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2005	2018	1 DF/j 20j/mois	2018	Guérison en cours	1	1	frontal	oui
	O	F	48	2019	Hypertension artérielle Nodule du poumon Obésité Pincement discal	LUTERAN	Contraception	1998	2012	10 mg/j 21j/mois	2012	Non rétabli		1	latéro-sphénoïdal	non
	O	F	50	2019	Phlébite Sclérose en plaque	LUTERAN	Ménorragie	2000	2018	10 mg/j	2018	Non rétabli		1	frontal Dt	non
	N	F	34	2019		LUTERAN	Contraception	2003	2013	5 mg/j	2013	Rétabli	1	1	pariétal Dt	oui
	N	F	36	2019	Dépression Endométriose	NOMEGESTROL	Endométriose	2007	2019	1 DF/j	2019	Non rétabli		1	jugum sphénoïdal	non
	O	F	48	2016		LUTENYL	Contraception	1999	2016	nc	2016	Non rétabli	1	4	fronto-temporal Dt 3 méningiomes fronto-temporaux à gauche	oui
	O	F	40	2019		LUTENYL	Contraception	1998	2014	5 mg/j	2013	Non rétabli		1	apophyse clinéoïde antérieure G	non
	O	F	39	2019	Diabète sucré de type 1 Endométriose	LUTENYL	Endométriose	2004	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	frontal Dt	non
	O	F	39	2019	Appendicectomie Diabète sucré de type II Dyslipidémie Gastrectomie Hypertension artérielle Nodule thyroïdien Obésité Reflux gastro-oesophagien	NOMEGESTROL	Fibrome	2003	2018	1 DF/j	2015	Non rétabli	2	1	temporo-frontale G	oui
	O	F	43	2019	Douleur faciale Tachycardie sinusale	LUTERAN LUTENYL	Kyste ovarien nc	2017 2017	2018 2017	1 DF/j nc	2018	Non rétabli		1	1/3 antérieur de la faux latérale Dte	non
	O	F	64	2015	Hypothyroïdie Ménopause	ESTREVA LUTENYL	THS	2010	2015	nc	2015	Non rétabli		1	non précisé	non précisé
	O	F	47	2019	Hypothyroïdie	LUTERAN	Contraception	2002	2019	nc	2018	Inconnu		3	oreille interne (SAI)	non précisé
	N	F	34	2017		MIRENA	nc	2017	2017	20 µg/j	2017	Inconnu		non précisé	non précisé	non précisé

