

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 8 juillet 2025

Par Mme Léa QUESTE

MÉNINGIOME ET IATROGENIE : LES PROGESTATIFS EN QUESTION.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Praticien hospitalier au CH de Loos – Haubourdin.

Assesseur : Monsieur FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille – Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH de Lens.

Membre extérieur : Monsieur FOIRET Jean-Michel, Docteur en Pharmacie – Pharmacien titulaire, Pharmacie des Deux Tours, Mons-en-Baroeul.

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle
et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement
et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale

Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEA U	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Thierry Dine, président du jury, pour avoir accepté de présider cette soutenance de thèse.

Un immense merci à Monsieur Frimat Bruno, mon directeur de thèse, pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre écoute, et vos conseils toujours justes et bienveillants. Vos retours m'ont été précieux. Je tiens également à remercier Monsieur Foiret Jean-Michel, titulaire de l'officine dans laquelle j'ai eu la chance de travailler durant ma sixième année. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et surtout merci pour votre encadrement.

Je tiens aussi à remercier du fond du cœur ma famille, qui m'a toujours soutenue et a cru en moi tout au long de ces six années.

Un merci tout particulier à mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Leur présence, leur confiance et leur soutien ont été essentiels dans mon parcours. Je vous aime.

Je ne pourrais pas parler de ma famille sans évoquer ma sœur et mon frère, que j'aime profondément et qui comptent énormément pour moi.

Chris, je souhaite également te remercier pour ta présence, ta patience et ton soutien, même dans les moments les plus stressants. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragée quand j'en avais besoin. Ta bienveillance et ton amour ont fait toute la différence. Je t'aime.

Un immense merci aussi à mes amies, qui ont été présentes tout au long de cette aventure. Merci pour votre écoute, votre présence et pour cette amitié précieuse qui m'a beaucoup apportée. Je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma gratitude à celles et ceux qui m'ont formée au métier de pharmacien : les enseignants de la Faculté de pharmacie de Lille, mes collègues de la pharmacie de la Place et de la pharmacie des Deux Tours. Merci pour vos enseignements, votre accompagnement et tout ce que vous m'avez transmis.

Remerciements.....	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	20
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES TABLEAUX.....	22
Introduction.....	25
PARTIE 1 : LES MÉNINGIOMES.....	27
1. Définitions.....	27
2. Epidémiologie.....	28
3. Facteurs de risque.....	28
• L'exposition aux radiations.....	28
• Les facteurs hormonaux.....	29
• Les syndromes familiaux.....	30
• Autres.....	30
4. La classification histologique.....	31
4.1 Classification histologique de l'OMS.....	31
4.2 Caractérisation génétique et moléculaire des méningiomes.....	32
• Les anomalies cytogénétiques.....	32
• La mutation de NF2.....	33
• Les mutations non liées à NF2.....	33
• Les modifications épigénétiques.....	34
5. Le diagnostic.....	35
5.1 Les signes cliniques.....	35
5.2 L'imagerie cérébrale.....	35
• L'aspect macroscopique.....	36
• L'aspect microscopique.....	37
• L'imagerie à résonance magnétique (IRM).....	37
• La tomodensitométrie ou scanner.....	39
5.3 Le diagnostic différentiel.....	40
5.4 L'immunohistochimie.....	40
6. La prise en charge des méningiomes.....	41
6.1 Les généralités.....	41
6.2 L'arrêt des progestatifs.....	41
6.3 La chirurgie.....	41
6.4 La radiothérapie.....	44
6.5 Les autres thérapeutiques.....	46
7. Le pronostic.....	47
PARTIE 2 : LES PROGESTATIFS.....	49
1. Introduction.....	49
1.1 Les indications.....	49
1.2 L'efficacité.....	49
2. Les différents types de progestatifs.....	50
2.1 En fonction de leur structure.....	50
2.1.1 Les progestatifs structurellement associés à la progestérone.....	50
2.1.2 Les progestatifs structurellement associés à la testostérone.....	51

2.1.3 Les progestatifs structurellement associés à la spironolactone.....	52
2.1.4 Les activités des progestatifs.....	53
2.2 En fonction du dosage en progestatifs.....	53
2.2.1 Les macroprogestatifs.....	53
• Le mécanisme d'action des macroprogestatifs.....	54
• Les effets indésirables des macroprogestatifs.....	54
• Les contre-indications des macroprogestatifs.....	55
2.2.2 Les microprogestatifs.....	55
• Les contre-indications des microprogestatifs.....	57
3. La pharmacocinétique des progestatifs.....	58
1. Absorption.....	58
2. Distribution.....	58
3. Métabolisme.....	58
4. Élimination.....	59
4. L'avantage des progestatifs.....	60
5. L'utilisation des progestatifs dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la ménopause.....	60
5.1 La ménopause.....	60
5.2 Les symptômes de la ménopause.....	61
5.3 La prise en charge.....	61
6. L'utilisation des progestatifs dans le cadre du traitement de l'endométriose.....	63
6.1 L'endométriose.....	63
6.2 Les symptômes de l'endométriose.....	64
6.3 La prise en charge de l'endométriose.....	64
PARTIE 3 : MISE EN ÉVIDENCE DE L'ASSOCIATION ENTRE LES PROGESTATIFS ET LES MÉNINGIOMES.....	67
1. Les effets hormonaux des progestatifs sur le système nerveux.....	67
2. Iatrogénie des progestatifs.....	68
2.1 Les interactions avec les récepteurs hormonaux des méningiomes.....	68
3. Données cliniques et observations de terrain.....	69
3.1 Études épidémiologiques majeures.....	69
3.2 la notion de dose cumulée et durée.....	73
3.3 Les conséquences.....	73
4. Cas clinique d'une patiente atteinte d'un méningiome.....	76
PARTIE 4 : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES.....	83
1. Sécurisation de la délivrance de certains médicaments.....	83
2. Rappel du suivi régulier.....	85
3. Promouvoir le bon usage des médicaments.....	86
4. Devoir de conseil et d'information.....	87
5. Collaboration pluriprofessionnelle.....	88
6. Contrôle des effets indésirables.....	90
6.1 Effets indésirables des progestatifs.....	90
6.2 Effets indésirables de la radiothérapie.....	91
6.2.1 Nausées et vomissements.....	91

6.2.2 Troubles digestifs : diarrhées ou constipation.....	92
6.2.3 Érythème cutané.....	93
6.2.4 L'alopecie.....	93
6.2.5 Les mucites.....	94
6.2.6 L'asthénie.....	95
6.2.7 La perte d'appétit.....	95
7. Gestion des interactions et observance.....	96
7.1 Les interactions médicamenteuses.....	96
7.2 L'observance.....	97
8. Prévention, formation et soutien.....	98
8.1 Rôle de veille et de protection sanitaire.....	98
8.2 Formation continue.....	99
8.3 Soutien psychologique.....	99
9. Les 10 règles d'or de la prise en charge des patientes.....	101
Conclusion.....	103
ANNEXES.....	104
Bibliographie.....	111

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

Gy : Gray

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NF2 : neurofibromatose de type II

ADN : acide désoxyribonucléique

IRM : imagerie par résonance magnétique

MG : milligramme

EMA : antigène de la membrane épithéliale

RP : récepteur à la progestérone

LH : hormone lutéinisante

FSH : hormone de stimulation folliculaire

µG : microgramme

AMM : autorisation de mise sur le marché

CYP 450 : cytochrome P450

SHBG : Sex hormone-binding globulin

SNC : système nerveux centrale

RA : récepteur androgène

RG : récepteur glucocorticoïde

RM : récepteur minéralocorticoïde

IM : intra musculaire

SC : sous cutanée

UI : unité internationale

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

CI : contre-indication

CHU : centre hospitalo universitaire

DP : dossier pharmaceutique

CH : centésimale hahnemannienne

IMC : indice masse corporelle

LGO : logiciel de gestion officinale

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe des méninges qui entourent le cerveau

Figure 2 : Localisation des méningiomes.

