

# Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS)

22 Juin 2023

Noémie Roland<sup>1</sup>, Anke Neumann<sup>1</sup>, Léa Hoisnard<sup>2</sup>, Mahmoud Zureik<sup>1,3</sup>, Alain Weill<sup>1</sup>  
*EPI-PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM* [www.epi-phare.fr](http://www.epi-phare.fr)

<sup>1</sup>EPI-PHARE, épidémiologie des produits de santé (ANSM, CNAM), Saint-Denis, France

<sup>2</sup>EpiDermE, EA7379, Université Paris Est Créteil UPEC, Créteil, France

<sup>3</sup>Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

[www.epi-phare.fr](http://www.epi-phare.fr)

Contact: Dr Alain Weill, directeur adjoint EPI-PHARE - [alain.weill@assurance-maladie.fr](mailto:alain.weill@assurance-maladie.fr)

### **Déclarations d'intérêt**

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

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

A la date de réalisation de l'étude et dans les trois années antérieures aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament commercialisant un progestatif.

### **Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur**

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

Anke Neumann : Orcid ID 0000-0002-6697-8023

Léa Hoisnard : Orcid ID 0000-0002-0921-5142

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

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

### **Relecteurs :**

Nous remercions Dre Lise Duranteau (endocrinologue-gynécologue, service de gynécologie médicale, Hôpital Bicêtre, APHP Paris Saclay (Le Kremlin-Bicêtre)) et Dre Sylvie Fontanel (médecin à l'Agence Régionale de Santé Grand Est) pour leur relecture.

### **Présentations**

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

- Séance du 12 juin 2023 : Présentation de cette étude dans le cadre d'une réunion organisée par l'ANSM avec les parties prenantes gynécologues, endocrinologues, neurochirurgien, médecins généralistes et associations de patients « Utilisation de progestatifs et risque de méningiome ».

### **Citation du rapport**

Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

## Table des matières

Table des figures.....	6
Table des tableaux.....	8
Résumé.....	9
Abréviations utilisées dans le rapport.....	14
1. Contexte .....	15
1.1. Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs..	15
1.1.1. L'acétate de cyprotérone à forte dose ( $\geq 25$ mg/jour).....	16
1.1.2. L'acétate de chlormadinone et de nomégestrol .....	17
1.1.3. Des cas rapportés pour d'autres progestatifs .....	18
1.2. Progestatifs concernés par cette étude.....	19
1.2.1. Progestérone (Utrogestan® et génériques, Progestogel®) .....	19
1.2.2. Dydrogestérone (Duphaston®, Climaston®).....	21
1.2.3. Les dérivés de la 17-OH-progestérone .....	24
1.2.4. Les dérivés de la 19-nor-progestérone .....	27
1.2.5. Les Estranes .....	28
1.2.6. Les Gonanes .....	30
2. Objectifs .....	33
3. Population et méthode .....	33
3.1. Schéma d'étude .....	33
3.2. Source de données.....	33
3.3. Définition des cas et des témoins.....	34
3.4. Définition de l'exposition.....	35
3.5. Covariables.....	36
3.6. Analyses .....	36
3.7. Aspects éthiques et réglementaires .....	37
4. Résultats .....	38
4.1. Description des cas et des témoins .....	40
4.2. Mesure du risque de méningiome lié à l'exposition aux progestatifs, par produit.....	46
4.2.1. Exposition aux progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et per-cutanés.....	46
4.2.2. Exposition aux dispositifs intra-utérins hormonaux.....	49
4.2.3. Analyses complémentaires .....	50
5. Discussion .....	55
5.1. Principaux résultats.....	55

5.2. Comparaisons avec la littérature .....	55
5.2.1. Risque de méningiome lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt.....	55
5.2.2. Caractéristiques de la population étudiée .....	56
5.2.3. Caractéristiques des méningiomes .....	56
5.3. Considérations cliniques .....	57
5.4. Forces et Limites .....	58
5.4.1. Forces de l'étude .....	58
5.4.2. Limites de l'étude .....	59
5.5. Perspectives d'études .....	60
Bibliographie .....	62
ANNEXES.....	77
ANNEXE 1. Liste résumée des communications ANSM et/ou Cnam sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de 2018 à 2022 .....	77
ANNEXE 2. Liste résumée des communications ANSM et/ou Cnam sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol de 2019 à 2022.....	78
ANNEXE 3. Progestatifs et risque de méningiome : l'ANSM réunit un nouveau comité d'experts patients et professionnels de santé – 20 janvier 2023 .....	79
ANNEXE 4. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations générales pour limiter ce risque – 02 mars 2023.....	80
ANNEXE 5. Liste des actes en rapport avec une chirurgie intracrânienne d'exérèse de méningiome .....	81
ANNEXE 6. Liste des codes ATC et CIP des progestatifs concernés par le rapport .....	83
ANNEXE 7. Liste des codes LPP pour les dispositifs intra-utérins au cuivre .....	85
ANNEXE 8. Schémas des principales localisations des méningiomes.....	86
ANNEXE 9. Classification OMS des méningiomes (181) .....	87
ANNEXE 10. Codes CIM-10 et CCAM utilisés pour identifier des actes de radiothérapie.....	88
ANNEXE 11. Liste des codes ATC des antiépileptiques.....	91
ANNEXE 12. Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en voie percutanée et le risque de méningiome opéré : Analyse détaillée par durée d'exposition (période d'inclusion restreinte : 2011-2018) .....	92
ANNEXE 13. Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome opéré, avec l'ensemble des modalités utilisées.....	94
ANNEXE 14. Associations entre l'exposition à des progestatifs en dispositifs intra-utérins et le risque de méningiome opéré, avec l'ensemble des modalités utilisées .....	95

ANNEXE 15. <i>Forest plot</i> représentant les associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome opéré .....	96
ANNEXE 16. <i>Forest Plot</i> représentant les associations entre l'exposition à des dispositifs intra-utérins en cuivre et hormonaux et le risque de méningiome opéré.....	97

## Table des figures

Figure 1 : <i>Forest plot</i> représentant les associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome .....	11
Figure 2 : <i>Forest plot</i> représentant les associations entre l'exposition à des dispositifs intra-utérins en cuivre et hormonaux et le risque de méningiome .....	12
Figure 3 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018 .....	13
Figure 4 : Nombre de femmes traitées par progestérone orale ou intra-vaginale par mois en France entre 2007 et 2022 .....	20
Figure 5 : Nombre de nouvelles utilisatrices de progestérone orale ou intra-vaginale par mois en 2007-2022 en France.....	20
Figure 6 : Nombre de femmes traitées par progestérone en gel par mois en France entre 2007 et 2022.....	21
Figure 7 : Nombre de nouvelles utilisatrices de progestérone en gel par mois en 2007-2022 en France .....	21
Figure 12 : Nombre de femmes traitées par dydrogestérone (non associée à estradiol) par mois en France entre 2007-2022 .....	22
Figure 13 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la dydrogestérone (non associé à l'estradiol) par mois en 2007-2022 en France .....	23
Figure 14 : Nombre de femmes traitées par association dydrogestérone-estradiol par mois en France entre 2007-2022.....	23
Figure 15 : Nombre de nouvelles utilisatrices de l'association dydrogestérone-estradiol par mois en 2007-2022 en France.....	23
Figure 8 : Nombre de femmes traitées par médrogestone par mois en France entre 2007-2022.....	25
Figure 9 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la médrogestone par mois en 2007-2022 en France.	25
Figure 10 : Nombre de femmes traitées par médroxyprogestérone 150mg par mois en France entre 2007-2022 .....	26
Figure 11 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la médroxyprogestérone 150 mg par mois en 2007-2022 en France.....	26
Figure 16 : Nombre de femmes traitées par promégestone par mois en France entre 2007-2022.....	27
Figure 17 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la promégestone par mois en 2007-2022 en France	28
Figure 18 : Nombre de femmes traitées par l'association diénogest-estradiol par mois en France entre 2007-2021.....	29
Figure 19 : Nombre de nouvelles utilisatrices de l'association diénogest-estradiol par mois en France en 2007-2020 .....	29
Figure 20 : Nombre de femmes avec une délivrance (par mois) de Mirena® en 2007-2022 en France	31
Figure 21 : Nombre de femmes avec une délivrance (par mois) de Jaydess® en 2014-2022 en France .....	31
Figure 22 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en gel.....	38
Figure 23 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les dispositifs intra-utérins en cuivre et à 52 mg de Lévonorgestrel (Mirena ®) (période d'inclusion restreinte à 2011-2018).....	39

Figure 24 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les dispositifs intra-utérins à 13,5 mg de lévonorgestrel (Jaydess®) (période d'inclusion restreinte à 2017-2018)..... 39

Figure 25 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018 ..... 54

## Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des progestatifs concernés par l'étude .....	19
Tableau 2 : Principales indications des progestatifs concernés par l'étude selon les résumés des caractéristiques des produits .....	32
Tableau 3 : Description des cas et des témoins pour les analyses des progestatifs oraux, intra-vaginaux, en voie percutanée et intramusculaires (2009-2018).....	41
Tableau 4 : Description des cas et des témoins pour les analyses des dispositifs intra-utérins à 52 mg de lévonorgestrel et en cuivre (période d'inclusion restreinte à 2011-2018) .....	43
Tableau 5 : Description des cas et des témoins pour les analyses des dispositifs intra-utérins à 13,5 mg de lévonorgestrel (période d'inclusion restreinte à 2017-2018) .....	45
Tableau 6 : Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en voie percutanée et le risque de méningiome .....	48
Tableau 7 : Associations entre l'exposition aux dispositifs intra-utérins et le risque de méningiome .	49
Tableau 8 : Association entre l'exposition à la médrogestone, médroxyprogestérone et promégestone, et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité.....	51
Tableau 9 : Association entre l'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité.....	52
Tableau 10 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018 .....	53

## Résumé

### Contexte

L'utilisation prolongée et à dose élevée de 3 progestatifs - acétate de cyprotérone ( $\geq 25$  mg/jour), de chlormadinone (2-10 mg/jour) et de nomégestrol (3,75-5 mg/jour) - augmente fortement le risque de méningiome intracrânien, ce qui a donné lieu à des recommandations de modération des prescriptions, et à des dépistages par imagerie cérébrale chez les utilisateurs. Au-delà de ces 3 progestatifs oraux, il s'avère nécessaire de savoir s'il existe un effet similaire avec d'autres progestatifs, selon diverses voies d'administration.

### Objectif

Évaluer en vie réelle, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestatifs par molécule (progestérone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, diénogest, dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel), et selon plusieurs voies d'administration (orale, percutanée, intra-vaginale, intramusculaire et en dispositif intra-utérin).

### Méthode

Une étude cas-témoins a été menée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Nous avons analysé l'ensemble des cas de femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018. Pour chaque cas, la date index a été la date d'entrée du séjour hospitalier relatif à l'intervention. Par ailleurs, les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans avant la date index ont été exclues de l'étude.

A chaque cas ont été associées aléatoirement 5 femmes témoins qui n'avaient pas été opérées pour méningiome jusqu'à la date index, en appariant sur l'année de naissance et sur le département de résidence, selon l'approche du *risk set sampling*. Pour les progestatifs délivrés par voie orale, percutanée, intra-vaginale ou intramusculaire, l'exposition a été définie par au moins une délivrance dans l'année glissante avant la date index. Pour les DIU, une délivrance a été recherchée dans les 3 ans avant la date index pour le dosage à 13,5 mg de lévonorgestrel, et dans les 5 ans avant pour le dosage à 52 mg, selon les recommandations respectives en vigueur en matière de renouvellement et/ou retrait de dispositif.

En utilisant des modèles de régression logistique conditionnelle, nous avons calculé, pour chaque progestatif d'intérêt, l'*odds ratio* (OR) estimant l'association entre l'exposition antérieure à ce progestatif et le risque de méningiome intracrânien. Pour ce faire, nous avons séparé toute exposition antérieure et/ou simultanée à l'acétate de cyprotérone, de chlormadinone et/ou de nomégestrol, pour éviter le biais de confusion lié à leur utilisation. Nous avons également calculé la fraction de cas attribuables de méningiomes opérés dans la population (FAP), qui se rapporte à l'ensemble des cas, indépendamment de l'exposition ; elle a été estimée à partir de l'OR obtenu pour chaque progestatif. Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées : stratification par âge (5 classes d'âge : <35 ans, 35-44 ans, 45-54 ans, 55-64 ans et  $\geq 65$  ans), par localisation (étage antérieur, moyen ou postérieur de la base du crâne, convexité, faux du cerveau et tente du cervelet, autres) et par grade de sévérité des tumeurs (bénin, atypique, malin).

## Résultats

Au total 18 061 femmes opérées d'un méningiome ont été incluses dans l'étude, appariées avec 90 305 femmes témoins (15 162 cas et 75 810 témoins pour les DIU à 52 mg sur une période restreinte 2011-2018, et 4 048 cas et 20 240 témoins pour les DIU à 13,5 mg sur une période restreinte 2017-2018).

Parmi les 18 061 cas, 329 (1,8%) ont utilisé de la progestérone par voie orale ou intra-vaginale avant la date index, 90 (0,5%) de la progestérone par voie percutanée, 42 (0,2%) de la médrogestone 5 mg, 156 (0,9%) de la dydrogestérone, 9 (0,05%) de l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg, 83 (0,5%) de la promégestone 0,5 mg, 566 (3,7%) le DIU à 52 mg de lévonorgestrel, et 10 (0,2%) le DIU à 13,5 mg.

Un sur-risque de méningiome a été observé pour l'exposition à la médrogestone (OR de 3,49 [intervalle de confiance à 95% 2,38-5,10]), à l'acétate de médroxyprogestérone (OR de 5,55 [2,27-13,56]), et à la promégestone (OR de 2,39 [1,85-3,09]) (figure 1).

En revanche, les expositions à la progestérone (par voies orale/intra-vaginale ou percutanée) et à la dydrogestérone n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement : OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]), de même que l'exposition au DIU à 52 mg (OR de 0,94 [0,86-1,04]) et à 13,5 mg (OR de 1,39 [0,70-2,77]) (figure 2). Enfin, du fait de l'absence de remboursement du diénogest seul pendant la période d'étude et de la faible prévalence du diénogest associé à l'estradiol, cette étude ne peut conclure sur la présence ou l'absence de risque de méningiome associé au diénogest.

Pour les trois progestatifs avec un sur-risque de méningiome (médrogestone, acétate de médroxyprogestérone et promégestone), le sur-risque associé à un usage prolongé ( $\geq 1$  an) a été plus élevé que celui mesuré pour toutes durées d'exposition confondues (courtes et prolongées) (respectivement : OR 4,08 [2,72-6,10] ; 5,62 [2,19-14,42] et 2,74 [2,04-3,67]). Il existait un sur-risque de méningiome de l'étage moyen de la base du crâne particulièrement élevé pour la médrogestone (OR de 8,30 [3,70-18,63]). Le sur-risque des cas exposés à la promégestone était un peu plus important dans la tranche d'âge des plus de 65 ans (OR de 3,21 [1,39-7,43]) et pour les méningiomes situés dans l'étage antérieur ou moyen de la base du crâne (respectivement OR de 3,15 [1,95-5,10] et OR de 3,03 [1,82-5,02]). La FAP des méningiomes exposés à la médrogestone, la promégestone et à l'acétate de médroxyprogestérone était respectivement de 0,2%, 0,3 % et 0,04% (de l'ensemble des cas), correspondant respectivement à 30, 48 et 7 cas de méningiomes opérés durant la période 2009-2018 (figure 3).

Par ailleurs cette étude a retrouvé comme attendu des risques élevés de méningiome opéré pour l'utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone (OR de 24,54 [20,85-28,88]), de nomégestrol (OR de 7,54 [6,76-8,41]) et de chlormadinone (OR de 5,55 [4,90-6,28]). Le nombre de cas attribuables à l'exposition à ces progestatifs a été estimé à 845, 737 et 466 cas, respectivement.

## Conclusions

Cette vaste étude épidémiologique confirme à nouveau un effet des progestatifs sur le risque de méningiome intracrânien opéré. Les utilisations prolongées de promégestone 0,5 mg (OR de 2,7), de médrogestone 5 mg (OR de 4,1), et d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg (OR de 5,6) sont

retrouvées associées au risque de méningiome. Pour ce dernier produit, l'amplitude mesurée de risque relatif se situe au niveau de celle de l'acétate de chlormadinone (OR de 5,5) et en deçà de celle de l'acétate de nomégestrol (OR de 7,5) et de celle de l'acétate de cyprotérone (OR de 24,5). A *contrario* les résultats sur le DIU au lévonorgestrel 52 mg, un contraceptif largement utilisé, sont très rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome. De même, l'utilisation de la progestérone par voie orale, intra-vaginale ou par voie percutanée, ainsi que de la dydrogesterone n'a pas été associée à un sur-risque de méningiome (OR de 0,88, 1,11 et 0,96, respectivement). Des études complémentaires sur l'utilisation du diénogest, remboursé seulement depuis 2020, sont à envisager.

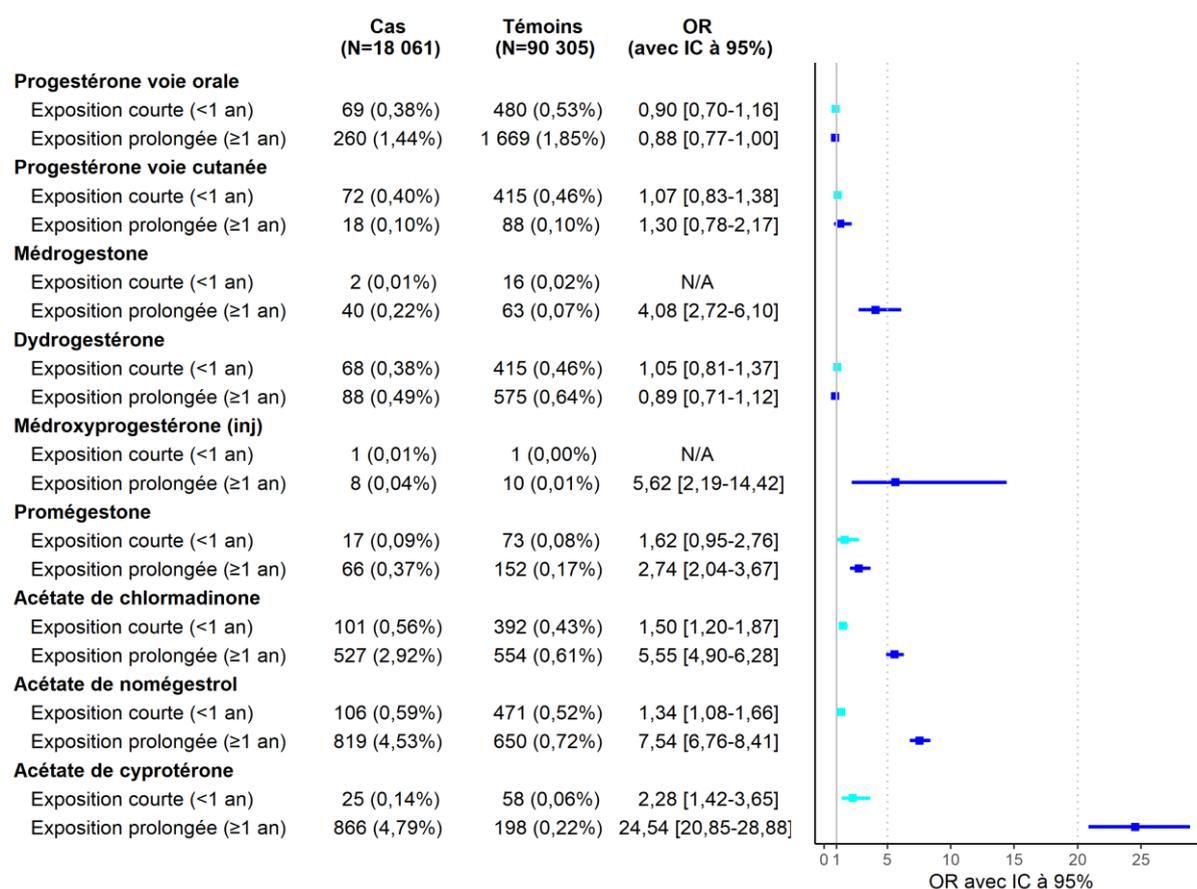


Figure 1 : Forest plot représentant les associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome

Abréviation : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

L'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone a été testée comme témoin positif dans cette étude.

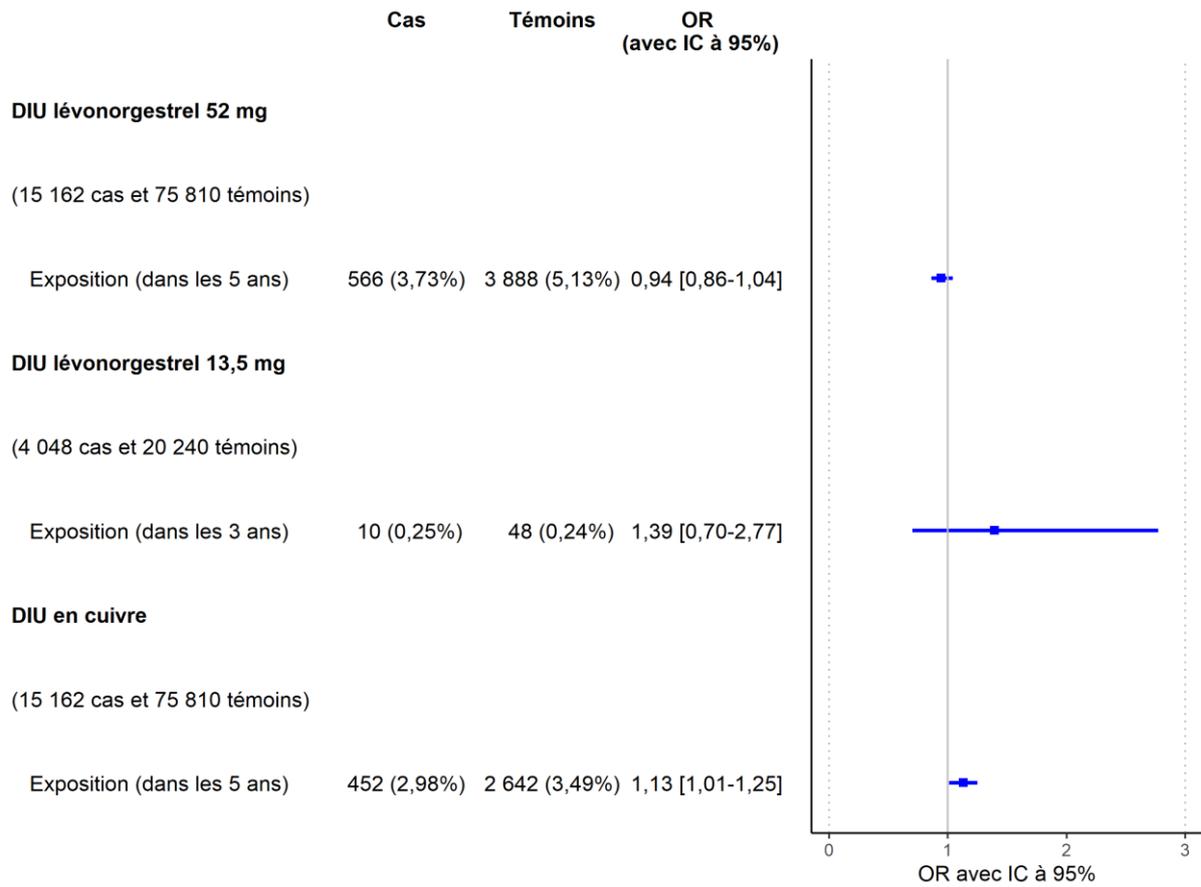
Exposition courte : au moins une délivrance dans l'année avant la date index, sans délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et pas d'utilisation dans la 2ème année avant la date index)

Exposition prolongée : au moins une délivrance dans l'année avant la date index, avec au moins une délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et dans la 2ème année avant la date index)

Pour exposition courte et pour exposition prolongée : absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index (dans les analyses de l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol, l'absence d'exposition n'était testée que par rapport à l'acétate de cyprotérone ; dans l'analyse de l'acétate de cyprotérone, aucune absence d'exposition n'était testée)

Les odds ratios qui concernaient de très faibles effectifs (moins de 6 cas exposés) ne sont pas affichés

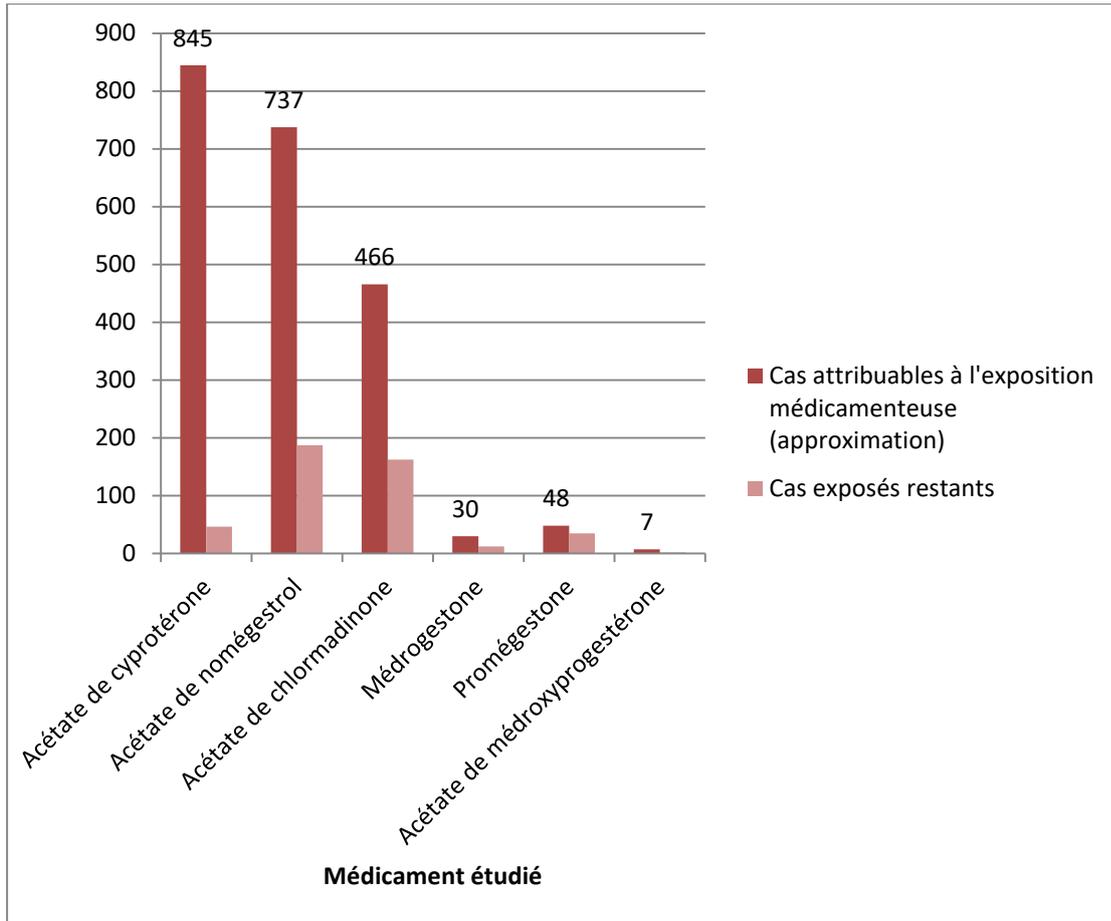
Progestatifs et risque de méningiome chez la femme



**Figure 2 : Forest plot représentant les associations entre l'exposition à des dispositifs intra-utérins en cuivre et hormonaux et le risque de méningiome**

Abréviation : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

Exposition aux DIU : en absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index



**Figure 3 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018**

Médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 3 années précédentes.

Acétate de chlormadinone et de nomégestrol : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de cyprotérone dans les 3 ans précédentes.

L'ensemble du calcul fait référence à la population source de cette étude, qui est dynamique et exclut notamment les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 années précédentes.

## Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
Cnam	Caisse nationale de l'assurance maladie
COM	Collectivités d'outre-mer
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CST	Comité scientifique temporaire
DIU	Dispositif intra-utérin
DOM	Départements d'outre-mer
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (agence européenne des médicaments)
GIS	Groupement d'Intérêt Scientifique
IC 95	Intervalle de confiance à 95%
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LPP	Liste des Produits et Prestations
mg	Milligramme
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Prac	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (comité de pharmacovigilance de l'EMA)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNDS	Système National des Données de Santé
THM	Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
THS	Traitements hormonaux substitutifs

## 1. Contexte

---

### 1.1. Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs

Les méningiomes sont les tumeurs primaires du système nerveux central les plus fréquentes (1,2). Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement bénignes à croissance lente, qui se développent dans l'espace sous-dural aux dépens des cellules arachnoïdiennes. Ces tumeurs intracrâniennes, intéressant l'enveloppe du cerveau, peuvent comprimer les tissus cérébraux adjacents, occasionnant dans ce cas notamment des déficits neurologiques focaux, des céphalées ou des crises d'épilepsie. La présence de symptômes neurologiques nécessite généralement un traitement chirurgical (3,4). Les méningiomes sont par ailleurs souvent découverts de façon fortuite, à l'occasion de la réalisation d'imagerie cérébrale (IRM, scanner).

Aux Etats-Unis, l'incidence du méningiome est de 9,5 pour 100 000 personnes-années (5,6). Les facteurs de risque reconnus de méningiome sont le sexe féminin (sexe ratio d'environ 2,3 femmes pour 1 homme aux Etats-Unis, le ratio le plus élevé étant de 3,15:1 chez les femmes en âge de procréer), l'âge (notamment un âge supérieur à 65 ans), l'exposition intracrânienne à des radiations ionisantes particulièrement dans l'enfance, la neurofibromatose de type 2, et l'exposition à certains progestatifs (acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone) (1,7–9).

Le lien entre les méningiomes intracrâniens et les hormones sexuelles féminines, dont la progestérone, est biologiquement démontré (10,11). En effet, il existe des récepteurs à la progestérone dans plus des deux tiers des méningiomes (12), et il a été observé une augmentation du volume des méningiomes lors des grossesses, ainsi qu'une décroissance de ces tumeurs en post-partum (13–16). Cependant la notion de grossesse antérieure ne semble pas être un facteur de risque incontestable de méningiome par rapport à la nulliparité (17–19). Enfin, des études ont montré un lien, quoique de faible ampleur, entre les méningiomes et les cancers du sein (18,20–22).

En ce qui concerne l'utilisation d'hormones féminines exogènes, comme lors de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM), les résultats des études sont contradictoires. Certaines études ont montré un léger sur-risque de méningiome associé avec l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs (THS) (17,23), tandis que d'autres n'ont pas conclu à des effets délétères de ces molécules (18,24). Quant à l'utilisation des contraceptifs hormonaux, dans lesquels les dosages de progestatifs sont bien plus faibles, aucune association significative avec un risque de survenue de méningiome n'a été démontrée jusqu'alors (17,25,26).

Enfin, concernant l'usage prolongé des progestatifs à forte dose<sup>1</sup>, particulièrement utilisés en France, trois molécules sont associées à un important sur-risque de méningiome : l'acétate de nomégestrol (9,27) et l'acétate de chlormadinone (9,28) chez les femmes cis-genres, et l'acétate de cyprotérone chez les femmes cis-genres, les hommes et les femmes transgenres (9,29–33). L'arrêt de chacun de ces trois progestatifs conduit le plus souvent à une diminution de volume du méningiome (34–36).

---

<sup>1</sup> appelés parfois « macrodosés » en France

### 1.1.1. L'acétate de cyprotérone à forte dose ( $\geq 25$ mg/jour)

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène, et anti-gonadotrope au-delà d'un certain dosage. Il est indiqué en France, chez les femmes, à la dose de 50 mg/j pour traiter « *les hirsutismes majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale* » (37). Au-delà de cette indication, l'acétate de cyprotérone a été par ailleurs largement utilisé chez les femmes hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en traitement de l'hyperpilosité, des dysfonctionnements ovariens, à visée contraceptive ou encore pour soigner une alopecie androgénique (38). Chez les hommes, l'acétate de cyprotérone est indiqué à la dose de 50 à 100 mg/j en traitement des paraphilies et en traitement palliatif du cancer de la prostate. L'acétate de cyprotérone est aussi utilisé (hors AMM) en continu comme hormonothérapie féminisante par des femmes transgenres.