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	49	2018	Adénomyose	LUTENYL	Adénomyose	2003	2017	5 mg/j	2012	Non rétabli		2	sphéno-orbitaire temporal G insulaire Dt	non
	O	F	42	2017	Appendicectomie	LUTENYL	Contraception	2015	2017	5 mg/j 20j/28j	2016	Non rétabli	1	6	fronto-temporal G 2 en frontal G 1 frontal Dt 1 fronto-temporal G	oui
	O	F	49	2018		LUTERAN	Ménopause	2001	2009	5 mg/j	2009	Guérison avec séquelle	1	1	sphéno-orbitaire Dt	oui
	O	F	46	2019	AIT Fibromyalgie Péricardite	LUTENYL	Règles douloureuses	1996	2013	1 DF/j	2014	Guérison en cours		1	frontal G	non
	O	F	52	2019	Asthme Infection à virus du papillome humain	LUTENYL ORGAMETRIL LUTERAN	Hormonothérapie e Hormonothérapie e Hormonothérapie e	2003 1997 1995	2013 2003	1 DF/j 20j/28j 10 mg/j 20j/28j 10 mg/j 20j/28j	2013	Non rétabli		2	non précisé	non
	O	F	44	2019	Endométriose du péritoine pelvien	ANDROCUR LUTERAN	Endométriose Endométriose	2013 2018	2018 2019	50 mg/j 25 mg/j	2018	Non rétabli		1	frontal droit	non
	O	F	41	2019	Consommateur de tabac SAPL Thrombose veineuse profonde proximale Thyroïdite de Hashimoto	LUTENYL	Contraception	1996	2019	nc	2019	Non rétabli		1	partie postérieure de la faux et du sinus longitudinal	non
	O	F	51	2017	Lombalgie Myopie Protrusion du disque intervertébral Strabisme	COLPRONE	Méno-métrorragie	2007	nc	10 mg/j	2015	Non rétabli		4	région occipitale à la base temporale ptériorial G frontal G sinus caverneux Dt	non
	O	F	46	2019	Asthme Hypertension artérielle	LUTENYL	Fibrome utérin	2013	2019	5 mg/j	2019	Rétabli	1	1	clinoïde antérieur Dte au contact du NO	oui
	O	F	52	2019		LUTENYL	Ménorragie	2016	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	jugum	non
	O	F	49	2019		LUTERAN SURGESTONE	nc	1986 1986	2013 2013	nc nc	2015	Guérison en cours	1	3	ptéron Dt pariétal Dt fronto-coronal G	oui
	O	F	58	2019	Thyroïdectomie totale	LUTERAN	Trouble menstruel	2008	2013	nc	2019	Guérison en cours	1	6	hémisphère G dont 1 frontal	oui
	O	F	62	2019		LUTENYL	nc	2013	2017	nc	2016	Non rétabli		2	clivus en para-médiane G apophyse clinoïde antérieure Dte	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	50	2019		LUTENYL	Ménorragie			nc	2016	Non rétabli		4	1 temporal G 1 frontal 1 coronal 1 sinus caverneux G	non
	O	F	49	2019		LUTENYL	Kyste ovarien	1983	2016	nc	2007	Non rétabli	1	4	jugum en 2007 et 3 en 2017 : clinoïde antérieure G, toit de l'orbite G et tente du cervelet	oui
	O	F	37	2019	Adénome hypophysaire à prolactine	LUTENYL LUTERAN COLPRONE	Kyste ovarien Kyste ovarien Kyste ovarien	2013	2017	nc nc nc	2015	Non rétabli		1	vertex en paramédian Dt	non
	O	F	44	2018	Hémochromatose homozygote Syndrome dépressif majeur SAI	LUTERAN ANDROCUR ESTREVA	Endométriose	2016 2016	poursuivi 2016	10 mg/j nc nc	2018	Non rétabli		2	frontal G temporo-basal Dt	non
	O	F	59	2019	Fibrome utérin	LUTERAN	Contraception	1996	2018	10 mg/j 21j/28j	2017	Non rétabli		1	face antérieure du rocher G	non
	O	F	52	2019	Endométriose	LUTERAN	Endométriose	2000	2017	nc	2017	Rétabli	1	1	convexité frontale Dte	oui
	N	F	47	2018	Allergie au pollen Fumeur	MIRENA ANDROCUR DIANE 35	Contraception Contraception Contraception	1999 1988	2017 1992	20 µg/j 50 mg/j 2 mg/j	2014	Guérison en cours	1	1	fosse postérieure	oui
	O	F	53	2019	Adhérences abdominales Adhérences péritonéales Appendicectomie Hypertension artérielle Lésion du nerf ulnaire Sarcoïdose Stripping Syndrome du canal carpien	LUTERAN	Contraception	1992	2017	10 mg/j	2017	Non rétabli	1	2	vertex péto-mastoïdien homolatéral Dt	oui
	O	F	38	2019	Endométriose Hypertension artérielle	LUTENYL	Endométriose	2012	2019	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	temporal G	non
	O	F	60	2019	Diabète Diathèse hémorragique Hypertension artérielle Thyroidectomie	LUTERAN	Endométriose	1991	2016	nc	2018	Non rétabli	1	1	supra-sellaire	oui
	O	F	41	2017	Kyste sébacé	OPTIMIZETTE MINULET	Contraception Contraception	2016 *	2017 2016	75 µg/j 1 DF/j	2017	Rétabli	2	1	pariétale G parafalciforme	oui

