

Direction : Direction cardio
Pôle : Endoc
Personne en charge : Isabelle Yoldjian

Comité Scientifique Temporaire « Macroprogestatifs et risque de méningiome »

Séance du 8 juin 2020

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour information et discussion)
1.	Introduction Historique, spécialités concernées, ventes	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation des résultats de l'étude épidémiologique « Exposition prolongée à de l'acétate de nomégestrol ou de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome chez la femme » par GIS EPIHARE	Pour information et discussion
3.	Tour de Table	

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Martine Alt-Tebacher	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Laure Bernat	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Henry Dufour	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise Duranteau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sébastien Froelich	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine Ginisty	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernard Guillot	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique Luton	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine Pienkowski	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geneviève Plu-Bureau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etienne Richer	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain Weill	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques Young	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean Michel Race	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline Druet	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle Yoldjian	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie Tardieu	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline Dayani	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole Fosset	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axelle De Franssu	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Séverine Voisin	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure Veyries	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

Méningiomes et progestatifs : suite des travaux

Numéro de dossier NL	LUTENYL et génériques d'acétate de nomegestrol LUTERAN et génériques d'acétate de chlormadinone
Direction produit concernée	Cardio
CRPV ou expert en charge	Strasbourg
Traitement des DPI	Pas de conflits identifiés

Présentation du dossier

1. Rappel du contexte

a. Historique

En 2014, le CRPV de Strasbourg présentait les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous types de progestatifs. Cette enquête faisait suite aux conclusions de l'arbitrage Européen de 2009 sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de cyprotérone (ACP). Du fait du faible nombre de cas rapportés, ou de l'utilisation concomitante d'ACP, l'association entre l'exposition aux progestatifs autres que l'ACP (dont l'acétate de nomegestrol [NMG] et de chlormadinone [ACM]) et la survenue de méningiome n'avait pas pu être mise en évidence à ce stade¹.

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

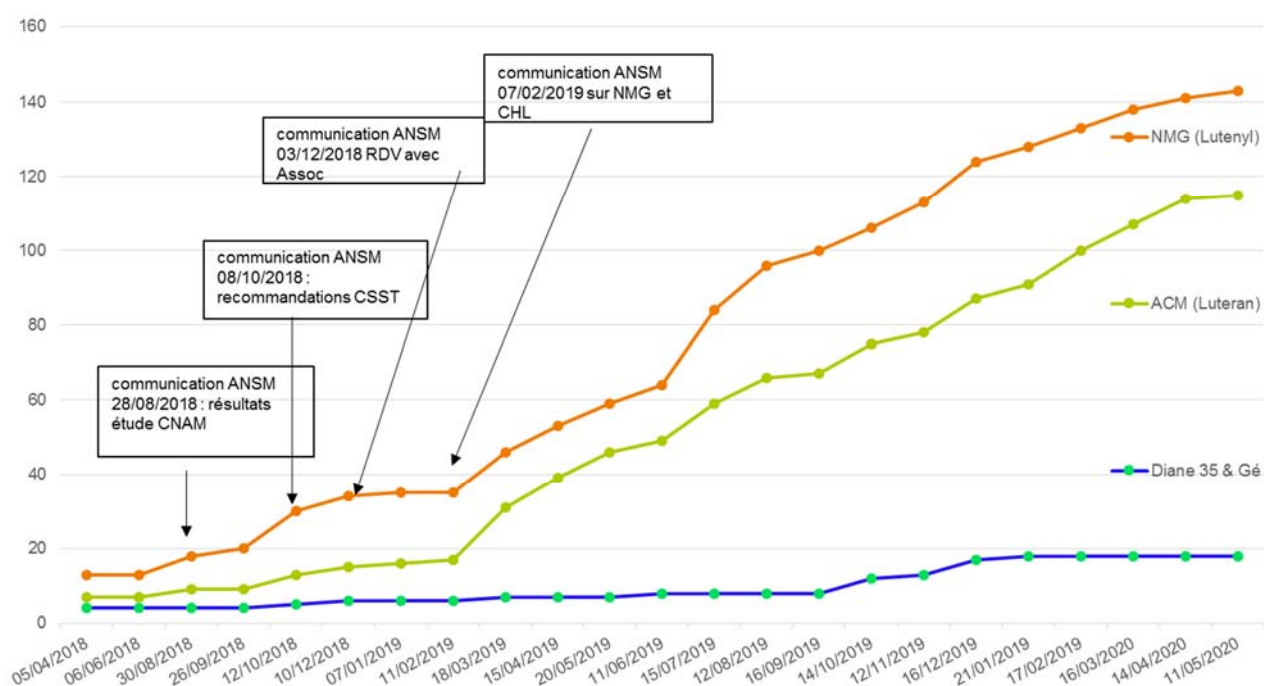
Dès 2015, l'ANSM avait demandé au comité de pharmacovigilance européen (PRAC) une modification des AMM des spécialités à base de NMG, afin d'y ajouter le risque de méningiome. Cette demande avait été refusée par le PRAC considérant que le niveau de preuve était insuffisant pour statuer sur un lien causal entre l'exposition au NMG et les méningiomes observés du fait d'un trop faible nombre de cas et de facteurs confondants².