Figure 3 : IRM cérébral d'un méningiome avec et sans injection

Figure 4 : IRM cérébral en séquence T1 d'un méningiome

Figure 5 : IRM d'un méningiome pondérée en T1 avec injection de Gadolinium

Figure 6 : Scanner avec et sans produit de contraste

Figures 7 et 8 : IRM avant et après une neurochirurgie d'un méningiome

Figure 9 : Principe de la radiothérapie stéréotaxique

Figure 10 : Formule topologique de la Progestérone.

Figure 11 : Formule topologique de la Testostérone.

Figure 12 : Formule topologique de la Spironolactone.

Figure 13 : Schéma du mécanisme d'action des macroprogestatifs

Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action des microprogestatifs

Figure 15 : Arbre décisionnel dans la prise en charge de l'endométriose

Figure 16 : Recommandations de surveillance des patientes sous progestatifs

Figure 17 : Frise chronologique de Madame S

Figure 18 : Extrait du document distribué aux patientes

Figure 19 : Flyer des signes d'un méningiome, à distribuer aux patientes.

Figure 20 : Note sur le dossier des patientes

Figure 21 : Les 10 règles dans la prise en charge des patientes.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La classification des méningiomes

Tableau 2 : Les principales mutations observées à l'origine des méningiomes

Tableau 3 : La classification de Simpson permettant de définir la qualité de l'exérèse

Tableau 4 : Les progestatifs associés à la progestérone

Tableau 5 : Les progestatifs associés à la testostérone

Tableau 6 : Les macroprogestatifs

Tableau 7 : Les microprogestatifs

Tableau 8 : Tableau comparatif de la pharmacocinétique des progestatifs

Tableau 9 : Les progestatifs prescrits dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause

Tableau 10 : Les micro et macro progestatifs prescrits dans l'endométriose

Tableau 11 : Tableau récapitulatif du risque relatif de chaque progestatif à développer un méningiome

Tableau 12 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'une pilule à base de progestatif

Introduction

Les méningiomes constituent les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. Généralement bénins, ils peuvent toutefois avoir un caractère invasif ou récurrent en fonction de leur emplacement, de leur dimension ou de leur profil histologique. Les processus qui régissent leur développement ne sont pas encore complètement compris, toutefois, les éléments génétiques et hormonaux semblent avoir une influence significative. La prévalence féminine notée dans leur incidence suggère une possible implication des hormones sexuelles.

Plusieurs recherches cliniques et expérimentales ont démontré un lien entre l'exposition prolongée à certains progestatifs et l'apparition ou la progression des méningiomes. Cette connexion est expliquée par l'existence régulière de récepteurs à la progestérone dans les cellules cancéreuses, qui suggère une réaction hormonale directe de ces tumeurs. Des progestatifs spécifiques comme l'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de nomégestrol sont donc particulièrement concernés, surtout lorsqu'ils sont administrés à doses élevées ou sur une longue période.

Dans ce cadre, le pharmacien joue un rôle clé dans la prévention et la sécurisation des thérapies hormonales. En tant que professionnel de la santé de proximité, il joue un rôle essentiel en fournissant des informations, des conseils et un soutien aux patientes sous thérapie progestative, tout en s'assurant d'une évaluation périodique du rapport entre les bénéfices et les risques. De plus, pour les patientes ayant des antécédents de méningiome, le pharmacien assume un rôle essentiel dans l'identification des contre-indications, la redirection vers le médecin prescripteur et le suivi de l'adhésion au traitement. Cette implication renforce l'importance de son rôle dans une démarche de pharmacovigilance et de dispensation éclairée.

PARTIE 1 : LES MÉNINGIOMES.

1. Définitions.

Les méninges sont les membranes qui enveloppent le système nerveux central, à savoir l'encéphale et la moelle épinière. Elles sont au nombre de trois : la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère. La **pie-mère** et l'**arachnoïde** séparées par du liquide cérébro-spinal forment les méninges molles ou leptoméninges. La **dure-mère** correspond à la méninge dure ou pachyméninge. (1)

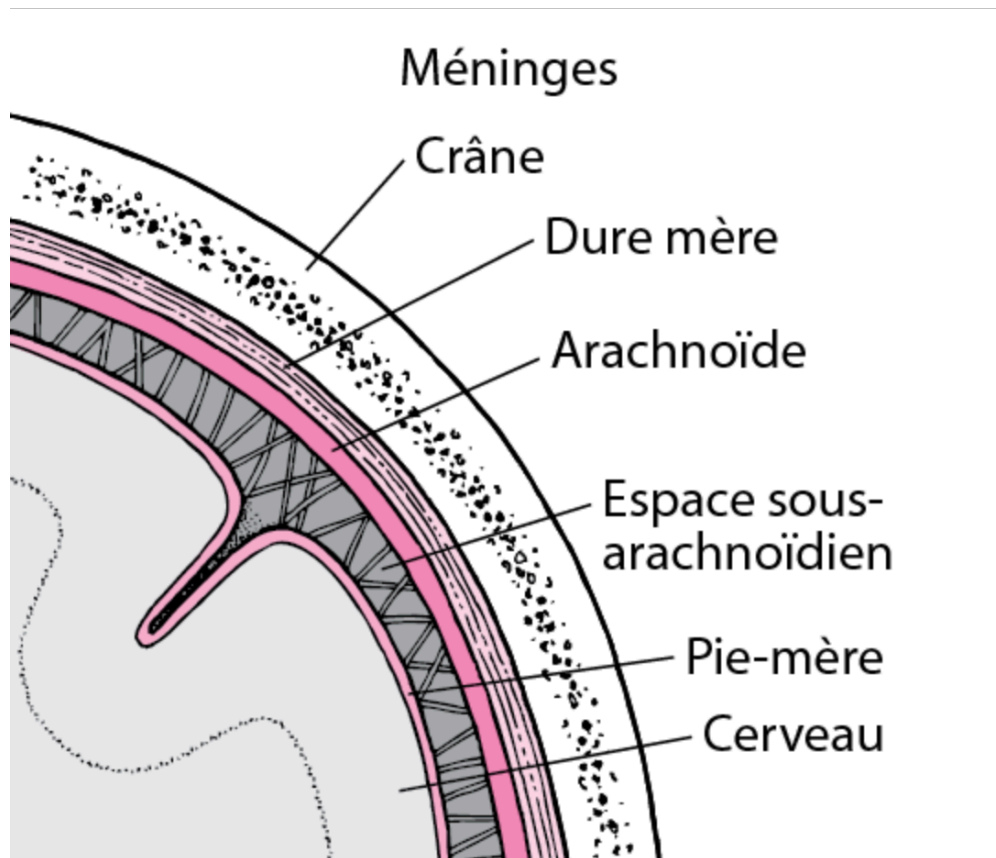


Figure 1 - Coupe des méninges qui entourent le cerveau. (2)

Un méningiome est une tumeur intracrânienne qui se développe au niveau des méninges, plus précisément au niveau des cellules arachnoïdiennes. Il s'agit des tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central.