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	49	2019	Acné Crise d'asthme Lupus cutané érythémateux SAPL Syndrome sec	LUTERAN ANDROCUR	Contraception Acné	1999	2017	10 mg/j 21j/28j 12,5 mg/j 20j/mois	2016	Guérison avec séquelle	1	2	frontale Dte vertex	oui
	O	F	43	2019		LUTERAN	Déséquilibre hormonal	2007	02019	10 mg/j	2019	Non rétabli		1	frontale droite	non
	O	F	29	2010	Crise épileptique Hypercholestérolémie Hypertension artérielle	ADEPAL	Contraception	2000	2008	1 DF/j 21j/28j	2004	Rétabli	2	1	convexité fronto-pariétale Dte	oui
	O	F	47	2013	Hypertension artérielle SOPK	ANDROCUR OESTROGEL STEDIRIL MINIDRIL	SOPK	1987 1992 1984 1986	2013 /2013 1984 1986	25 mg/j 1 DF/3j nc nc	2013	Non rétabli	1	3	sinus caverneux droit, partie antéro-médiane du toit de l'orbite droit, partie postéro-interne du toit de l'orbite	oui
	O	F	47	2017	Alopécie Fibrome utérin Hypertension artérielle	ANDROCUR LUTENYL	Hirsutisme Hirsutisme	nc	2017 2017	nc nc	2017	Non rétabli	1	5	fronto-insulaire sphénoïdale G 2 frontales antérieures droites 1 rolandique G	oui
	O	F	44	2018	interruption médicale de grossesse acné SAI	ANDROCUR PROVAMES LUTENYL DIANE 35 DIANE 35	contraception	2000 2016 2016 1988 1995	2016 2017 2017 1994 1999	50 mg/j 2 mg/j 3,75 mg/j	2016	Non rétabli		1	partie postérieure de la faux	non
	O	F	38	2019	Accident vasculaire cérébral Astigmatisme, non précisé Diabète insulino-résistant Diabète sucré de type 2 Hernie discale lombaire Myopie SOPK	ANDROCUR OESTRODOSE LUTERAN	SOPK SOPK SOPK	2003 2013 1991	2013 2013 2003	50 mg/j 1 DF/j 10 mg/j	2013	Non rétabli		1	sinus caverneux droit	non
	O	F	41	2019	Cancer du sein	ANDROCUR PROVAMES DIANE 35 LUTERAN	Hyperandrogénisme Hyperandrogénisme Contraception Hyperandrogénisme	2014 2014 2016	2016 2016 2019	25 mg/j 1 mg/j 1 DF/j nc	2019	Non rétabli		1	basi-frontal para-médian G	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	46	2019	Anémie chronique Cirrhose micronodulaire Endométriose de l'ovaire Lithiases vésiculaires Maladie de Glanzmann Obésité morbide Psoriasis Transfusion	LUTERAN	Endométriose	2007	2019	10 mg/j	2019	Non rétabli	1	5	jugum sphénoïdal gauche, grande aile du sphénoïde convexité frontale convexité frontale droite ptériorion	oui
	O	F	45	2019	Rosacée	LUTENYL ANDROCUR	Règles abondantes Règles abondantes	2017 1997	2019 2017	5 mg/j	2019	Non rétabli		1	convexité pariétale G	non
	O	F	54	2017	Méningiome	MIRENA	Contraception	2012	2015	20 µg/j	2011	Guérison avec séquelle	non précisé	1	toit de l'orbite G	oui
	O	F	40	2018	Allergie à la pénicilline Endométriose Hypothyroïdie	LUTERAN ANDROCUR LUTENYL	Endométriose Endométriose Endométriose	2008 2000 1993	2017 2003 1998	10 mg/j 50 mg/j nc	2017	Guérison avec séquelle	2	1	cérébelleuse Dte	oui
	O	F	64	2018	THS	ESTIMA OESTRODOSE	THS THS	2016	non arrêté	100 mg 2*/j 1 DF/j	2018	Non rétabli		1	temporal G	non
	O	F	63	2019		LUTERAN ESTREVA	Ménopause Ménopause	2011	2018	nc	2018	Non rétabli		3	frontal G jugum temporal Dt	non
	O	F	45	2019	Lupus érythémateux disséminé	LUTERAN LUTENYL ANDROCUR	Contraception Contraception Contraception	1990 2001 1991	1991 2016 2001	10 mg/j 21j/28j 3,75 mg/1 21j/28j nc	2016	Guérison en cours		2	ethmoïde sinus caverneux	non
	O	F	35	2019	Hirsutisme Méningiome chez la sœur jumelle homozygote	ANDROCUR DAILY	Hirsutisme Contraception	2009 2010	2018 2019	50 mg/j 1 DF/j	2019	Non rétabli		1	frontal Dt	non
	O	F	35	2019	Hirsutisme Thyroïdectomie Méningiome chez la sœur jumelle homozygote	ANDROCUR DAILY PROVAMES	Hirsutisme Contraception Hirsutisme	2010 2010	2018 2017	50 mg/j 1 DF/j nc	2019	Non rétabli		1	frontal Dt	non
	O	F	60	2019	Allergie Kyste	LUTENYL	Endométriose	1992	2009	3,75 mg/j	2010	Non rétabli	1	3	sinus longitudinal supérieur angle ponto-cérébelleux Dtclinoïde G	oui
	O	F	38	2019	Endométriose	LUTENYL	Endométriose	1998	2019	5 mg/j	2009	Non rétabli		1	sinus caverneux G en rapport avec le NO et la carotide interne	non