Les premiers cas de méningiome dans le cadre d'une exposition à l'acétate de cyprotérone ont été rapportés à la fin des années 2000 (39,40). Le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone figure sur sa notice depuis 2011 pour le princeps (41). Une étude pharmacoépidémiologique de cohorte menée par la Cnam et publiée sous forme de rapport public (30) puis dans le *British Medical Journal* (BMJ) (29) a confirmé une forte association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à forte dose et le risque de méningiome nécessitant un traitement invasif (29,30). Le risque était multiplié par plus de 20 pour la classe des doses cumulées les plus élevées (au-delà de 60 grammes, soit environ 5 ans de traitement à dose standard [50 mg/j] ou 10 ans à 25 mg/j [pour un traitement pris 20 jours par mois]) (29). Les méningiomes situés dans les étages antérieur et moyen de la base du crâne ont semblé être relativement spécifiques de cette utilisation. Par ailleurs, le risque de méningiome diminuait de façon très importante après l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Des études nationales et internationales ont confirmé ces résultats (33,42,43).

En 2018, après la diffusion des premiers résultats de l'étude Cnam et suite à l'avis du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « *Méningiome et acétate de cyprotérone* », l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a adressé des recommandations aux professionnels de santé les invitant à réévaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient traité par acétate de cyprotérone, et à prescrire une IRM en début de traitement pour tous les patients, et de nouveau en cas de poursuite de traitement à cinq ans puis tous les deux ans (44). Des courriers individuels adressés aux professionnels de santé et aux patients ont complété ces informations en 2019. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réévalué le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone, et recommandé une restriction de sa prescription le 14/02/2020 (45).

L'impact des mesures de réduction du risque a été évalué très positivement, avec un effondrement des prescriptions de l'acétate de cyprotérone à partir d'août 2018, et un effondrement du nombre de méningiomes opérés attribuables à l'acétate de cyprotérone, malgré une très forte augmentation du taux de surveillance par IRM des personnes traitées (46) [ANNEXE 1].

### 1.1.2. L'acétate de chlormadinone et de nomégestrol

L'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomégestrol sont des progestatifs de synthèse pour lesquels des cas de méningiomes intracrâniens avaient été rapportés lors d'expositions pendant plusieurs années, avec une régression de leur taille tumorale à l'arrêt des progestatifs (11,34,47,48). En France, une dizaine de cas de méningiomes associés à l'exposition à l'acétate de chlormadinone seul avaient été signalés dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2014 et 2018, ainsi que huit cas de méningiomes associés à l'acétate de nomégestrol seul entre 2002 et 2018 (27,28).

Plusieurs études de pharmacoépidémiologie menées par le GIS EPI-PHARE à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) ont permis de démontrer sur le plan épidémiologique le risque de méningiome pour l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol (9,27,28). Une association forte et dose-dépendante a été observée dans deux cohortes entre l'utilisation prolongée de ces deux progestatifs et le risque de méningiomes intracrâniens opérés (27,28). Comme pour l'acétate de cyprotérone, les méningiomes localisés dans les parties antérieure et moyenne de la base du crâne ont été particulièrement associés à l'exposition prolongée à l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol, le risque diminuant ensuite après l'arrêt du traitement (27,28). L'amplitude du risque était toutefois moins forte qu'avec l'acétate de cyprotérone. Le risque était en effet multiplié par 12 pour la classe des doses cumulées les plus élevées de nomégestrol (plus de 6 grammes soit environ 5 ans de traitement) et par 7 pour chlormadinone (plus de 8,6 grammes soit environ 5 ans de traitement) (27,28). Une étude cas-témoins du GIS EPI-PHARE (9) a rapporté également une association forte pour l'utilisation prolongée ( $\geq 1$  an) de nomégestrol (OR = 6,5 [5,8-7,2]), et de chlormadinone (OR = 4,7 [4,5-5,3]) mais moindre que pour l'acétate de cyprotérone (OR = 22,7 [19,5-26,4]) (9). Le nombre de cas de méningiomes opérés attribuables en 10 ans était estimé à plus de 2 100 cas pour l'exposition à au moins une de ces trois molécules (environ 210 cas par an en moyenne).

Suite aux constats de ces études et aux mesures prises antérieurement quant à l'acétate de cyprotérone, les experts du CSST se sont réunis à nouveau en 2019 pour établir des recommandations d'utilisation et de surveillance liées à l'utilisation du nomégestrol et du chlormadinone.

Des premières lettres aux professionnels de santé en 2019 ont averti du risque de méningiome quant à l'utilisation de ces progestatifs (49), une information confirmée par mail en 2020 puis par un dossier thématique de l'ANSM en 2021 (50). A la demande de l'ANSM, en 2021, le comité de Pharmacovigilance de l'EMA (Prac) a initié une réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments à base de chlormadinone et de nomégestrol (51). En juillet 2022, à l'issue de cette réévaluation, le PRAC a recommandé que les médicaments contenant de fortes doses de chlormadinone (5-10 mg) ou de nomégestrol (3,75-5 mg) soient utilisés à la dose efficace la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible, et uniquement en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Les médicaments à base de nomégestrol ou de chlormadinone ne doivent dès lors plus être utilisés en cas d'antécédent de méningiomes. Ces traitements exigent une surveillance régulière pour détecter l'apparition de symptômes évocateurs de méningiomes lors du suivi (52), et si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, le traitement par ces médicaments doit être définitivement arrêté.

A la suite de ces recommandations, par décision du 28 octobre 2022, la Commission européenne a demandé aux États membres de l'Union européenne de modifier les AMM des médicaments à base d'acétate de nomégestrol et de chlormadinone (53) [ANNEXE 2].

### 1.1.3. Des cas rapportés pour d'autres progestatifs

Plus récemment, plusieurs cas de méningiomes associés à une utilisation d'autres progestatifs que l'acétate de cyprotérone, de chlormadinone ou de cyprotérone ont été observés par le réseau de pharmacovigilance en France (54). L'ANSM a ainsi décidé de réunir en janvier 2023 un nouveau CST pour élaborer dans un premier temps des recommandations d'utilisation des progestatifs (54) [ANNEXE 3]. Le 2 mars 2023, dans un point d'actualités ANSM, le CST a rapporté qu'un « effet de classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes « *ne peut être exclu* » et a établi des recommandations préliminaires « *afin de limiter ce risque dans l'attente de nouvelles études épidémiologiques* » (55) [ANNEXE 4].

Ces recommandations concernaient l'utilisation de la médrogestone (Colprone® 5 mg), de la progestérone 100 et 200 mg (Utrogestan® et génériques), de la dydrogestérone (Duphaston® 10 mg) et du diénogest (génériques de Visanne® 2 mg) et mentionnaient qu'« *en cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée, sauf exception à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes traitées et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques* ».

La présente étude épidémiologique demandée par le CST s'inscrit dans la démarche annoncée par l'ANSM : « *Le CST estime qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes ne peut être exclu et a établi des premières recommandations afin de limiter ce risque dans l'attente d'études épidémiologiques, menées par Epi-Phare, permettant de confirmer ou d'infirmer ce risque* ».

Les études antérieures à l'international s'intéressant à l'utilisation des progestatifs ont des résultats contradictoires quant à leur association avec un risque de méningiomes, et ne détaillent pas systématiquement les différentes molécules (17,18,23–26). Il semblait nécessaire d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome lié à l'utilisation de plusieurs progestatifs, par molécules, et en prenant en compte différentes voies d'administration et durées d'utilisation.

## 1.2. Progestatifs concernés par cette étude

Les progestatifs naturels et de synthèse sont utilisés pour pallier une insuffisance lutéale ou au cours de la ménopause (le plus souvent en association à un estrogène dans le cadre d'un THM) ou en traitement des ménorragies fonctionnelles ou de l'endométriose. Par ailleurs les progestatifs de synthèse sont utilisés seuls ou combinés à un estrogène dans le cadre de la contraception.

Notre étude s'intéresse à la progestérone, à la dydrogestérone et aux dérivés de la 17-OH-progestérone, de la 19-nor-progestérone et de la testostérone (Tableau 1). Les progestatifs de synthèse dérivés de la spironolactone sont hors du champ de la demande et ne sont pas concernés par cette étude.

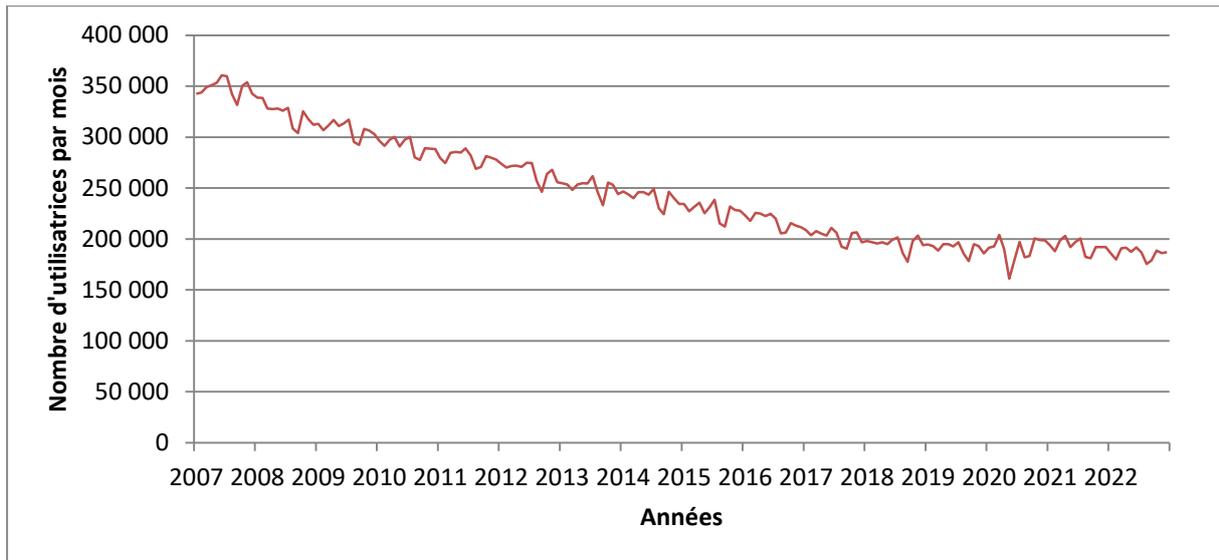
Tableau 1 : Classification des progestatifs concernés par l'étude

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

### 1.2.1. Progestérone (Utrogestan® et génériques, Progestogel®)

La progestérone s'administre par voie percutanée (passage des substances à travers la peau, en gel : Progestogel® 25 mg par mesure), par voie orale (100 et 200 mg) ou par voie vaginale (100 et 200 mg). En France, elle est indiquée selon ses Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le traitement des troubles du cycle menstruel, des mastodynies, de la préménopause, en THM dans le cadre de la ménopause, en traitement de troubles de la fertilité ou pour prévenir une fausse-couche spontanée.

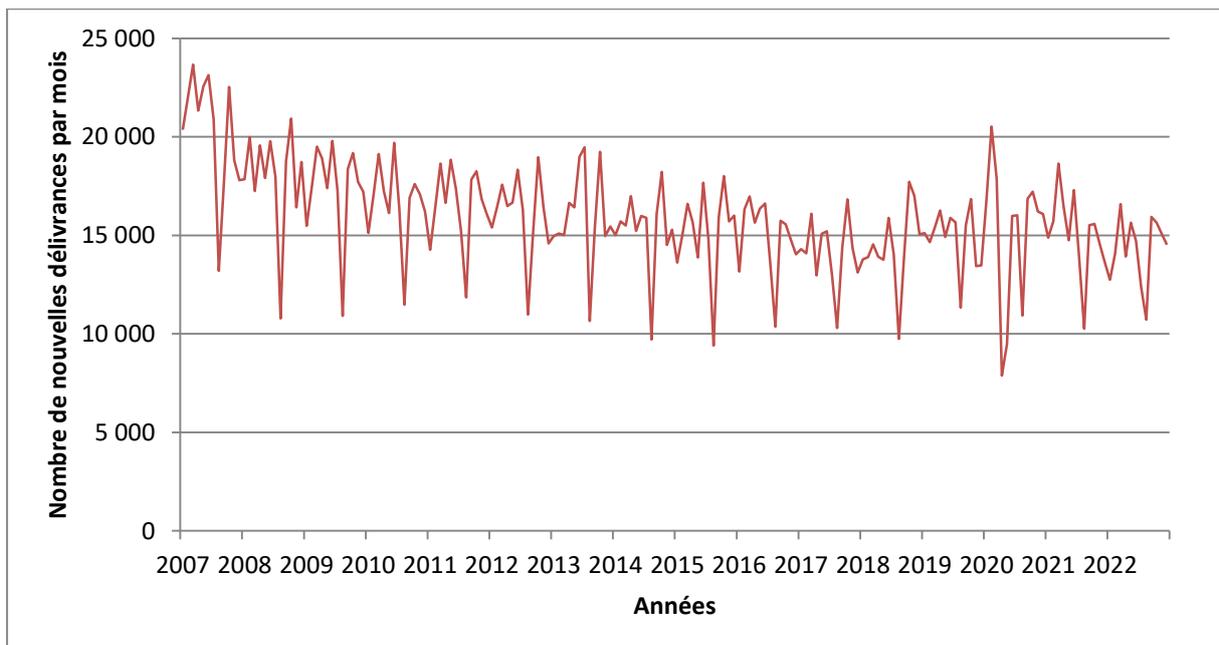
Entre 2006 et 2022, en France, la prévalence (le nombre d'utilisatrices à un moment donné) et l'incidence (le nombre de nouvelles utilisatrices pendant une période donnée) de l'utilisation de la progestérone orale et intra-vaginale ont été en baisse régulière, même si la progestérone reste largement utilisée (environ 200 000 femmes exposées par mois en 2022) (figures 4 et 5).



**Figure 4 : Nombre de femmes traitées par progestérone orale ou intra-vaginale par mois en France entre 2007 et 2022**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n

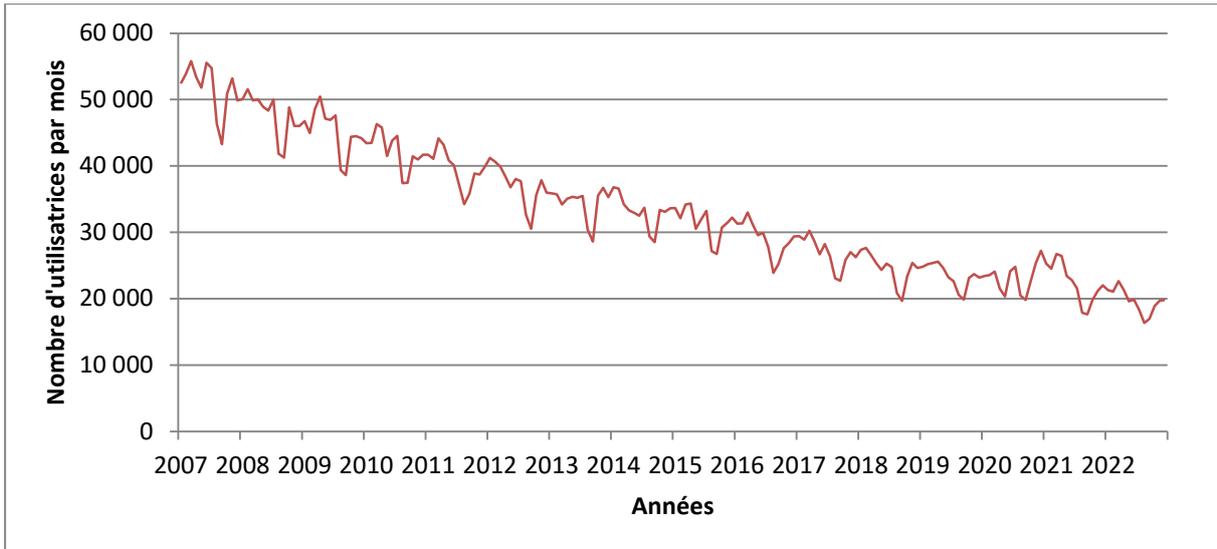


**Figure 5 : Nombre de nouvelles utilisatrices de progestérone orale ou intra-vaginale par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

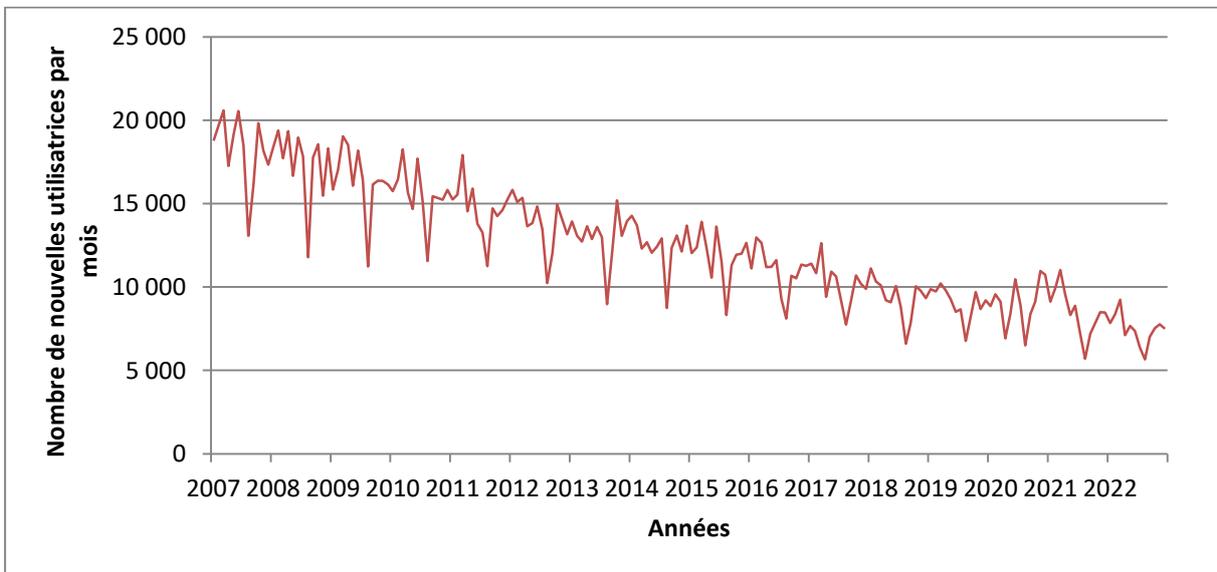
NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

En ce qui concerne la progestérone par voie percutanée, on observe également une baisse du nombre d'utilisations de plus de 50 000 utilisatrices par mois en 2007 à moins de 20 000 par mois en 2022 (figures 6 et 7).



**Figure 6 : Nombre de femmes traitées par progestérone en gel par mois en France entre 2007 et 2022**

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n



**Figure 7 : Nombre de nouvelles utilisatrices de progestérone en gel par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

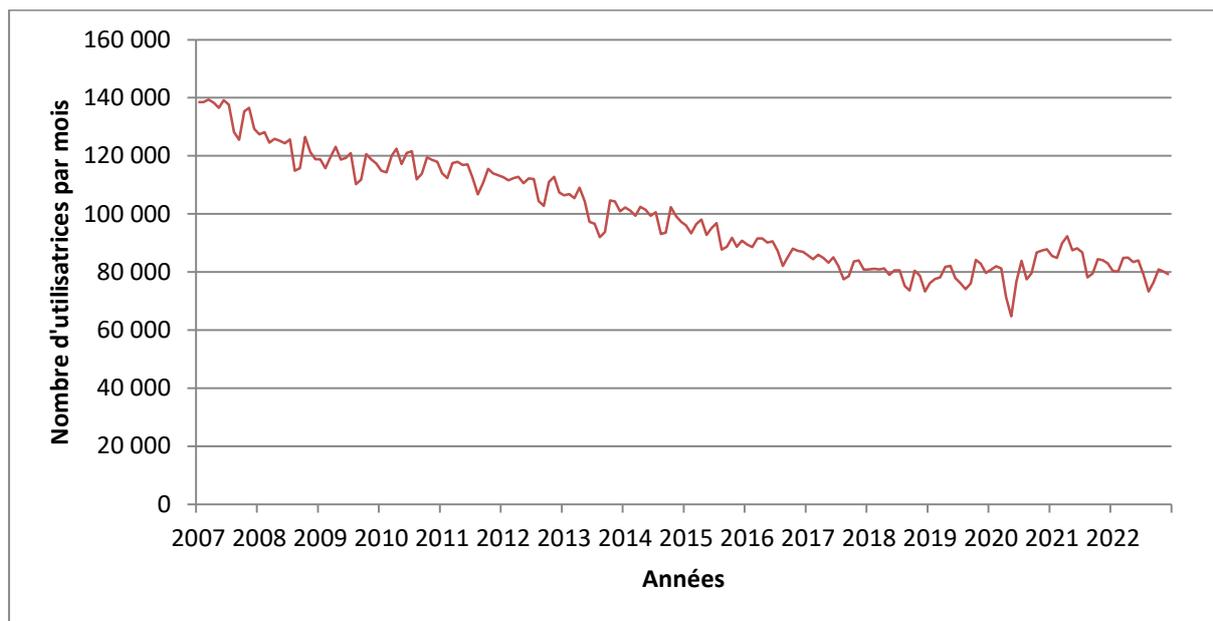
NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

### 1.2.2. Dydrogestérone (Duphaston®, Climaston®)

La dydrogestérone agit comme la progestérone endogène sans effet androgénique. Elle est indiquée en France selon le RCP à la dose de 10 mg dans le traitement des aménorrhées, des troubles du cycle menstruel, de l'endométriose, et des mastopathies. Elle est utilisée également en THS de la ménopause (avec une possible association avec l'estradiol : le Climaston® 0.5 mg/2.5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/10 mg), et dans le cadre de traitement pour hypofertilité par insuffisance lutéale.

Cette molécule est utilisée dans la plupart des pays européens, mais a été retirée du marché en 1997 aux Etats-Unis, en 2008 au Royaume-Uni, et en 2011 en Australie pour des raisons commerciales pour ces 3 pays (56).

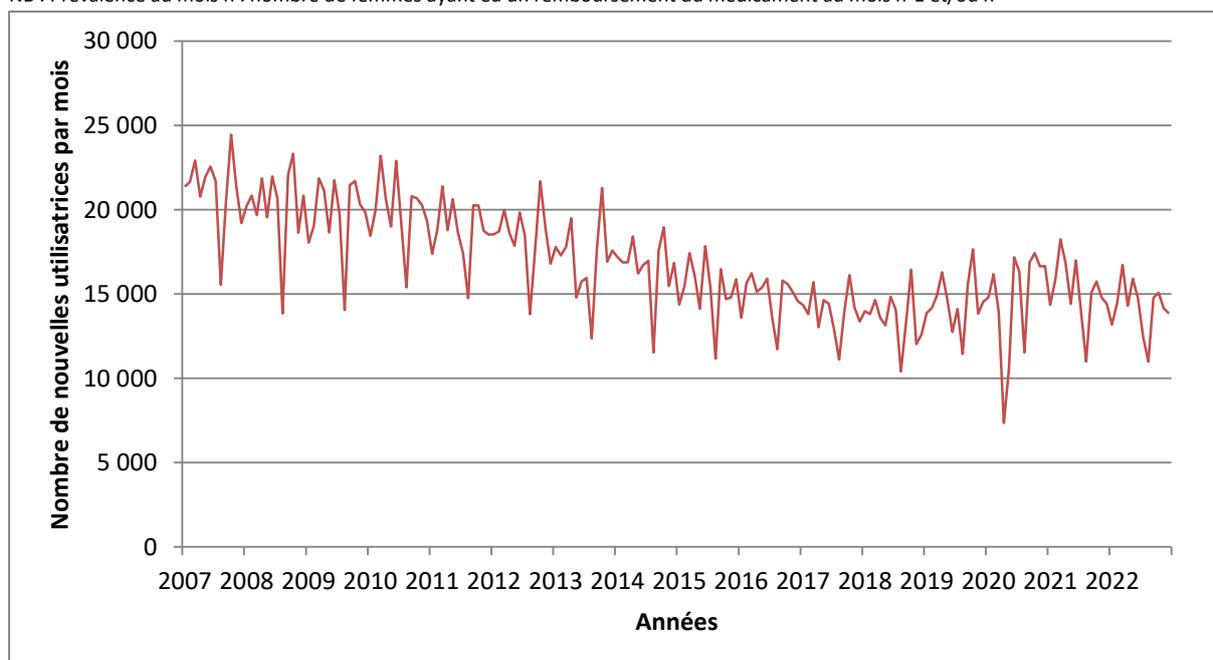
L'utilisation de la dydrogestérone seule est en diminution progressive en France entre 2006 et 2018, avec environ 150 000 femmes traitées par mois en 2006 contre environ 84 000 femmes traitées par mois en 2018-2022 (figures 12 et 13).



**Figure 8 : Nombre de femmes traitées par dydrogestérone (non associée à estradiol) par mois en France entre 2007-2022**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n

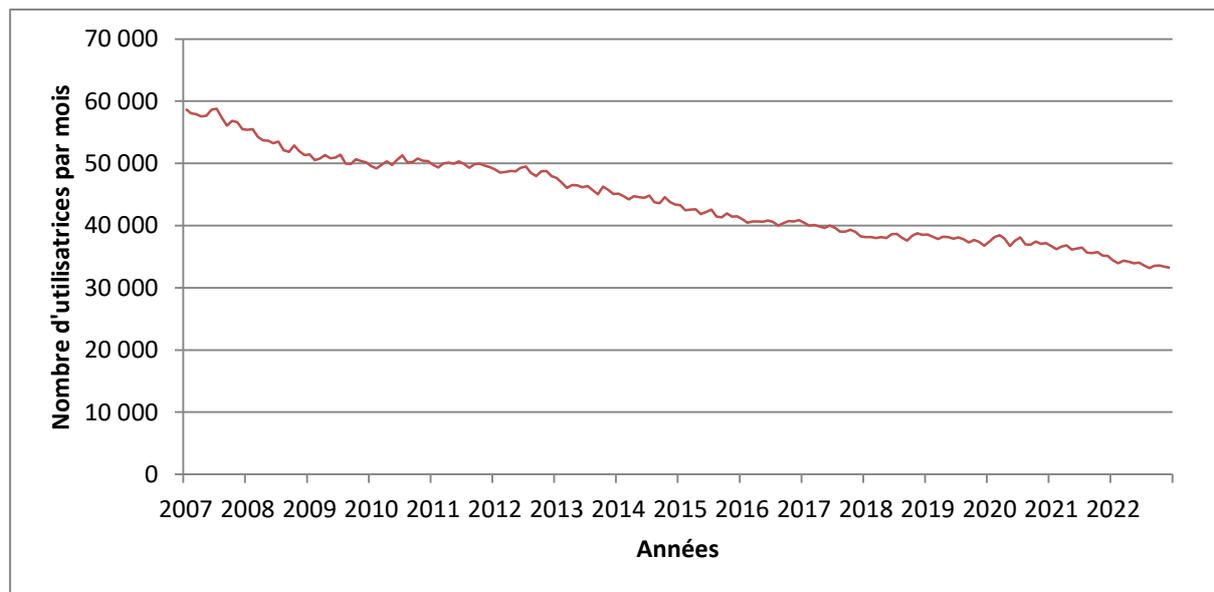


**Figure 9 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la dydrogestérone (non associé à l'estradiol) par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

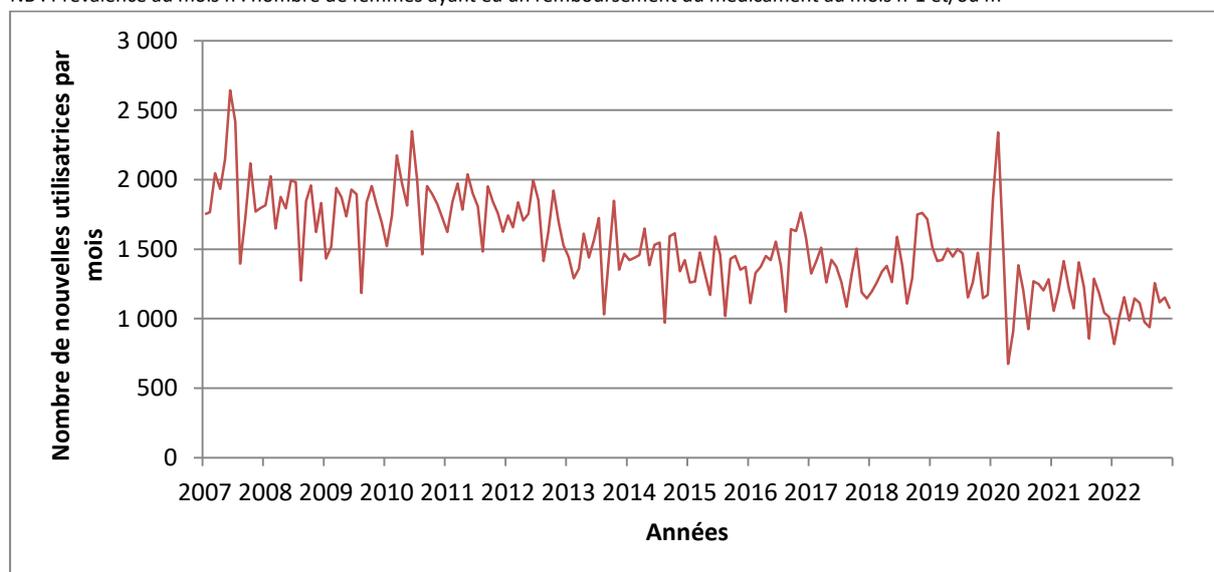
Il existe également une baisse d'utilisation régulière des traitements à base d'association entre la dydrogestérone et l'estradiol (Climaston® 0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2mg/10 mg) entre 2006 et 2022, mais beaucoup moins marquée (environ 58 000 utilisatrices par mois en 2006, contre 34 000 en 2022) (figures 14 et 15), avec toutefois un pic de nouvelles utilisatrices en 2020.



**Figure 10 : Nombre de femmes traitées par association dydrogestérone-estradiol par mois en France entre 2007-2022**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou m



**Figure 11 : Nombre de nouvelles utilisatrices de l'association dydrogestérone-estradiol par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

### 1.2.3. Les dérivés de la 17-OH-progesterone

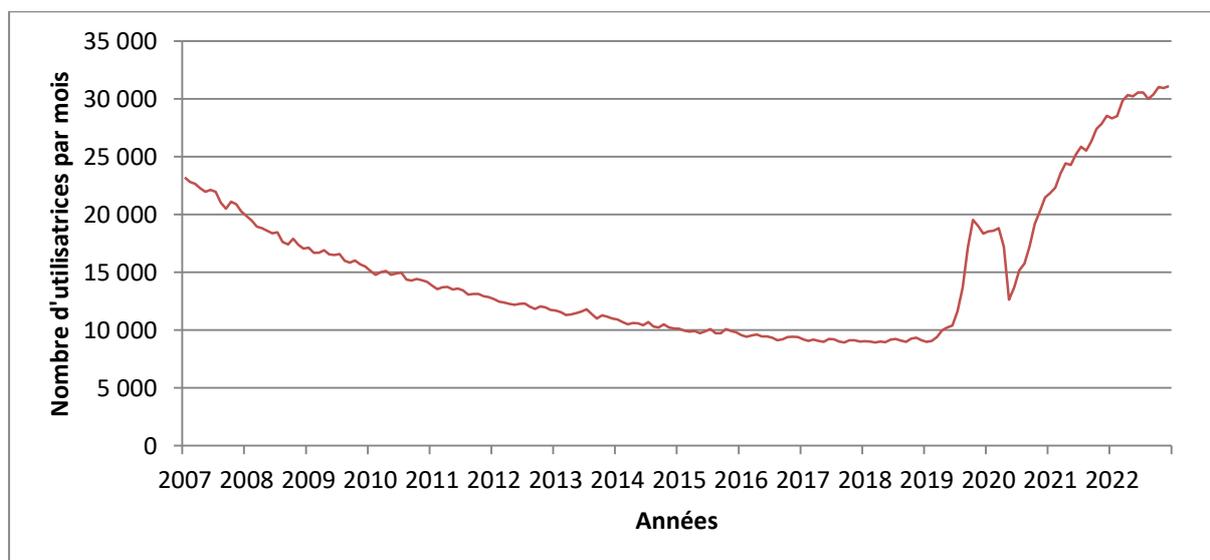
#### Médrogestone (Colprone 5 mg)

La médrogestone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-OH progesterone, qui agit comme la progesterone endogène sans effet androgénique. En France, elle est indiquée selon son RCP dans le traitement des troubles du cycle menstruel et de l'insuffisance lutéale (dysménorrhées, ménorragies fonctionnelles ou ménorragies liées à des fibromes, syndrome prémenstruel, irrégularité des cycles), de l'endométriose, des mastodynies et en THS pour la ménopause.