La plupart du temps, ce sont des tumeurs bénignes, cependant 20% d'entre elles sont plus agressives (3). Ce sont des lésions à croissance lente qui mettent du temps à se développer : de 0,03 à 2,62 cm³/an (4).

2. Epidémiologie

Les méningiomes représentent 37% des tumeurs du système nerveux central et 53% des lésions bénignes (3). Leur incidence augmente avec l'âge avec un âge moyen de diagnostic à 66 ans. Ils touchent préférentiellement la population noire que blanche. Ils sont plus fréquents chez les femmes avec un sex ratio d'environ de deux femmes pour un homme (4).

L'incidence des méningiomes intracrâniens est de 1,3 à 7,8/100 000 habitants.

3. Facteurs de risque

- L'exposition aux radiations

L'exposition aux radiations ionisantes est le facteur de risque principal de survenue de méningiomes. Les méningiomes radio-induits sont plus agressifs et ont un taux de récurrence plus élevé (3).

Des études ont mis en évidence un lien entre radiographies dentaires réalisées et risque de développer un méningiome (5).

De même, il existe un risque accru de survenue de méningiome pour les survivants de bombe atomique. En effet, Seyama et ses collègues se sont basés sur les données recueillies entre 1961 et 1975 et ont observé une augmentation cinq fois plus importante de l'incidence des tumeurs cérébrales chez les hommes survivants des bombardements atomiques, ayant été exposés à des niveaux de rayonnement égal ou supérieur à 1 Gy. (6)

Une des études les plus connues a quant à elle montré que les enfants ayant reçu une radiothérapie pour la teigne du cuir chevelu avaient un risque relatif d'environ 10 pour le méningiome (7).

Une exposition antérieure à une radiothérapie crânienne a été associée à une augmentation significative du risque de survenue de méningiomes (1).

- Les facteurs hormonaux

Des données indiquent une relation entre les facteurs hormonaux et le développement de méningiome. D'une part, comme nous l'avons dit précédemment, les femmes sont plus touchées que les hommes et notamment après la puberté : la croissance tumorale a surtout lieu pendant la phase lutéale du cycle menstruel. D'autre part, il a été observé des poussées évolutives de méningiomes pendant la grossesse.

On peut retrouver la présence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sur certains méningiomes : un niveau élevé des récepteurs de la progestérone serait même marqueur d'un pronostic favorable. (8, 9)

Des recherches ont relevé un risque plus important de méningiome chez les femmes prenant une contraception orale. Cependant, une étude de cohorte sur 1,3 million de femmes n'a pas montré de lien entre contraception orale et méningiome (10).

Une relation entre la prise d'un traitement à base d'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a tout de même été établie, suggérant une possible réduction de sa taille à l'arrêt du traitement ainsi qu'une amélioration des symptômes cliniques (11).

- Les syndromes familiaux

Bien que la plupart des méningiomes surviennent de façon aléatoire, certains syndromes familiaux sont liés à l'apparition de ces tumeurs comme :

- la neurofibromatose de type 2. Il s'agit d'une maladie génétique rare caractérisée par le développement de tumeurs bénignes sur les nerfs notamment auditifs du système nerveux central. La moitié des patients atteints de cette maladie développeront un méningiome au cours de leur vie : ils sont généralement multiples, précoces et peuvent appartenir à tous les grades de l'OMS.
- le syndrome de Gorlin qui est une maladie autosomique dominante caractérisée par la formation de tumeurs cutanées basocellulaires, des anomalies osseuses. En moyenne, 5% des patients atteints développent des méningiomes.
- autres : syndromes familiaux associés à des mutations SMARCB1, SMARCE1, syndrome de Cowden, Protée, Li-Fraumeni, Turcot, Gardner, Rubinstein-Taybi et la néoplasie multiple endocrinienne de type 1. (3)

- Autres

Plusieurs autres facteurs peuvent également être à l'origine d'un développement de cette tumeur notamment la parité, le tabagisme, la consommation d'alcool, les traumatismes crâniens ainsi que les expositions professionnelles. Les preuves ici restent tout de même faibles (10).

4. La classification histologique

4.1 Classification histologique de l'OMS

La classification de l'OMS de 2016 permet un classement des méningiomes en 15 sous types différents et eux même répartis en grades. Les grades sont associés à un risque de récurrence et un pronostic différent. Ils déterminent les traitements à initier.

Il existe 3 grades :

- grade I : bénins : plutôt indolents et avec un taux de récurrence faible.
- grade II : atypiques : plus agressifs et avec un taux de récurrence plus important.
- grade III : anaplasiques : très agressifs et avec un taux de récurrence fort.

Parmi les méningiomes de grade I, on distingue 9 sous-types différents :

- méningiome méningothélial
- méningiome fibroblastique
- méningiome transitionnel
- méningiome psammomateux
- méningiome angiomateux
- méningiome microkystique
- méningiome sécrétoire
- méningiome riche en lymphoplasmocytes
- méningiome métaplasique

Parmi les méningiomes de grade II, on distingue cette fois 3 sous-types différents :

- méningiome atypique
- méningiome à cellules claires
- méningiome choroïde

Dans les méningiomes de grade III, on distingue 3 sous-types histologiques :

- méningiome rhabdoïde
- méningiome papillaire
- méningiome anaplasique (3)

	Grade I	Grade II	Grade III
Critères diagnostiques	< 4 mitoses par 10 CFG	4 à 19 mitoses par 10 CFG OU Invasion cérébrale OU 3 des 5 éléments suivants : - perte d'architecture - rapport NC élevé - nucléoles proéminents - hypercellularité - nécrose	> 20 mitoses par 10 CFG Ou Aspect malin
Principaux évènements génétiques	Mutations <i>NF2</i> , <i>TRAF7</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>KLFA</i> , <i>AKT1</i> , <i>SMO</i> , <i>POLR2A</i> Perte 22q	Mutations <i>NF2</i> , <i>TRAF7</i> , <i>SMARCB1</i> , <i>SMARCE1</i> , <i>TERT</i> Perte 1p, 6q, 10q, 14q, 18q Gain 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q	Mutations <i>NF2</i> , <i>TERT</i> , <i>BAP1</i> Perte 9p Amplification 17q Perte H3K27me3
Taux de survie relative à 10 ans	96%	90%	30%
Taux de récurrence à 5 ans	6%	17%	30%

Tableau 1 - La classification des méningiomes (adapté de Boetto et al., 3)

4.2 Caractérisation génétique et moléculaire des méningiomes

- Les anomalies cytogénétiques

L'instabilité chromosomique est une altération moléculaire très fréquente et est caractéristique des méningiomes récidivants ou de mauvais pronostic. L'accumulation de ces anomalies cytogénétiques est corrélée à des méningiomes de grade plus élevé et à un risque plus élevé de récurrence.