Cas CRPV	Conf Med	Sexe	Age	Date de Notif	Antécédents	progestatifs et autres traitements hormonaux	Indication	début de traitement	fin de traitement	Posologies	date début EI	Evolution	grade	nb de localisations	localisation tumeurs	chirurgie
	O	F	55	2019	Mastopathie	LUTENYL	Mastopathie	1989	2004	1 DF/j	2001	Non rétabli		1	clinoïde antérieure et postérieure	non
	O	F	45	2019	AIT Endométriose	LUTENYL	THS	nc	2019	nc	2019	Non rétabli	1	1	clinoïde antérieure	oui
	N	F	54	2019	Thyroïdectomie totale	LUTENYL	Contraception	1997	2011	3,75 mg/j	2013	Rétabli	non précisé	non précisé	non précisé	oui
	O	F	51	2019	Diabète Hypothyroïdie	LUTENYL	THS	2007	2019	nc	2019	Non rétabli		1	extra-axiale supra-sellaire	non
	O	F	47	2019	Chute de cheveux Fibrome utérin	DIANE 35 ANDROCUR LUTENYL	nc Chute de cheveux Fibrome utérin			nc nc nc	2016	Non rétabli	2	1	jugum sphénoïdal	oui
	O	F	51	2019	Trouble des règles SAI	LUTERAN	Trouble des règles SAI	2006	2016	nc	2016	Non rétabli	1	3	orbito-sphéno-temporal G sinus lateral Dt temporo-basal Dt	oui
	O	F	50	2016		LUTERAN	Contraception	2015	2016	10 mg/j 20j/mois	2016	Non rétabli		1	convexité frontale droite	non
	N	F	36	2017		MIRENA	Contraception	2003	2007	20 µg/j	2003	Non rétabli		1	ponto-cérébelleux	non
	O	F	52	2018	Hypertension artérielle	ANDROCUR LUTERAN	SOPK SOPK	1999 2012	2012 2017	50 mg/j 20j/mois 10 mg/j	2016	Non rétabli		3	jugum, pariétal Dt et ethmoïde	non
	N	F	50	2019	Hypothyroïdie Ostéoporose	LUTERAN LUTENYL	Trouble menstruel Trouble menstruel	1999 1998	poursuivi 1999	20 mg/j nc	2018	Non rétabli	1	2	frontal Dt et temporal G	oui
	O	F	45	2019	Ménorragie	LUTENYL LUTERAN	Ménorragie Ménorragie	2003 1994	2007 2002	1 DF/j 20j/28j 1 DF 21j/28j	2006	Non rétabli	non précisé	2	arête sphénoïdale et région temporale région temporale Dte	oui
	O	F	40	2019	Asthme Endométriose	LUTERAN	Endométriose	2004	2012	10 mg/j	2012	Non rétabli		1	faux du cerveau	non
	O	F	64	2019	Métrorragie	LUTENYL	Métrorragie	2000	2004	nc	2013	Non rétabli		2	ethmoïde partie postérieure de la faux du cerveau	non

Annexe 10 : Cas publiés

Cas CRPV	littérature
	Feral A, Adda L, Batteux B, Gras V, Masmoudi K. Hormonal therapy-induced meningioma. Fund Clin Pharmacol 2018; 32(S1): 81.
	Passeri T, Bernat AL, Watanabe K, Labidi M, Aldahak N, Froelich S. Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomegestrol (Lutenyl®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone. Société de neurochirurgie de langue française – Communications affichées présentées à la Réunion annuelle de Paris / Neurochirurgie 64 2018 ; P110 : 274.
	Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, Froelich S. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. Acta Neurochirurgica 2019; 161: 761-5.
	Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, Froelich S. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. Acta Neurochirurgica 2019; 161: 761-5.
	Champagne PO, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. Acta Neurochirurgica 2019; 161: 589-92.
	Filloux C, Jarrot M, Moreau JJ, Merle L, Laroche ML. Discontinuation of sex steroid hormone treatment and evolution of intracranial meningiomas: apropos of a 7-case-series. Fund Clin Pharmacol 2014; 28(1): 47.