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

Ainsi, le RCP/notice a été modifié en décembre 2017, en France uniquement, en raison du refus des autorités européennes de prendre en compte ce risque. Ce risque a par la suite été mentionné dans les RCP européens, en octobre 2018, lors de l'évaluation du rapport de sécurité périodique du nomegestrol au niveau européen (PRAC)³. A noter que la spécialité princeps LUTENYL a été transférée du Laboratoire Teva au laboratoire Theramex en octobre 2018.

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

Nombre de cas de méningiomes saisis dans la BNPV depuis Avril 2018 selon le progestatif



En Février 2019, une lettre a été adressée par l’ANSM aux professionnels de santé afin de les informer de ce risque potentiel de méningiome sous ACM ou NMG⁴. En effet, ces signalements ne permettaient pas de conclure formellement, à ce stade, que les femmes qui utilisaient ces médicaments présentaient un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale, en raison du biais lié à l’âge notamment. C’est pourquoi une étude épidémiologique a été initiée par le Groupement d’Intérêt Scientifique Epi-Phare afin de déterminer si l’utilisation de ces deux progestatifs était associée à un sur-risque de développer un méningiome et de le quantifier le cas échéant.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance a été initiée en 2018 avec pour objectifs de caractériser les méningiomes rapportés sous ACM et NMG et de comparer ces caractéristiques à celles des méningiomes sous ACP. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés lors d’un comité de pharmacovigilance en présence des associations de patientes en novembre 2019⁵.

Suite à l’augmentation des cas rapportés de méningiomes sous ACM et NMG dans les bases de pharmacovigilance, l’ANSM a réuni le CST « méningiome » en octobre 2019 afin de discuter de l’instauration de nouvelles mesures de réduction du risque dans l’attente des résultats de l’étude épidémiologique. Des mesures intermédiaires de suivi par IRM des patientes ont été décidées^{6,7}.

Les résultats de l’étude épidémiologique réalisées par GIS Epiphare sont présentés pour la première fois ce jour lors du 4^{ème} CST sur la thématique des méningiomes sous progestatifs. A la lumière de ces données, de nouvelles mesures de réduction du risque pourront être proposées.

b. Utilisation des progestatifs en France et en Europe

Les progestatifs sont une large famille de médicaments qui diffèrent selon leur structure ou leur action pharmacologique. En France, on les classe souvent par leur structure chimique :

- Dérivés de la progestérone naturelle: dydrogestérone (DUPHASTON), medrogestone (COLPRONE)
- Dérivés de la 19-norprogestérone : promégestone (SURGESTONE), nomégestrol (LUTENYL)
- Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : Chlormadinone (LUTERAN), Cyprotérone, Médroxyprogestérone
- Dérivés de la spironolactone : Drospirenone (SLINDA)
- Dérivés de la 19-Nortestosterone : Norethisterone, Levonorgestrel, Norgestimate, Gestodene, Dienogest

Historiquement, certains de ces progestatifs sont appelés « macroprogestatifs » comme l'acétate de nomegestrol ou l'acétate de chlormadinone, du fait de leur forte activité anti-gonadotrope (par inhibition complète de la synthèse de FSH et de LH) et des activités anti-estrogéniques ou anti-androgéniques qui en découlent. Ils sont utilisés dans des indications diverses telles que : le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales (endométriose, fibromes) ou mammaires bénignes. Le fort pouvoir anti-gonadotrope de ces substances fait qu'elles sont souvent utilisées comme contraceptifs (hors AMM lorsqu'une contraception estroprogestative est contre indiquée). L'effet contraceptif est atteint avec une posologie de 20 jours/mois en continu.