Aux États-Unis, la médrogestone n'a jamais été approuvée par la FDA. En dehors de la France, cette molécule est aussi utilisée en Allemagne, sous forme d'association avec un œstrogène (0,3 mg/5 mg, 0,6 mg/2 mg, 0,6 mg/5 mg) (57).

Après une baisse régulière de l'utilisation de la médrogestone entre 2006 et 2015, on observe une stabilisation des délivrances entre 2015 et 2018 autour de 9 000 personnes exposées par mois en France, puis une augmentation importante de son utilisation à partir de 2019 avec près de 30 000 femmes exposées mensuellement en 2022 (figures 8 et 9).

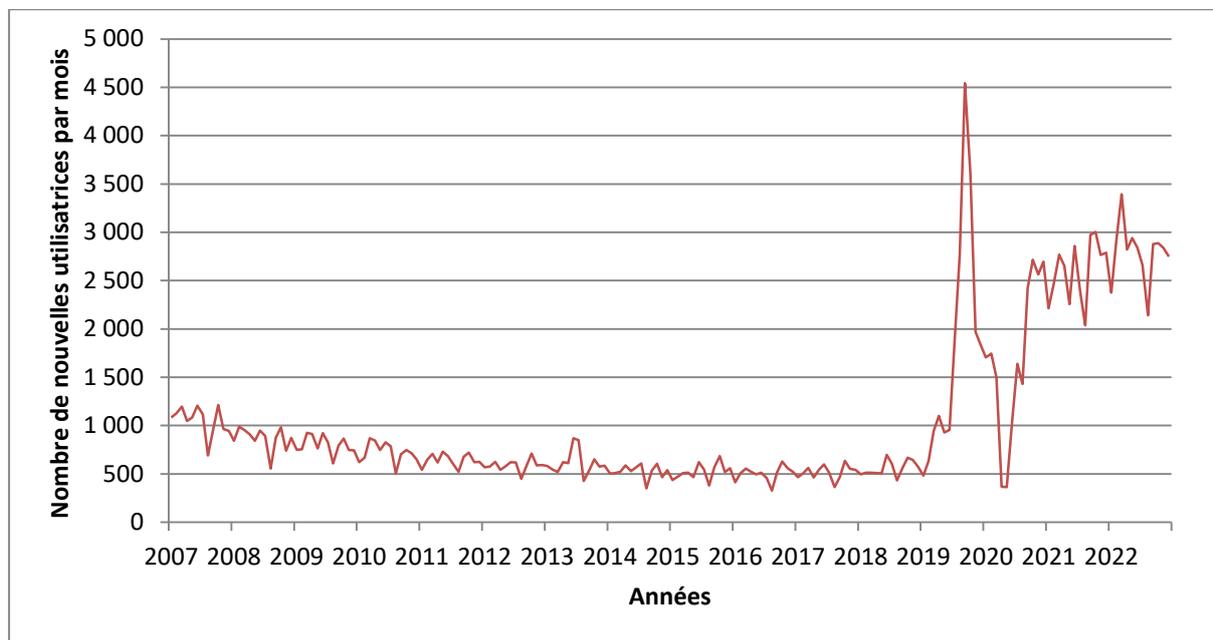
Cette augmentation récente d'utilisation est possiblement due aux reports de prescriptions des anciennes utilisatrices d'acétate de cyprotérone, de chlormadinone et de nomégestrol vers la médrogestone, suite aux publications des recommandations de réduction du risque de méningiome en 2018. Nous avons en effet estimé que la part des arrêts de traitements par acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone qui ont été suivis par un début de traitement par médrogestone a été multipliée par 3,5 environ suite aux actions menées (en prenant la date du 31/08/2018 comme date charnière pour l'acétate de cyprotérone, et la date du 28/02/2019 pour les deux autres progestatifs), ce qui correspond à près de 20 000 nouvelles utilisatrices de médrogestone qui étaient auparavant utilisatrices d'un de ces 3 progestatifs (données non publiées) (46). Enfin, l'augmentation de l'utilisation de la médrogestone en 2020 peut en partie également résulter de l'arrêt de la commercialisation de la promégestone (cf. chapitre 1.2.4 sur la promégestone).



**Figure 12 : Nombre de femmes traitées par médrogestone par mois en France entre 2007-2022**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n



**Figure 13 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la médrogestone par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

### **Acétate de médroxyprogestérone (Depo-Provera® 150 mg/ 3ml)**

L'acétate de médroxyprogestérone sous forme de Depo-Provera® 150 mg est un contraceptif à longue durée d'action, administré par voie intramusculaire pour une durée d'efficacité de 3 mois. En France, ce progestatif commercialisé depuis 1983 n'est indiqué qu'en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres méthodes contraceptives (58). Dans d'autres pays, comme aux États-Unis, l'acétate de médroxyprogestérone peut être utilisé en THS, en traitement anti-cancéreux, en traitement de l'endométriose et de l'aménorrhée secondaire, contre des saignements utérins anormaux ou dans le cadre de paraphilies masculines, mais à des doses bien inférieures que celle du Depo-Provera® (59).

Au niveau mondial, 8% des femmes en âge de procréer utilisent cette contraception injectable, mais les chiffres varient fortement d'une région du monde à l'autre (les utilisatrices de Depo-Provera® représentent 22,4% des femmes utilisatrices d'une contraception dans la partie Sud de l'Afrique en 2019, contre 2,3% des femmes aux États-Unis, 1,9% au Canada, 0,5% en Europe) (60). Aux États-Unis, 22,3% des femmes sexuellement actives déclarent avoir déjà utilisé le Depo-Provera® au cours de leur vie (61). Ce contraceptif est en revanche très peu utilisé en France (0,2% des femmes en âge de procréer) (60). Il expose à des risques cardiovasculaires plus élevés que d'autres contraceptifs et de déminéralisation osseuse.

L'acétate de médroxyprogestérone existe également sous forme de Dépo-prodasone® (le dosage à 250 mg/5 ml n'est plus commercialisé depuis 2021 en France, mais un dosage à 500 mg/3,3 ml existe toujours), qui est un traitement de l'endométriose et de certains cancers du sein et de l'utérus (après échecs des traitements de première ligne) mais qui est très peu utilisé (62). Enfin, à doses beaucoup

plus faibles, l'acétate de médroxyprogestérone existe sous forme d'association avec l'estradiol dans le cadre de THM (Duova® 1 mg/2,5 mg ou 2 mg/5 mg ou 1 mg/5 mg et Divina® 2 mg/10 mg) (63,64). Ces trois formulations ne sont pas incluses dans cette étude, seule l'utilisation du Dépo-Provera® a été analysée.

Le nombre de femmes traitées par acétate de médroxyprogestérone (Dépo-Provera®) a été stable entre 2006 et 2022, autour de 1500 femmes par mois (figures 10 et 11). Cet effectif correspond à 4 500 femmes utilisatrices à un moment donné compte tenu de la durée d'efficacité contraceptive de 3 mois par injection.

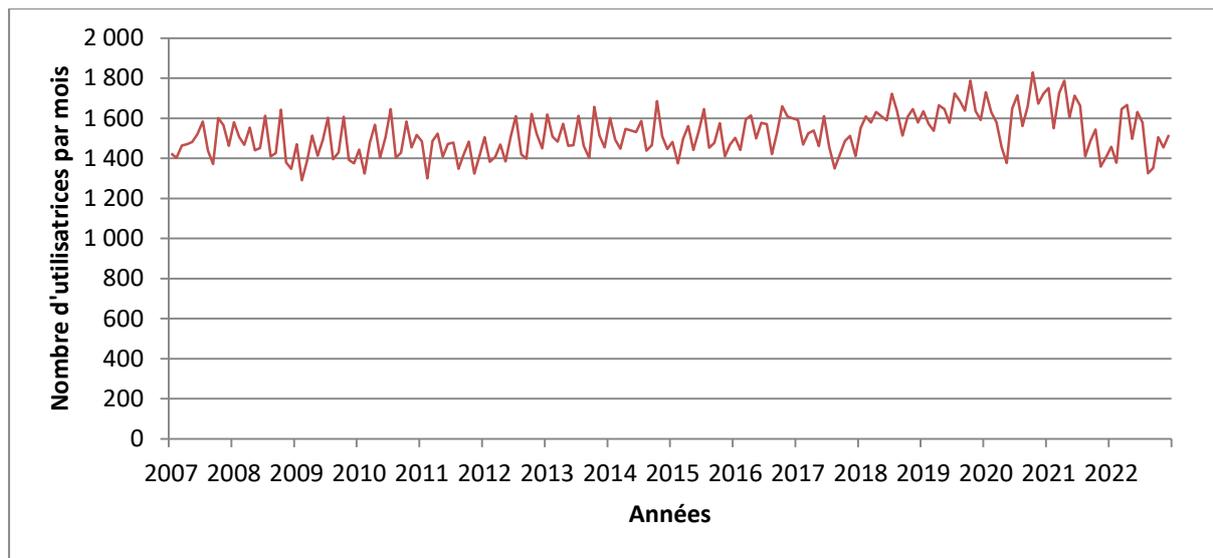


Figure 14 : Nombre de femmes traitées par médroxyprogestérone 150mg par mois en France entre 2007-2022

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n

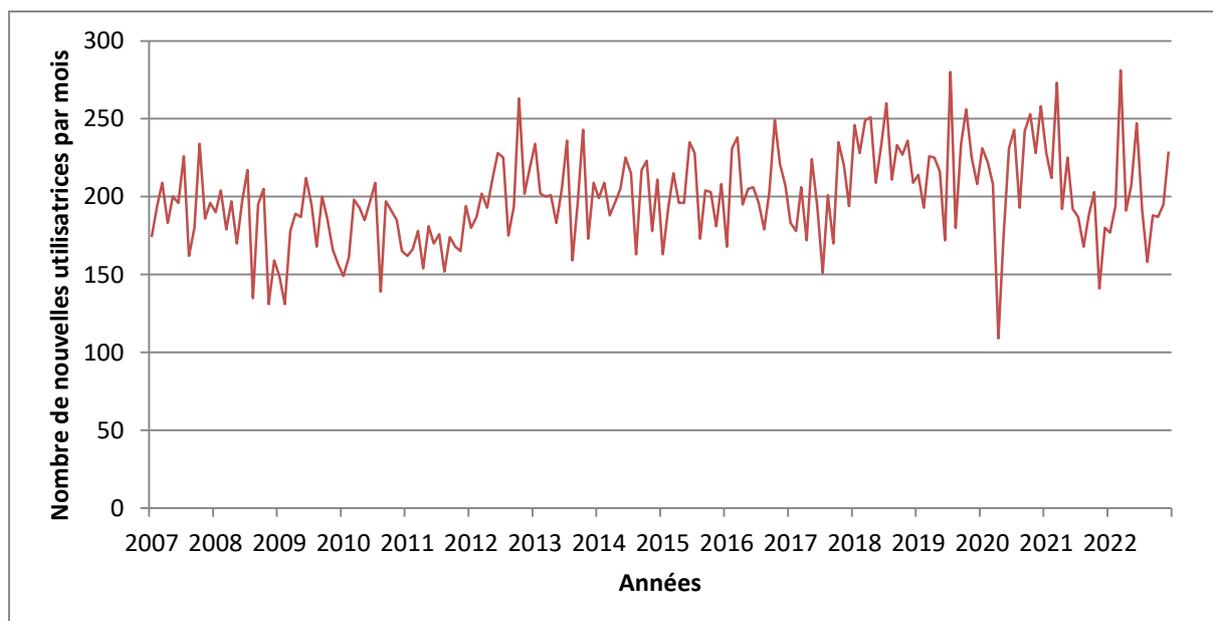


Figure 15 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la médroxyprogestérone 150 mg par mois en 2007-2022 en France

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

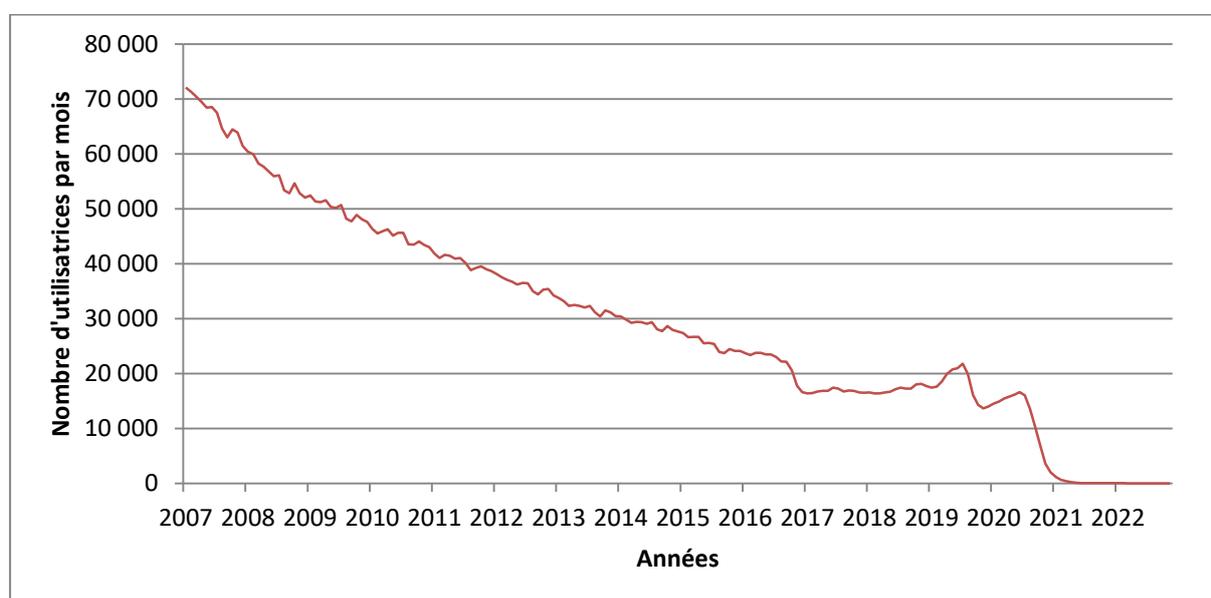
NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

#### 1.2.4. Les dérivés de la 19-nor-progestérone

##### *Promégestone (Surgestone® 0,500 mg)*

La promégestone est un norpregnane qui compense l'insuffisance en progestérone mais à des doses bien inférieures à celle de l'hormone naturelle. Elle est indiquée selon le RCP en traitement des troubles du cycle menstruel, des mastodynies, des saignements, en soulagement des symptômes de la préménopause et en THM.

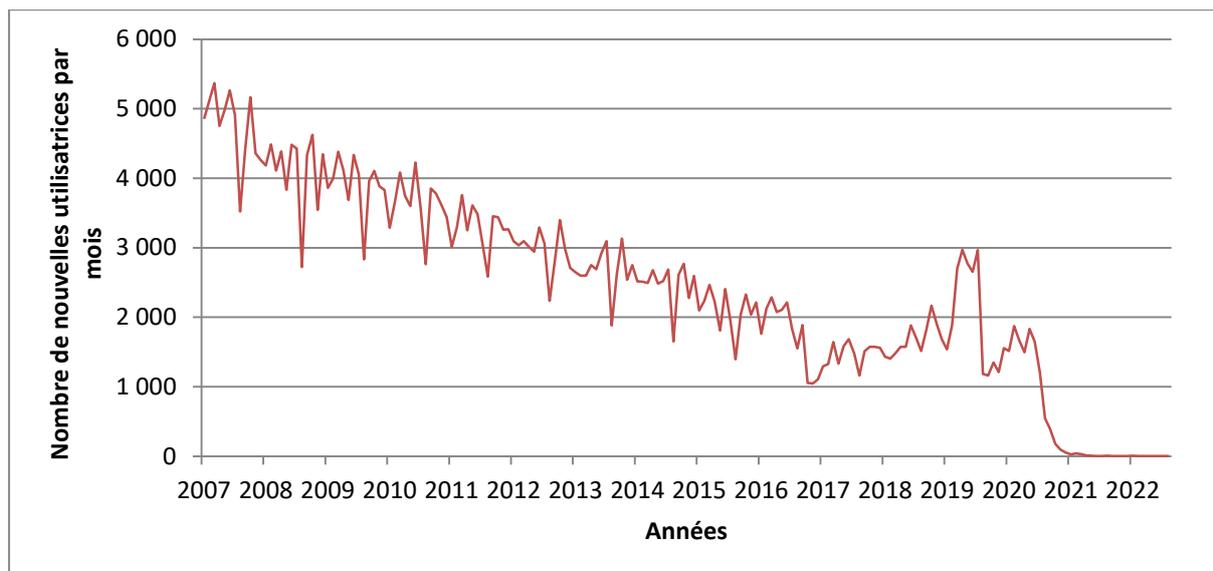
L'utilisation de la promégestone en France est en baisse très marquée depuis 2006 (figures 16 et 17). La Surgestone® a cessé d'être commercialisée en 2020 ; elle n'était disponible qu'en France, aucun autre pays dans le monde ne commercialisant ce progestatif.



**Figure 16 : Nombre de femmes traitées par promégestone par mois en France entre 2007-2022**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n



**Figure 17 : Nombre de nouvelles utilisatrices de la promégestone par mois en 2007-2022 en France**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Incidence au mois  $n$  : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois  $n$ , mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

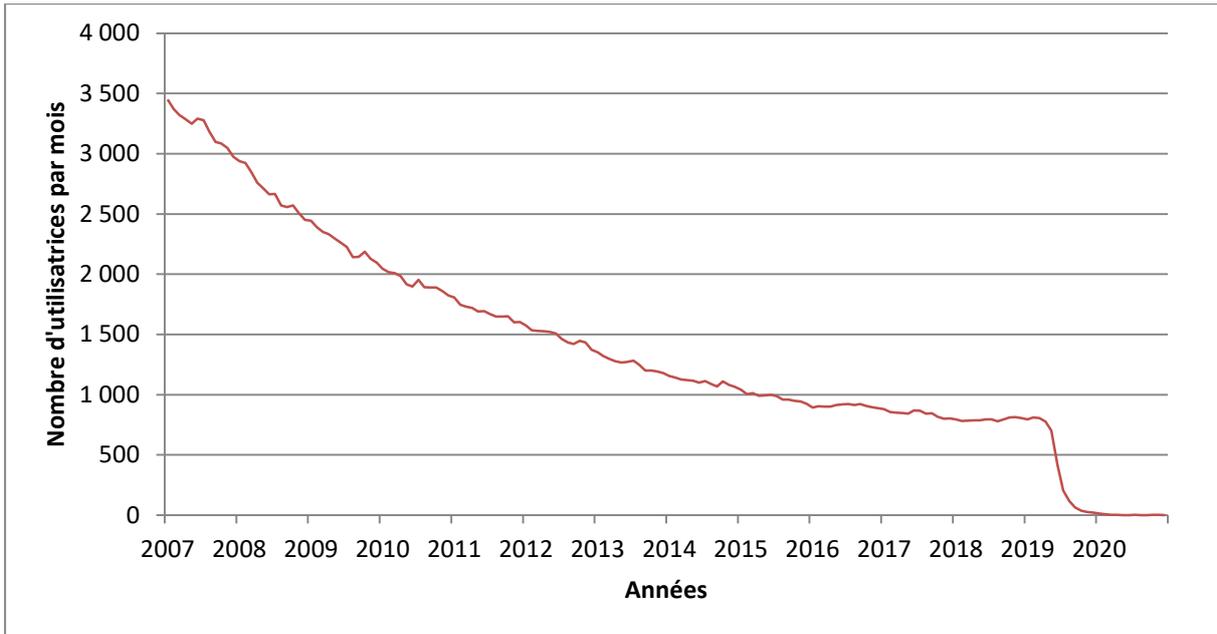
### 1.2.5. Les Estranes

#### *DiénoGEST (Climodiène 2 mg/2 mg)*

Le diénoGEST est un estrane indiqué dans le traitement de l'endométriose depuis 2010. Le seul médicament à base de diénoGEST (hors association avec un œstrogène) disponible jusqu'en 2020 était le Visanne® (2 mg), non remboursé, dont la commercialisation a été arrêtée en 2022. Des génériques remboursés de Visanne® ont été introduits en 2020 au même dosage (Dimetrum®, Sawis®, Endoleva®). Du fait de l'absence de remboursement du Visanne® pendant la période d'étude, nous n'avons pas, dans le SNDS, de données sur son utilisation. Pour information, on a compté plus de 24 000 utilisatrices en 2020 et plus de 64 000 utilisatrices en 2021 de diénoGEST seul.

Une formulation remboursée en association avec l'estradiol existait par ailleurs depuis 2002 (Climodiène® 2 mg/2 mg) dans le cadre de THM. Cette formulation n'est plus commercialisée depuis 2019.

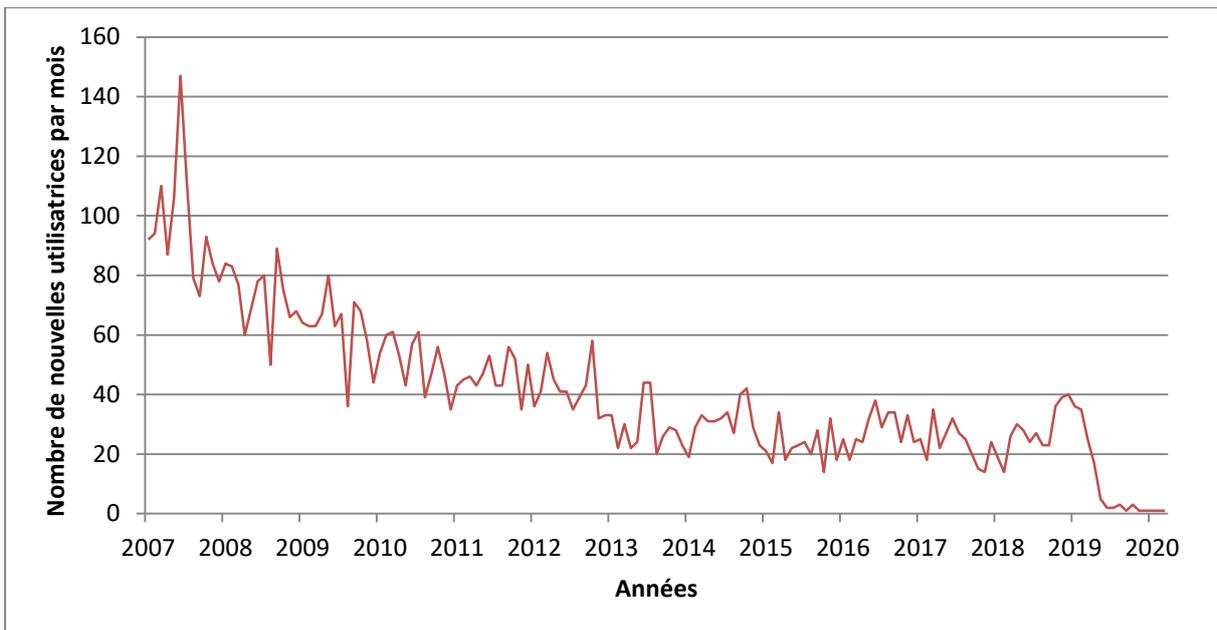
Le nombre d'utilisatrices de l'association diénoGEST-estradiol a été en baisse constante depuis 2006 et jusqu'à l'arrêt de commercialisation, avec 4 000 femmes traitées par mois environ en 2006 contre 800 par mois en 2019 (figures 18 et 19).



**Figure 18 : Nombre de femmes traitées par l'association diénoGEST-estradiol par mois en France entre 2007-2021**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Prévalence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n-1 et/ou n



**Figure 19 : Nombre de nouvelles utilisatrices de l'association diénoGEST-estradiol par mois en France en 2007-2020**

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Incidence au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du médicament au mois n, mais aucun remboursement du médicament dans les 365 jours précédents

### 1.2.6. Les Gonanes

#### *Dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (Mirena® 52 mg, Jaydess® 13,5 mg)*

Il existe quatre types de DIU hormonaux commercialisés en France qui contiennent trois dosages différents de lévonorgestrel : le Mirena® (52 mg) commercialisé depuis 1997, le Kyleena® (19,5 mg) commercialisé depuis 2018, le Jaydess® (13,5 mg) commercialisé depuis 2013, et le Donasert (52 mg) commercialisé en 2021. Le Donasert® et le Kyleena® étant d'introduction trop récente sur le marché, ils n'ont pas fait l'objet d'étude dans ce rapport en raison du manque de recul des données. Ils sont indiqués pour la contraception.

Il s'agit de dispositifs en matière plastique de 4 cm environ, contenant le lévonorgestrel, et que l'on place en intra-utérin. Le Jaydess® a une efficacité de 3 ans. Le Mirena® a une efficacité contraceptive établie de 5 à 6 ans. Le Collège National des Gynécologues et des Obstétriciens Français (CNGOF) recommande également son utilisation en cas d'endométriose, d'adénomyose et d'hyperplasie endométriale (65).

Ces DIU sont largement commercialisés à travers le monde, avec des recommandations d'utilisation plus larges que la contraception (66).

Entre 2007 et 2018, on a observé en moyenne 25 000 femmes avec une délivrance de Mirena® par mois, avec un pic en 2013 (environ 33 000 femmes par mois), mais avec un effectif qui tend à baisser depuis 2016 (22 000 femmes par mois en 2018, contre 15 300 en 2021) (figure 20). Selon le Baromètre Santé, en 2016, sur l'ensemble des femmes âgées de 15 à 49 ans et qui utilisaient une contraception (environ 12 600 000 femmes en 2016), 22,6% utilisaient un DIU (tout type confondu) (67). Compte tenu d'un haut taux de continuation de la contraception intra-utérine (environ 70% au-delà de 3 ans) le nombre d'utilisatrices de DIU sur une année donnée est probablement supérieur à 2 millions (68). Compte tenu de la durée moyenne d'utilisation des DIU hormonaux à 52 mg (au moins 3 ans), le nombre d'utilisatrices de Miréna® sur une année donnée est aujourd'hui probablement supérieur à 500 000.

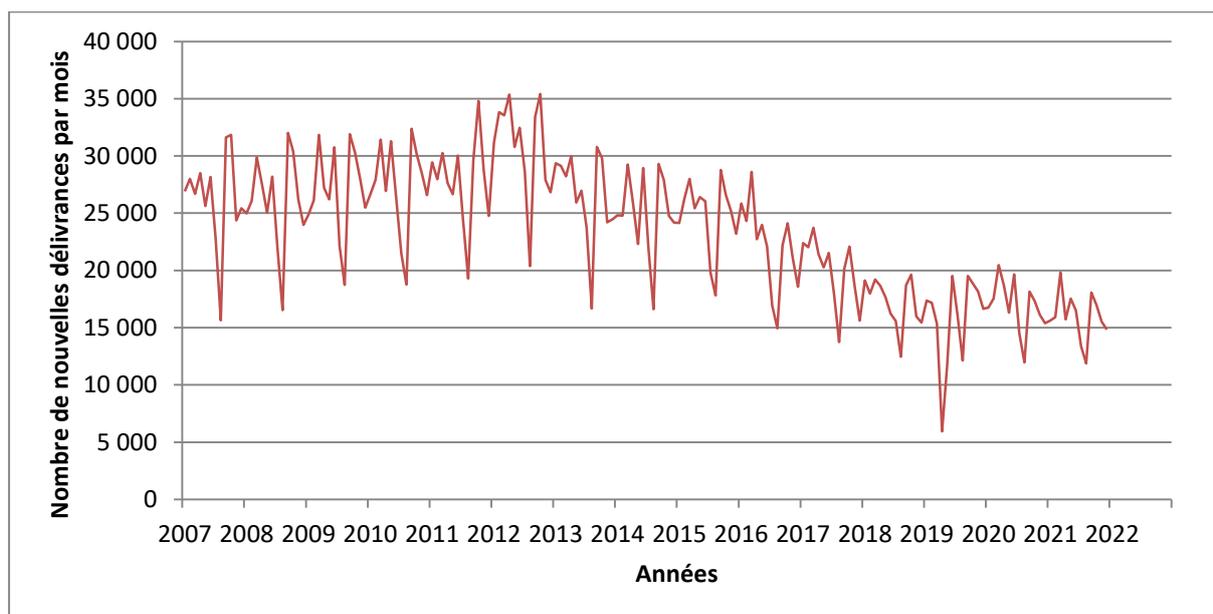


Figure 20 : Nombre de femmes avec une délivrance (par mois) de Mirena® en 2007-2022 en France

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Nombre de femmes avec une délivrance du dispositif au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du dispositif au mois n, mais aucun remboursement du dispositif dans les 365 jours précédents

Enfin, on observe environ 4 000 femmes avec une délivrance de Jaydess® par mois de façon stable en France entre 2015 et 2018, avec ensuite une baisse des délivrances de DIU qui semble s’amorcer après 2018 (2 000 nouvelles utilisatrices par mois de 2018 à 2022) (figure 21).

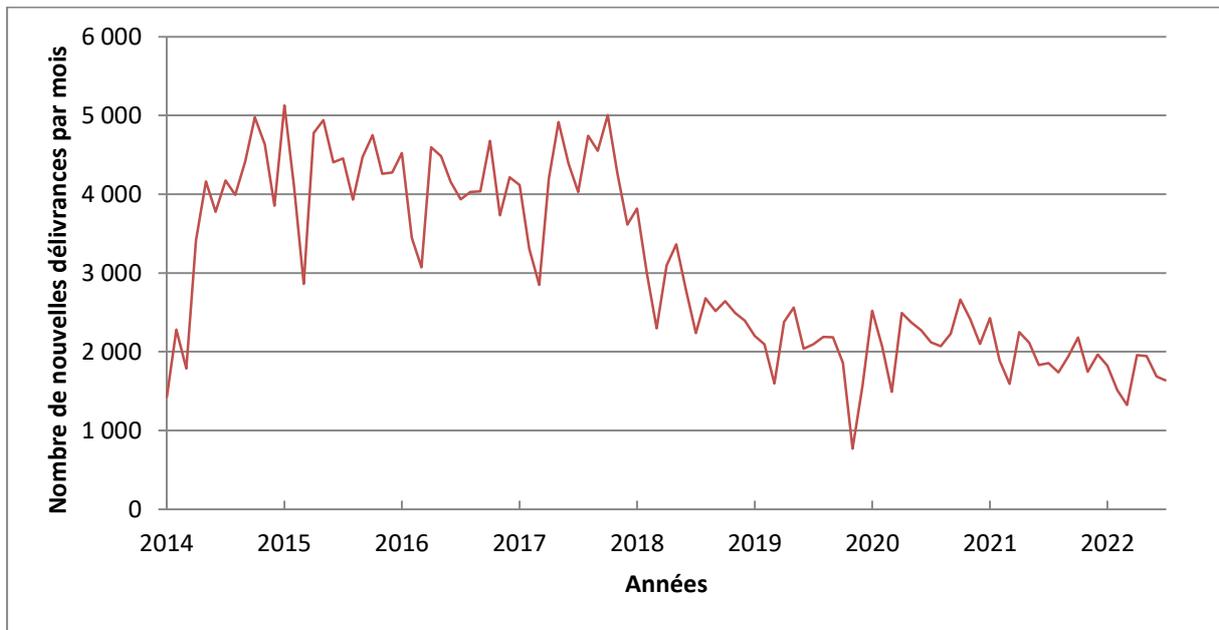


Figure 21 : Nombre de femmes avec une délivrance (par mois) de Jaydess® en 2014-2022 en France

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

NB : Nombre de femmes avec une délivrance du dispositif au mois n : nombre de femmes ayant eu un remboursement du dispositif au mois n, mais aucun remboursement du dispositif dans les 365 jours précédents

Tableau 2 : Principales indications des progestatifs concernés par l'étude selon les résumés des caractéristiques des produits

	Progestérone	Médrogestone	Médroxyprogestérone	Dydrogestérone	Promégestone	DiénoGEST	Dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel
	Utrogestan® (69) 100 et 200 mg et génériques  Progestogel® (70)	Colprone® 5 mg (71)	Depo-provera® (72) 150 mg/3 ml	Duphaston® (73) 10 mg Climaston® (74) 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg, 2 mg/10 mg	Surgestone® (75) 0,125, 0,250, 0,500 mg	Climodiène® (76) 2 mg/2 mg	Mirena® 52 mg (77) Jaydess® 13,5 mg (78)
<b>Contraception</b>			X				x
<b>Troubles du cycle menstruel</b>	x	x		x	x		x (Mirena®)
<b>Mastopathies bénignes, Mastodynies</b>	x	x		x	x		
<b>Endométriose</b>		x		x			x (Mirena®)
<b>Fibromes avec hémorragies fonctionnelles</b>	x				x		
<b>Préménopause</b>	x				x		
<b>Traitement Hormonal Substitutif de la Ménopause</b>	x	x		x	x	X	
<b>Aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse</b>				x			
<b>Hypofertilité par insuffisance lutéale ou supplémentation au cours de cycles de FIV</b>	x			x			
<b>Menace d'avortement spontané ou prévention d'avortements à répétition avant la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse</b>	x						

## 2. Objectifs

---

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation de plusieurs progestatifs (progestérone, médrogestone, médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, diénogest, et dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel) chez les femmes.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des cas (âges, grades et localisations anatomiques des méningiomes) et d'estimer le nombre de méningiomes traités par chirurgie attribuables à l'utilisation des progestatifs concernés dans la population résidant en France (sous l'hypothèse que les associations estimées dans l'analyse principale reflètent des liens causaux).