Les anomalies les plus fréquentes sont :

- la perte du chromosome 22q où se trouve le gène NF2
- la perte du 1p qui implique un grand nombre de gènes
- la perte du 14q qui entraîne l'inactivation des gènes NDGR2 et MEG3
- la perte homozygote du 9p qui est associée aux méningiomes anaplasiques et qui inactive des gènes suppresseurs de tumeurs. (3)

- La mutation de NF2

La délétion du chromosome 22q est l'altération la plus fréquente. Il contient le gène NF2, un gène suppresseur de tumeur qui code pour la protéine Merlin. Cette perte de fonction entraîne une activation des voies de prolifération, de survie, de remodelage du cytosquelette et de la migration. Cette inactivation est retrouvée dans 50% des méningiomes (3).

- Les mutations non liées à NF2

40% des méningiomes ne dépendent pas de l'activation de NF2 mais sont liés à d'autres mutations comme SMARCB1, TRAF7, KLF4, AKT1, SMO, PIK3CA, POLR2A, SUFU.

Mutation	Fréquence	Grade
NF2	40-60%	I, II, III
SMARCB1	5%	I-II
TRAF7	15-25%	I-II
KLF4	9-12%	I
AKT1	7-12%	I
SMO	1-5%	I
PIK3CA	3-4%	I-II
POLR2A	5%	I
SUFU	<1%	I

Tableau 2 - Les principales mutations observées à l'origine des méningiomes (adapté de Boetto et al., 3)

- Les modifications épigénétiques

Les profils de méthylation de l'ADN offrent un diagnostic plus précis lorsque celui-ci est histologiquement incertain améliorant ainsi la caractérisation des tumeurs. De plus, ils permettent de prédire le risque de récurrence avec plus de certitude (3).

5. Le diagnostic

5.1 Les signes cliniques

Les symptômes sont très différents en fonction du type de méningiomes, de sa vitesse de croissance ou encore de sa localisation et cela s'explique par le fait que la tumeur va comprimer des structures neurologiques différentes. Certaines personnes ne présentent aucun symptôme et ainsi les méningiomes sont découverts de manière fortuite lors d'une imagerie cérébrale.

Parmi les symptômes les plus courants on peut relever :

- les céphalées
- les convulsions ou crise épileptique
- les troubles cognitifs
- les déficits neurologiques
- les vertiges
- les troubles ataxiques
- les troubles sensitifs. (1, 3)

5.2 L'imagerie cérébrale

Les méningiomes sont diagnostiqués à l'aide d'un scanner ou d'une IRM cérébrale avec injection de produit de contraste comme le gadolinium (3). Les méningiomes sont des lésions hémisphériques ou ovales dures et attachées à la dure mère. En imagerie, elles se présentent comme des tumeurs extra parenchymateuses et hypervascularisées (12).

En fonction de l'implantation, on distingue les méningiomes :

- de convexité hémisphérique
- para sagittaux
- de la base du crâne
- spinaux
- intraventriculaire orbitaire
- de localisation ectopique. (3)

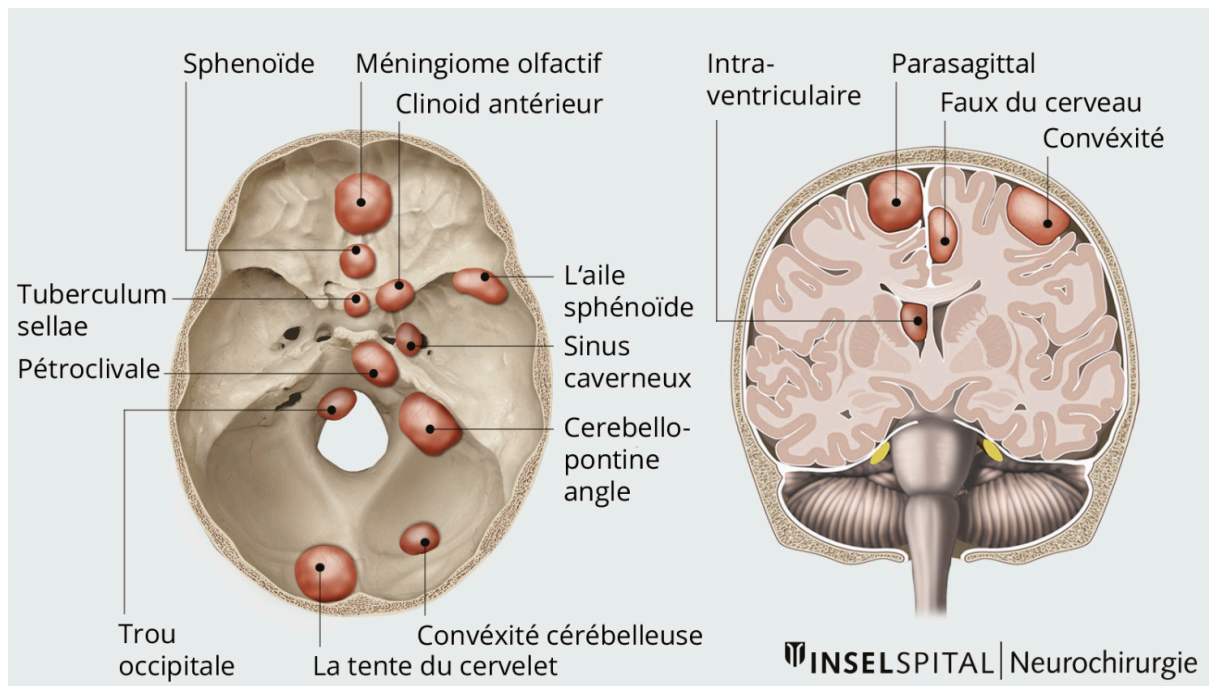


Figure 2 - Localisation des méningiomes (13).

Les métastases des méningiomes sont rares, ainsi, il n'y a pas d'indication à réaliser une imagerie extra-cérébrale lors du diagnostic. On peut néanmoins retrouver des métastases osseuses, ganglionnaires, pulmonaires et hépatiques.

- L'aspect macroscopique

La plupart du temps, il s'agit d'une tumeur unique dure, homogène et bien délimitée, mais il est possible d'en avoir plusieurs, dans ce cas on parle de méningiomatose ou méningiomes multiples. Elles peuvent être attachées à la dure mère et présenter des calcifications ou des zones kystiques. Elles sont de couleur blanche à grisâtre et leur taille est très variable. Les méningiomes sont souvent bien vascularisés, avec un réseau de vaisseaux sanguins alimentant la tumeur. (14)

- L'aspect microscopique

Au niveau microscopique, les méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes (14). Ils sont composés de cellules tumorales appelées méningothéliales qui sont en structures lobulaires ou trabéculaires (15). Les cellules tumorales peuvent former des structures glandulaires ou papillaires. Dans la majorité des cas, on colore à l'hématoxyline/éosine (12).