La progestérone et son dérivé la dydrogestérone n'ont pas de propriété antigonadotrope et leur utilisation est principalement dans des troubles ménopausiques.

La classe des dérivés de la 19-nortestosterone a un pouvoir antigonadotrope à plus forte dose (souvent plusieurs centaines de microgrammes de progestatif) et sont souvent associés à de l'éthinylestradiol dans les contraceptifs.

Le Lutéran et le Lutényl ont obtenu leurs AMM en 1974 et 1983 respectivement.

	LUTERAN	DUPHASTON	COLPRONE	LUTENYL	Progesterone	SURGESTONE	Visanne	Slinda	Cerazette	Microval	PROGESTERONE RE-TARD PHARLON	Depo-prodasone
DCI	Chlormadinone	Dydrogesterone	medrogestone	Nomegestrol		promegestone	Dienogest	Drospirénone	Desogestrel	levonorgestrel	Hydroxyprogesterone	Medroxyprogesterone
dosages disponibles	5 ou 10 mg	10 mg	5 mg	3,75 ou 5 mg	100 et 200 mg	0,125 à 0,5 mg	2 mg	4 mg	75 µg	30 µg	500 mg (inject)	250 mg (inject)
irrégularités du cycle, (oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée,)	x	x	x	x	x	x	Compte-rendu				x	
troubles précédant les règles et règles douloureuses, sd prémenstruel et dysménorrhée	x	x	x	x	x	x						
douleurs des seins, mastopathies	x	x	x	x	x	x					x	
cycle artificiel en association avec un estrogène, ménopause	x	x	x	x	x	x					x	
endométriose (présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus),	X	X	X				x					x
hémorragies fonctionnelles et saignements en rapport avec des fibromes.	x		x	x	x	x						
aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan,		x										
menometrorragies (fibrome)		x										
Stérilité par insuffisance lutéale ou pour cycle FIV		x			x						x	
préménopause						x						
Contraception								x	x	x		

Tableau 1 : Principaux progestatifs par voie orale indiqués en gynécologie en France (hors contraception)

Nb : Surgestone est en arrêt de commercialisation depuis mai 2020. Depo-prodasone 250 mg est en arrêt de commercialisation depuis Avril 2019.

Compte-rendu

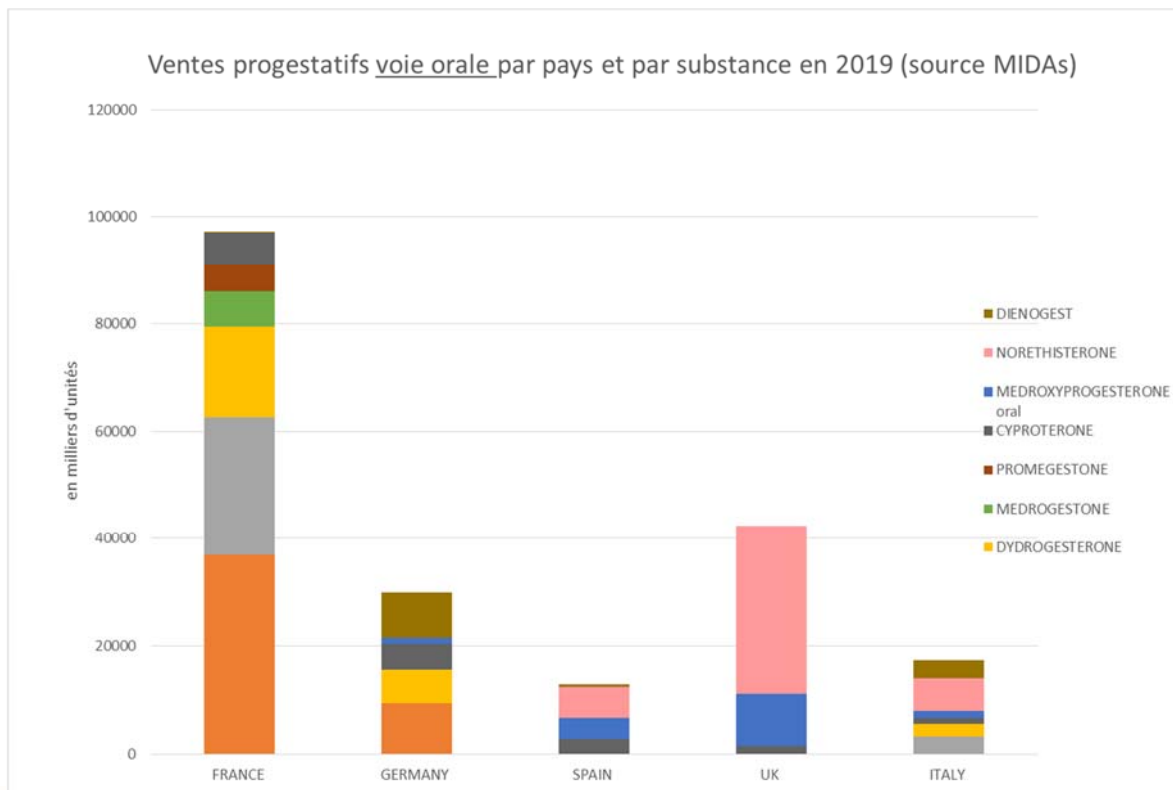
Le schéma posologique des progestatifs dépend de l'indication, avec une prise journalière :