## 3. Population et méthode

---

### 3.1. Schéma d'étude

Cette étude a suivi le schéma d'une étude cas-témoins réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS). L'étude a comparé la fréquence d'exposition aux progestatifs chez des femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018 (les « cas ») et chez des femmes « témoins », tirées au sort dans la population générale et n'ayant pas subi une telle opération. Cette approche permet d'estimer l'éventuel sur-risque lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt. Cette étude s'inscrit dans la continuité d'une première étude cas-témoins réalisée à EPI-PHARE sur les progestatifs et le risque de méningiome, qui s'était focalisée sur l'acétate de cyprotérone ainsi que l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol (9).

Pour les analyses des DIU, la période d'inclusion a commencé plus tard pour disposer d'une antériorité de données suffisante : pour les DIU hormonaux à 52 mg de lévonorgestrel (Mirena®) et pour les DIU en cuivre, les cas ont été sélectionnés dans les années 2011 à 2018, ainsi que les témoins qui leur ont été attribués ; pour le DIU hormonal à 13,5 mg de lévonorgestrel (Jaydess®), la période d'inclusion a été restreinte à 2017-2018.

### 3.2. Source de données

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre quasiment toute la population (67 millions d'habitants). Le système d'information appelé système national des données de santé (SNDS) contient depuis 2006 des données exhaustives, individualisées et pseudonymisées sur tous les remboursements des dépenses de santé : consultations des professionnels médicaux et paramédicaux, actes médicaux codés selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM), médicaments codés selon les classifications Code Identifiant de Présentation (CIP) et de l'OMS (Codes anatomique, thérapeutique et

chimique/ATC). Cette information est chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, notamment les diagnostics motivant l'hospitalisation ou nécessitant des soins lors du séjour, codés selon la 10ème version de la Classification internationale des maladies (CIM-10) et les procédures médicales principales dites classantes codées selon la CCAM (79–81).

Le SNDS contient également des données sociodémographiques (à l'échelle individuelle Complémentaire Santé Solidaire gratuite C2S, anciennement CMUc ; et à un niveau écologique avec l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence ou de l'arrondissement pour Paris, Lyon, Marseille (82)), les informations sur une éventuelle prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD) (avec le diagnostic codé selon la CIM-10) et, le cas échéant, la date du décès (information exhaustive issue de l'INSEE pour le régime général *stricto sensu*).

Une des limites du SNDS est qu'il ne fournit aucune information sur les médicaments non remboursés par l'assurance maladie - médicaments en vente libre et/ou médicaments offrant un bénéfice médical insuffisant - tels que certains médicaments progestatifs.

Le SNDS est actuellement une des bases de données de santé les plus volumineuses au monde et un outil puissant pour la pharmacoépidémiologie (83). Il est largement utilisé dans les études d'utilisation (84–97), d'efficacité (98–109) et de risque des médicaments (110–130).

### 3.3. Définition des cas et des témoins

Les cas éligibles dans cette étude ont été toutes les femmes résidant en France, de tous âges et de tous régimes d'assurance maladie, ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2018.

La chirurgie pour méningiome intracrânien a été définie par la combinaison simultanée de diagnostics et d'actes suivante enregistrée pour un même séjour hospitalier : une tumeur méningée (codes CIM-10 D32, D42 ou C70) codée comme diagnostic principal de l'hospitalisation et la présence d'un acte de chirurgie intracrânienne [ANNEXE 5]. En cas de multiples séjours avec cette chirurgie pour une femme donnée, le premier séjour a été retenu ; ont été exclues les femmes qui avaient un autre séjour répondant à ce critère en 2007 ou 2008 (pour ne sélectionner que le tout premier séjour). Pour chaque cas, la date d'entrée du séjour hospitalier retenu marquait la date index.

Par ailleurs, les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans avant la date index ont été exclues de l'étude (ceci a concerné toute grossesse hors interruption volontaire de grossesse, fausse-couche spontanée ou grossesse extra-utérine, c'est-à-dire ayant eu comme issues de grossesse un accouchement ou une interruption médicale de grossesse au-delà de 22 semaines d'aménorrhée). La grossesse est en effet un moment particulier, à la fois car elle contre-indique l'utilisation de progestatif, et qu'elle influe sur l'apparition et/ou l'augmentation de volume d'un méningiome (13,15,16), et sur l'hospitalisation pour chirurgie.

A chaque cas ont été associées aléatoirement 5 femmes témoins grâce à un appariement sur l'année de naissance et le département de résidence. L'approche d'appariement a été celle du *risk set*

*sampling* (131). Ainsi, selon cette approche, chaque témoin retenu à une date index donnée pouvait devenir un cas dans le futur. Par ailleurs, chaque témoin devait être non décédé à la date index du cas. Pour garantir la traçabilité des témoins dans le SNDS, ils devaient avoir au moins une prestation remboursée dans l'année calendaire avant la date index ainsi que dans les 2 à 3 ans avant la date index. Ce même critère a été appliqué à la sélection des cas.

### 3.4. Définition de l'exposition

L'exposition aux progestatifs d'intérêt dans cette étude a été définie à partir des délivrances de produits précédemment décrits et cités en annexe selon les classifications ATC et CIP [ANNEXE 6].

Dans une étude pharmacoépidémiologique, les « témoins positifs » sont les expositions pour lesquelles le risque de l'évènement d'intérêt (ici, le méningiome opéré) est déjà démontré, ce qui permet de conforter les résultats obtenus par l'étude en cas d'observation d'une association positive pour les témoins positifs. Dans cette étude, les expositions à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone ont été utilisées comme témoin positif. A l'inverse, les « témoins négatifs » sont réputés non liés à l'évènement d'intérêt, et sont utilisés en épidémiologie pour détecter des facteurs de confusion ou d'autres sources d'erreur d'inférence causale (132). Les DIU au cuivre ont servi ici de témoins négatifs. Ce sont des dispositifs médicaux, identifiables dans le SNDS grâce aux codes LPP (Liste des Produits et Prestations) [ANNEXE 7].

Pour les progestatifs délivrés par voie orale, voie intra-vaginale, voie percutanée ou intramusculaire, l'exposition a été définie par au moins une délivrance dans l'année glissante (365 jours) avant la date index.

Pour les DIU, une délivrance de dispositif a été recherchée dans les 3 ans avant la date index pour Jaydess® (puisque que la durée d'efficacité de ce DIU est de 3 ans avant un éventuel changement ou retrait de dispositif), et dans les 5 ans avant la date index pour Mirena® (durée d'efficacité contraceptive de 5 à 6 ans selon les recommandations en vigueur pendant la période d'étude). Le DIU Jaydess® n'étant commercialisé que depuis 2013, les cas n'ont été recherchés qu'à partir de 2017 pour avoir une période d'exposition suffisante. Pour le DIU Mirena® et pour les DIU en cuivre, les cas n'ont été comptabilisés qu'entre 2011 et 2018 pour la même raison (recul sur l'exposition de 5 ans à partir du début de la période d'étude).

Finalement, pour chaque progestatif, trois modalités d'exposition ont été calculées. D'abord, *par ordre croissant* de priorité : 1) l'exposition au progestatif considéré, et 2) l'exposition dans les 3 ans avant la date index à au moins un des trois progestatifs « macrodosés » connus pour sur-risque de méningiome (acétate de chlormadinone, de nomégestrol, et de cyprotérone). Puis, la troisième modalité (qui était la modalité de référence dans les analyses) correspondait à l'absence d'exposition au progestatif considéré et d'exposition aux 3 progestatifs « macrodosés ».

L'utilisation de la modalité 2) était nécessaire pour corriger l'erreur qu'une éventuelle exposition différentielle à chlormadinone, nomégestrol et/ou acétate de cyprotérone pourrait induire. Par exemple, si les femmes exposées au progestatif considéré avaient une moindre probabilité de consommation de chlormadinone, nomégestrol et/ou d'acétate de cyprotérone comparé aux

femmes non exposées, le sur-risque de méningiome lié au progestatif considéré serait sous-estimé, s'il était calculé par une simple comparaison exposition *versus* non exposition.

Dans la suite de ce rapport, le terme « exposition isolée » (au progestatif considéré) fait référence à la modalité 1).

### 3.5. Covariables

Les caractéristiques sociodémographiques et médicales des cas et des témoins ont été décrites : âge, département de résidence (regroupés en 6 groupes de régions), année de la chirurgie pour méningiome, localisation intracrânienne du méningiome (étage antérieur, moyen ou postérieur de la base du crâne, convexité, faux du cerveau et tente du cervelet, autres) [ANNEXE 8], grade de sévérité du méningiome (selon le diagnostic principal du séjour hospitalier ; D32 : grade I de l'OMS - bénin, D42 : grade II – atypique, C70 : grade III – malin) [ANNEXE 9].

Un traitement adjuvant par radiothérapie a été également recherché de 3 mois avant la date index à 6 mois après [ANNEXE 10].

Par ailleurs, la mortalité à 2 ans et à 5 ans après la date index a été évaluée chez les cas et les témoins, ainsi que l'utilisation d'antiépileptiques dans la troisième année après la date index [ANNEXE 11].

### 3.6. Analyses

Après appariement des cas et des témoins, une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour calculer les *odds ratios* (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% afin d'estimer les associations entre le risque de méningiome et l'utilisation antérieure des différents progestatifs d'intérêt. De façon classique, chaque cas constituait avec ces 5 témoins une des strates de cette régression logistique conditionnelle. Les OR ont été calculés quand l'effectif de cas exposés a été supérieur ou égal à 6 (133).

L'association entre une neurofibromatose de type 2 (NF2) et le risque de méningiome a également été déterminée, même si le lien était déjà connu. Cette analyse servait ainsi de témoin positif dans cette étude, tout comme l'analyse de l'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, respectivement. Parallèlement, l'exposition aux DIU en cuivre a été étudiée afin d'être utilisée comme témoin négatif.

Pour chaque progestatif oral, intra-vaginal et en gel, le risque de méningiome associé à l'exposition aux progestatifs a été également estimé en considérant la durée d'utilisation : exposition courte (au moins une utilisation dans l'année avant la date index mais sans aucune utilisation dans la deuxième année avant la date index) et exposition prolongée (au moins une utilisation dans l'année avant la date index et au moins une utilisation dans la deuxième année avant la date index).

La fraction de cas attribuables dans la population (FAP) a été approximée à partir de l'OR obtenu pour chaque progestatif. La formule utilisée est la suivante (134) :  $FAP = p_c \times (1-1/OR)$ , où  $p_c$  désigne la prévalence de l'utilisation du progestatif considéré (exposition isolée) parmi les cas. Le nombre de cas attribuable à chaque progestatif a été obtenu en multipliant cette FAP avec le nombre total de cas observés dans cette étude entre 2009 et 2018. La notion de FAP fait référence à la population source de cette étude, qui est dynamique et exclut notamment les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans précédents ou encore un défaut de traçabilité dans les bases de données.

Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées. Des analyses stratifiées par âge (5 classes d'âge : <35 ans, 35-44 ans, 45-54 ans, 55-64 ans et  $\geq 65$  ans), par localisation et par grade de sévérité des tumeurs ont été réalisées en cas d'association positive entre l'hospitalisation pour chirurgie de méningiome et l'exposition à un des progestatifs.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc.). Une valeur  $P < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative (tests bidirectionnels).

### 3.7. Aspects éthiques et réglementaires

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles R. 1461-13 et 14 du code de la santé publique (135). Chaque organisme de tutelle du GIS EPI-PHARE ANSM-Cnam, l'ANSM et la Cnam, bénéficie d'autorisations permanentes qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Toutes les requêtes et analyses ont été réalisées par des personnes habilitées en profil 30 ou 108.

Ce travail a été déclaré avant sa mise en œuvre sur le registre des études du GIS EPI-PHARE ANSM-Cnam nécessitant l'utilisation du SNDS (référence registre de déclaration de l'étude EP-0437).

## 4. Résultats

Entre 2009 et 2018, 18 892 femmes ont été opérées d'un méningiome intracrânien. Cet effectif correspond au nombre de cas de sexe féminin dans l'étude cas-témoins qui a précédé notre travail (9). Nous avons exclu de cette population 564 femmes pour lesquelles il n'existait pas de prestation remboursée dans l'année calendaire A de la date index et/ou aucune prestation remboursée dans la période des années A-3 à A-2, et 267 femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans précédents. Au total 18 061 femmes ont été incluses dans l'étude, appariées chacune avec 5 témoins, soit 90 305 femmes témoins (Figure 22).

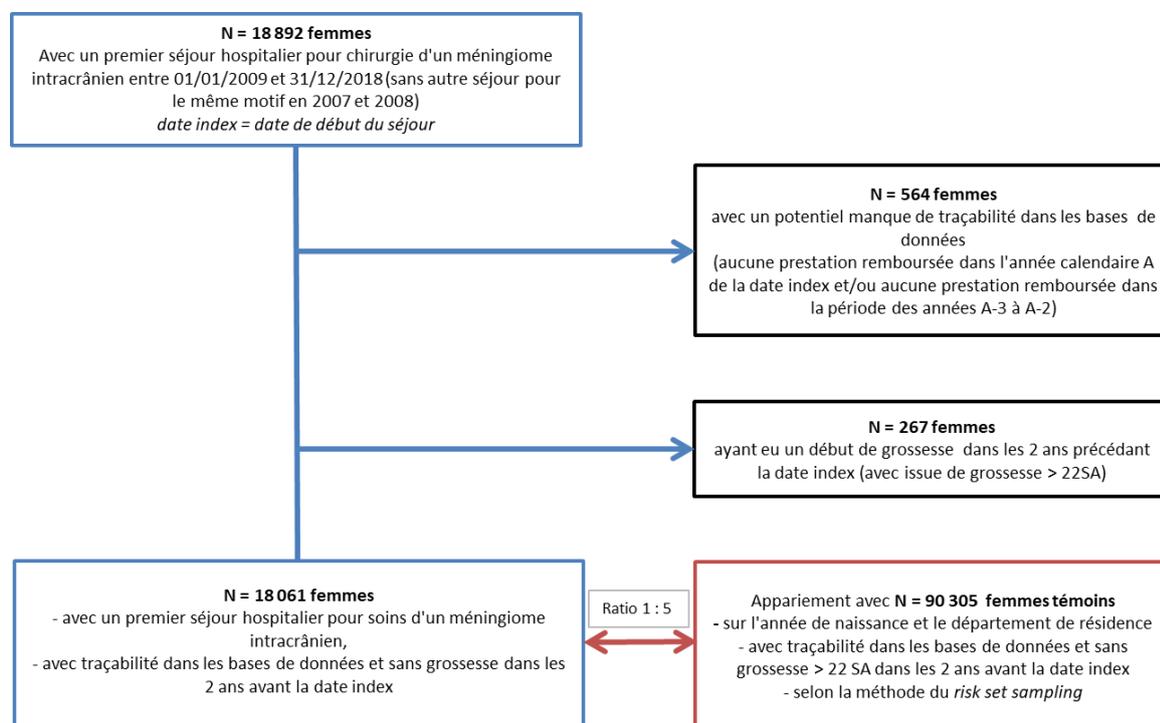


Figure 22 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en gel

Les figures 23 et 24 montrent les diagrammes de flux correspondant aux sous-populations avec les périodes d'inclusion 2011-2018 et 2017-2018, qui ont été utilisées respectivement pour les analyses des DIU hormonaux à 52 mg de lévonorgestrel (Mirena®) et des DIU en cuivre et pour les analyses des DIU hormonaux à 13,5 mg de lévonorgestrel (Jaydess®).

## Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

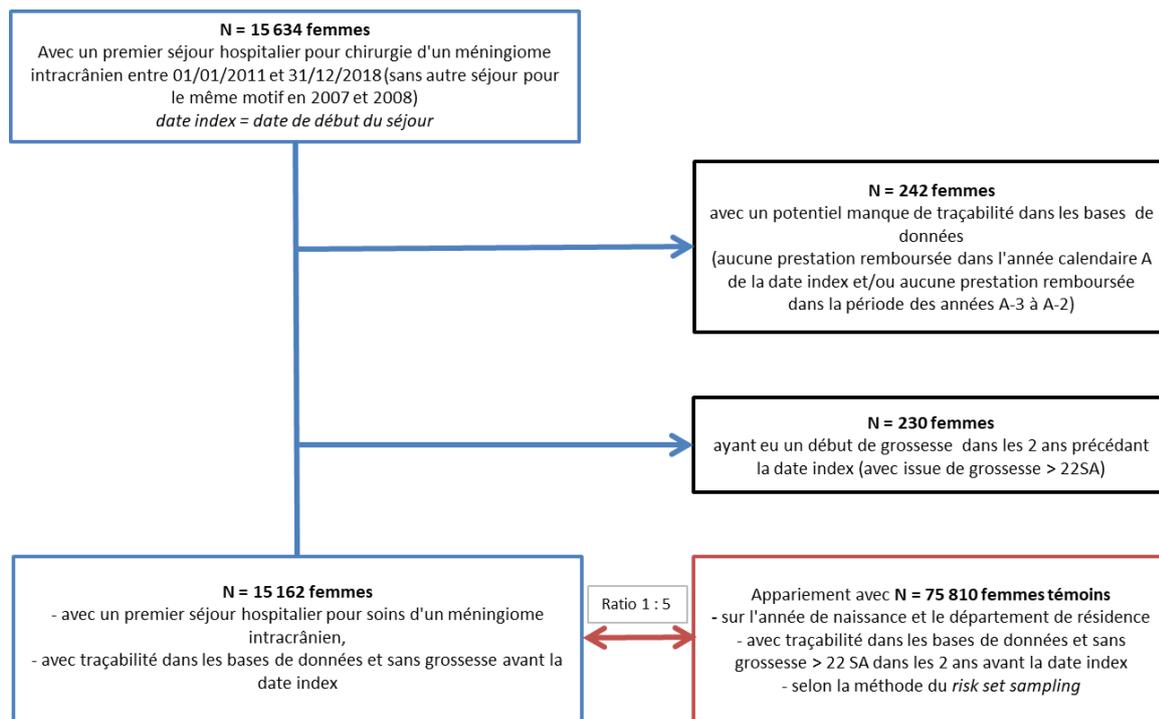


Figure 23 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les dispositifs intra-utérins en cuivre et à 52 mg de Lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>) (période d'inclusion restreinte à 2011-2018)

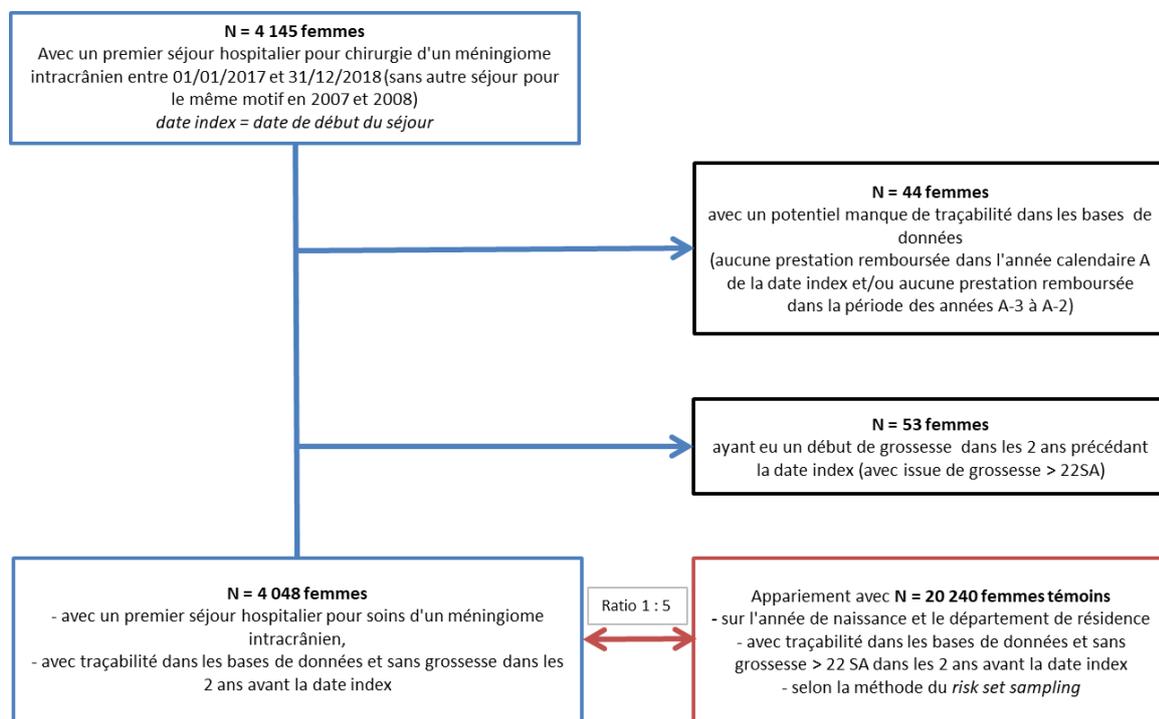


Figure 24 : Diagramme de flux de sélection des cas et des témoins pour les dispositifs intra-utérins à 13,5 mg de lévonorgestrel (Jaydess<sup>®</sup>) (période d'inclusion restreinte à 2017-2018)

#### 4.1. Description des cas et des témoins

Les caractéristiques des cas et des témoins concernant l'analyse des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en gel sont décrites dans le tableau 3 (période d'inclusion 2009-2018).

L'âge des femmes a été en moyenne de 57,6 ans (écart-type : 12,8 ans). Les tranches d'âge les plus représentées ont été celles des femmes âgées de 45 à 54 ans (26,7%), 55 à 64 ans (26,4%) et 65 à 74 ans (21,5%). La région de résidence la plus représentée a été le Sud-Est avec 22,5% du total de chirurgies de méningiomes identifiées.

Chez les cas, le nombre de chirurgies annuelles pour méningiome a augmenté progressivement de 1 329 femmes opérées en 2009 à 2 069 femmes opérées en 2018. Les méningiomes opérés ont été plus fréquemment localisés dans la convexité (6 468, 35,8% des méningiomes), suivi de l'étage antérieur (3 979, 22,0%) puis de l'étage moyen de la base du crâne (3 911, 21,7%). En ce qui concerne les grades des tumeurs, la grande majorité des méningiomes ont été bénins (16 662, 92,3%). Ont été classés comme atypiques 1 047 méningiomes (5,8% des méningiomes), et comme malins 352 méningiomes (1,9%).

En ce qui concerne le devenir des femmes opérées pour méningiome, 28,8% (5 202) d'entre elles ont utilisé des antiépileptiques 3 ans après la date index de la chirurgie (28,5% pour les tumeurs bénignes, 30,9% pour les atypiques et 38,4% pour les tumeurs malignes), contre 5,9% (5 359) des témoins. La mortalité a été également plus élevée chez les cas que chez les témoins : 502 femmes (2,8%) étaient décédées chez les cas dans les 2 ans (contre 1,2% chez les témoins), 951 femmes (5,9%) étaient décédées chez les cas dans les 5 ans (contre 3,4% chez les témoins). Pour les cas, plus de décès ont été observés pour les tumeurs malignes avec 12,5% de femmes décédées dans les 2 ans et 23,4% dans les 5 ans.

**Tableau 3 : Description des cas et des témoins pour les analyses des progestatifs oraux, intra-vaginaux, en voie percutanée et intramusculaires (2009-2018)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Cas N = 18 061 n (%)</b>	<b>Témoins N = 90 305 n (%)</b>
<b>Age (années)</b>		
âge moyen [écart-type]	57,6 [12,8]	57,6 [12,8]
≤ 19	50 (0,3%)	250 (0,3%)
20-34	537 (3,0%)	2 685 (3,0%)
35-44	2 181 (12,1%)	10 905 (12,1%)
45-54	4 830 (26,7%)	24 150 (26,7%)
55-64	4 760 (26,4%)	23 800 (26,4%)
65-74	3 883 (21,5%)	19 415 (21,5%)
75-84	1 646 (9,1%)	8 230 (9,1%)
≥ 85	174 (1,0%)	870 (1,0%)
<b>Région de résidence*</b>		
Paris Ile-de-France	3 186 (17,6%)	15 930 (17,6%)
Nord-Est	3 477 (19,3%)	17 385 (19,3%)
Nord-Ouest	3 595 (19,9%)	17 975 (19,9%)
Sud-Est	4 044 (22,4%)	20 220 (22,4%)
Sud-Ouest	3 423 (19,0%)	17 115 (19,0%)
DOM	336 (1,9%)	1 680 (1,9%)
<b>Année de la chirurgie du méningiome</b>		
2009	1 329 (7,4%)	N/A
2010	1 570 (8,7%)	N/A
2011	1 711 (9,5%)	N/A
2012	1 774 (9,8%)	N/A
2013	1 783 (9,9%)	N/A
2014	1 910 (10,6%)	N/A
2015	1 928 (10,7%)	N/A
2016	2 008 (11,1%)	N/A
2017	1 979 (11,0%)	N/A
2018	2 069 (11,5%)	N/A
<b>Localisation du méningiome**</b>		
Étage antérieur	3 979 (22,0%)	N/A
Étage moyen	3 911 (21,7%)	N/A
Étage postérieur	2 156 (11,9%)	N/A
Convexité	6 468 (35,8%)	N/A
Faux du cerveau et tente du cervelet	1 963 (10,9%)	N/A
Autres	261 (1,4%)	N/A
<b>Grade du méningiome</b>		
Bénin	16 662 (92,3%)	N/A
Atypique	1 047 (5,8%)	N/A
Malin	352 (1,9%)	N/A
<b>Radiothérapie adjuvante***</b>		
Tout grade	798 (4,4%)	N/A

Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

Bénin	655 (3,9%)	N/A
Atypique	58 (5,5%)	N/A
Malin	85 (24,1%)	N/A
<b>Utilisation d'antiépileptiques 3 ans après***</b>		
Tout grade	5 202 (28,8%)	5 359 (5,9%)
Bénin	4 744 (28,5%)	4 940 (5,9%)
Atypique	323 (30,9%)	302 (5,8%)
Malin	135 (38,4%)	117 (6,6%)
<b>Mortalité dans les 2 ans****</b>		
Tout grade	502 (2,8%)	1 123 (1,2%)
Bénin	419 (2,5%)	1 015 (1,2%)
Atypique	39 (3,7%)	77 (1,5%)
Malin	44 (12,5%)	31 (1,8%)
<b>Mortalité dans les 5 ans *****</b>		
Tout grade	951 (5,9%)	2 730 (3,4%)
Bénin	806 (5,5%)	2468 (3,3%)
Atypique	72 (7,9%)	176 (3,9%)
Malin	73 (23,4%)	86 (5,5%)

Abréviations : N/A, Non Applicable ; DOM, Département d'Outre-Mer

\* Nord-Est : Grand-Est, Bourgogne Franche-Comté, Hauts-de-France. Paris Ile-de-France : ville de Paris et Ile-de-France. Nord-Ouest : Bretagne, Centre Val de Loire, Normandie, Pays de la Loire. Sud-Est: Auvergne-Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse. Sud-Ouest : Nouvelle-Aquitaine, Occitanie. DOM : Guadeloupe, Martinique, Guyane, la Réunion

\*\* Il peut exister des localisations multiples

\*\*\*Chez les témoins, le grade de sévérité du méningiome du cas correspondant a été utilisé

\*\*\*\*Pour la période d'inclusion 2009-2017

Les caractéristiques des cas et les témoins concernant l'analyse des progestatifs intra-utérins dosés à 52 mg sont décrits dans le tableau 4 (période d'inclusion restreinte à 2011-2018).

Les femmes ont été un peu plus âgées dans cette analyse que celles de la période d'inclusion complète (en moyenne de 57,8 ans (écart-type : 12,9 ans)). Les tumeurs malignes ont été également légèrement plus fréquentes (310 méningiomes, 2,0%) La mortalité était un peu plus élevée dans cette sous-population par rapport à la mortalité sur l'ensemble de la période 2009-2018 (3,2% entre elles étaient décédées chez les cas dans les 2 ans contre 1,3% chez les témoins), 6,6% des femmes chez les cas étaient décédées dans les 5 ans (contre 3,5% chez les témoins).

**Tableau 4 : Description des cas et des témoins pour les analyses des dispositifs intra-utérins à 52 mg de lévonorgestrel et en cuivre (période d'inclusion restreinte à 2011-2018)**

Caractéristiques	Cas N= 15 162 n (%)	Témoins N= 75 810 n (%)
<b>Age (années) à l'instauration</b>		
âge moyen [écart-type]	57,8 [12,9]	57,8 [12,9]
≤ 19	44 (0,3%)	220 (0,3%)
20-34	440 (2,9%)	2 200 (2,9%)
35-44	1 801 (11,9%)	9 005 (11,9%)
45-54	4 042 (26,7%)	20 210 (26,7%)
55-64	3 904 (25,7%)	19 520 (25,7%)
65-74	3 341 (22,0%)	16 705 (22,0%)
75-84	1 434 (9,5%)	7 170 (9,5%)
≥ 85	156 (1,0%)	780 (1,0%)
<b>Région de résidence*</b>		
Paris Ile-de-France	2 676 (17,6%)	13 380 (17,6%)
Nord-Est	2 900 (19,1%)	14 500 (19,1%)
Nord-Ouest	3 009 (19,8%)	15 045 (19,8%)
Sud-Est	3 409 (22,5%)	17 045 (22,5%)
Sud-Ouest	2 886 (19,0%)	14 430 (19,0%)
DOM	282 (1,9%)	1 410 (1,9%)
<b>Année de la chirurgie du méningiome</b>		
2011	1 711 (11,3%)	N/A
2012	1 774 (11,7%)	N/A
2013	1 783 (11,8%)	N/A
2014	1 910 (12,6%)	N/A
2015	1 928 (12,7%)	N/A
2016	2 008 (13,2%)	N/A
2017	1 979 (13,1%)	N/A
2018	2 069 (13,6%)	N/A
<b>Localisation du méningiome**</b>		
Étage antérieur	3 356 (22,1%)	N/A
Étage moyen	3 266 (21,5%)	N/A
Étage postérieur	1 792 (11,8%)	N/A
Convexité	5 458 (36,0%)	N/A
Faux du cerveau et tente du cervelet	1 635 (10,8%)	N/A
Autres	221 (1,5%)	N/A
<b>Grade du méningiome</b>		
Bénin	14 029 (92,5%)	N/A
Atypique	823 (5,4%)	N/A
Malin	310 (2,0%)	N/A
<b>Radiothérapie adjuvante***</b>		
Tout grade	716 (4,7%)	N/A
Bénigne	584 (4,2%)	N/A

Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

Atypique	51 (6,2%)	N/A
Malin	81 (26,1%)	N/A
<b>Utilisation d'antiépileptiques 3 ans après***</b>		
Tout grade	4 279 (28,2%)	4 482 (5,9%)
Bénin	3 905 (27,8%)	4 135 (5,9%)
Atypique	255 (31,0%)	242 (5,9%)
Malin	119 (38,4%)	105 (6,8%)
<b>Mortalité dans les 2 ans***</b>		
Tout grade	486 (3,2%)	964 (1,3%)
Bénin	406 (2,9%)	877 (1,3%)
Atypique	38 (4,6%)	59 (1,4%)
Malin	42 (13,5%)	28 (1,8%)
<b>Mortalité dans les 5 ans****</b>		
Tout grade	862 (6,6%)	2 295 (3,5%)
Bénin	729 (6,0%)	2 072 (3,4%)
Atypique	65 (9,5%)	141 (4,1%)
Malin	68 (25,2%)	82 (6,1%)

Abréviations : N/A, Non Applicable ; DOM, Département d'Outre-Mer

\* Nord-Est : Grand-Est, Bourgogne Franche-Comté, Hauts-de-France. Paris Ile-de-France : ville de Paris et Ile-de-France. Nord-Ouest : Bretagne, Centre Val de Loire, Normandie, Pays de la Loire. Sud-Est: Auvergne-Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse. Sud-Ouest : Nouvelle-Aquitaine, Occitanie. DOM : Guadeloupe, Martinique, Guyane, la Réunion

\*\* Il peut exister des localisations multiples

\*\*\* Chez les témoins, le grade de sévérité du méningiome du cas correspondant a été utilisé

\*\*\*\*Pour la période d'inclusion 2011-2018

Les caractéristiques des cas et les témoins concernant l'analyse des progestatifs intra-utérins dosés à 13,5 mg sont décrits dans le tableau 5 (période d'inclusion restreinte à 2017-2018).