L'antigène de la membrane épithéliale est le marqueur immunohistochimique le plus fréquemment employé pour la détection des méningiomes. On peut aussi rechercher les récepteurs à la progestérone ou le récepteur 2A de la somatostatine (15).

- L'imagerie à résonance magnétique (IRM)

L'IRM doit être réalisé sans et avec injection intraveineuse de produit de contraste et permettra :

- d'évoquer le diagnostic de tumeur
- de localiser la tumeur
- de quantifier les tumeurs
- de préciser ses caractéristiques : taille, calcifications osseuses ou non, compressions des structures neurologiques
- de répondre aux critères d'opérabilité (16).

L'aspect du méningiome à l'IRM est iso-intense en séquence T1 ou iso-hyperintense en séquence T2. Un élargissement de la dure-mère peut être visible au contact du méningiome après ajout de Gadolinium en T1 (12).

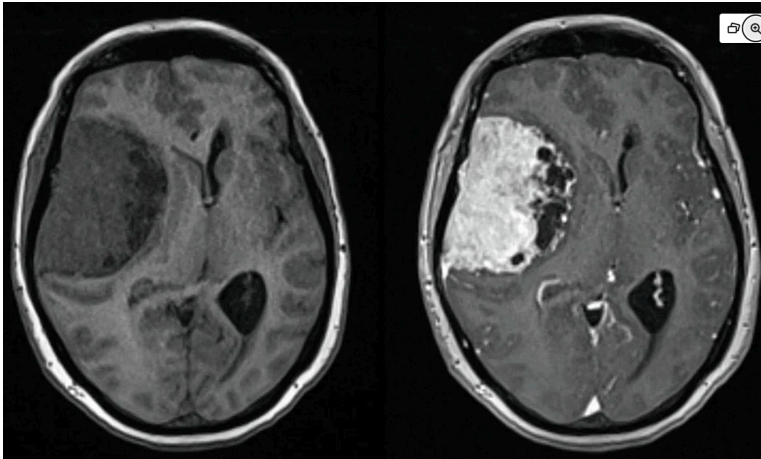


Figure 3 - IRM cérébrale sans puis avec injection, montrant le rehaussement intense d'une tumeur extra parenchymateuse à contact méningé (17)

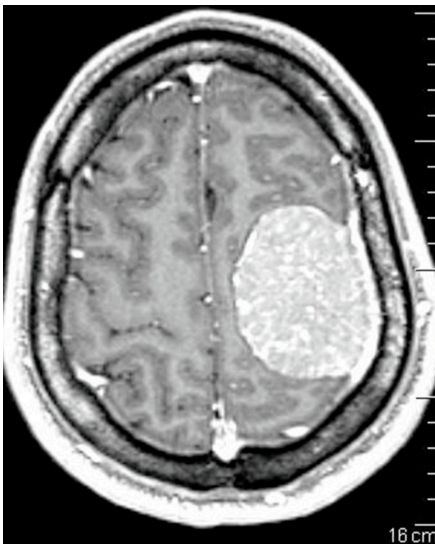


Figure 4 - IRM en séquence T1 après injection de produit de contraste. Tumeur extra parenchymateuse, bien délimitée, fronto pariétale gauche, à contact méningé, avec un épaissement de la dure-mère et un fort rehaussement post-injection (17)

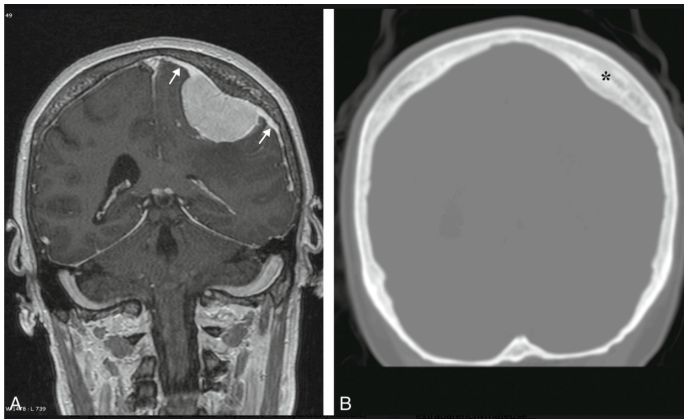


Figure 5 - IRM d'un méningiome pariétal en coupe frontale pondérée en T1 avec injection de Gadolinium (16).

- La tomodensitométrie ou scanner

Le scanner quant à lui permet de rechercher la présence de calcifications intra-tumorales ou des remaniements osseux (3). La tomodensitométrie est plus sensible que l'IRM dans la recherche de ces calcifications dans la tumeur (12). Cet examen cérébral peut être proposé à un patient qui est contre indiqué à l'IRM.

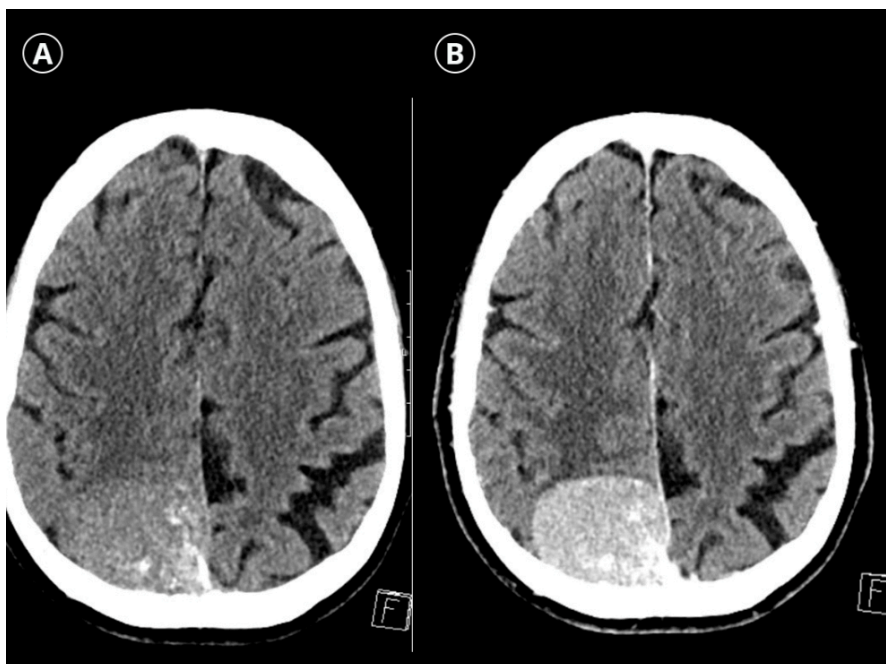


Figure 6 - Scanner du crâne (A) montrant des calcifications natives légères et scanner avec produit de contraste (B) (17)

5.3 Le diagnostic différentiel

Le méningiome est à 90% des cas intracrâniens mais on peut également observer des méningiomes spinaux : tumeur bénigne située dans le canal rachidien (18).

Plusieurs types de lésions intracrâniennes peuvent présenter des similitudes radiologiques avec le méningiome. La localisation, la taille, la croissance de la tumeur peut nous aider à poser un diagnostic certain.