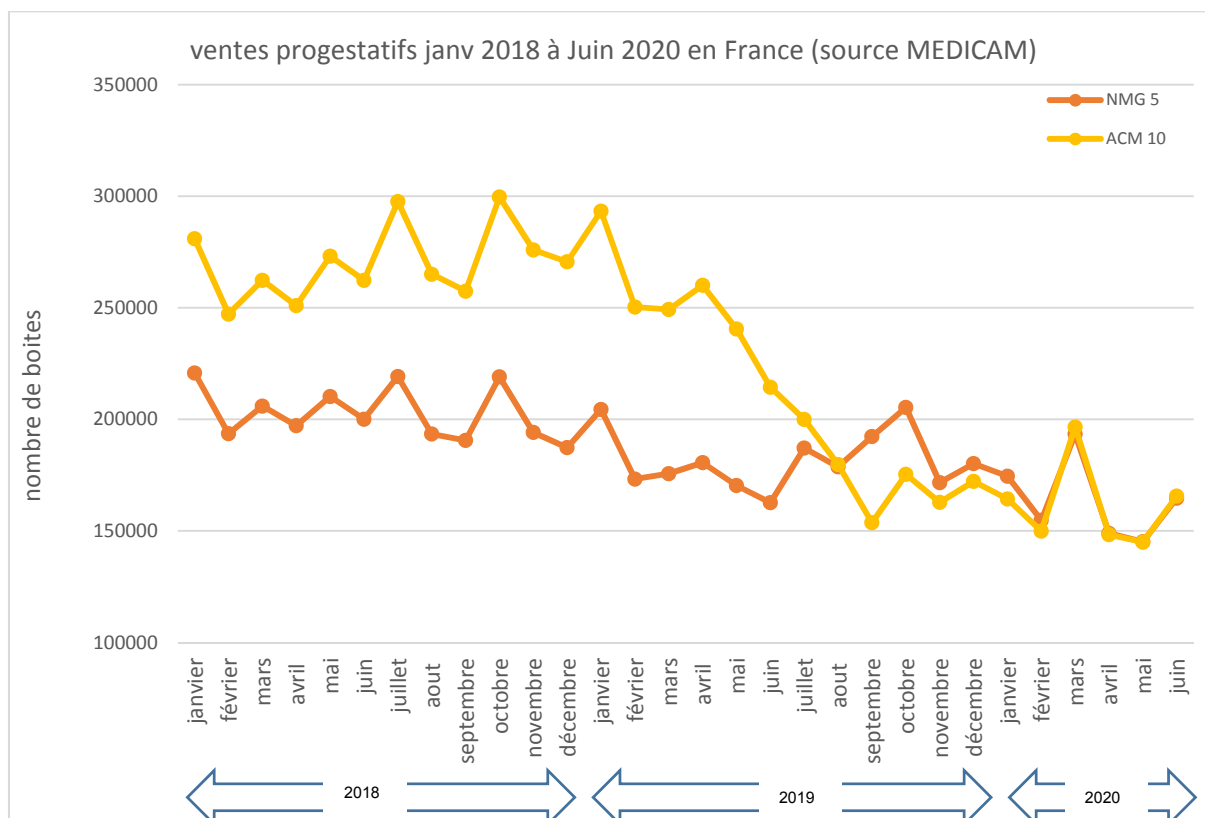
- Pendant 20 (ou 21 jours) sur 28, pour endométriose par exemple
- Du 5ème au 25ème jour, en traitement des kystes ovariens et du syndrome pré ménopausique
- Du 15ème au 25ème jour, pour traiter les hémorragies fonctionnelles ou dysménorrhées
- Pendant les 12 à 14 derniers jours du cycle pour la ménopause