Les femmes étudiées dans cette analyse ont été âgées en moyenne de 58,4 ans (écart-type : 13,1 ans), un peu plus âgées que les femmes de la période d'inclusion restreinte à 2011-2018 (mais probablement du fait d'une augmentation régulière de l'âge moyen des femmes opérées de méningiomes ces dernières années). La part des tumeurs malignes a été moindre, mais la mortalité a été légèrement plus élevée que dans les 2 premières sous-populations (3,6% étaient décédées chez les cas dans les 2 ans, 7,0% dans les 5 ans).

**Tableau 5 : Description des cas et des témoins pour les analyses des dispositifs intra-utérins à 13,5 mg de lévonorgestrel (période d'inclusion restreinte à 2017-2018)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Cas N= 4 048 n (%)</b>	<b>Témoins N= 20 240 n (%)</b>
<b>Age (années) à l'instauration</b>		
âge moyen [écart-type]	58,4 [13,1]	58,4 [13,1]
≤ 19	14 (0,3%)	70 (0,3%)
20-34	105 (2,6%)	525 (2,6%)
35-44	459 (11,3%)	2 295 (11,3%)
45-54	1 040 (25,7%)	5 200 (25,7%)
55-64	1 000 (24,7%)	5 000 (24,7%)
65-74	976 (24,1%)	4 880 (24,1%)
75-84	407 (10,1%)	2 035 (10,1%)
≥ 85	47 (1,2%)	235 (1,2%)
<b>Région de résidence*</b>		
Paris Ile-de-France	705 (17,4%)	3 525 (17,4%)
Nord-Est	797 (19,7%)	3 985 (19,7%)
Nord-Ouest	819 (20,2%)	4 095 (20,2%)
Sud-Est	887 (21,9%)	4 435 (21,9%)
Sud-Ouest	752 (18,6%)	3 760 (18,6%)
DOM	88 (2,2%)	440 (2,2%)
<b>Année de la chirurgie du méningiome</b>		
2017	1 979 (48,9%)	N/A
2018	2 069 (51,1%)	N/A
<b>Localisation du méningiome**</b>		
Base antérieure du crâne	948 (23,4%)	N/A
Base moyenne du crâne	851 (21,0%)	N/A
Base postérieure du crâne	503 (12,4%)	N/A
Convexité	1 436 (35,5%)	N/A
Faux du cerveau et tente du cervelet	413 (10,2%)	N/A
Autres	46 (1,1%)	N/A
<b>Grade du méningiome</b>		
Bénin	3 737 (92,3%)	N/A
Atypique	219 (5,4%)	N/A
Malin	92 (2,3%)	N/A
<b>Radiothérapie adjuvante***</b>		
Tout grade	211 (5,2%)	N/A
Bénin	173 (4,6%)	N/A
Atypique	16 (7,3%)	N/A
Malin	22 (23,9%)	N/A
<b>Utilisation d'antiépileptiques 3 ans après***</b>		
Tout grade	1 098 (27,1%)	1 243 (6,1%)
Bénin	999 (26,7%)	1 144 (6,1%)
Atypique	62 (28,3%)	68 (6,2%)

Malin	37 (40,2%)	31 (6,7%)
<b>Mortalité dans les 2 ans***</b>		
Tout grade	144 (3,6%)	270 (1,3%)
Bénin	125 (3,3%)	246 (1,3%)
Atypique	10 (4,6%)	18 (1,6%)
Malin	9 (9,8%)	6 (1,3%)
<b>Mortalité dans les 5 ans****</b>		
Tout grade	139 (7,0%)	355 (3,6%)
Bénin	116 (6,3%)	307 (3,3%)
Atypique	9 (11,0%)	30 (7,3%)
Malin	14 (26,9%)	18 (6,9%)

Abréviations : N/A, Non Applicable ; DOM, Département d’Outre-Mer

\* Nord-Est : Grand-Est, Bourgogne Franche-Comté, Hauts-de-France. Paris Ile-de-France : ville de Paris et Ile-de-France. Nord-Ouest : Bretagne, Centre Val de Loire, Normandie, Pays de la Loire. Sud-Est: Auvergne-Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d’Azur, Corse. Sud-Ouest : Nouvelle-Aquitaine, Occitanie. DOM : Guadeloupe, Martinique, Guyane, la Réunion

\*\* Il peut exister des localisations multiples

\*\*\* Chez les témoins, le grade de sévérité du méningiome du cas correspondant a été utilisé

\*\*\*\*Pour l’année d’inclusion 2017

## 4.2. Mesure du risque de méningiome lié à l’exposition aux progestatifs, par produit

### 4.2.1. Exposition aux progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et per-cutanés

Parmi les 18 061 femmes hospitalisées pour chirurgie d’un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018, 329 (1,8%) ont utilisé de la progestérone par voie orale ou intra-vaginale, 90 (0,5%) de la progestérone par voie percutanée, 42 (0,2%) de la médrogestone, 156 (0,9%) de la dydrogestérone, 9 (0,05%) de l’acétate de médroxyprogestérone, 83 (0,5%) de la promégestone, 3 (0,02%) du diénogest (tableau 6). Ces effectifs ont exclu les femmes ayant été exposées à l’acétate de cyprotérone, nomégestrol et/ou chlormadinone dans les 3 ans auparavant, au nombre de 2 999. Parmi ces 2 999 femmes, 68 ont été exposées à la progestérone par voie orale, 47 à la progestérone par voie percutanée, 10 à la médrogestone, 43 à la dydrogestérone, 0 à l’acétate de médroxyprogestérone, 17 à la promégestone et une au diénogest.

Dans l’année précédant la date index, 891 femmes (4,9%) ont utilisé l’acétate de cyprotérone. Elles ont été en nombre de 628 (3,5%) et 925 (5,1%) à avoir utilisé du chlormadinone et du nomégestrol, respectivement, sans avoir été exposées à l’acétate de cyprotérone dans les 3 ans.

Les expositions à la progestérone (par voie orale/intra-vaginale et par voie percutanée) et à la dydrogestérone n’ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement : OR = 0,88 [intervalle de confiance à 95% 0,78-0,99], OR = 1,11 [0,89-1,40], OR = 0,96 [0,81-1,14]). Pour le diénogest, il n’y a eu que 3 cas exposés, raison pour laquelle l’OR n’est pas affiché (son intervalle de confiance comprenait 1) (tableau 6).

En revanche, un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à la médrogestone (OR = 3,49 [2,38-5,10]), à l'acétate de médroxyprogestérone (OR = 5,55 [2,27-13,56]), et à la promégestone (OR = 2,39 [1,86-3,09]).

Comme attendu, il existait également un sur-risque de méningiome pour les femmes atteintes de neurofibromatose de type 2 (OR = 18,93 [10,50-34,11]), et pour les femmes exposées au chlormadinone (OR = 3,87 [3,48-4,30]), au nomégestrol (OR = 4,93 [4,50-5,41]) et à l'acétate de cyprotérone (OR = 19,21 [16,61-22,22]).

Pour les trois progestatifs avec un sur-risque de méningiome identifié (médrogestone, acétate de médroxyprogestérone et promégestone), le sur-risque associé à un usage prolongé a été plus élevé que celui mesuré avec les expositions courte et prolongée confondues.

Plus précisément, l'usage prolongé de promégestone avait un OR de 2,74 [2,04-3,67] (*versus* 2,39 dans l'ensemble des durées d'exposition confondues), et l'utilisation de courte durée un OR de 1,62 [0,95-2,76], l'intervalle de confiance étant donc assez large. L'usage prolongé de médrogestone a été associé à un sur-risque de méningiome avec un OR de 4,08 [2,72-6,10] (*versus* 3,49 dans l'ensemble des durées d'exposition confondues). La situation était la même pour la médroxyprogestérone avec un usage prolongé associé à un sur-risque avec un OR de 5,62 [2,19-14,42].

Pour tous les autres progestatifs ciblés par cette étude, la différenciation de durée d'exposition ne révélait pas d'association significative, ni pour une exposition courte, ni pour un usage prolongé.

Comme attendu pour les témoins positifs, l'utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone était associée à un sur-risque particulièrement élevé de méningiome (respectivement, OR = 5,55 [4,90-6,28], OR = 7,54 [6,76-8,41], OR = 24,54 [20,85-28,88]).

Des analyses complémentaires détaillant la durée d'exposition (<1 an, ≥1 an et < 4 ans, ≥4 ans) sont présentées en ANNEXE 12.

**Tableau 6 : Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en voie percutanée et le risque de méningiome**

Exposition	Cas N = 18 061 n (%)	Témoins N = 90 305 n (%)	OR* (IC 95)
<b>Progestérone voie orale et intra-vaginale</b>			
Exposition isolée récente	329 (1,8%)	2 149 (2,4%)	0,88 [0,78-0,99]
Exposition courte	69 (0,4%)	480 (0,5%)	0,90 [0,70-1,16]
Exposition prolongée	260 (1,4%)	1 669 (1,8%)	0,88 [0,77-1,00]
<b>Progestérone voie percutanée</b>			
Exposition isolée récente	90 (0,5%)	503 (0,6%)	1,11 [0,89-1,40]
Exposition courte	72 (0,4%)	415 (0,5%)	1,07 [0,83-1,38]
Exposition Prolongée	18 (0,1%)	88 (0,1%)	1,30 [0,78-2,17]
<b>Médrogestone</b>			
Exposition isolée récente	42 (0,2%)	79 (0,1%)	3,49 [2,38-5,10]
Exposition courte	2 (0,0%)	16 (0,02%)	N/A
Exposition prolongée	40 (0,2%)	63 (0,1%)	4,08 [2,72-6,10]
<b>Dydrogestérone</b>			
Exposition isolée récente	156 (0,9%)	990 (1,1%)	0,96 [0,81-1,14]
Exposition courte	68 (0,4%)	415 (0,5%)	1,05 [0,81-1,37]
Exposition prolongée	88 (0,5%)	575 (0,6%)	0,89 [0,71-1,12]
<b>Médroxyprogestérone 150 mg</b>			
Exposition isolée récente	9 (0,05%)	11 (0,01%)	5,55 [2,27-13,56]
Exposition courte	1 (0,01%)	1 (0,00%)	N/A
Exposition prolongée	8 (0,04%)	10 (0,01%)	5,62 [2,19-14,42]
<b>Promégestone</b>			
Exposition isolée récente	83 (0,5%)	225 (0,2%)	2,39 [1,85-3,09]
Exposition courte	17 (0,1%)	73 (0,1%)	1,62 [0,95-2,76]
Exposition prolongée	66 (0,4%)	152 (0,2%)	2,74 [2,04-3,67]
<b>DiénoGEST</b>			
Exposition isolée récente	3 (0,02%)	11 (0,01%)	N/A
Exposition courte	2 (0,01%)	3 (0,00%)	N/A
Exposition prolongée	1 (0,01%)	8 (0,01%)	N/A
<b>Acétate de chlormadinone</b>			
Exposition isolée récente	628 (3,5%)	946 (1,0%)	3,87 [3,48-4,30]
Exposition courte	101 (0,6%)	392 (0,4%)	1,50 [1,20-1,87]
Exposition prolongée	527 (2,9%)	554 (0,6%)	5,55 [4,90-6,28]
<b>Acétate de nomégestrol</b>			
Exposition isolée récente	925 (5,1%)	1121 (1,2%)	4,93 [4,50-5,41]
Exposition courte	106 (0,6%)	471 (0,5%)	1,34 [1,08-1,66]
Exposition prolongée	819 (4,5%)	650 (0,7%)	7,54 [6,76-8,41]
<b>Acétate de cyprotérone</b>			
Exposition récente	891 (4,9%)	256 (0,3%)	19,21 [16,61-22,22]

Exposition courte	25 (0,1%)	58 (0,1%)	2,28 [1,42-3,65]
Exposition prolongée	866 (4,8%)	198 (0,2%)	24,54 [20,85-28,88]
<b>Neurofibromatose de type 2</b>	<b>53 (0,3%)</b>	<b>14 (0,02%)</b>	<b>18,93 [10,50-34,11]</b>

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95%; OR, odds ratio.

Exposition isolée récente: au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de noméggestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index (voir ANNEXE 13 pour les résultats de l'ensemble des modalités d'exposition décrites dans la partie « Population et méthode »)

Dans les analyses de l'acétate de chlormadinone et de noméggestrol, l'absence d'exposition n'était testée que par rapport à l'acétate de cyprotérone ; dans les analyses de l'acétate de cyprotérone et de la neurofibromatose de type 2, aucune absence d'exposition n'était testée.

Exposition courte : exposition isolée récente, sans délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et pas d'utilisation dans la 2ème année avant la date index)

Exposition prolongée : exposition isolée récente, avec au moins une délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et dans la 2ème année avant la date index)

\*Les odds ratios qui concernaient de très faibles effectifs (moins de 6 cas exposés) ne sont pas affichés

#### 4.2.2. Exposition aux dispositifs intra-utérins hormonaux

En ce qui concerne l'exposition aux DIU, 566 utilisatrices de DIU hormonaux à 52 mg de lévonorgestrel et 452 utilisatrices de DIU cuivre ont été hospitalisées pour chirurgie de méningiome entre 2011 et 2018 (3,7% et 3,0% de l'ensemble des cas, respectivement). Pour le DIU hormonal à 13,5 mg de lévonorgestrel, 10 utilisatrices ont été admises à l'hôpital entre 2017 et 2018 pour chirurgie de méningiome (0,2% de l'ensemble des cas) (tableau 7 et ANNEXE 14). De nouveau, les femmes ayant été exposées à l'acétate de cyprotérone, noméggestrol et/ou de chlormadinone dans les 3 ans auparavant n'ont pas été comptabilisées (parmi elles, 95 étaient exposées au DIU à 52 mg de lévonorgestrel, 73 au DIU au cuivre, 3 au DIU à 13,5 mg).

Tableau 7 : Associations entre l'exposition aux dispositifs intra-utérins et le risque de méningiome

Exposition*	Cas n (%)	Témoins n (%)	OR* (IC 95)
DIU lévonorgestrel 52 mg	N = 15 162 566 (3,7%)	N = 75 810 888 (5,1%)	0,94 [0,86-1,04]
DIU lévonorgestrel 13,5 mg	N = 4 048 10 (0,2%)	N = 20 240 48 (0,2%)	1,39 [0,70-2,77]
DIU cuivre	N = 15 162 452 (3,0%)	N = 75 810 2642 (3,5%)	1,13 [1,01-1,25]

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio

\*Exposition isolée, en absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de noméggestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index (voir ANNEXE 14 pour les résultats de l'ensemble des modalités d'exposition décrites dans la partie « Population et méthode »)

Aucun sur-risque de méningiome n'a été observé pour l'utilisation des DIU hormonaux à 52 mg de lévonorgestrel (OR = 0,94 [0,86-1,04]) et à 13,5 mg (OR = 1,39 [0,70-2,77]).

Les DIU en cuivre, servant dans cette étude comme témoin négatif, avaient un OR de 1,13 [1,01-1,25].

### 4.2.3. Analyses complémentaires

Les localisations les plus fréquentes des méningiomes chez les cas exposés à la médrogestone ont été la convexité (19/42) et l'étage moyen de la base du crâne (13/42). Les tumeurs bénignes ont représenté 88% de ces cas (37/42). Aucune tumeur de grade malin n'a été retrouvée chez les cas exposés à la médrogestone (Tableau 8).

Pour la médrogestone, le sur-risque d'un méningiome de l'étage moyen de la base du crâne (opéré) a été particulièrement élevé (8,30 [3,70-18,63]). Toujours concernant la médrogestone, le sur-risque estimé parmi les 45-54 ans a été légèrement plus élevé comparé à l'analyse principale (respectivement OR = 4,53 [2,73-7,53] et OR = 3,49 [2,38-5,10]).

En ce qui concerne les cas exposés à la promégestone, les méningiomes ont été situés préférentiellement à l'étage antérieur de la base du crâne (25/83), dans la convexité (25/83) et dans l'étage moyen de la base crânienne (22/83). Quasi tous les méningiomes concernés ont été histologiquement bénins (81/83). Le sur-risque de méningiome lié à la promégestone a été un peu plus important dans la tranche d'âge des plus de 65 ans (OR = 3,21 [1,39-7,43]) et pour les méningiomes situés dans l'étage antérieur et moyen (respectivement OR = 3,15 [1,95-5,10] et OR = 3,03 [1,82-5,02]).

Enfin, le faible effectif de méningiomes sous acétate de médroxyprogestérone ne nous a pas permis d'étudier de façon détaillée l'impact de l'âge et de la localisation sur le sur-risque de méningiome lié à l'acétate de médroxyprogestérone. Il est à noter qu'aucun méningiome lors de la prise de médroxyprogestérone n'a été de grade malin. La localisation la plus représentée a été l'étage moyen de la base du crâne (4/9).

Par souci de comparaison, les éléments concernant l'âge et les caractéristiques des méningiomes sont également indiqués pour l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et l'acétate de cyprotérone, les témoins positifs dans cette étude (tableau 9).

**Tableau 8 : Association entre l'exposition à la médrogestone, médroxyprogestérone et promégestone, et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité**

	Effectif total de l'analyse		Exposition isolée récente à médrogestone			Exposition isolée récente à médroxyprogestérone			Exposition isolée récente à promégestone		
	Cas	Témoins	Chez les cas n (%)	Chez les témoins n(%)	OR [IC 95]*	Chez les cas n (%)	Chez les témoins n (%)	OR [IC 95]*	Chez les cas n (%)	Chez les témoins n (%)	OR [IC 95]*
	N	N									
<b>Tous N(%)</b>	18 061	90 305	42 (0,2%)	79 (0,1%)	3,49 [2,38-5,10]	9 (0,0%)	11 (0,0%)	5,55 [2,27-13,56]	83 (0,5%)	225 (0,2%)	2,39 [1,85-3,09]
<b>Age (années) à l'instauration</b>											
< 35	587	2 935	0	2 (0,1%)	N/A	1 (0,2%)	1 (0,0%)	N/A	0	2 (0,1%)	N/A
35-44	2 181	10 905	3 (0,1%)	12 (0,1%)	N/A	2 (0,1%)	3 (0,0%)	N/A	10 (0,5%)	35 (0,3%)	1,88 [0,92-3,83]
45-54	4 830	24 150	25 (0,5%)	40 (0,2%)	4,53 [2,73-7,53]	5 (0,1%)	6 (0,0%)	N/A	49 (1,0%)	135 (0,6%)	2,52 [1,81-3,51]
55-64	4 760	23 800	9 (0,2%)	15 (0,1%)	3,56 [1,56-8,33]	1 (0,0%)	1 (0,0%)	N/A	15 (0,3%)	39 (0,2%)	2,10 [1,15-3,82]
≥ 65	5 703	28 515	5 (0,1%)	10 (0,0%)	N/A	0	0	N/A	9 (0,2%)	14 (0,0%)	3,21 [1,39-7,43]
<b>Localisation du méningiome</b>											
Étage antérieur	3 979	19 895	6 (0,1%)	17 (0,1%)	2,64 [1,02-6,82]	2 (0,1%)	3 (0,0%)	N/A	25 (0,6%)	56 (0,3%)	3,15 [1,95-5 ,10]
Étage moyen	3 911	19 555	13 (0,3%)	13 (0,1%)	8,30 [3,70-18,63]	4 (0,1%)	2 (0,0%)	N/A	22 (0,6%)	56 (0,3%)	3,03 [1,82-5,02]
Étage postérieur	2 156	10 780	2 (0,1%)	8 (0,1%)	N/A	0	1 (0,0%)	N/A	9 (0,4%)	28 (0,3%)	1,80 [0,85-3,82]
Convexité	6 468	32 340	19 (0,3%)	34 (0,1%)	3,55 [2,00-6,28]	1 (0%)	5 (0,0%)	N/A	25 (0,4%)	78 (0,2%)	1,96 [1,24-3,09]
Faux du cerveau et tente	1 963	9 815	2 (0,1%)	9 (0,1%)	N/A	3 (0,2%)	0	N/A	3 (0,2%)	10 (0,1%)	N/A
<b>Grade de la Tumeur</b>											
Bénigne	16 662	83 310	37 (0,2%)	68 (0,1%)	3,57 [2,37-5,37]	9 (0,1%)	10 (0,0%)	6,21 [2,50-15,48]	81 (0,5%)	215 (0,3%)	2,43 [1,87-3,15]
Atypique	1 047	5 235	5 (0,5%)	10 (0,2%)	N/A	0	1 (0,0%)	N/A	2 (0,2%)	9 (0,2%)	N/A
Maligne	352	1 760	0	1 (0,1%)	N/A	0	0	N/A	0	1 (0,1%)	N/A

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95%; OR, odds ratio ; N/A, Non Applicable

Les pourcentages pour les cas ont été calculés par rapport au nombre total de cas dans l'analyse considérée (exemple, pour la classe d'âge 45-54 ans : par rapport à N=4 830). Idem pour les témoins.

Exposition isolée récente : au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index  
Exemple de lecture 1 (analyse pour les femmes de 45 à 54 ans) : parmi les 4 830 femmes avec un méningiome opéré, 25 (0,5%) étaient exposées à la médrogestone ; parmi les 24 150 femmes témoins, 40 (0,2%) étaient exposées à la médrogestone ; l'OR estimé pour le risque de méningiome opéré comparant l'exposition à la médrogestone à la non-exposition était de 4,53.

Exemple de lecture 2 (analyse du risque de méningiome de l'étage moyen opéré) : parmi les 3 911 femmes avec un méningiome de l'étage moyen opéré, 13 (0,3%) étaient exposées à la médrogestone ; parmi les 19 555 femmes témoins, 13 (0,1%) étaient exposées à la médrogestone ; l'OR estimé pour le risque de méningiome de l'étage moyen opéré comparant l'exposition à la médrogestone à la non exposition était de 8,30.

\*Les odds ratios qui ne concernaient que de très faibles effectifs (moins de 6 cas exposés) ne sont pas affichés

**Tableau 9 : Association entre l'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité**

	Effectif total de l'analyse		Exposition isolée récente à acétate de chlormadinone			Exposition isolée récente à acétate de nomégestrol			Exposition récente à acétate de cyprotérone			
	Cas	Témoins	Chez les cas	Chez les témoins	OR [IC 95]*	Chez les cas	Chez les témoins	OR [IC 95]*	Chez les cas	Chez les témoins	OR [IC 95]*	
	N	N	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)
<b>Tous N(%)</b>	18 061	90 305	628 (3,5%)	946 (1,1%)	3,87 [3,48-4,30]	925 (5,1%)	1121 (1,2%)	4,93 [4,50-5,41]	891 (4,9%)	256 (0,3%)	19,21 [16,61-22,22]	
<b>Analyses en sous-groupe</b>	<b>Age (années) à l'instauration</b>											
	< 35	587	2 935	9 (1,5%)	22 (0,7%)	2,19 [1,00-4,77]	14 (2,4%)	28 (1,0%)	2,71 [1,42-5,20]	62 (10,6%)	27 (0,9%)	13,03 [8,06-21,04]
	35-44	2 181	10 905	111 (5,1%)	231 (2,1%)	2,87 [2,27-3,63]	143 (6,6%)	208 (1,9%)	4,03 [3,23-5,03]	242 (11,1%)	59 (0,5%)	23,29 [17,22-31,51]
	45-54	4 830	24 150	428 (8,9%)	598 (2,5%)	4,27 [3,74-4,87]	556 (11,5%)	741 (3,1%)	4,60 [4,09-5,18]	371 (7,7%)	122 (0,5%)	16,84 [13,59-20,87]
	55-64	4 760	23 800	74 (1,6%)	80 (0,3%)	4,76 [3,46-6,55]	164 (3,4%)	122 (0,5%)	7,57 [5,94-9,66]	148 (3,1%)	33 (0,1%)	23,69 [16,08-34,90]
	≥ 65	5 703	28 515	6 (0,1%)	15 (0,1%)	2,00 [0,78-5,15]	48 (0,8%)	22 (0,1%)	10,91 [6,59-18,07]	68 (1,2%)	15 (0,1%)	22,67 [12,96-39,65]
<b>Analyses avec événement affiné</b>	<b>Localisation du méningiome</b>											
	Étage antérieur	3 979	19 895	149 (3,7%)	239 (1,2%)	3,78 [3,05-4,70]	281 (7,1%)	288 (1,4%)	6,41 [5,35-7,67]	335 (8,4%)	53 (0,3%)	35,28 [25,99-47,88]
	Étage moyen	3 911	19 555	233 (6,0%)	252 (1,3%)	5,81 [4,80-7,04]	310 (7,9%)	279 (1,4%)	7,35 [6,15-8,78]	278 (7,1%)	50 (0,3%)	31,21 [22,70-42,90]
	Étage postérieur	2 156	10 780	47 (2,2%)	108 (1,0%)	2,33 [1,64-3,30]	64 (3,0%)	122 (1,1%)	2,76 [2,02-3,75]	40 (1,9%)	33 (0,3%)	6,62 [4,09-10,70]
	Convexité	6 468	32 340	193 (3,0%)	303 (0,9%)	3,66 [3,04-4,42]	249 (3,8%)	372 (1,1%)	3,79 [3,21-4,48]	247 (3,8%)	93 (0,3%)	14,86 [11,55-19,10]
	Faux du cerveau et tente	1 963	9 815	33 (1,7%)	83 (0,8%)	2,13 [1,41-3,22]	56 (2,8%)	104 (1,1%)	3,05 [2,17-4,27]	53 (2,7%)	33 (0,3%)	8,03 [5,20-12,40]
<b>Grade de la Tumeur</b>												
Bénigne	16 662	83 310	578 (3,5%)	879 (1,1%)	3,83 [3,43-4,27]	854 (5,1%)	1045 (1,3%)	4,89 [4,44-5,38]	817 (4,9%)	233 (0,3%)	19,15 [16,46-22,29]	
Atypique	1 047	5 235	39 (3,7%)	55 (1,1%)	4,14 [2,69-6,38]	58 (5,5%)	61 (1,2%)	5,72 [3,91-8,36]	56 (5,3)	19 (0,4%)	19,15 [10,64-34,44]	
Maligne	352	1 760	11 (3,1%)	12 (0,7%)	5,78 [2,39-14,00]	13 (3,7%)	15 (0,9%)	4,95 [2,29-10,68]	18 (5,1%)	4 (0,2%)	22,50 [7,61-66,48]	

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio ; N/A, Non Applicable

Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre total de cas dans l'analyse considérée (par exemple, pour la classe d'âge 45-54 ans : par rapport à N=4 830). Idem pour les témoins.

Exposition isolée récente : au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à l'acétate de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index

Exposition récente : au moins une délivrance dans l'année avant la date index

Les fractions de cas attribuables de méningiomes en fonction du progestatif sont présentées en tableau 10 et en figure 25. Selon nos estimations, 845 chirurgies initiales de méningiomes ont été attribuables à l'acétate de cyprotérone, 737 au nomégestrol, 466 au chlormadinone, 30 à la médrogestone (sur 42), 48 à la promégestone (sur 83), 7 à l'acétate de médroxyprogestérone (sur 9).

**Tableau 10 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018**

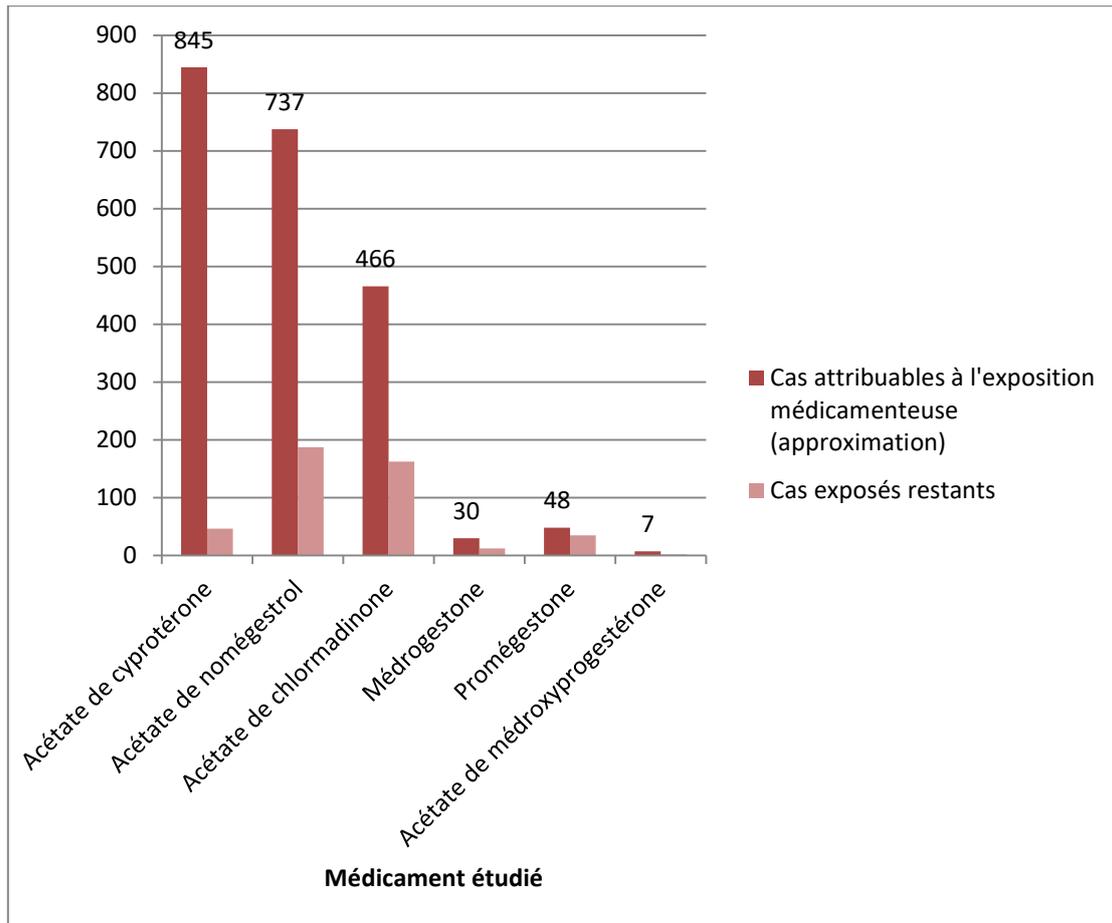
Progestatifs	Cas exposés	Fraction attribuable dans la population de femmes (% par rapport à l'ensemble des cas, exposés ou non)	Approximation du nombre de cas attribuables à l'exposition médicamenteuse
Médrogestone	42	0,2%	30
Promégestone	83	0,3%	48
Médroxyprogestérone 150 mg	9	0,04%	7
Acétate de chlormadinone	628	2,6%	466
Acétate de nomégestrol	925	4,1%	737
Acétate de cyprotérone	891	4,7%	845

Médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 3 années précédentes.

Acétate de chlormadinone et de nomégestrol : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de cyprotérone dans les 3 ans précédentes.

L'ensemble du calcul fait référence à la population source de cette étude, qui est dynamique et exclut notamment les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 années précédents.

## Progestatifs et risque de méningiome chez la femme



**Figure 25 : Estimation du nombre de cas attribuables de méningiomes opérés en fonction du progestatif pour la période 2009-2018**

Médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 3 années précédentes.