Parmi les diverses lésions cérébrales semblables, on peut citer :

- les gliomes
- les métastases de cancer du poumon
- les métastases de cancer du sein
- les métastases de cancer de la prostate
- les lymphomes non hodgkinien
- la maladie de Hodgkin primaire. (12)

5.4 L'immunohistochimie

Il existe de nombreux marqueurs pour le diagnostic des méningiomes parmi les plus fiables, on peut relever :

- l'EMA : antigène de la membrane épithéliale
- RP : récepteur à la progestérone

Ces deux marqueurs possèdent des sensibilités et spécificités tout à fait acceptables. Néanmoins des études récentes évoquent le SSTR2a, un récepteur à la somatostatine 2a qui présente une meilleure cible immunohistochimique. (19)

6. La prise en charge des méningiomes

6.1 Les généralités

Le traitement des méningiomes va être décidée au cas par cas : il peut comprendre une surveillance radio-clinique, une chirurgie complète ou partielle, une radiothérapie et très rarement une chimiothérapie.

Une surveillance radio-clinique et conservation est privilégiée lorsque la découverte s'est faite de manière fortuite et que le méningiome est asymptomatique. Un contrôle de la croissance et des symptômes va être réalisé à 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans selon les recommandations de l'association européenne de neuro-oncologie.

6.2 L'arrêt des progestatifs

La prise en charge des patientes chez qui on a découvert un méningiome et qui sont sous les progestatifs suivants : acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, dydrogestérone, fait l'objet de recommandations strictes.

En effet, on aura une contre-indication à vie de ces progestatifs et le choix d'une autre méthode de contraception devra être discuté lors d'une réunion pluridisciplinaire. Dès l'arrêt du traitement, une probable régression spontanée de la tumeur pourra être observée. (3)

6.3 La chirurgie

Lorsque le méningiome est symptomatique et croissant, la chirurgie reste le traitement de prédilection. L'exérèse peut être totale et permet la guérison de 70 à 80% des patients mais ce n'est pas toujours réalisable en raison des risques possibles de lésions au niveau des nerfs notamment, dans ces cas on réalise une exérèse partielle.

A la suite de la chirurgie, une IRM de contrôle va être réalisée afin d'apprécier la qualité de l'exérèse, on se base sur la classification de Simpson. (3)

Grade 1	Résection complète incluant la dure-mère d'insertion et l'os pathologique
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la dure-mère d'insertion
Grade 3	Résection complète sans coagulation de la dure-mère d'insertion
Grade 4	Résection incomplète
Grade 5	Décompression/Biopsie

Tableau 3 - La classification de Simpson permettant de définir la qualité de l'exérèse (15).

Il s'agit d'une chirurgie délicate et neuro chirurgicale, sous anesthésie générale qui peut être précédée d'une embolisation préopératoire. Comme nous l'avons dit précédemment, les méningiomes sont des tumeurs très vascularisées, ainsi, dans certains cas, une occlusion artificielle des vaisseaux sanguins avant la chirurgie peut être réalisée. (20)

Comment se déroule la chirurgie ?

Une dernière IRM peut être réalisée juste avant l'opération afin de bien localiser la tumeur. Une fois la patiente endormie, un rasage de la zone peut être nécessaire dans certains cas.

Pour retirer la tumeur le chirurgien va ouvrir la boîte crânienne, il va ensuite découper la méninge afin d'accéder à la tumeur. L'exérèse s'effectue sous microscope opératoire avec parfois des bistouris à ultrasons. Dans ce type d'opération, le laser ne sera pas utile. (21)

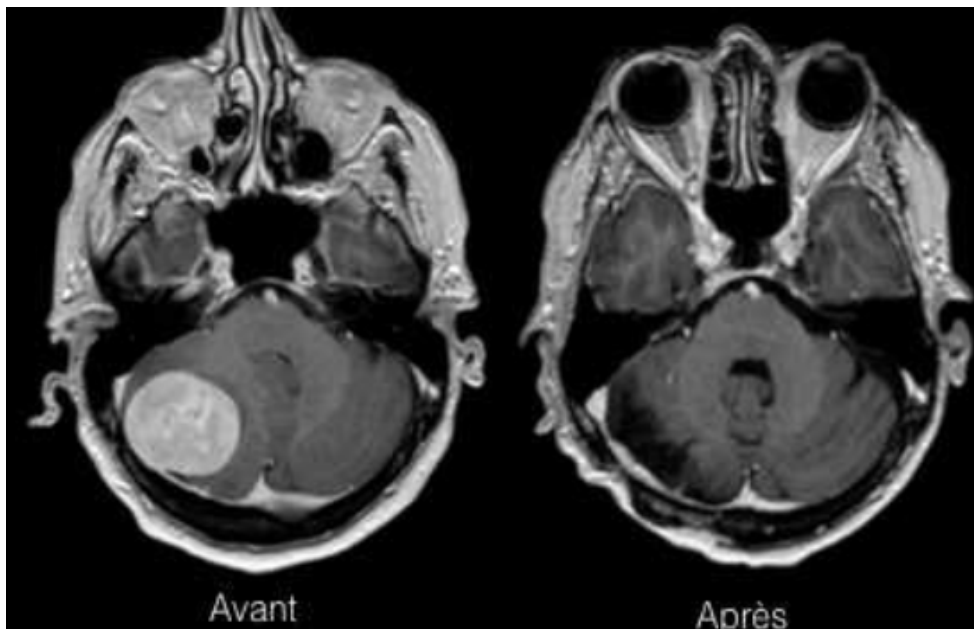
Quels sont les risques de l'acte chirurgical ?

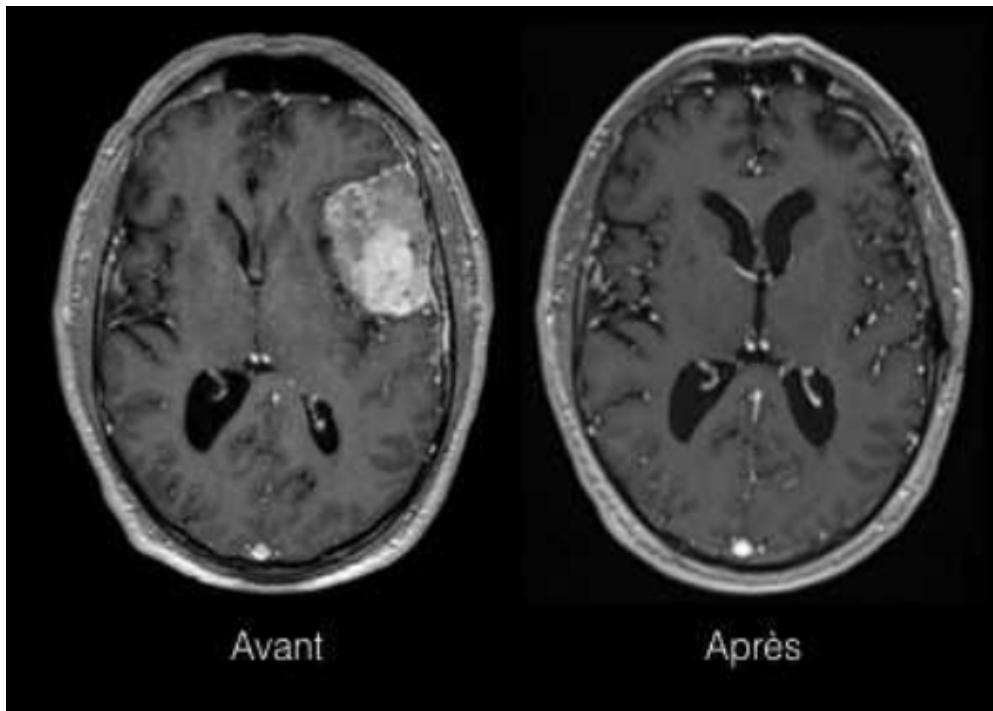
Une opération chirurgicale si peu soit elle n'est jamais sans risque, lors de la consultation pré opératoire l'anesthésiste évoquera les risques éventuels :