Il est à noter que tous les macroprogestatifs ne sont pas commercialisés dans tous les pays européens. Il existe une spécificité d'utilisation des macroprogestatifs par pays.

En 2019, les estimations issues de la base IMS Midas, qui compare les chiffres de ventes entre les 5 principaux pays européens en terme populationnel (UK, DE, IT, ES et FR), montrent que la France totalise entre 80 et 90% des ventes de nomégestrol et de chlormadinone.

Médrogestone et promégestone ne sont commercialisés qu'en France. Au contraire, la norethistérone ou la médroxyprogestérone par voie orale sont très utilisées au Royaume-Uni mais pas du tout en France. Au total, les données de ventes européennes montrent que les macroprogestatifs sont très utilisés en France par rapport aux autres pays européens (de l'ordre de 3/1), dans des indications très similaires (endométriose, fibrome, troubles du cycle).





Entre Juin 2018 et Juin 2020 on estime que les ventes d'ACM 10 mg et NMG 5 mg ont chuté de 37% et 18% respectivement.

En France, on estime qu'en 2019 environ 200 000 femmes ont été exposées au NMG et 240 000 à l'ACM (source CNAM).

2. Résultats principaux de l'étude épidémiologique

L'étude du (GIS) EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique constitué par l'ANSM et la CNAM), concerne les deux macroprogestatifs suivants : l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone. L'incidence des méningiomes opérés a été suivie dans deux groupes : exposées / faiblement exposées. La méthodologie employée est assez similaire à celle utilisée pour l'étude sur l'acétate de cyprotérone. Les patientes étaient suivies de la première délivrance jusqu'à fin 2018 (soit environ 12 ans de recul). Au total, 500 000 femmes ont été incluses dans la cohorte nomégestrol et dans la cohorte chlormadinone.

Résultats :

- Pour Lutényl (acétate de nomégestrol) :
 - le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement à une posologie de 5 mg par jour, 20 jours par mois.
- Pour Lutéran (acétate de chlormadinone) :
 - un risque multiplié par 3,4 pour les femmes exposées à plus de 6 mois d'utilisation, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement à une posologie de 10 mg par jour, 20 jours par mois.

- Le risque est fortement augmenté avec l'âge : par exemple 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes opérés, attribuables à l'acétate de nomegestrol ou à l'acétate de chlormadinone, est d'environ 100 cas par an.

3. Discussion des résultats

Cette étude épidémiologique confirme pour la première fois un sur-risque de survenue de méningiome opéré chez des femmes exposées à l'ACM ou au NMG, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la posologie utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente.

Les données d'utilisation montrent que les femmes qui reçoivent ces progestatifs sont en majorité âgées entre 45 et 50 ans, intervalle d'âge où le risque de base d'avoir un méningiome est aussi élevé.

• Indications / utilisations

Les indications des spécialités contenant de l'acétate de chlormadinone ou du nomegestrol sont historiquement larges (très variées). Certaines indications ou utilisations hors AMM comme la contraception par exemple, disposent d'alternatives thérapeutiques et nécessitent une réévaluation de la balance bénéfice risque au regard du risque démontré de méningiomes.