Acétate de chlormadinone et de nomégestrol : sont exclus du calcul les cas avec exposition simultanée/antérieure à l'acétate de cyprotérone dans les 3 ans précédentes.

L'ensemble du calcul fait référence à la population source de cette étude, qui est dynamique et exclut notamment les femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 années précédentes.

## 5. Discussion

---

### 5.1. Principaux résultats

Cette étude a montré une association entre l'utilisation prolongée de médrogestone, d'acétate de médroxyprogestérone et de promégestone d'une part, et le risque de méningiome intracrânien nécessitant un traitement chirurgical d'autre part. Toutefois le nombre de cas méningiomes opérés attribuable aux expositions à ces progestatifs a été très inférieur à celui des cas de méningiomes attribuables à la prise d'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et surtout d'acétate de cyprotérone. Cela s'explique à la fois par un sur-risque moindre (sauf pour l'acétate de médroxyprogestérone) et une utilisation plus faible en France (particulièrement faible pour l'acétate de médroxyprogestérone avec environ 4 500 femmes exposées tous les trimestres durant la période d'inclusion de l'étude, 2009-2018, et 1 600 femmes exposées/mois fin 2022).

Les méningiomes opérés qui ont été identifiés chez les femmes exposées à la médrogestone, l'acétate de médroxyprogestérone et la promégestone sont principalement situés dans l'étage antérieur de la base du crâne, l'étage moyen, ou dans la convexité. Ils sont en quasi-totalité bénins (grade 1) ; aucun méningiome malin n'a été retrouvé dans les cas exposés à ces progestatifs.

A l'inverse il n'a pas été retrouvé de sur-risque de méningiome concernant l'utilisation de la progestérone (par voie orale, intra-vaginale ou en gel) et de la dydrogestérone, que ce soit à durée courte ou en usage prolongé, et concernant l'utilisation très large des DIU hormonaux, quelle que soit la dose de lévonorgestrel qu'ils contiennent.

Enfin, du fait de leur commercialisation récente pour le DIU hormonal à 19,5 mg de lévonorgestrel (Kyleena®, commercialisé en 2018), ou de leur remboursement récent pour le diénogest seul (non remboursé avant 2020), on ne peut conclure dans cette étude sur l'existence ou non d'un sur-risque lié à leur utilisation. Le fait de ne pas retrouver de sur-risque avec l'utilisation du DIU à 52 mg de lévonorgestrel est néanmoins rassurant quant à l'utilisation du DIU moins dosé à 19,5 mg.

### 5.2. Comparaisons avec la littérature

#### 5.2.1. Risque de méningiome lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt

Il existe très peu d'études s'intéressant au risque de méningiome pour chacun des produits étudiés ici.

À notre connaissance, à ce jour, seule une étude française en 2020 rapporte une série de cas de méningiomes sphéno-orbitaires, chez des personnes exposées à des progestatifs (dont 1 à la médrogestone, 1 à la promégestone et 1 au DIU au lévonorgestrel) (136). Concernant l'acétate de médroxyprogestérone, un premier rapport de cas en 2000 évoquait la formation d'un méningiome suite à l'exposition à ce progestatif (137). Il existe des études évoquant un risque spécifique de

méningiomes suite à l'exposition à des contraceptifs hormonaux, dont l'acétate de médroxyprogestérone fait partie, mais qui ne détaillent pas les molécules utilisées (24,138).

De façon globale, concernant les effets indésirables de la progestérone et de la dydrogestérone, ces progestatifs sont considérés dans certaines études comme les progestatifs les plus sûrs en THS (139). Il n'existe pas d'étude spécifique à notre connaissance sur un éventuel sur-risque de méningiome associé à ces progestatifs.

Enfin, il n'existait pas à notre connaissance d'étude publiée sur le risque de méningiomes associé à l'utilisation des DIU hormonaux. Le passage systémique du lévonorgestrel, à travers la vascularisation utérine, est responsable d'une circulation sanguine de progestatif dépendante de la dose contenue dans le DIU (140,141). On ne retrouve pas ici de sur-risque de méningiome, y compris pour le DIU le plus fortement dosé en lévonorgestrel.

### 5.2.2. Caractéristiques de la population étudiée

L'âge moyen du diagnostic de méningiome est de 63 à 65 ans dans la littérature (142,143). Dans une précédente étude, l'âge médian des femmes souffrant de méningiome et étant « exposées à des hormones » (c'est-à-dire utilisant une contraception hormonale, un traitement pour hypofertilité ou exposées à des hormones endogènes du fait d'une grossesse) était plus bas que celui des femmes avec méningiome mais sans exposition à des hormones (144). Dans notre étude qui s'intéresse exclusivement à des femmes opérées pour méningiomes, et qui exclut les femmes enceintes dans les 2 ans avant la date index, l'âge moyen des cas est légèrement inférieur (57,6 ans).

La médrogestone, l'acétate de médroxyprogestérone et la promégestone peuvent être utilisés à la fois par des femmes en âge de procréer (pour des troubles du cycle par exemple) mais aussi par des femmes en pré et post-ménopause. Dans notre étude, une seule utilisatrice de ces progestatifs ayant été opérée d'un méningiome était âgée de moins de 35 ans (médroxyprogestérone).

### 5.2.3. Caractéristiques des méningiomes

Le méningiome est une tumeur très majoritairement bénigne. De 2004 à 2010, 94,6% des méningiomes diagnostiqués aux Etats-Unis étaient de grade 1, 4,2% de grade 2, 1,2% de grade 3 (3). Dans notre étude, qui ne s'intéressait qu'aux méningiomes opérés, 92,3% des cas entre 2009 et 2018 étaient bénins, 5,8% atypiques et 1,9% malins.

Dans les études publiées, les grades 1 et 2 étaient 2,3 fois plus fréquents chez les femmes par rapport aux hommes, alors que les grades 2 et 3 sont plus fréquents au-delà de 85 ans (3). Les méningiomes qui expriment des récepteurs de la progestérone à leur surface sont plus fréquents chez les femmes en âge de procréer, durant la grossesse et en post-partum, et sous traitement hormonal (145). La présence de récepteurs de progestérone sur les méningiomes est considérée par ailleurs comme un facteur de bon pronostic (145). Ainsi, les méningiomes bénins expriment des

récepteurs de progestérone dans plus 75% des cas, alors que les méningiomes malins en expriment dans moins de 20 % des cas. L'arrêt de l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone incriminés par notre étude dans le sur-risque de développer un méningiome permet d'ailleurs le plus souvent de faire régresser la tumeur, permettant une surveillance IRM simple de sa décroissance dans les suites de sa découverte (35,36,34,146,147).

### 5.3. Considérations cliniques

Même en absence de malignité, les méningiomes peuvent être symptomatiques et potentiellement invalidants. Leur traitement est alors chirurgical en première intention, même chez les personnes les plus âgées, ce qui induit un risque de complications et de morbidité (4,148). Les circonstances de découverte des méningiomes ne sont pas connues dans notre étude, mais le recours à un traitement chirurgical semble indiquer que c'est le caractère symptomatique et/ou une croissance tumorale qui a motivé la chirurgie.

Selon nos résultats, les méningiomes opérés chez les femmes exposées à la médrogestone, l'acétate de médroxyprogestérone et la promégestone sont majoritairement bénins, et situés principalement dans l'étage antérieur de la base du crâne, l'étage moyen de la base du crâne ou dans la convexité. Parallèlement, le sur-risque d'un méningiome correspondant à ces localisations est particulièrement élevé ; le différentiel entre les cas et leurs témoins par rapport à l'exposition à ces progestatifs est encore plus élevé que dans l'analyse toutes localisations confondues. Pour l'exposition à la médrogestone, le sur-risque de méningiome de l'étage moyen de la base du crâne est particulièrement élevé (OR de 8,30 [3,70–18,63]). Ceci pourrait être cohérent avec des études antérieures qui indiquaient une localisation préférentielle des méningiomes contenant des récepteurs de la progestérone dans la base crânienne (149). A titre de comparaison, soulignons que le sur-risque de méningiomes associés à l'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone est particulièrement élevé pour l'étage antérieur de la base du crâne (28,145), et l'étage moyen (28), suivi de la convexité (28,36). La localisation préférentielle dans la base du crâne n'est pas anodine, car elle expose à un abord chirurgical beaucoup plus complexe et plus délétère que les méningiomes situés dans la convexité (28,145,149).

Les complications post-opératoires d'un méningiome ne sont pas rares. Si les études tendent à s'accorder sur l'amélioration des fonctions cognitives après chirurgie d'un méningiome (150,151), d'autres études pointent les potentiels syndromes anxieux et dépressifs post-opératoires et la prise élevée d'antidépresseurs et de sédatifs à moyen terme (152,153), quoique certains résultats sur la dépression sont discordants dans d'autres études (154). Les crises convulsives sont également une complication possible de la chirurgie à court terme (155) avec une nécessité de prise d'antiépileptiques dans les années suivant l'opération (153). Dans notre étude, près de 3 femmes sur 10 (28,8% des cas) utilisaient des antiépileptiques trois ans après la date d'opération, ce qui rejoignait les données des études antérieures (156). La mortalité toute cause était également plus élevée, avec près de 5,9% des cas décédés à 5 ans contre 3,4% chez les témoins.

## 5.4. Forces et Limites

### 5.4.1. Forces de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude de risque de méningiome élargissant la liste des progestatifs analysés auxquels les femmes peuvent être exposées au-delà de l'acétate de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone. Cette étude a été conduite à une échelle nationale et pour toutes les femmes, de tout régime d'assurance maladie et de tout âge. L'utilisation du SNDS, avec des données quasi-exhaustives sur les remboursements et remontant jusqu'à 2006, permet d'éviter les biais de mémorisation. En utilisant des données de vie réelle, nous évitons également les biais de sélection avec l'intégration de toutes les femmes ayant eu un premier méningiome opéré dans la période d'inclusion 2009-2018 ainsi que la prise en compte de l'ensemble des délivrances des progestatifs d'intérêt, permettant une évaluation du risque dans l'ensemble de la population traitée sans restrictions *a priori* (157,158).

L'exclusion des femmes enceintes dans les deux années précédant la date index a contribué à la fiabilité de l'estimation du risque des progestatifs. La grossesse est en effet un moment particulier, à la fois influençant l'exposition aux progestatifs (d'origine endogène ou exogène), l'apparition et/ou l'augmentation de volume d'un méningiome (13,15,16), et l'hospitalisation pour chirurgie (possiblement moins d'opérations chirurgicales en fonction des symptômes, de la santé maternelle et fœtale, et des caractéristiques de la tumeur (159)). Un autre facteur de confusion potentiellement important, l'exposition à l'acétate de nomégestrol, de chlormadinone et/ou de cyprotérone, a été pris en compte par la façon de modéliser l'exposition aux progestatifs d'intérêt, avec la création d'une modalité à part entière pour l'exposition antérieure/simultanée à au moins un des trois progestatifs à sur-risque connu (voir les ANNEXES 13 et 14). Ainsi nous avons limité au maximum le biais de confusion lié à ce facteur.

Dans cette étude, seule l'hospitalisation pour chirurgie de méningiome a été utilisée comme événement d'intérêt. Les méningiomes peuvent pourtant être traités également exclusivement par radiothérapie (mais de façon très minoritaire), ou simplement surveillés (4). Utiliser l'indicateur d'hospitalisation permettait de garantir la spécificité de l'évènement étudié et donc de limiter les biais liés à l'erreur de classement (160). De plus, cela mettait en lumière le caractère potentiellement invalidant des méningiomes, associé à des gestes neurochirurgicaux non anodins, comme les données sur l'utilisation des antiépileptiques et la mortalité à distance de l'opération chirurgicale de notre étude le montrent.

Dans cette étude, le *design* cas-témoins a été appliqué selon l'état de l'art, avec une prise en compte du temps à la fois lors du tirage au sort des témoins à partir de la population générale qui est dynamique (*risk set sampling*) et lors l'analyse, ce qui permet l'interprétation du OR comme ratio des taux d'incidence (161). Pour l'analyse par régression logistique conditionnelle, le regroupement des strates par année de naissance, département et année index a été envisagé (162) mais n'avait finalement qu'un impact très limité, car la majorité de ces groupes ne contenait qu'un seul cas et ses témoins.

L'utilisation de témoins négatifs, comme la pose des DIU en cuivre, ainsi que l'analyse des facteurs de risque pour lesquels le sur-risque de méningiome était connu (utilisation de l'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, neurofibromatose de type 2) ont permis de vérifier la pertinence de la méthodologie choisie pour cette étude.

Enfin, le fait de borner l'étude aux données jusqu'à 2018 permet de limiter les biais de notoriété (les cas ont en effet une plus forte probabilité d'être dépistés si l'exposition est un facteur perçu comme étant une cause possible de méningiome, comme cela pouvait être le cas après les alertes des autorités sanitaires françaises à partir de fin août 2018 concernant l'acétate de cyprotérone et à partir de février 2019 concernant l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone). En effet, le nombre de cas de méningiome opéré qui ont été exposés à ces progestatifs était relativement stable entre 2010 et 2018, sans hausse en 2018.

#### 5.4.2. Limites de l'étude

Le SNDS ne renseigne pas sur tous les détails cliniques et sur les indications médicales pour lesquelles les progestatifs sont prescrits. Ceci entraîne une impossibilité de se prononcer éventuellement sur le rapport bénéfice-risque des prescriptions, qui pourrait par ailleurs être favorable en cas d'absence d'alternative efficace, par exemple dans le cas du traitement des symptômes d'endométriose, si l'on veille à utiliser les molécules à la dose minimale efficace et/ou selon la durée la plus courte (163,164). Ceci n'était néanmoins pas l'objectif de notre étude, l'estimation du rapport bénéfice-risque nécessitant d'autres études avec d'autres sources de données sur l'efficacité des produits. Par ailleurs, aucun élément n'indique que l'indication médicale du progestatif pourrait influencer sur le sur-risque de méningiome, y compris pour l'acétate de cyprotérone, qui peut être utilisé pour des indications très diverses (hyperpilosité, dysfonctionnements ovariens, à visée contraceptive, alopecie androgénique, paraphilie, ou en traitement palliatif du cancer de la prostate), certaines hors AMM. Dans l'étude de Weill et al. en 2021, le sur-risque de méningiome associé à l'utilisation de ce progestatif était équivalent chez les hommes et chez les femmes, qui utilisent pourtant l'acétate de cyprotérone pour des indications radicalement différentes.

Par ailleurs, le SNDS ne permet pas de préciser les caractéristiques histologiques du méningiome, ni le caractère isolé ou multiple de la tumeur, qui sont des critères de sévérité et de choix d'un traitement adapté. Néanmoins, pour les cas retenus pour cette étude, le grade de sévérité OMS du méningiome est codé *via* le diagnostic principal qui est renseigné selon la CIM-10 après la fin de séjour et suite à la lecture du compte-rendu anatomopathologique, ce qui nous donne une connaissance indirecte de l'histologie.

Nous n'avons pas estimé l'effet de l'exposition simultanée aux œstrogènes sur le risque de méningiome. Dans un rapport précédent, une prescription simultanée d'œstrogène était associée de façon faible mais significative au risque de méningiome avec un HR ajusté sur l'âge = 1,6 [1,1-2,4] concernant l'exposition à l'acétate de cyprotérone. Dans les autres études du GIS EPI-PHARE, la prescription simultanée d'œstrogènes avec l'acétate de chlormadinone (HR = 0,8 [0,5-1,3]) (28) et l'acétate de nomégestrol (HR = 1,0 [0,7-1,7]) (27) n'était pas significativement associée au risque de méningiome. De plus, dans ces deux dernières études, des études de cohorte portant sur des

femmes initiant un traitement par le progestatif considéré, la part des personnes ayant eu une prescription simultanée d'œstrogène à l'initiation du progestatif a été relativement faible (6,8% et 5,0%, respectivement).

Il subsiste des facteurs de confusion que nous n'avons pas pu prendre en compte. Les deux principaux facteurs de risque identifiés pour les méningiomes, outre l'âge, pris en compte dans cette étude, et le sexe féminin, uniquement étudié, sont la prédisposition génétique, notamment attribuée aux mutations héréditaires du gène de la neurofibromatose de type 2, et l'exposition médicale ou environnementale à de fortes doses de rayonnements ionisants. Parmi toutes les raisons médicales possibles de l'exposition intracrânienne aux rayonnements, la radiothérapie pour un cancer cérébral (notamment pendant l'enfance) est probablement la plus importante. Toutefois, ces deux facteurs de risque ne représentent que 1 à 2 % de l'ensemble des méningiomes (165). Nos données ne fournissaient pas d'informations sur l'exposition antérieure aux radiations intracrânielles et nous n'avons donc pas pu prendre en compte ce facteur dans notre étude. Nous ne pouvions avoir accès aux informations sur les diagnostics de tumeur maligne du cerveau et de soins associés avant 2006 (date de disponibilité des données SNDS). Dans nos études antérieures (27,28,30), il était toutefois estimé très improbable que l'irradiation soit responsable d'une mauvaise estimation de l'impact des progestatifs macrodosés, tant leur utilisation pèse sur le nombre de méningiomes opérés chaque année en France. Enfin, même si l'irradiation intracrânienne dans l'enfance est un facteur de risque important de développer un méningiome à l'âge adulte (166–168), le fait d'avoir subi une radiothérapie cérébrale ou d'avoir souffert d'une tumeur cérébrale maligne dans l'enfance reste très rare dans la population générale.

En ce qui concerne la contraception intra-utérine, la pose et le retrait des DIU sont des actes peu codés par les cliniciens, c'est-à-dire peu renseignés dans le SNDS (169). Leur tarification est en effet inférieure à celle d'une consultation spécialiste ou généraliste « simple », et ne peut être cumulée à l'acte de consultation. Des biais de mesure de l'exposition aux DIU ne peuvent ainsi être exclus, car nous ne savons pas quand le DIU délivré en pharmacie va être posé et donc quand commence l'exposition, et quand le DIU va être retiré (donc la fin de l'exposition). Toutefois, s'agissant d'un potentiel risque au long cours, un écart de quelques semaines dans l'estimation du début de l'exposition peut être considéré sans conséquence sur le résultat final. Par ailleurs, la commercialisation récente du dosage à 19,5 mg de lévonorgestrel contenu dans le DIU Kyleena® ne nous a pas permis de l'étudier. On peut néanmoins supposer, du fait du dosage inférieur en progestatif de ce DIU par rapport au DIU Mirena®, et de la probable moindre concentration plasmatique de progestatif qui en découle (140), une absence de sur-risque de méningiome pour ce dispositif.

## 5.5. Perspectives d'études

Une surveillance au-delà de la période d'étude serait nécessaire afin de pouvoir évaluer le risque lié à l'utilisation des génériques contenant du diénogest, et celui lié aux DIU hormonaux à 19,5 mg de lévonorgestrel (Kyleena®), pour lesquels cette étude ne permet pas de conclure. Il est néanmoins peu probable que l'on retrouve un sur-risque lié à l'utilisation du Kyleena®, son dosage en lévonorgestrel étant inférieur à celui du Mirena® pour lequel nous n'avons pas observé de risque.

L'acétate de médroxyprogestérone à la dose de 150 mg est une contraception injectable de seconde ligne qui est peu utilisée en France du fait de ses nombreuses contre-indications et risques cardiovasculaires (170). Elle est davantage utilisée à l'international, avec une utilisation par 8% des femmes en âge de procréer au niveau mondial (171). Cette contraception nécessiterait urgemment des études plus détaillées dans les différents pays qui utilisent plus massivement cette molécule, afin de mieux comprendre la relation dose-effet qui pourrait lui être associée.

## Bibliographie

---

1. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):307-14.
2. Cao J, Yan W, Li G, Zhan Z, Hong X, Yan H. Incidence and survival of benign, borderline, and malignant meningioma patients in the United States from 2004 to 2018. *International Journal of Cancer.* 2022;151(11):1874-88.
3. Kshetry VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro-Oncology.* 1 août 2015;17(8):1166-73.
4. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2 nov 2021;23(11):1821-34.
5. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 5 oct 2022;24(Suppl 5):v1-95.
6. Neff C, Price M, Cioffi G, Kruchko C, Waite KA, Barnholtz-Sloan JS, et al. Complete prevalence of primary malignant and non-malignant brain tumors in comparison to other cancers in the United States. *Cancer.* 18 mai 2023;
7. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 5 oct 2021;23(12 Suppl 2):iii1-105.
8. Jaoude SA, Peyre M, Degos V, Goutagny S, Parfait B, Kalamarides M. Validation of a scoring system to evaluate the risk of rapid growth of intracranial meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients. *Journal of Neurosurgery.* 22 mai 2020;134(5):1377-85.
9. Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, Duranteau L, Coste J, Zureik M, et al. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: A population-based case-control study. *Eur J Neurol.* sept 2022;29(9):2801-9.
10. Maiuri F, Mariniello G, Guadagno E, Barbato M, Corvino S, Del Basso De Caro M. WHO grade, proliferation index, and progesterone receptor expression are different according to the location of meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* déc 2019;161(12):2553-61.
11. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):681-6.
12. Baxter DS, Orrego A, Rosenfeld JV, Mathiesen T. An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience.* 1 mars 2014;21(3):421-6.
13. Casabella AM, Urakov TM, Basil G, Morcos JJ. Management of Foramen Magnum Meningioma During Pregnancy: Literature Review and Case Report. *World Neurosurg.* janv 2017;97:752.e15-752.e18.

14. Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg.* janv 2016;124(1):137-40.
15. Quddusi A, Shamim MS, Virani Q. Effect of pregnancy on growth of intracranial meningiomas. *J Pak Med Assoc.* juill 2019;69(7):1057-8.
16. Laviv Y, Ohla V, Kasper EM. Unique features of pregnancy-related meningiomas: lessons learned from 148 reported cases and theoretical implications of a prolactin modulated pathogenesis. *Neurosurg Rev.* 1 janv 2018;41(1):95-108.
17. 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.* oct 2010;19(10):2562-9.
18. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females: Clinical article. *Journal of Neurosurgery.* 1 mars 2013;118(3):649-56.
19. Pettersson-Segerlind J, Mathiesen T, Elmi-Terander A, Edström E, Talbäck M, Feychting M, et al. The risk of developing a meningioma during and after pregnancy. *Sci Rep.* 28 avr 2021;11(1):9153.
20. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer.* 15 mars 2002;94(6):1626-35.
21. Hosseinzadeh M, Ketabchi SM, Ahmadi SA, Hendi K, Alimohamadi M. Meningioma as the host for metastatic breast cancer: A rare occurrence with important therapeutic impact. *Surg Neurol Int.* 2021;12:314.
22. Degeneffe A, De Maertelaer V, De Witte O, Lefranc F. The Association Between Meningioma and Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 1 juin 2023;6(6):e2318620.
23. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *International Journal of Cancer.* 2015;136(10):2369-77.
24. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control.* 1 déc 2010;21(12):2149-56.
25. Yang X, Liu F, Zheng J, Cheng W, Zhao C, Di J. Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurg.* mars 2021;147:e148-62.
26. Hage M, Plesa O, Lemaire I, Raffin Sanson ML. Estrogen and Progesterone Therapy and Meningiomas. *Endocrinology.* 1 févr 2022;163(2):bqab259.
27. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Acétate de nomégestrol et méningiome [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegestrol\\_et\\_meningiome\\_20210420-pdf/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_et_meningiome_20210420-pdf/)

28. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Acétate de chlormadinone et méningiome [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_et\\_meningiome\\_20210420-pdf/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/)
29. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 3 févr 2021;372:n37.
30. Cnam. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme | L'Assurance Maladie [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2019-acetate-cyproterone-meningiome>
31. Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2011;72(6):965-8.
32. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain*. 1 juill 2018;141(7):2047-54.
33. Mikkelsen AP, Greiber IK, Scheller NM, Hilden M, Lidegaard Ø. Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2022;93(2):222-3.
34. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. oct 2015;157(10):1741-6.
35. Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *J Neurooncol*. avr 2021;152(2):279-88.
36. Samoyeau T, Provost C, Roux A, Legrand L, Dezamis E, Plu-Bureau G, et al. Meningioma in patients exposed to progestin drugs: results from a real-life screening program. *J Neurooncol*. 1 oct 2022;160(1):127-36.
37. HAS. ANDROCUR (cyprotérone (acétate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213329/fr/androcur-cyproterone-acetate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213329/fr/androcur-cyproterone-acetate-de)
38. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 22 juin 2016 acétate de cyprotérone ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable B/ 20 (CIP : 34009 323 510 0 8) ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable B/ 60 (CIP : 34009 340 417 5 4). [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14651\\_ANDROCUR\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14651.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14651_ANDROCUR_PIS_RI_Avis2_CT14651.pdf)
39. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*. 6 déc 2007;357(23):2411-2.
40. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? *Endocrine Abstracts* [Internet]. 1 mai 2008 [cité 17 mai 2023];16. Disponible sur: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016p158>

41. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61255738&typedoc=R>
42. Samarut E, Lugat A, Amelot A, Scharbarg E, Hadjadj S, Primot C, et al. Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma. *J Neurooncol.* mars 2021;152(1):115-23.
43. Devalckeneer A, Aboukais R, Bourgeois P, De Witte O, Racape J, Caron S, et al. Preliminary report of patients with meningiomas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate - Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2021;210:106959.
44. ANSM. Actualité - Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - ANSM [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-lansm-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients>
45. EMA. Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk | European Medicines Agency [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk>
46. Neumann A, Dayani P, Duranteau L, Yoldjian I, Zureik M, Froelich S, et al. Acétate de cyprotérone : évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque [Internet]. EPI-PHARE; 2022 déc [cité 10 févr 2023] p. 114. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/acetate-de-cyproterone-evaluation-de-limpact-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-meningiomes-intracraniens/>
47. Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, Yasue M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo).* mai 2008;48(5):227-30.
48. Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien).* avr 2019;161(4):761-5.
49. ANSM. Acétate de chlormadinone (Luteran® et génériques), acétate de nomégestrol (Lutényl® et génériques) : risque de survenue de méningiome - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-chlormadinone-Luteran-R-et-generiques-acetate-de-nomegestrol-Lutenyl-R-et-generiques-risque-de-survenue-de-meningiome-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
50. ANSM. Dossier thématique - Recommandations d'utilisation et de suivi - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/recommandations-dutilisation-et-de-suivi-des-femmes>
51. ANSM. Actualité - Début de la réévaluation européenne des médicaments à base de nomégestrol et chlormadinone - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/debut-de-la-reevaluation-europeenne-des-medicaments-a-base-de-nomegestrol-et-chlormadinone>

52. EMA. Nomegestrol and chlormadinone [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone>
53. ANSM. Actualité - Acétate de nomégestrol et de chlormadinone et méningiome : des mesures dans l'ensemble de l'Europe pour limiter le risque - ANSM [Internet]. 2022 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque>
54. ANSM. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : l'ANSM réunit un nouveau comité d'experts patients et professionnels de santé - ANSM [Internet]. 2023 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-lansm-reunit-un-nouveau-comite-dexperts-patients-et-professionnels-de-sante>
55. ANSM. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque - ANSM [Internet]. 2023 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>
56. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertility and Sterility*. 1 mai 2018;109(5):756-62.
57. Gelbe Liste Online. Medrogeston - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. 2022 [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Medrogeston\\_1733](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Medrogeston_1733)
58. HAS. CT-13446 DEPO PROVERA PIS RI Avis1\_CT13446 [Internet]. 2015 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13446\\_DEPO\\_PROVERA\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT13446.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13446_DEPO_PROVERA_PIS_RI_Avis1_CT13446.pdf)
59. Drugs.com Database. Medroxyprogesterone Acetate Monograph for Professionals [Internet]. 2015 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20161224100359/https://www.drugs.com/monograph/medroxyprogesterone-acetate.html>
60. United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet [Internet]. UN; 2019 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210046527>
61. Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982-2010. *Natl Health Stat Report*. 14 févr 2013;(62):1-15.
62. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69990693&typedoc=R>
63. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DUOVA 1 mg/2,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68457870&typedoc=R>

64. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DIVINA, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61444482&typedoc=R>
65. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Mises à jour en gynécologie. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
66. Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano C, Faustmann T, Lukkari-Lax E, Heikinheimo O. More than just contraception: the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on public health over 30 years. BMJ Sex Reprod Health. 29 janv 2021;
67. Rahib D, Le Guen M, Lydié N. Baromètre santé 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Saint Maurice: Santé Publique France; 2017 p. 8.
68. Diedrich JT, Zhao Q, Madden T, Secura GM, Peipert JF. Three-year continuation of reversible contraception. Am J Obstet Gynecol. nov 2015;213(5):662.e1-8.
69. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63157698&typedoc=R>
70. Résumé des caractéristiques du produit - PROGESTOGEL 1 POUR CENT, gel pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67407099&typedoc=R>
71. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - COLPRONE 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69346531&typedoc=R>
72. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable (intramusculaire profonde) - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62429736&typedoc=R#RcpContreindications>
73. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64866204&typedoc=R>
74. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68208043&typedoc=R>
75. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - SURGESTONE 0,500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 13

mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64695618&typedoc=R>

76. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - CLIMODIENE 2 mg/2 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65893688&typedoc=R>
77. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66349230&typedoc=R>
78. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - JAYDESS 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63905960&typedoc=R>
79. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
80. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
81. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.
82. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 22 janv 2009;9:33.
83. Martin-Latry K, Bégau B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2010;19(3):256-65.
84. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2017;26(9):1126-34.
85. Blotiere PO, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* juill 2018;27(7):763-70.
86. Maura G, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open.* 1 avr 2019;9(4):e026645.

87. Grodner C, Mezzarobba M, Weill A, Sbidian E. Evolution of topical steroids consumption before and after initiation of systemic treatment in psoriasis. Epidemiologic study in a real-world analysis of the French national health insurance database. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 28 janv 2020;34:e259-62.
88. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgerner J, Rouby F, et al. Use of Proton Pump Inhibitors in Adults in France: A Nationwide Drug Utilization Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76:449-57.
89. Meyer A, Fermat M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010–2018. *PLOS ONE*. 22 janv 2021;16(1):e0245854.
90. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. *The Lancet Regional Health - Europe*. 1 août 2021;7:100129.
91. Pina-Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of the French Nation Health Data System, 2010–2019. *Joint Bone Spine* [Internet]. 13 sept 2022 [cité 19 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X22001208>
92. Tubiana S, Sibiude J, Herlemont P, Drouin J, Picone O, Duval X, et al. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 13 déc 2022 [cité 3 janv 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/bcp.15638>
93. Lassalle M, Tri TL, Afchain P, Camus M, Kirchgerner J, Zureik M, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(3):662-9.
94. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol*. sept 2021;185(3):671-3.
95. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Zureik M, Herr M. Decreasing trends in potentially inappropriate medications in older people: a nationwide repeated cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2 nov 2021;21(1):621.
96. Jourdain H, Hoisnard L, Sbidian E, Zureik M. TNF-alpha inhibitors biosimilar use in France: a nationwide population-based study using the French National Health Data System. *Sci Rep*. 15 nov 2022;12(1):19569.
97. Roland N, Drouin J, Desplas D, Duranteau L, Cuenot F, Dray-Spira R, et al. Impact of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) on contraception use in 2020 and up until the end of April 2021 in France. *Contraception*. avr 2022;108:50-5.
98. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2014;23(3):240-50.

99. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* [Internet]. 7 sept 2017 [cité 18 mai 2020];358. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3776>
100. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Jama*. 7 nov 2017;318(17):1679-86.
101. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical Events After Discontinuation of beta-Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. avr 2018;11(4):e004356.
102. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Coste J. Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med*. 15 janv 2019;170(2):99-107.
103. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Coste J, Carbonnel F, Weill A. The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis in real-life. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(3):269-77.
104. Tournier M, Neumann A, Pambrun E, Weill A, Chaffiol JP, Alla F, et al. Conventional mood stabilizers and/or second-generation antipsychotic drugs in bipolar disorders: a population-based comparison of risk of treatment failure. *Journal of Affective Disorders*. 6 juill 2019;257:412-20.
105. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 14 nov 2019;40(43):3516-25.
106. Botton J, Dray-Spira R, Baricault B, Drouin J, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Reduced risk of severe COVID-19 in more than 1.4 million elderly people aged 75 years and older vaccinated with mRNA-based vaccines. *Vaccine*. 2022;40:414-7.
107. Semenzato L, Botton J, Baricault B, Deloumeaux J, Joachim C, Sylvestre E, et al. Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System. *PLOS ONE*. 9 sept 2022;17(9):e0274309.
108. Jourdain H, de Gage SB, Desplas D, Dray-Spira R. Real-world effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men at high risk of HIV infection in France: a nested case-control study. *Lancet Public Health*. juin 2022;7(6):e529-36.
109. Lailier G, Grave C, Gabet A, Regnault N, Deneux-Tharaux C, Kretz S, et al. Aspirin for the Prevention of Early and Severe Pre-Eclampsia Recurrence: A Real-World Population-Based Study. *Drugs*. avr 2023;83(5):429-37.
110. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2010;19(12):1256-62.

111. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. juill 2012;55(7):1953-62.
112. Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins? *Diabetes Care*. févr 2013;36(2):294-301.
113. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 10 mai 2016;353:i2002.
114. Raguideau F, Dray-Spira R, Zureik M. Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment-Reply. *JAMA ophthalmology*. 1 déc 2016;134(12):1448-9.
115. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. oct 2016;65(10):1664-9.
116. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine*. 24 août 2017;35(36):4761-8.
117. Chaignot C, Zureik M, Rey G, Dray-Spira R, Coste J, Weill A. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. nov 2018;27(11):1239-48.
118. Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA*. 23 janv 2018;319(4):375-87.
119. Bénard-Larivière A, Hucteau E, Debette S, Kirchgessner J, Bezin J, Pariente A. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ*. 23 mars 2022;376:e066192.
120. Jabagi MJ, Goncalves A, Vey N, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Risk of Hematologic Malignant Neoplasms after Postoperative Treatment of Breast Cancer. *Cancers*. oct 2019;11(10):1463.
121. Blotiere PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 12 juin 2019;93(2):e167-80.
122. Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. *Neurology*. 25 févr 2020;94(20):e2168-79.
123. Maura G, Bardou M, Billionnet C, Weill A, Drouin J, Neumann A. Oral Anticoagulants And Risk Of Acute Liver Injury In Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Propensity-weighted Nationwide Cohort Study. 36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, ICPE All Access, September 16-17, 2020. 2020;

124. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Pina Vegas L, Zureik M, Sbidian E. Association Between Biologics Use and Risk of Serious Infection in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2021;157(9):1056-65.
125. Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Psoriasis-related treatment exposure and hospitalization or in-hospital mortality due to COVID-19 during the first and second wave of the pandemic: cohort study of 1 326 312 patients in France. *Br J Dermatol*. 26 juill 2021;
126. Quantin C, Yamdjieu Ngadeu C, Cottenet J, Escolano S, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, et al. Early exposure of pregnant women to non-steroidal anti-inflammatory drugs delivered outside hospitals and preterm birth risk: nationwide cohort study. *BJOG*. sept 2021;128(10):1575-84.
127. Roland N, Baricault B, Weill A, Bouillon K, Dray-Spira R, Duranteau L, et al. Association Between Doses of Levonorgestrel Intrauterine Systems and Subsequent Use of Psychotropic Drugs in France. *JAMA [Internet]*. 22 déc 2022 [cité 3 janv 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.21471>
128. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun*. 25 juin 2022;13(1):3633.
129. Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. *Ann Intern Med*. sept 2022;175(9):1250-7.
130. Jourdain H, Hoisnard L, Sbidian E, Zureik M. Severe Hypersensitivity Reactions at Biosimilar versus Originator Rituximab Treatment Initiation, Switch and Over Time: A Cohort Study on the French National Health Data System. *BioDrugs [Internet]*. 6 mars 2023 [cité 6 mars 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00584-8>
131. Mansournia MA, Hernán MA, Greenland S. Matched designs and causal diagrams. *International Journal of Epidemiology*. 1 juin 2013;42(3):860-9.
132. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology*. mai 2010;21(3):383.
133. Pottgård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Fundamentals of the cohort and case–control study designs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2022;31(8):817-26.
134. Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities. *Ann Epidemiol*. mars 2015;25(3):155-61.
135. JORF. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » [Internet]. 2016-1871, JORF n°0301 déc 26, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&categorieLi en=id>
136. Apra C, Roblot P, Alkhayri A, Le Guérinel C, Polivka M, Chauvet D. Female gender and exogenous progesterone exposition as risk factors for sphenoidal meningiomas. *J Neurooncol*. 1 août 2020;149(1):95-101.

137. Hensiek AE, Kellerman AJ, Hill JT. Spontaneous regression of a solitary cerebral metastases in renal carcinoma followed by meningioma development under medroxyprogesterone acetate therapy. *Br J Neurosurg.* août 2000;14(4):354-6.
138. Malueka RG, Hartanto RA, Setyawan NH, Fauzi DNF, Damarjati KR, Rismawan A, et al. Association of Hormonal Contraception with Meningioma Location in Indonesian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 mars 2022;23(3):1047-51.
139. Palacios S, Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf.* nov 2016;15(11):1515-25.
140. Goldstuck ND. Clarification of the role of the Jaydess(Skyla) LNG- IUS 13.5mg and Kyleena LNG-IUS 19.5mg as intrauterine contraceptive systems. *Expert Rev Med Devices.* août 2017;14(8):593-9.
141. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, Rosen K, Zurth C. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril.* juin 2014;101(6):1656-1662.e1-4.
142. Bhambhvani HP, Rodrigues AJ, Medress ZA, Hayden Gephart M. Racial and socioeconomic correlates of treatment and survival among patients with meningioma: a population-based study. *J Neurooncol.* avr 2020;147(2):495-501.
143. Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S, Sahn F, von Deimling A, Oertel J, et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiology.* 1 oct 2019;62:101562.
144. Maiuri F, Mariniello G, Somma T, Guadagno E, Corvino S, Pagano S, et al. Meningiomas in Premenopausal Women: Role of the Hormone Related Conditions. *Front Oncol.* 2020;10:556701.
145. Agopiantz M, Carnot M, Denis C, Martin E, Gauchotte G. Hormone Receptor Expression in Meningiomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 3 févr 2023;15(3):980.
146. Voormolen EHJ, Champagne PO, Roca E, Giammattei L, Passeri T, di Russo P, et al. Intracranial Meningiomas Decrease in Volume on Magnetic Resonance Imaging After Discontinuing Progestin. *Neurosurgery.* 15 juill 2021;89(2):308-14.
147. Ahmed-Khalifa T, Gillet R, Blonski M, Rech F, Fresse A, Gillet P, et al. Radiological evolution of progestogen-induced meningioma: A monocentric retrospective study. *Fundam Clin Pharmacol.* 24 janv 2023;
148. Maiuri F, Corvino S, Lorenzetti M, Franca RA, Esposito F, Del Basso De Caro M. Intracranial Meningiomas in Patients Aged  $\geq 80$  Years: Pathological Features and Surgical Problems. *World Neurosurg.* 24 févr 2023;S1878-8750(23)00229-2.
149. Bouillot P, Pellissier JF, Devictor B, Graziani N, Bianco N, Grisoli F, et al. Quantitative imaging of estrogen and progesterone receptors, estrogen-regulated protein, and growth fraction: immunocytochemical assays in 52 meningiomas. Correlation with clinical and morphological data. *J Neurosurg.* nov 1994;81(5):765-73.

150. Meskal I, Gehring K, Rutten GJM, Sitskoorn MM. Cognitive functioning in meningioma patients: a systematic review. *J Neurooncol.* 1 juin 2016;128(2):195-205.
151. Bette S, Ruhland JM, Wiestler B, Barz M, Meyer B, Zimmer C, et al. Postoperative cognitive functions in patients with benign intracranial lesions. *Sci Rep.* 22 avr 2021;11(1):8757.
152. van der Vossen S, Schepers VPM, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JMA, Post MWM. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med.* mai 2014;46(5):430-7.
153. Thurin E, Rydén I, Skoglund T, Smits A, Gulati S, Hesselager G, et al. Impact of meningioma surgery on use of antiepileptic, antidepressant, and sedative drugs: A Swedish nationwide matched cohort study. *Cancer Med.* mai 2021;10(9):2967-77.
154. Goebel S, Mehdorn HM. Development of anxiety and depression in patients with benign intracranial meningiomas: a prospective long-term study. *Support Care Cancer.* mai 2013;21(5):1365-72.
155. Corell A, Thurin E, Skoglund T, Farahmand D, Henriksson R, Rydenhag B, et al. Neurosurgical treatment and outcome patterns of meningioma in Sweden: a nationwide registry-based study. *Acta Neurochir (Wien).* févr 2019;161(2):333-41.
156. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien. Une étude menée à partir des données du SNDS [Internet]. Rapport EPI-PHARE; 2021 avr. Disponible sur: [https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_et\\_meningiome\\_20210420-pdf/](https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/)
157. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA.* 4 sept 2018;320(9):867-8.
158. Fernandez J. Guide méthodologique de la HAS. Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. HAS. 2021;51.
159. Carbone L, Somma T, Iorio GG, Vitulli F, Conforti A, Raffone A, et al. Meningioma during pregnancy: what can influence the management? A case series and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* déc 2022;35(25):8767-77.
160. Funk MJ, Landi SN. Misclassification in administrative claims data: quantifying the impact on treatment effect estimates. *Curr Epidemiol Rep.* déc 2014;1(4):175-85.
161. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol.* 1 nov 2008;168(9):1073-81.
162. Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S. Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. *Eur J Epidemiol.* janv 2018;33(1):5-14.
163. Plu-Bureau G. Progestins and Meningiomas. *Ann Endocrinol (Paris).* 23 mars 2023;S0003-4266(23)00067-7.
164. GEMVi, CNEGM, CNGOF, FNCGM, CNPGo-GM, SEUD, FFER, SMR. Progestatifs et risque de méningiome : faut-il crier au loup ? 📣 [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur:

<https://www.larevuedupraticien.fr/article/progestatifs-et-risque-de-meningiome-faut-il-crier-au-loup>

165. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 3 févr 2021;372:n37.
166. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. nov 2012;14(11):1316-24.
167. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 20 déc 2010;28(36):5287-93.
168. Garcia CM, Ganga A, Weil RJ, Toms SA. Cranial Irradiation for Childhood Cancers and Adult Risk of Meningioma. *Pediatric Neurosurgery*. 14 févr 2023;57(6):396-406.
169. Roland N, Baricault B, Dray-Spira R, Weill A, Duranteau L, Zureik M. Profiles of copper intrauterine devices and levonorgestrel intrauterine systems users in France in 2019: A national observational population-based study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2022 [cité 7 sept 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.14438>
170. HAS. Contraception chez la femme adulte et l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). 2013.
171. United Nations. Family Planning and the 2030 Agenda for Sustainable Development (Data Booklet) [Internet]. United Nations; 2019 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210045124>
172. ANSM. Actualité - Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée [Internet]. ANSM. 2018 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-dune-utilisation-prolongee>
173. ANSM. Actualité - Androcur et risque de méningiome : Mise en place d'un numéro vert pour les patients et recommandations temporaires à destination des professionnels de santé - ANSM [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-et-risque-de-meningiome-mise-en-place-dun-numero-vert-pour-les-patients-et-recommandations-temporaires-a-destination-des-professionnels-de-sante>
174. ANSM. Actualité - Acétate de cyprotérone (Androcur) et risque de méningiome : l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs - ANSM [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-androcur-et-risque-de-meningiome-lansm-poursuit-ses-actions-pour-renforcer-linformation-des-utilisateurs>
175. ANSM. Actualité - Acétate de cyprotérone sous forme de comprimés dosés à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques) : mesures pour renforcer l'information sur le risque de méningiome - ANSM [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimes-doses-a>

50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-linformation-sur-le-risque-de-meningiome

176. ANSM. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription - ANSM [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-cyproterone-dosees-a-50-ou-100-mg-androcur-et-ses-generiques>
177. ANSM. Information de sécurité - Restrictions de l'utilisation de l'ac - ANSM [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/restrictions-de-lutilisation-de-lacetate-de-cyproterone-liees-au-risque-de-meningiome>
178. ANSM. Actualité - Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - ANSM [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes>
179. ANSM. Actualité - Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome [Internet]. ANSM. 2020 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome>
180. ANSM. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-nomegestrol-lutenyl-et-generiques-et-dacetate-de-chlormadinone-luteran-et-generiques-liees-au-risque-de-meningiome>
181. 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 Neuropathol.* juin 2016;131(6):803-20.

## ANNEXES

## ANNEXE 1. Liste résumée des communications ANSM et/ou Cnam sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de 2018 à 2022

Date	Communication	Commentaire
27/08/2018	Point d'information ANSM	Compte-rendu du CSST « <i>Méningiome et acétate de cyprotérone</i> »(172)
20/09/2018	Lettre aux professionnels de santé Mise en place d'un Numéro Vert	Information sur le risque et demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient (173)
08/10/2018	Lettre aux professionnels de santé (et recommandations sur le site de l'ANSM)	Information sur les mesures de suivi par IRM cérébrale (44)
03/12/2018	Point d'information ANSM	Information sur les mesures d'information décidées (attestation annuelle d'information, envoi de courrier individuel aux patients et aux prescripteurs) (174)
11/06/2019	Lettre individuelle cosignée ANSM/Cnam aux professionnels de santé (175)	
01/07/2019	Lettre individuelle cosignée ANSM/Cnam aux patients (175)	
12/06/2019	Rapport Cnam – Synthèse longue	Mise en ligne sur le site de l'ANSM « <i>Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme</i> » (30)
02/07/2019	Lettre aux professionnels de santé (et information sur le site ANSM)	Information sur les nouvelles conditions de prescriptions et délivrance, y compris fiche d'information pour les patients et attestation annuelle d'information (obligatoire à partir du 01/07/2019 pour toute initiation de traitement et à partir du 01/01/2020 pour tous les patients en cours de traitement) (176)
14/02/2020	Réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone	Recommandations de l'EMA : « <i>Restrictions de l'utilisation de l'Acétate de Cyprotérone liées au risque de méningiome</i> » (45)
27/04/2020	Lettre aux professionnels de santé (et information sur le site de l'ANSM)	Restrictions de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone liées au risque de méningiome (177)
01/12/2022	Rapport EPI-PHARE	Mise en ligne sur les sites de la Cnam et de l'ANSM « <i>Évaluation de l'impact des mesures de réduction du risque de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation de fortes doses d'acétate de cyprotérone en France</i> » (46)

## ANNEXE 2. Liste résumée des communications ANSM et/ou Cnam sur le risque de méningiome liés à l'utilisation de l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol de 2019 à 2022

Date	Communication	Commentaire
07/02/2019	Lettre aux professionnels de santé (et information sur le site de l'ANSM)	Information sur le risque de survenue de méningiome et demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient (178)
17/06/2020	Information sur le site de l'ANSM	Recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome (179)
27/10/2020	Mail aux professionnels de santé (et information sur le site ANSM)	Objet : « LUTENYL/LUTERAN : confirmation d'un sur-risque de méningiome »
11/03/2021	Dossier thématique ANSM	Recommandations d'utilisation et de suivi des femmes (50)
20/04/2021	Rapport GIS EPI-PHARE	Mise en ligne sur le site de la Cnam et de l'ANSM : « Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS » (28)
20/04/2021	Rapport GIS EPI-PHARE	Mise en ligne sur le site de la Cnam et de l'ANSM : « Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS » (27)
02/07/2021	Information sur le site de l'ANSM	Information sur les nouvelles conditions de prescription et délivrance, y compris fiche d'information pour les patients (et attestation annuelle d'information obligatoire à partir du 01/07/2021 pour toute initiation de traitement et à partir du 01/01/2022 pour tout patient en cours de traitement) (180)
04/07/2022	Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone	Recommandations du Prac « Utilisation et suivi des médicaments à base de nomégestrol et de chlormadinone » (51,52)
15/11/2022	Information sur le site de l'ANSM	Par décision du 28 octobre 2022, la Commission européenne demande aux Etats membres de l'Union européenne de modifier les AMM des médicaments à base de nomégestrol et chlormadinone (53)

## ANNEXE 3. Progestatifs et risque de méningiome : l'ANSM réunit un nouveau comité d'experts patients et professionnels de santé – 20 janvier 2023



VIE DE L'AGENCE - INSTANCES

PUBLIÉ LE 20/01/2023 - MIS À JOUR LE 02/03/2023

### Risque de méningiome et progestatifs : l'ANSM réunit un nouveau comité d'experts patients et professionnels de santé

Les progestatifs sont utilisés pour traiter l'endométriose, les fibromes, les règles particulièrement longues et/ou abondantes, les troubles du cycle, la ménopause, les cycles artificiels etc.

Depuis 2019, des études épidémiologiques ont montré un risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de nomegestrol, d'acétate de chlormadinone et d'acétate de cyprotérone. Cela nous a conduits à mener des actions, en concertation avec les représentants de patients et de professionnels de santé, afin de réduire ce risque pour les personnes traitées avec ces médicaments. Ces actions ont permis de réduire significativement ce risque.

Le risque de méningiome ne peut pas être exclu avec les autres progestatifs. Des signalements de méningiomes chez des personnes traitées par progestatif seul ont été rapportés.

L'ANSM a réuni le 13 janvier 2023 un nouveau comité scientifique temporaire (CST) « Progestatifs et risque de méningiome » composé de représentants d'associations de patients et de professionnels de santé.

Ce comité émettra un avis sur les conditions d'utilisation des progestatifs autres que ceux à base d'acétate de cyprotérone, nomegestrol et chlormadinone, au regard du risque de méningiome, afin que les personnes pour lesquelles ces traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier dans des conditions sécurisées.

Les recommandations qui découleront du CST s'adresseront aux professionnels de santé afin de mieux protéger les personnes utilisant ces médicaments. Elles seront publiées et diffusées dans l'attente des résultats de nouvelles études épidémiologiques qui permettront de démontrer ou d'infirmer le risque de méningiome.

Consultez la liste des progestatifs commercialisés en janvier 2023

Médicament	Progestatif présent et son dosage
Climodiene, Misolfa, Oedien, Qlaira, Visanne et génériques	dienogest - 2 mg

Climaston et Duphaston	dydrogesterone - 10 mg
Colprone	médrogestone - 5 mg
Estima 100 mg, Progestan 100 mg, Utrogestan 100 mg et génériques	progesterone - 100 mg
Estima 200 mg, Progestan 200 mg, Utrogestan 200 mg et génériques	progesterone - 200 mg



Androcure et risque de méningiome



Lutényl/Lutéran

#### En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 02/03/2023

Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque

SURVEILLANCE PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 20/01/2023

Décision DG n°2023-03 du 13/01/2023 – Nomination auprès du comité scientifique temporaire « Progestatifs et risque de méningiome » à l'ANSM

DÉCISIONS INSTITUTIONNELLES INSTANCES : CRÉATIONS ET NOMINATIONS

PUBLIÉ LE 20/01/2023

Décision DG n°2023-02 du 13/01/2023 – Création d'un comité scientifique temporaire « Progestatifs et risque de méningiome » à l'ANSM

DÉCISIONS INSTITUTIONNELLES INSTANCES : CRÉATIONS ET NOMINATIONS

## ANNEXE 4. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations générales pour limiter ce risque – 02 mars 2023



SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 02/03/2023

### Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque

Suite au comité d'experts composé de représentants de personnes traitées et professionnels de santé, qui s'est réuni en janvier 2023, de premières recommandations ont été établies afin d'encadrer le risque de méningiome pour les progestatifs médrogestone (Colprone), progestérone à 100 mg et 200 mg (Utrogestan et génériques), dydrogesterone (Duphaston) et dienogest (génériques de Visanne), dans l'attente des résultats d'études épidémiologiques en cours.

Les progestatifs sont des médicaments utilisés dans diverses pathologies gynécologiques (endométriose, fibromes, règles particulièrement longues et/ou abondantes, troubles du cycle), dans le traitement hormonal substitutif (y compris ménopause) ; mais aussi en obstétrique (stérilité par insuffisance lutéale, avortements à répétition).

Entre 2019 et 2020, des études épidémiologiques successives ont démontré un risque de méningiome, qui augmente avec la dose reçue, pour trois progestatifs (Androcure, Lutényl, Lutéran et génériques). Suite à ces études, nous avons alors mis en place de nombreuses mesures visant à limiter ce risque.

Dans le cadre de la surveillance renforcée que nous menons sur l'ensemble des progestatifs, nous avons observé des cas de méningiome survenus lors de traitements par d'autres progestatifs.

Dans ce contexte, nous avons souhaité réunir un comité scientifique temporaire (CST) composé de représentants de personnes traitées ainsi que de professionnels de santé pour élaborer des recommandations sur les conditions d'utilisation des progestatifs, autres que ceux à base d'acétate de cyprotérone (ACP), nomégestrol (ANMG) et chlormadinone (ACM), au regard du risque de méningiome. Il s'agissait de s'assurer que les personnes pour lesquelles ces traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier dans des conditions sécurisées.

Le CST estime qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiome ne peut être exclu et a établi des premières recommandations afin de limiter ce risque dans l'attente d'études épidémiologiques, menées par Epi-Phare, permettant de confirmer ou d'infirmer ce risque. Les résultats de ces études devraient être disponibles prochainement.

Parmi les cas de méningiome déclarés sous traitement progestatif, ceux rapportés avec la médrogestone (Colprone) et la progestérone à 100 mg et 200 mg (Utrogestan et génériques), sont particulièrement suggestifs d'un rôle de ces médicaments compte tenu de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement. Ainsi, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Colprone viennent d'être mis à jour afin d'y faire figurer le risque de méningiome. De plus, la progestérone à 100 mg et 200 mg étant également utilisée dans les autres pays de la communauté européenne, nous avons demandé que ce sujet fasse l'objet d'une discussion au comité européen de pharmacovigilance (PRAC).

L'âge, le genre féminin et l'exposition aux radiations ionisantes dans l'enfance (examen d'imagerie diagnostique, scanner, scintigraphie) constituent des **facteurs de risque clairement identifiés**.



- En lien avec cette information



Pour en savoir plus

[Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Rapport Epi-Phare](#)  
[Acétate de cyprotérone \(Androcure et génériques\)](#)  
[Acétate de chlormadinone \(génériques de Lutéran\)](#)  
[Acétate de nomégestrol \(Lutényl et génériques\)](#)  
[Évaluation de la progestérone par le PRAC](#)

#### Recommandations préliminaires concernant l'utilisation des progestatifs médrogestone (Colprone 5 mg), progestérone 100 ou 200 mg (Utrogestan et génériques), dydrogesterone (Duphaston 10 mg) et dienogest (génériques de Visanne 2 mg)

- En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée, sauf exception à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes traitées et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques ;
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par acétate de cyprotérone, de chlormadinone ou de nomégestrol n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse pour le moment le déterminer. Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation ;
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible ;
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (tous les ans), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale devra être réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

Nous rappelons que les patients et les professionnels de santé peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament directement sur le portail : [signalement-social-sante.gouv.fr/](https://signalement-social-sante.gouv.fr/).

Consultez la liste des progestatifs concernés en février 2023

Médicament	Progestatif présent et son dosage
Génériques de Visanne : Dimetrum, Endovela, Sawis	dienogest - 2 mg
Duphaston	dydrogesterone - 10 mg
Colprone	médrogestone - 5 mg
Utrogestan 100 mg, Estima 100 mg, Progestan 100 mg, Progestérone Biogaran 100 mg, Progestérone Vialtris 100 mg	progestérone - 100 mg
Utrogestan 200 mg, Estima 200 mg, Progestan 200 mg, Progestérone Biogaran	progestérone - 200 mg

#### Rappel sur le risque de méningiome :

Dans la population générale, on estime que 9 personnes sur 100 000 sont susceptibles de développer un méningiome chaque année. Le méningiome représente plus d'une tumeur cérébrale primaire (sans métastase) sur trois ; c'est **la tumeur cérébrale la plus courante à partir de 35 ans**.

## ANNEXE 5. Liste des actes en rapport avec une chirurgie intracrânienne d'exérèse de méningiome

Libellé de l'acte	Code CCAM
<b>Etage antérieur de la base du crâne</b>	
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA001
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords	ACFA015
Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA022
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA026
<b>Etage moyen de la base du crâne</b>	
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétrosigmoïdien	ACFA011
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA003
Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie	ACFA006
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique	ACFA009
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord transotique	ACFA029
Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie	ACFA013
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord latéral	BKFA001
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord conjonctivopalpébral	BKFA002
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord coronal	BKFA003
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal	KAF0001
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie	KAF0001
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par vidéochirurgie transsphénoïdale	KAF0900
<b>Etage postérieur de la base du crâne</b>	
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord translabyrinthique	ACFA005
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien	ACFA007
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA010
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux	ACFA012
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux	ACFA014
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA008
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale	ACFA018
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA004
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA020
Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA023
Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie	ACFA024
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords	ACFA016
Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie	ACFA025
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA019
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA027
<b>Convexité</b>	
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal	ACFA028
Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ACFA002
<b>Faux et tente</b>	
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie sous-tentorielle	ABFA008
Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle	ABFA009
Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ABFA010
<b>Autres localisations</b>	
Résection de tumeur du 3 <sup>ème</sup> ventricule, par craniotomie	ABFA002
Résection de tumeur du ventricule latéral, par craniotomie	ABFA005
Résection de tumeur du 4 <sup>ème</sup> ventricule, par craniotomie	ABFA006
Résection de tumeur du 3 <sup>ème</sup> ventricule, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC001
Résection de tumeur du ventricule latéral, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC002
Décompression du nerf optique, par craniotomie	ADPA001
Décompression du nerf optique, par approche orbitaire	ADPA020
Décompression du nerf optique, par approche transsinus (transethmoïdal)	ADPA023
Décompression du nerf infraorbital, par approche directe	ADPA016
Décompression du nerf facial, par abord transmastoidien	ADPA008

## Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux

ADPA011

Décompression du nerf facial, par abord transmastoïdien et par abord suprapétreux

ADPA021

## ANNEXE 6. Liste des codes ATC et CIP des progestatifs concernés par le rapport

NOM	Code CIP	CLASSE ATC	Code ATC	PRODUIT
COLPRONE 5MG CPR 20	3130861	MEDROGESTONE	G03DB03	COLPRONE
PROGESTOGEL 1% GEL 1	3131412	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTOGEL
UTROGESTAN 100MG CAPSULE 30	3232751	PROGESTERONE	G03DA04	UTROGESTAN
ESTIMA 200MG CAPSULE 15	3567138	PROGESTERONE	G03DA04	ESTIMA
EVAPAUSE 100MG CAPSULE GE 0	3559251	PROGESTERONE	G03DA04	EVAPAUSE
ESTIMA 100MG CAPSULE 30	3521828	PROGESTERONE	G03DA04	ESTIMA
UTROGESTAN 200MG CAPSULE 15	3483996	PROGESTERONE	G03DA04	UTROGESTAN
PROGESTERONE BGA 100MG CAPSULE 30	3580498	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE BGA
PROGESTERONE BGA 200MG CAPSULE 15	3582505	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE BGA
PROGESTERONE RATIOPHARM 100 MG 1 BOITE DE 30 CAPSU	3436896	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE RATIOPHARM
MENAELLE 100MG CAPSULE 30	3521751	PROGESTERONE	G03DA04	MENAELLE
PROGESTERONE SDZ 100MG CAPSULE 30	3680739	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE SDZ
ESTIMA 100MG CAPSULE 90	3741501	PROGESTERONE	G03DA04	ESTIMA
ESTIMA 200MG CAPSULE 45	3741487	PROGESTERONE	G03DA04	ESTIMA
PROGESTERONE TVC 100MG CAPSULE 30	3603733	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE TVC
PROGESTERONE GNR 100MG CAPSULE 30	3613720	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE SANDOZ
PROGESTERONE RATIOPHARM 200 MG 1 BOITE DE 15 CAPSU	3620915	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE RATIOPHARM
PROGESTAN 100MG CAPSULE 30	3620884	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTAN
PROGESTAN 200MG CAPSULE 15	3620849	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTAN
PROGESTERONE VIATRIS 100 MG CAPSULE 30	3617899	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE VIATRIS
UTROGESTAN 200MG CAPSULE 45	3587684	PROGESTERONE	G03DA04	UTROGESTAN
UTROGESTAN 100MG CAPSULE 60	3587678	PROGESTERONE	G03DA04	UTROGESTAN
PROGESTAN 200MG CAPSULE 45	3587632	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTAN
PROGESTAN 100MG CAPSULE 90	3581138	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTAN
MENAELLE 100MG CAPSULE 90	3878602	PROGESTERONE	G03DA04	MENAELLE
PROGESTERONE BGA 200MG CAPSULE 45	3979332	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE BGA
PROGESTERONE SDZ 100MG CAPSULE 90	3008223	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE SDZ
PROGESTERONE VIATRIS 100 MG CAPSULE 90	3002452	PROGESTERONE	G03DA04	PROGESTERONE VIATRIS
DUPHASTON 10MG CPR 10	3219294	DYDROGESTERONE	G03DB01	DUPHASTON
CLIMASTON 1 MG/5 MG CPR 28	3566038	DYDROGESTERONE + OESTROGENE	G03FA14	CLIMASTON
CLIMASTON 1 MG/10 MG CPR 28	3526435	DYDROGESTERONE + OESTROGENE	G03FB08	CLIMASTON
CLIMASTON 2MG/10MG CPR 28	3438524	DYDROGESTERONE + OESTROGENE	G03FB08	CLIMASTON
SAWIS 2MG CPR 28	3018636	DIENOGEST	G03DB08	SAWIS
DIMETRUM 2MG CPR 28	3016968	DIENOGEST	G03DB08	DIMETRUM
ENDOVELA 2MG CPR 28	3019872	DIENOGEST	G03DB08	ENDOVELA
DIMETRUM 2MG CPR 84	3021127	DIENOGEST	G03DB08	DIMETRUM
ENDOVELA 2MG CPR 84	3022086	DIENOGEST	G03DB08	ENDOVELA
SAWIS 2MG CPR 84	3021939	DIENOGEST	G03DB08	SAWIS
CLIMODIENE 2MG/2MG CPR 28	3576232	DIENOGEST + OESTROGENE	G03FA15	CLIMODIENE
SURGESTONE 0,5MG CPR 10	3313314	PROMEGESTONE	G03DB07	SURGESTONE
SURGESTONE 0,5MG CPR 12	3364286	PROMEGESTONE	G03DB07	SURGESTONE
SURGESTONE 0,25MG CPR 10	3249183	PROMEGESTONE	G03DB07	SURGESTONE
SURGESTONE 0,125MG CPR 10	3249154	PROMEGESTONE	G03DB07	SURGESTONE
LUTENYL 5MG CPR 10	3266112	NOMEGESTROL	G03DB04	LUTENYL
NOMEGESTROL ARW 5MG CPR 10	3869187	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL ARW
NOMEGESTROL TVC 5MG CPR 10	3828024	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL TVC
NOMEGESTROL SDZ 5MG CPR 10	3901620	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL SDZ
NOMEGESTROL ZEN 5MG CPR 10	3869253	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL ZEN
NOMEGESTROL BGA 5MG CPR 10	3817345	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL BGA
NOMEGESTROL RTP 5MG CPR 10	3832391	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL RTP
LUTENYL 3,75MG CPR 14	3655724	NOMEGESTROL	G03DB04	LUTENYL
NOMEGESTROL VIATRIS 5MG CPR 10	3645370	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL VIATRIS
NOMEGESTROL EG 5MG CPR 10	3817279	NOMEGESTROL	G03DB04	NOMEGESTROL EG
NAEMIS CPR 24	3584622	NOMEGESTROL + OESTROGENE	G03FB12	NAEMIS CPR
LUTERAN 5MG CPR 10	3063320	CHLORMADINONE	G03DB06	LUTERAN
LUTERAN 2 MG (ACETATE DE CHLORMADINONE)	3063314	CHLORMADINONE	G03DB06	LUTERAN
LUTERAN 10MG CPR 12	3394330	CHLORMADINONE	G03DB06	LUTERAN
CHLORMADINONE TVC 10MG CPR 12	3656184	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE TVC