- de complications générales : décompensations, maladies thromboemboliques, méningites
 - de complications liées à l'acte chirurgicale : hématome, infections, cicatrisations
 - de déficit local en fonction de la zone atteinte : déficit moteur, sensitif, visuel.
- (21)

La chirurgie est cependant associée à une morbidité importante :

- 12,3% des patients développent des déficits neurologiques nouveaux
- 40% des patients présentent des troubles cognitifs ou émotionnelles
- 15% développent une épilepsie de novo après la chirurgie (3).





Figures 7 et 8 - IRM avant et après une neurochirurgie d'un méningiome (21)

6.4 La radiothérapie

Une radiothérapie peut être réalisée en cas de contre-indication à la chirurgie ou en complément de celle-ci lorsque la tumeur n'a pas été extraite totalement.

La plupart du temps, il s'agit d'une radiothérapie stéréotaxique à fraction unique (SRS) ou le faisceau externe fractionné RT (EBRT). Ces dernières sont des méthodes qui irradient de manière très précise.

Les doses d'éradication seront différentes en fonction du grade de la tumeur :

- méningiome grade I : dose de 50 Gy
- méningiome grade II ou III : dose de 60 Gy avec des fractions quotidiennes sur 5 à 6 semaines en utilisant l'EBRT.

La SRS à fraction unique est limitée aux tumeurs de 30 mm maximum, pour les tumeurs de plus grande taille, il existe la SRS multifraction.

Au niveau des effets indésirables, on peut noter :

- une alopecie focale
- de la fatigue
- des mucites
- des troubles du transit
- des troubles cutanés
- une augmentation de l'œdème
- une toxicité à long terme avec un risque de malignité secondaire.

Lorsque la radiothérapie est utilisée seule, celle-ci n'est pas aussi efficace que la chirurgie, cependant elle permet un bon contrôle de la croissance de la tumeur lorsque la chirurgie n'est pas possible. De même, il est important de notifier que ces méningiomes ne subissent pas de biopsie la plupart du temps. (15)

Pour les tumeurs de grade I, la radiothérapie est utilisée en cas de récurrence non accessible à la chirurgie.

Pour les tumeurs de grade II, la place de la radiothérapie est très controversée et varie en fonction des centres. Elle est généralement proposée en cas de récurrence ou d'exérèse incomplète.

Pour les tumeurs de grade III, la radiothérapie est systématiquement proposée en adjuvant à la chirurgie. (3)



Figure 9 - Principe de la radiothérapie stéréotaxique (22).

Le patient porte un masque adapté à sa morphologie afin d'irradier à un endroit très précis et d'éviter les effets indésirables.

6.5 Les autres thérapeutiques

Actuellement, il n'existe pas de recommandations concernant les traitements pharmacologiques dans la prise en charge du méningiome, leur efficacité n'ayant pas été formellement prouvée.

Le rôle de la mifépristone dans la gestion des méningiomes a été évalué dans plusieurs études, notamment celles de Grunberg and al en 2001 et 2006 ainsi que celle de De Keizer et Smit en 2004. La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action anti progestative qui entre en compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs (23). Ce traitement a été testé en double aveugle avec un placebo chez des personnes ayant un méningiome incomplètement réséqué, inopérable, récurrent ou en cas de méningiomatose diffuse dans le cadre de plusieurs études. La dose de 200 mg/jour avait été choisie afin d'obtenir un bon effet anti progestérone sans activité anti glucocorticoïde significative durant 2 à 31 mois.

Selon l'analyse de la littérature et malgré une bonne tolérance du traitement, il n'existe aucune preuve claire pour recommander le traitement dans les méningiomes récurrents et inopérables, néanmoins une application serait possible dans la méningiomatose diffuse. (24)

De même, actuellement il n'y a pas de places établies pour les chimiothérapies. En effet, les agents chimiothérapeutiques cytotoxiques étudiés ont une efficacité limitée et ne sont pas recommandés par les lignes directrices consensuelles (15).

7. Le pronostic

Le pronostic est très dépendant des cas. En effet, en fonction de la localisation, du grade de la tumeur, de sa taille, le pronostic sera différent. Un facteur important ici est également de savoir si la tumeur a pu être enlevée complètement ou seulement partiellement. Selon l'étendue de l'ablation chirurgicale et les résultats de l'analyse histologique, la procédure suivante est recommandée à titre indicatif et au cas par cas en fonction des biomarqueurs moléculaires :

Grade 1 de l'OMS et résection totale : un contrôle après la chirurgie, en fonction du risque, un autre contrôle après 2,5 et 10 ans

Grade 1 de l'OMS et résection incomplète : suivi annuel et/ou radiochirurgie

Grade 2 de l'OMS et résection totale : contrôles de suivi par IRM tous les 6-24 mois, si nécessaire radiothérapie de suivi

Grade 2 de l'OMS et résection incomplète : Suivi annuel et/ou radiochirurgie

Grade 3 de l'OMS : radiothérapie de suivi, si nécessaire thérapie par radionucléides ou chimiothérapie expérimentale, et suivi par IRM tous les 3-6 mois. (20)

Bien que les méningiomes soient des tumeurs bénignes, la survie des patients reste tout de même plus courte. Les taux de survie à 5 et à 10 ans pour les méningiomes de grade II et III sont respectivement de 65% et 50%.

Environ 10% des méningiomes de grade I, 30 à 40% des méningiomes de grade II et 50 à 90% des méningiomes de grade III récidivent ou progressent après 10 ans. (25)

Les méningiomes peuvent provoquer des symptômes qui compromettent sérieusement la qualité de vie, le but des traitements est donc de préserver les fonctions neurologiques et de contrôler la croissance tumorale locale.

PARTIE 2 : LES PROGESTATIFS

1. Introduction

1.1 Les indications

Les progestatifs peuvent être indiqués en contraception, dans le traitement de pathologies fonctionnelles ou organiques gynécologiques et mammaires comme l'endométriose, les règles douloureuses. On les retrouve également dans le traitement des troubles de la période périménopausique. La prise d'un moyen de contraception a pour but d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée de façon efficace. Il s'agit d'une méthode réversible contrairement à la stérilisation qui est définitive. Il n'existe pas de méthode contraceptive idéale, chaque méthode possède des avantages et des inconvénients; le choix de la contraception dépend de la patiente et de ses éventuelles contre-indications. (26)

1.2 L'efficacité

L'efficacité d'une méthode de contraception peut être évaluée grâce à l'indice de Pearl. C'est le rapport du nombre de grossesses accidentelles survenues chez 100 femmes exposées pendant 12 cycles qui prennent une contraception donnée sur le nombre de cycles d'observation.

$$\frac{\text{Nombre de grossesses accidentelles} \times 100 \times 12}{\text{Nombre de cycles d'observation}}$$

On calcule l'indice de Pearl pour toutes les méthodes contraceptives. Plus le taux est faible, plus la méthode est efficace.