Dans certaines indications cependant, les experts du CST estiment que l'acétate de nomegestrol et de chlormadinone ont une place dans la stratégie thérapeutique en France, notamment l'endométriose ou les fibromes, indications dans lesquelles, les alternatives sont peu nombreuses.

Il est également rappelé que l'ACM a l'indication dans l'endométriose mais que le NMG ne l'a pas. L'utilisation dans l'endométriose nécessite des traitements de longue durée et à posologies élevées (prise sur 20 voire 28 jours /cycle vs 10 jours/cycle pour les autres indications).

Les recommandations sur la prise en charge de l'endométriose de la HAS/CNGOF publiées en décembre 2017 précisent qu'en absence de données, la place du NMG et ACM dans cette indication ne peut être précisée⁸. Ces recommandations placent les contraceptifs oraux combinés (COC) et le système intra utérin au levonorgestrel en traitement de 1^{ere} intention de l'endométriose douloureuse. Les progestatifs seuls (diénogest, désogestrel ou implant contraceptif à l'étonogestrel) et les analogues de GnRH associés à une add-back thérapie sont des traitements de 2^e intention.

Il a été demandé aux Sociétés savantes de gynécologie (CNGOF) de réfléchir aux indications thérapeutiques pour lesquelles le rapport bénéfice-risque de ces progestatifs restait positif au regard du risque de méningiome.

• Profil tumoral

D'après la pratique neurochirurgicale, les méningiomes sous ACM et NMG n'auraient pas tout à fait le même profil tumoral que les méningiomes sous ACP (androcour).

Les méningiomes sous ACP ont souvent une localisation antérieure, à la base du crâne. De plus, il s'agit souvent de méningiomes multiples.

La localisation des méningiomes sous ACM et NMG semble différente, avec une proportion de méningiomes en convexité ou à l'étage moyen du crâne légèrement supérieure à celle observée avec l'ACP. La proportion de méningiomes uniques sous NMG ou ACM serait également plus importante que celle sous ACP.

Ces constats, rapportés par les neurochirurgiens, ont été retrouvés dans l'enquête de pharmacovigilance de 2019 qui montrait une proportion de méningiomes uniques plus importante sous ACM ou NMG que sous l'ACP (70 % vs 55 %)⁹.

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

Après arrêt du traitement, les méningiomes sous ACP régressent dans la plupart des cas.

La décroissance des tumeurs sous ACM ou NMG, après arrêt du traitement, semble moins systématique mais elle a été observée¹⁰⁻¹⁴.

L'étude épidémiologique montre que le recours à la radiothérapie est plus fréquent pour les méningiomes sous ACM ou NMG comparé à la précédente étude sur l'ACP¹⁵, traduisant probablement une poursuite de la progression plus fréquente, malgré l'arrêt, comparé aux méningiomes sous ACP.

- Instauration ou arrêt du traitement :

Le risque de méningiome associé à la prise de nomegestrol ou chlormadinone a été pour la première fois démontré et quantifié grâce aux résultats de cette étude épidémiologique.

Ainsi, les modifications des AMM réalisées fin 2017 et fin 2018 et qui ont fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé en Février 2019 sont toujours d'actualité. Ces substances sont contre indiquées en cas de méningiome ou antécédent de méningiome. Lorsqu'un méningiome est diagnostiqué chez une femme, le traitement doit immédiatement être arrêté.

En pratique clinique, les switches entre ces différents progestatifs (ACM, ACP et NMG) sont donc à proscrire en cas d'existence ou antécédent de méningiome.

De manière similaire à l'ACP, la nécessité d'une surveillance par imagerie cérébrale a été discutée. Le risque de méningiome augmentant avec l'âge et les doses cumulées de NMG/ACM reçues, une IRM cérébrale ne sera pas systématiquement proposée pour les jeunes filles ou les femmes jeunes traitées pour de courtes durées. A l'inverse, une IRM est conseillée chez des femmes actuellement traitées par ces progestatifs depuis au moins 5 ans ou chez qui la durée prévisionnelle de traitement est de plus de 5 ans.

La recommandation d'une IRM cérébrale à l'initiation du traitement pour toutes les patientes, adoptée lors de la séance du 8 juin 2020, a fait l'objet ultérieurement d'avis divergents. En effet la pertinence de cet examen à l'initiation du traitement, chez des femmes amenées à être traitées sur de courtes durées, a été remise en question par certains membres du CST.