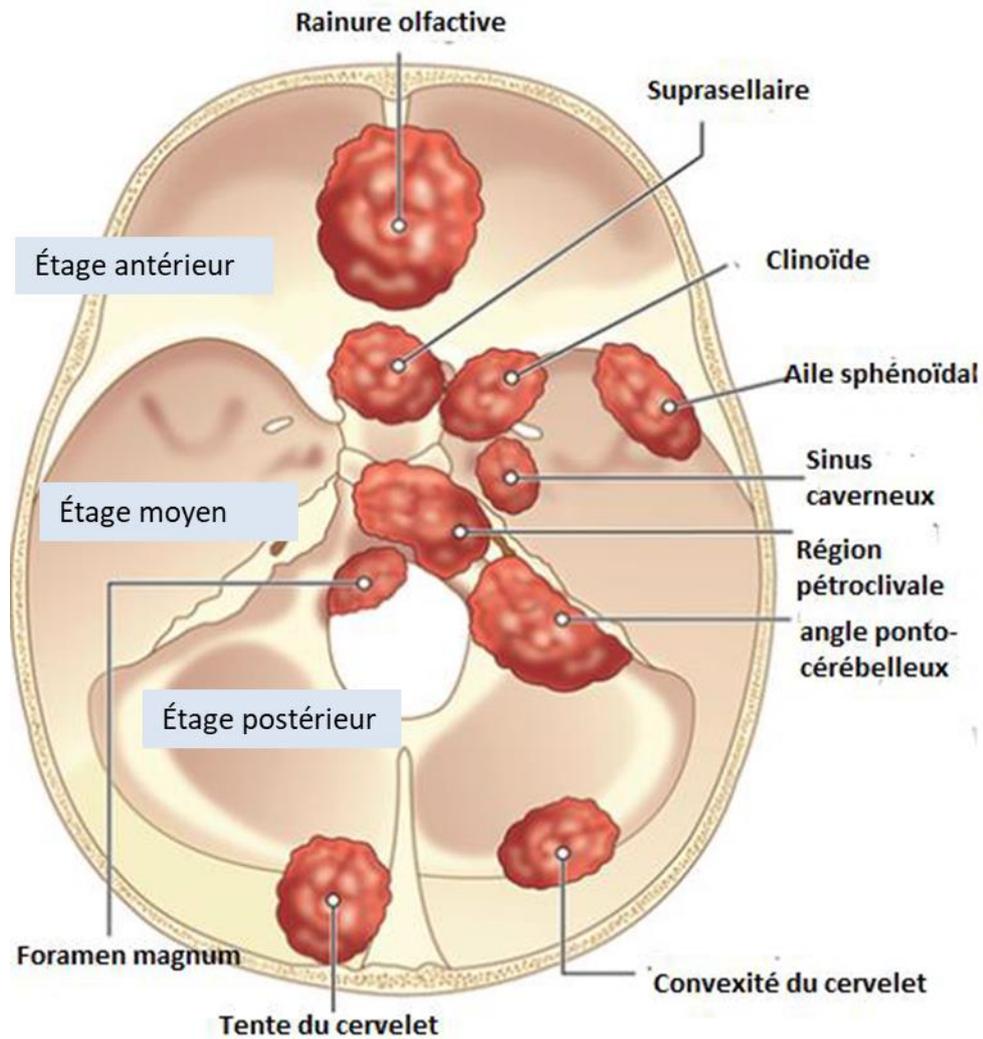
Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

CHLORMADINONE TVC 5MG CPR 10	3652631	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE TVC
CHLORMADINONE SDZ 5MG CPR 10	3656014	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE SDZ
CHLORMADINONE SANDOZ 2MG CPR 10	3652660	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE SANDOZ
CHLORMADINONE VIATRIS 10MG CPR 12	3664746	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE VIATRIS
CHLORMADINONE SDZ 10MG CPR 12	3664752	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE SDZ
CHLORMADINONE SANDOZ 2MG CPR 10	3652660	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE SANDOZ
CHLORMADINONE VIATRIS 10MG CPR 12	3664746	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE VIATRIS
CHLORMADINONE SDZ 10MG CPR 12	3664752	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE SDZ
CHLORMADINONE THERAMEX 5 MG CPR 10	3666774	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE THERAMEX
CHLORMADINONE THERAMEX 10MG CPR 12	3664723	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE THERAMEX
CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 10MG CPR 12	3735216	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES
CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 5 MG 1 BOITE DE 10,	3735222	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES
CHLORMADINONE QUALIMED 5MG CPR 10	3632858	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE QUALIMED
CHLORMADINONE VIATRIS 5MG CPR 10	3632798	CHLORMADINONE	G03DB06	CHLORMADINONE VIATRIS
ANDROCUR 50MG CPR 20	3235100	CYPROTERONE	G03HA01	ANDROCUR
ANDROCUR 100MG CPR 60	3404175	CYPROTERONE	G03HA01	ANDROCUR
CYPROTERONE TVC 50MG CPR 20	3820525	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE TVC
CYPROTERONE ARW 100MG CPR 60	3884459	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE ARW
CYPROTERONE ARW 50MG CPR 20	3884436	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE ARW
CYPROTERONE MYL 100MG CPR 60	3693529	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE MYL
CYPROTERONE ZEN 50MG CPR 20	3746651	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE ZEN
CYPROTERONE TVC 100MG CPR 60	3820620	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE TVC
CYPROTERONE BGA 100MG CPR 60	3420168	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE BGA
CYPROTERONE ZEN 100MG CPR 60	4160752	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE ZEN
KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	3668158	CYPROTERONE	G03HA01	KALIALE
CYPROTERONE SDZ 50MG CPR 20	3766599	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE SDZ
CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	3694581	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE EG
CYPROTERONE SDZ 100MG CPR 60	3750612	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE SDZ
CYPROTERONE EG 50MG CPR 20	3626970	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE EG
CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	3621889	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE G GAM
CYPROTERONE BGA 50MG CPR 20	3423273	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE BGA
CYPROTERONE MYL 50MG CPR 20	3409014	CYPROTERONE	G03HA01	CYPROTERONE MYL
ERAPYL 50MG CPR 20	2675920	CYPROTERONE	G03HA01	ERAPYL
DEPO PROVERA 150 MG SUSP INJ 1	3238699	MEDROXYPROGESTERONE	G03AC06	DEPO PROVERA
MIRENA 52MG DISP INTRA UTERIN 1	3392928	DIU AVEC PROGESTATIFS	G02BA03	MIRENA
LEVONORGESTREL PG 52MG DISP UTERIN 1	3014875	DIU AVEC PROGESTATIFS	G02BA03	LEVONORGESTREL PG
KYLEENA 19,5 MG DISP INTRA UTERIN 1	3009475	DIU AVEC PROGESTATIFS	G02BA03	KYLEENA
JAYDESS 13,5 MG DISP INTRA UTERIN 1	2741947	DIU AVEC PROGESTATIFS	G02BA03	JAYDESS

## ANNEXE 7. Liste des codes LPP pour les dispositifs intra-utérins au cuivre

Nom du dispositif intra-utérin au cuivre	Code LPP
OBJET CONTRACEPTIF, STÉRILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE.	1158536
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., LABO 7 MED	6186566
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., LABO GYNEAS	6186572
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., HRA PHARMA	6172819
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., LABORATOIRE CCD	6184840
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., EUROMEDIAL	1135890
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, AU CUIVRE., CEMAG CARE	1173062
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, CONTREL, GYNEFIX	1187615
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MONA LISA NV, MONA LISA CUT-380A	1106752
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MONA LISA NV, MONA LISA CU375-RO	1121125
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MONA LISA NV, MONA LISA CU375 SL RO	1171407
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MONA LISA NV, MONA LISA NT CU380	1132519
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MULTILAN, CU 250 STANDARD	1111760
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MULTILAN, CU 250 SHORT	1167363
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MULTILAN, CU 375 STANDARD	1152960
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, MULTILAN, CU 375 SL	1101938
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, PRODIMED, GYNELLE 375	1134760
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, 7 MED, UT N 380 STANDARD	1128370
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, 7 MED, UT S 380 SHORT	1122283
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, 7 MED, TT 380	1103848
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, 7 MED, NT 380, SHORT OU STANDARD	1120717
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, SHERING SA, NOVA T	1132531
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, SHERING SA, NOVA T 380	1146770
OBJET CONTRACEPTIF, STERILET AVEC INSERTEUR, THERAMEX, SERTALIA	1125749

## ANNEXE 8. Schémas des principales localisations des méningiomes



Copyright LSU Health Sciences Center

## ANNEXE 9. Classification OMS des méningiomes (181)

Grades OMS	Intitulés	Codes morphologiques	Codes CIM-10 utilisés dans cette étude pour identifier les grades
<b>Grade I - Bénin</b>	Méningothélial	9530/0	D32
	Fibreux (fibroblastique)	9531/0	
	Transitionnel (mixte)	9532/0	
	Psammomateux	9537/0	
	Angiomateux	9533/0	
	Microkystique	9534/0	
	Sécrétoire	9530/0	
<b>Grade II - Atypique</b>	Lymphoplasmocyte-riche	9530/0	D42
	Choroïde	9538/1	
	Cellules claires	9538/1	
<b>Grade II - Malin</b>	Atypique	9539/1	C70
	Papillaire	9538/3	
	Rhabdoïde	9538/3	
	Anaplasique	9530/3	

## ANNEXE 10. Codes CIM-10 et CCAM utilisés pour identifier des actes de radiothérapie

Les codes CIM-10 ont été recherchés en position de diagnostic principal ou relié dans les données du PMSI Médecine-Chirurgie-Obstétrique.

Les codes CCAM ont été recherchés dans les données du PMSI et les données de remboursement. A noter que l'activité de radiothérapie ne fait pas partie du champ du PMSI, mais les informations la concernant remontent dans le SNDS *via* les données de remboursement.

Code CIM-10	Libellé CIM-10
Z510	Séance de radiothérapie
Z5100	Séance de préparation à une irradiation
Z5101	Séance d'irradiation

*Après mai 2020 :*

Code CCAM	Texte CCAM
17.04	RADIOTHÉRAPIE EXTERNE
17.04.01	Préparation à une irradiation externe
17.04.01.01	Préparation sans dosimétrie
ZZMK014	Préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation sous l'appareil de traitement
ZZMK002	Préparation à une irradiation externe avec repérage par simulateur-scanographe, dosimétrie bidimensionnelle et simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK013	Préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.04.01.02	Préparation avec dosimétrie bidimensionnelle
ZZMK026	Préparation à une irradiation externe avec repérage par simulateur-scanographe, dosimétrie bidimensionnelle et simulation à l'aide d'un simulateur-scanographe
ZZMK028	Préparation à une irradiation externe avec repérage par simulateur-scanographe, dosimétrie bidimensionnelle, simulation à l'aide d'un simulateur-scanographe et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK001	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie bidimensionnelle et simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK017	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie bidimensionnelle, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.04.01.03	Préparation avec dosimétrie tridimensionnelle sans histogramme dose-volume [HDV]
ZZMK016	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK011	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.04.01.04	Préparation avec dosimétrie tridimensionnelle avec histogramme dose-volume [HDV]
ZZMK018	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK024	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour modulation d'intensité
17.04.01.05	Préparations spécifiques à une irradiation externe
ZZMP001	Préparation à une irradiation corporelle totale
QZMP003	Préparation à une irradiation cutanée totale
AGMP001	Préparation à une irradiation externe du névraxe [irradiation craniospinale]
ZZMP018	Préparation à une radiothérapie de contact intracavitaire
ZZMP012	Préparation à une irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques en dose unique, avec pose de cadre effractif
ZZMP016	Préparation à une irradiation externe en conditions stéréotaxiques sans synchronisation avec la respiration avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par fusion numérique multimodale et simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle

## Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

ZZMP013	Préparation à une irradiation externe en conditions stéréotaxiques avec synchronisation avec la respiration avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par fusion numérique multimodale et simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle
17.04.01.06	Autres actes de préparation à une irradiation externe
17.04.01.07	Reprises de préparation à une irradiation externe, en cours de traitement
ZZMK019	Reprise de préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation sous l'appareil de traitement
ZZMK027	Reprise de préparation à une irradiation externe, dosimétrie bidimensionnelle, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK022	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK020	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK025	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour modulation d'intensité

### Avant mai 2010 :

Code CCAM	Texte CCAM
17.03	RADIOTHÉRAPIE EXTERNE
17.03.01	Préparation à une irradiation externe
17.03.01.01	Préparation sans dosimétrie
ZZMK014	Préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation sous l'appareil de traitement
ZZMK002	Préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK013	Préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.03.01.02	Préparation avec dosimétrie bidimensionnelle sur une ou deux coupes
ZZMK006	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur, dosimétrie bidimensionnelle sur 1 ou 2 coupes et simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK012	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur, dosimétrie bidimensionnelle sur 1 ou 2 coupes, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.03.01.03	Préparation avec dosimétrie bidimensionnelle sur trois coupes ou plus
ZZMK010	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus et simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK004	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK015	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur et analyse des données acquises par échographie, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus et simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK005	Préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur et analyse des données acquises par échographie, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK003	Préparation à une irradiation externe avec repérage par simulateur-scanographe, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus et simulation à l'aide d'un simulateur-scanographe
ZZMK007	Préparation à une irradiation externe avec repérage par simulateur-scanographe, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus, simulation à l'aide d'un simulateur-scanographe et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK001	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus et simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée
ZZMK017	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.03.01.04	Préparation avec dosimétrie tridimensionnelle sans histogramme dose-volume [HDV]
ZZMK016	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK011	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV,

Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

---

ZZMP008	simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle sans HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
17.03.01.05 ZZMK018	Préparation avec dosimétrie tridimensionnelle avec histogramme dose-volume [HDV] Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK900	Préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour utilisation dynamique
ZZMP010	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMP900	Préparation à une irradiation externe avec dosimétrie tridimensionnelle avec HDV après repérage par remnographie [IRM], simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et paramétrage d'un collimateur multilame pour utilisation dynamique
17.03.01.06 ZZMP001	Préparations spécifiques à une irradiation externe Préparation à une irradiation corporelle totale
ZZMP012	Préparation à une irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques à dose unique
ZZMP011	Préparation à une irradiation encéphalique en conditions stéréotaxiques à dose fractionnée
QZMP003	Préparation à une irradiation cutanée totale à dose fractionnée
AZMP001	Préparation à une irradiation externe du névraxe [irradiation craniospinale]
17.03.01.07 ZZMK019	Reprises de préparation à une irradiation externe, en cours de traitement Reprise de préparation à une irradiation externe sans dosimétrie, avec simulation sous l'appareil de traitement
ZZMK021	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur, dosimétrie bidimensionnelle sur 1 ou 2 coupes, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK023	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par conformateur et analyse des données acquises par échographie, dosimétrie bidimensionnelle sur 3 coupes ou plus, simulation à l'aide d'un simulateur, d'un simulateur-scanographe ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK022	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle sans HDV, simulation à l'aide d'un simulateur ou d'un scanographe à fonction simulateur intégrée et fabrication de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame
ZZMK020	Reprise de préparation à une irradiation externe avec repérage par scanographe, dosimétrie tridimensionnelle avec HDV, simulation virtuelle utilisant la fonction "vue de la source" [beam's eye view] [BEV] et la restitution tridimensionnelle, et fabrication de filtre compensateur personnalisé ou de cache personnalisé focalisé et/ou paramétrage d'un collimateur multilame

---

## ANNEXE 11. Liste des codes ATC des antiépileptiques

Code ATC	Classe ATC
N03AA	BARBITURIQUES ET DERIVES
N03AA02	PHENOBARBITAL
N03AA03	PRIMIDONE
N03AB02	PHENYTOINE
N03AD01	ETHOSUXIMIDE
N03AE01	CLONAZEPAM
N03AF01	CARBAMAZEPINE
N03AF02	OXCARBAZEPINE
N03AF03	RUFINAMIDE
N03AF04	ESLICARBAZEPINE
N03AG01	ACIDE VALPROIQUE
N03AG02	VALPROMIDE
N03AG04	VIGABATRIN
N03AG05	PROGABIDE
N03AG06	TIAGABINE
N03AX09	LAMOTRIGINE
N03AX11	TOPIRAMATE
N03AX12	GABAPENTINE
N03AX14	LEVETIRACETAM
N03AX15	ZONISAMIDE
N03AX17	STIRIPENTOL
N03AX18	LACOSAMIDE
N03AX21	RETIGABINE
N03AX22	PERAMPANE
N03AX23	BRIVARACETAM
N03AX24	CANNABIDIOL
N02BF01	GABAPENTINE
N02BF02	PREGABALINE
N05CD08	MIDAZOLAM
N05BA01	DIAZEPAM

**ANNEXE 12. Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et en voie percutanée et le risque de méningiome opéré : Analyse détaillée par durée d'exposition (période d'inclusion restreinte : 2011-2018)**

Exposition	Cas N = 15 162 n (%)	Témoins N = 75 810 n (%)	OR* (IC 95)
<b>Progestérone voie orale et intra-vaginale</b>			
Exposition isolée <1 an	54 (0,4%)	385 (0,5%)	0,87 [0,66-1,16]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	77 (0,5%)	540 (0,7%)	0,86 [0,67-1,09]
Exposition isolée ≥4 ans	132 (0,9%)	794 (1,0%)	0,90 [0,75-1,08]
<b>Progestérone voie percutanée</b>			
Exposition isolée <1 an	52 (0,3%)	338 (0,4%)	0,95 [0,71-1,27]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	11 (0,1%)	52 (0,1%)	1,41 [0,73-2,72]
Exposition isolée ≥4 ans	2 (0,0%)	16 (0,0%)	N/A
<b>Médrogestone</b>			
Exposition isolée <1 an	1 (0,0%)	10 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	1 (0,0%)	20 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥4 ans	29 (0,2%)	32 (0,0%)	5,77 [3,46-9,60]
<b>Dydrogestérone</b>			
Exposition isolée <1 an	54 (0,4%)	341 (0,4%)	1,01 [0,76-1,35]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	32 (0,2%)	237 (0,3%)	0,82 [0,56-1,19]
Exposition isolée ≥4 ans	37 (0,2%)	218 (0,3%)	0,94 [0,67-1,34]
<b>Médorogestérone</b>			
Exposition isolée <1 an	1 (0,0%)	1 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	1 (0,0%)	3 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥4 ans	5 (0,0%)	6 (0,0%)	N/A
<b>Promégestone</b>			
Exposition isolée <1 an	13 (0,1%)	53 (0,1%)	1,67 [0,91-3,09]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	15 (0,1%)	34 (0,0%)	2,86 [1,54-5,28]
Exposition isolée ≥4 ans	40 (0,3%)	71 (0,1%)	3,50 [2,37-5,18]
<b>Diénoigest</b>			
Exposition isolée <1 an	1 (0,0%)	2 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	0 (0,0%)	2 (0,0%)	N/A
Exposition isolée ≥4 ans	1 (0,0%)	4 (0,0%)	N/A
<b>Acétate de chlormadinone</b>			
Exposition isolée <1 an	83 (0,5%)	321 (0,4%)	1,51 [1,18-1,93]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	132 (0,9%)	241 (0,3%)	3,20 [2,58-3,97]
Exposition isolée ≥4 ans	326 (2,2%)	217 (0,3%)	8,77 [7,34-10,49]
<b>Acétate de nomégestrol</b>			
Exposition isolée <1 an	80 (0,5%)	375 (0,5%)	1,25 [0,98-1,60]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	147 (1,0%)	282 (0,4%)	3,15 [2,56-3,86]
Exposition isolée ≥4 ans	526 (3,5%)	224 (0,3%)	13,87 [11,79-16,33]
<b>Acétate de cyprotérone</b>			
Exposition isolée <1 an	16 (0,1%)	42 (0,1%)	2,05 [1,15-3,65]
Exposition isolée ≥1 an et <4 ans	71 (0,5%)	57 (0,1%)	6,84 [4,79-9,76]

## Progestatifs et risque de méningiome chez la femme

Exposition isolée ≥4 ans	633 (4,2%)	114 (0,2%)	31,56 [25,55-38,98]
--------------------------	------------	------------	---------------------

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95%; OR, odds ratio.

Ces analyses ont été réalisées sur une période d'inclusion restreinte (2011-2018) afin de disposer de 5 ans d'historique pour observer l'exposition.

Exposition isolée <1 an : au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence de délivrance dans la 2ème année avant la date index

Exposition isolée ≥1 an et <4 ans : avant la date index , 2, 3 ou 4 années consécutives avec chacune au moins une délivrance, et absence de délivrance dans l'année précédente

Exposition isolée ≥4 ans : au moins une délivrance dans chacune des 5 années avant la date index (entre 1 et 365 jours, entre 366 et 730 jours, entre 731 et 1 095 jours, entre 1 096 et 1 460 jours, et entre 1 461 et 1 825 jours)

Pour les trois classes de durée d'exposition : absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index (*dans les analyses de l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol, l'absence d'exposition n'était testée que par rapport à l'acétate de cyprotérone ; dans l'analyse de l'acétate de cyprotérone, aucune absence d'exposition n'était testée*)

\*Les odds ratios qui concernaient de très faibles effectifs (moins de 6 cas exposés) ne sont pas affichés

## ANNEXE 13. Associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome opéré, avec l'ensemble des modalités utilisées

Analyse	Cas	Témoins	OR* (IC 95)
	N = 18 061 n (%)	N = 90 305 n (%)	
<b>Progestérone voie orale</b>			
Exposition isolée à progestérone voie orale	329 (1,8%)	2149 (2,4%)	0,88 [0,78-0,99]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7 %)</i>	<i>4,67 [4,42-4,93]</i>
<b>Progestérone voie percutanée</b>			
Exposition isolée à progestérone voie percutanée	90 (0,5%)	503 (0,6%)	1,11 [0,89-1,40]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,69 [4,44-4,95]</i>
<b>Médrogestone</b>			
Exposition isolée à médrogestone	42 (0,2%)	79 (0,1%)	3,49 [2,38-5,10]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,70 [4,45-4,97]</i>
<b>Dydrogéstérone</b>			
Exposition isolée à dydrogéstérone	156 (0,9%)	990 (1,1%)	0,96 [0,81-1,14]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,68 [4,43-4,94]</i>
<b>Médroxyprogestérone</b>			
Exposition isolée	9 (0,05%)	11 (0,01%)	5,55 [2,27-13,56]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,69 [4,44-4,95]</i>
<b>Promégestone</b>			
Exposition isolée à promégestone	83 (0,5%)	225 (0,2%)	2,39 [1,85-3,09]
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,72 [4,46-4,98]</i>
<b>DiénoGEST</b>			
Exposition isolée	3 (0,02%)	11 (0,01%)	N/A
<i>CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>2 999 (16,6%)</i>	<i>4 218 (4,7%)</i>	<i>4,69 [4,44-4,95]</i>
<b>Acétate de chlormadinone</b>			
Exposition isolée à acétate de chlormadinone	628 (3,5%)	946 (1,0%)	3,87 [3,48-4,30]
<i>NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>1 012 (5,6)</i>	<i>428 (0,5%)</i>	<i>13,81 [12,26-15,56]</i>
<b>Acétate de noméggestrol</b>			
Exposition isolée à acétate de noméggestrol	925 (5,1%)	1 121 (1,2%)	4,93 [4,50-5,41]
<i>CMA et/ou CPA dans les 3 ans</i>	<i>1 012 (5,6%)</i>	<i>428 (0,5%)</i>	<i>14,17 [12,57-15,97]</i>
<b>Acétate de cyprotérone</b>			
Exposition à acétate de cyprotérone	891 (4,9%)	256 (0,3%)	19,21 [16,61-22,22]
<b>Neurofibromatose de type 2</b>			
	53 (0,3%)	14 (0,0%)	18,93 [10,50-34,11]

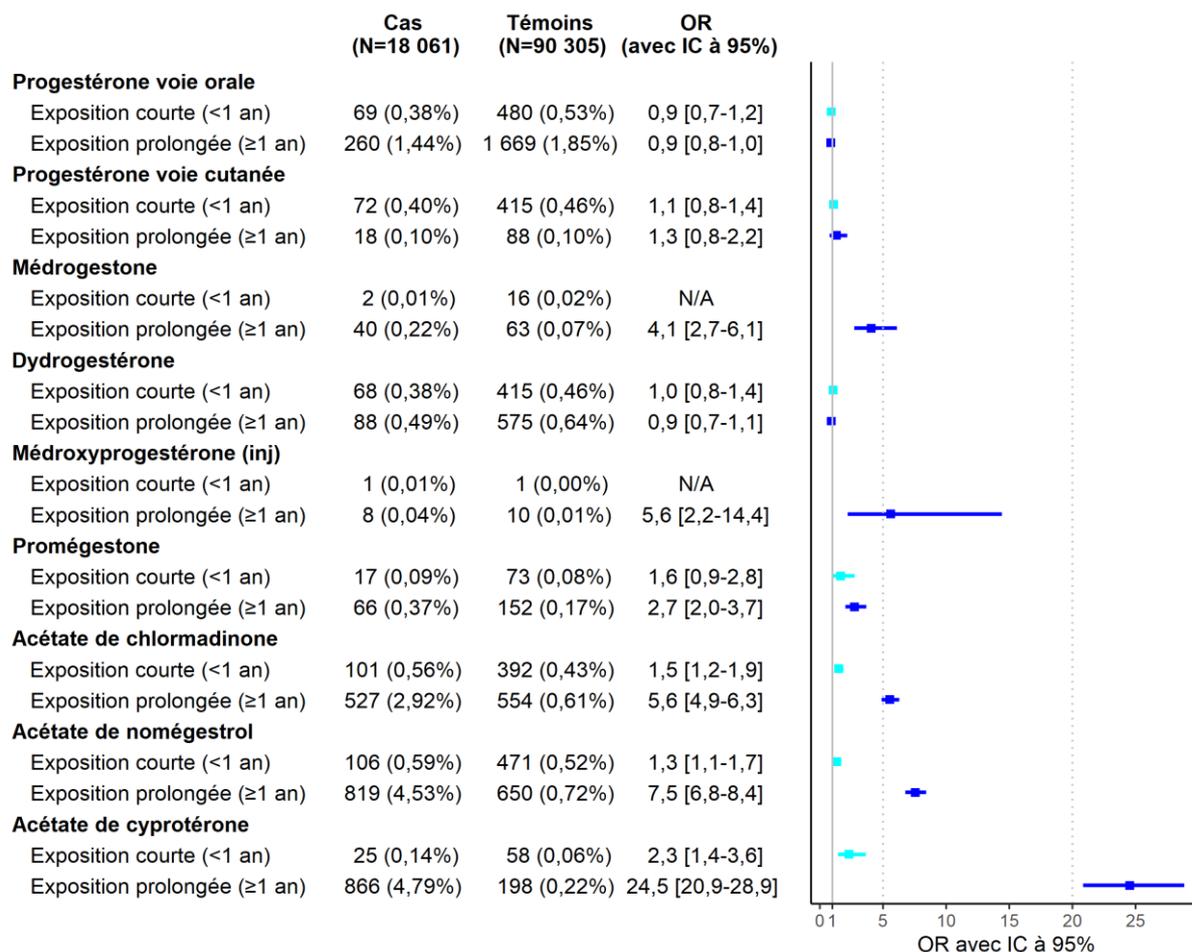
Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio ; CMA, acétate de chlormadinone ; NOMAC, acétate de noméggestrol ; CPA, acétate de cyprotérone

## ANNEXE 14. Associations entre l'exposition à des progestatifs en dispositifs intra-utérins et le risque de méningiome opéré, avec l'ensemble des modalités utilisées

Analyse	Cas n (%)	Témoins n (%)	OR (IC 95)
<b>DIU levonorgestrel 52 mg</b>	N = 15 162	N = 75 810	
Exposition isolée au DIU lévonorgestrel 52 mg	566 (3,7%)	3 888(5,1%)	0,94 [0,86-1,04]
CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans	2 471 (16,3%)	3 417 (4,5 %)	4,75 [4,47-5,05]
<b>DIU cuivre</b>	N = 15 162	N = 75 810	
Exposition isolée au DIU cuivre	452 (3,0%)	2 642 (3,5%)	1,13 [1,01-1,25]
CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans	2 471 (16,3%)	3 417 (4,5%)	4,81 [4,53-5,12]
<b>DIU lévonorgestrel 13,5 mg</b>	N = 4 048	N = 20 240	
Exposition isolée au DIU lévonorgestrel 13,5 mg	10 (0,2%)	48 (0,2%)	1,39 [0,70-2,77]
CMA et/ou NOMAC et/ou CPA dans les 3 ans	588 (14,5%)	770 (3,8%)	4,99 [4,41-5,65]

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio ; CMA, acétate de chlormadinone ; NOMAC, acétate de nomégestrol ; CPA, acétate de cyprotérone

**ANNEXE 15. Forest plot représentant les associations entre l'exposition à des progestatifs oraux, intra-vaginaux, intramusculaires et par voie percutanée et le risque de méningiome opéré**



Abréviation : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

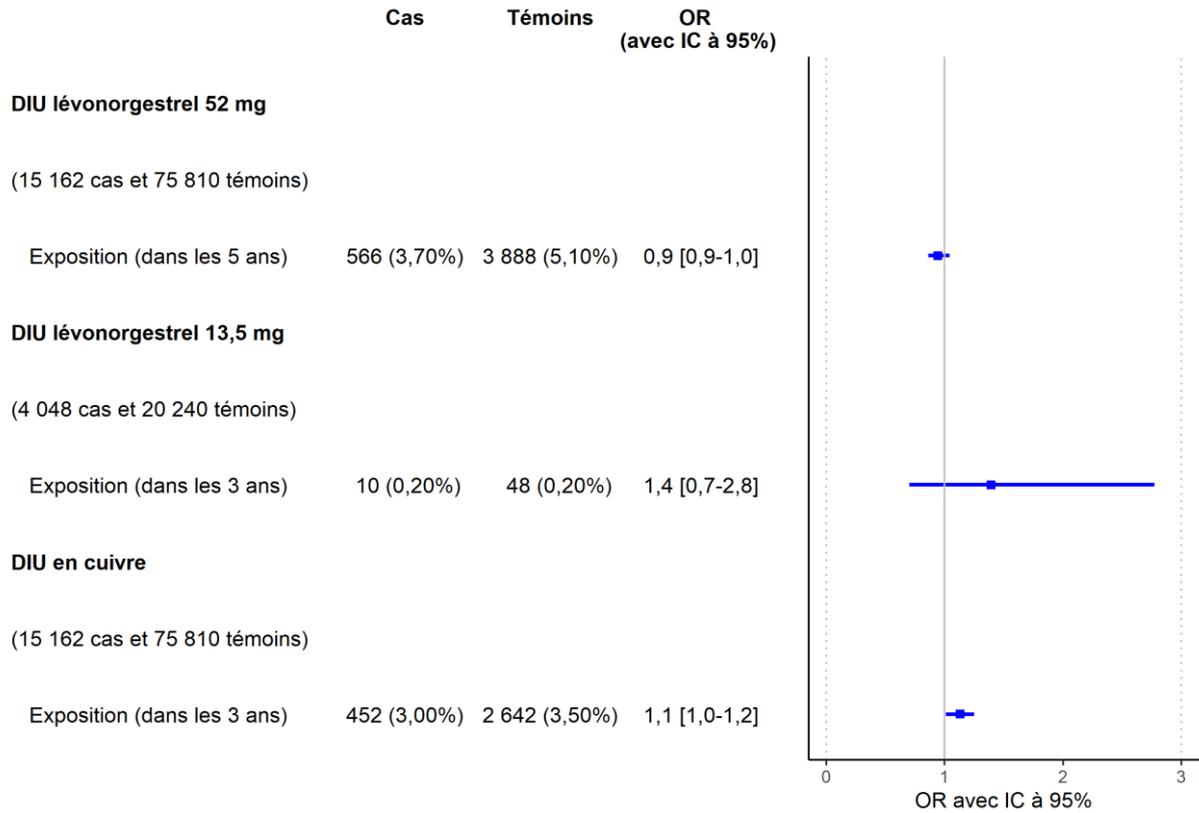
Exposition courte : au moins une délivrance dans l'année avant la date index, sans délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et pas d'utilisation dans la 2ème année avant la date index)

Exposition prolongée : au moins une délivrance dans l'année avant la date index, avec au moins une délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et dans la 2ème année avant la date index)

Pour exposition courte et pour exposition longue : absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index (dans les analyses de l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol, l'absence d'exposition n'était testée que par rapport à l'acétate de cyprotérone ; dans l'analyse de l'acétate de cyprotérone, aucune absence d'exposition n'était testée)

Les Odds Ratios qui concernaient de très faibles effectifs (moins de 6 cas exposés) ne sont pas affichés

**ANNEXE 16. Forest Plot représentant les associations entre l'exposition à des dispositifs intra-utérins en cuivre et hormonaux et le risque de méningiome opéré**



Abréviation : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio.

Exposition aux DIU : en absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index