Annexe 11 : Cas présentés lors d'enquêtes précédentes

Cas CRPV	Dates des enquêtes
	juin 2019
	juin 2019
	juin 2019
	mars 2014 -
	juin 2019
	juin 2019
	mars 2014
	juin 2019
	juin 2019
	juin 2019
	mars 2014
	mars 2014

Annexe 12 : Traitement hormonal substitutif et méningiome (synthèse de la littérature)

Etudes	No case	Study design	Comparison	Odds ratio ou RR (95% CI)
Custer et al, 2006	143	Population-based case/control	Past n=40 Current Type of HRT Estrogen n=33 Estrogen- progesteron n=24	0,7 (0,4-1,3) 1,0 (0,4-2,2) 0,9 (0,5-1,6) 1,3 (0,6-2,8)
Lee et al, 2006	219	Hospital based/control	Ever n=48 <3 yr n=13 >3 <10 yr n=11 >10 yr n=19	0,7 (0,4-1,2) 0,6 (0,3-1,3) 0,6 (0,2-1,4) 0,9 (0,4-1,9)
Wigertz et al, 2006	178	Population-based case/control	Ever >10yr	1,7 (1,0-2,8) 1,9 (1,0-3,8)
Hatch et al, 2005	151	Hospital-based case/control	Ever n=50	0,84 (0,50-1,39)
Jhavar et al, 2003	125	Nested case/control within cohort	Current premenopausal Current postmenopausal Part pastmenopausal	2,48 (1,29-4,77) 1,86 (1,07-3,24) 1,01 (0,49-2,1)
Blitshteyn et al, 2008	1410	Retrospective cohort	Ever	2,2 (1,9-2,6)
Korhonen et al, 2010	179	Case/control population-based	Ever RP+ n= 170 RE- n= 98	0,90 (0,63-1,27) 0,97 (0,65-1,46) 0,79 (0,48-1,31)
Benson et al, 2010	911	Million women study cohort	Current estrogen estrogen- progesteron Past	1,34 (1,03-1,75) 1,44 (1,03-2,02) 1,10 (0,77-1,56) 1,29 (0,96-1,72)
Johnson et al, 2011	61	Iowa women's health cohort	Ever	1,17 (0,81-1,68)
Michaud et al, 2010	194	EPIC cohort	Past n= 15 Current n=50 >3<5 n= 14 >5 ≤10 n= 8 >10 n= 6	1,40 (0,78-2,49) 1,79 (1,18-2,71) 2,32 (1,28-4,20) 1,09 (0,51-2,32) 1,34 (0,55-3,30)
Korhonen et al, 2012	483	Finland cohort	Ever estradiol Ever estradiol/progesteron	1,29 (1,15-1,44) 0,93 (0,80-1,06)
Andersen, 2013	924	Denmark cohorte	Ever Estrogen : Any route Tablets Vaginal Multiple route estradiol/progesteron continous tablets estradiol/progesteron cycles Progestagen Estrogen (one or more) >1,<5 estradiol/progesteron (one or more) >10 Estrogen (one) >1,<5 estradiol/progesteron (one) >10	1,3 (1,1-1,5) 1,3 (1,0-1,6) 1,4 (1,0-2,0) 1,3 (1,0-1,6) 1,6 (1,1-2,5) 1,5 (1,0-2,3) 1,2 (0,8-1,7) 1,0 (0,4-2,3) 1,3 (1,0-1,6) 2,2 (1,4-3,3) 1,4 (1,0-1,8) 2,7 (0,9-7,5)
Cea Soriano et al, 2012	745	English cohorte	Current Eostrogene Oestroprogesterone Past	0,99 (0,73-1,35) 1,01 (0,67-1,52) 1,08 (0,70-1,67) 1,10 (0,84-1,44)
Claus et al, 2013		Case/control population-based	Ever	1,1 (0,74-1,67)