4. Conclusions et recommandations

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

Résultats

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

Recommandations préliminaires des experts du CST :

- Le groupe s'est prononcé pour le maintien de la commercialisation de l'acétate de nomegestrol (NMG) et de l'acétate de chlormadinone (ACM) en France.

- Les indications thérapeutiques de ces spécialités prescrites dans l'insuffisance lutéale, les pathologies endométriales, ou mammaires bénignes doivent être réévaluées par les Sociétés Savantes de gynécologie afin de déterminer les situations où la balance bénéfice risque reste favorable compte tenu du risque de méningiome. Dans l'attente des conclusions de ce travail, la pertinence de la prescription devra être réévaluée pour chaque patiente par son médecin, en tenant compte du bénéfice-risque individuel.
- Compte tenu de l'effet dose cumulée, le groupe recommande de limiter la durée d'utilisation et la posologie de ces spécialités aux durées et posologies minimales efficaces.
- Le groupe recommande de ne pas substituer un macroprogestatif par un autre (ACM, NMG ou ACP) ou ne pas substituer les macroprogestatifs entre eux (ACM, NMG ou ACP) en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome et rappelle que ces spécialités sont contre-indiquées en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome (RCP/Notice).
- Une imagerie cérébrale par IRM est conseillée :
 - à l'initiation du traitement par ACM ou NMG pour les femmes de plus de 35 ans chez qui la durée prévisionnelle de traitement est de 5 ans ou plus ;
 - chez les femmes de plus de 35 ans qui ont déjà été traitées plus de 5 ans.
 - En cas de symptômes pouvant faire suspecter un méningiome
- Le risque de méningiome augmentant avec l'âge et les doses cumulées de NMG/ACM reçues, il n'y a pas lieu de proposer une IRM cérébrale chez des jeunes filles ou chez des femmes jeunes traitées pour de courtes durées.

La recommandation d'une IRM cérébrale à l'initiation du traitement pour toutes les patientes, initialement adoptée lors de la séance du 8 juin 2020, a fait l'objet ultérieurement d'avis divergents. En effet la pertinence de cet examen à l'initiation du traitement, chez des femmes amenées à être traitées sur de courtes durées, a été remise en question par certains membres du CSST.

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

Référence bibliographiques :

1. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014033.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6259701b30dc0177bdccfb40e2c0c874.pdf (2014).
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5 -8 October 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf (2015).
3. Nomegestrol: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00002181/201801.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nomegestrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002181/201801_en.pdf (2018).
4. Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomegestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information> (2019).
5. Compte rendu du CSP Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise, séance du 19 novembre 2019.
https://www.ansm.sante.fr/content/download/178211/2329739/version/1/file/20191119CR_CSP_PVEX_juin2020.pdf (2020).
6. L'ANSM poursuit ses travaux sur les progestatifs et le risque de méningiome - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-poursuit-ses-travaux-sur-les-progestatifs-et-le-risque-de-meningiome-Point-d-information> (2019).
7. Compte rendu du CST Méningiome et acétate de cyprotérone, séance du 23 octobre 2019.
https://www.ansm.sante.fr/content/download/173359/2265495/version/1/file/202020213_CR_CST_23102019_meningiomes.pdf (2020).
8. Prise en charge de l'endométriose. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose.
9. Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : Résultats de l'enquête de pharmacovigilance - Point d'Information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-Resultats-de-l-enquete-de-pharmacovigilance-Point-d-Information> (2019).
10. 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)* **48**, 227–230 (2008).
11. FUSHIMI, S. Remarkable regression of right frontal base meningioma with termination of anti-testosterone agent. Case report. *Akitaken Nouseon Igakukai Zasshi* **2**, 91 (2004).
12. Passeri, T. *et al.* Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomegestrol (Lutenyl®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone. *Neurochirurgie* **64**, 274 (2018).
13. Passeri, T. *et al.* Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochirurgica* (2019) doi:10.1007/s00701-019-03848-x.
14. Champagne, P.-O., Passeri, T. & Froelich, S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochirurgica* **161**, 589–592 (2019).
15. Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie - Point d'information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information> (2019).