En pratique, les indices sont moins bons (sauf pour l'implant) qu'en théorie en raison des oublis de pilules ou encore de l'heure de prise qui varie. (27)

2. Les différents types de progestatifs

On peut classer les progestatifs en fonction :

- de leur structure
- du dosage : les microprogestatifs ou les macroprogestatifs

2.1 En fonction de leur structure

2.1.1 Les progestatifs structurellement associés à la progestérone

La progestérone est une hormone qui est sécrétée en deuxième partie de cycle, c'est-à-dire après l'ovulation. Elle exerce son action sur l'endomètre et le tissu mammaire. Sa structure est composée d'un noyau pregnane à 21 atomes de carbones. Les progestatifs sont une classe de composés synthétiques qui ont été développés pour mimer l'action biologique de la progestérone.

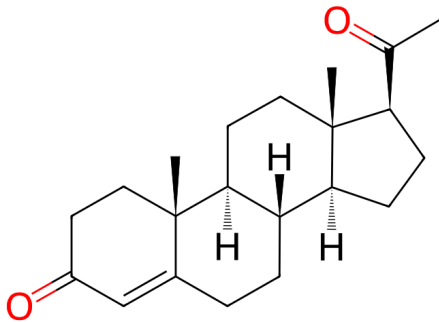


Figure 10 - Formule topologique de la Progestérone (28).

	Dérivés pregnanes	Dérivés 19-norpregnanes
Acétylé	<ul style="list-style-type: none"> - Acétate de médroxyprogestérone - Acétate de mégestrol - Acétate de cyprotérone - Acétate de chlormadinone 	<ul style="list-style-type: none"> - Acétate de nomegestrol - Nestérone - Etonogestrel
Non acétylé	<ul style="list-style-type: none"> - Dydrogestérone - Médrogestone 	<ul style="list-style-type: none"> - Trimegestone - Promégestone - Démégestone

Tableau 4 - Les progestatifs associés à la progestérone (29).

2.1.2 Les progestatifs structurellement associés à la testostérone

La testostérone est une hormone stéroïdienne composée de quatre cycles carbonés ce qui lui permet d'interagir avec ses récepteurs androgènes présents à de nombreux endroits comme au niveau du tissu mammaire, de l'utérus, des muscles, du cerveau.

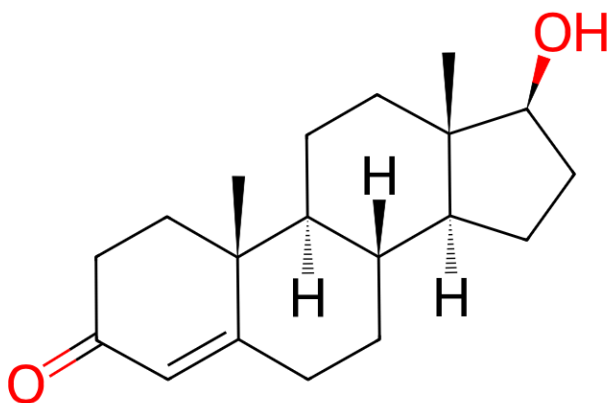


Figure 11- Formule topologique de la Testostérone (30).

Ethinylé - Estrane	Ethinylé - Ethylgonanes	Nonéthinylé
<ul style="list-style-type: none"> - Norethistérone - Noréthynodrel - Lynestrénol - Acétate de norethistérone - Diacétate d'éthynodiol - Tibolone 	<ul style="list-style-type: none"> - Lévonorgestrel - Désogestrel - Norgestimate - Gestodène 	<ul style="list-style-type: none"> - Dienogest

Tableau 5 - Les progestatifs associés à la testostérone (29).

2.1.3 Les progestatifs structurellement associés à la spironolactone

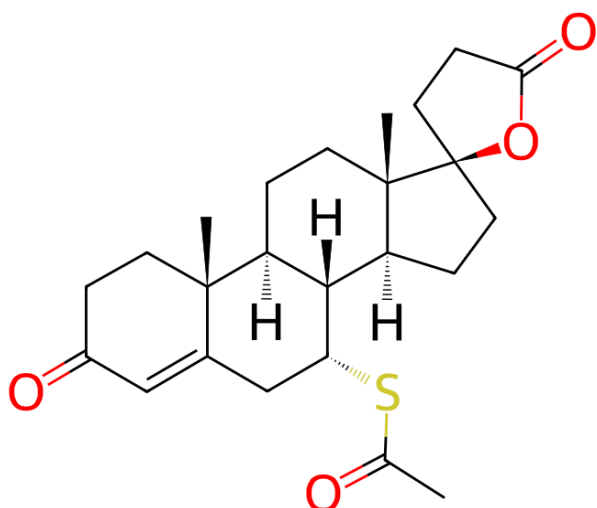


Figure 12 - Formule topologique de la Spironolactone (31).

Dans cette catégorie on retrouve qu'une seule molécule : la Drospirénone (29).

2.1.4 Les activités des progestatifs

C'est la structure du progestatif qui va définir son activité : androgénique ou non, glucocorticoïde ou anti minéralocorticoïde (29).

De plus, ils auront une affinité différente en fonction des récepteurs : progestérones (RP), androgènes (RA), glucocorticoïdes (RG) et minéralocorticoïdes (RM).

2.2 En fonction du dosage en progestatifs

Il s'agit soit de fortes doses administrées de manière discontinue (macroprogestatifs) du 5e au 25e jour du cycle ou soit de faibles doses administrées de façon continue (microprogestatifs).

2.2.1 Les macroprogestatifs

DCI	Nom commercial	Dose en progestatifs
Acétate de nomégestrol	Lutényl ®	5 mg/j
Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera ®	150 mg tous les 3 mois
Medrogestone	Colprone ®	5 mg/j
Acétate de cyprotérone	Androcur ®	50 mg/j
Acétate de chlormadinone	Lutéran ®	5 ou 10 mg/j

Tableau 6 - Les macroprogestatifs

Le Lutéran (acétate de chlormadinone) était utilisé dans le cadre d'affections gynécologiques comme l'endométriose, les règles douloureuses, les troubles liés à l'insuffisance de progestérone. En raison du risque accru de méningiome, il a été retiré du marché le 30 avril 2021 pour le 5mg et le 31 janvier 2022 pour le 10mg. (32)

- **Le mécanisme d'action des macroprogestatifs**

Le mécanisme d'action des progestatifs à fortes doses repose sur une action périphérique sur l'utérus avec :

- la modification de la glaire cervicale avec un épaississement qui empêche le passage des spermatozoïdes.
- l'atrophie de l'endomètre qui ne permet pas la nidation.

A forte dose, on aura également un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette action centrale, quant à elle, entraîne une diminution de LH et de FSH et donc une inhibition de l'ovulation. (26)

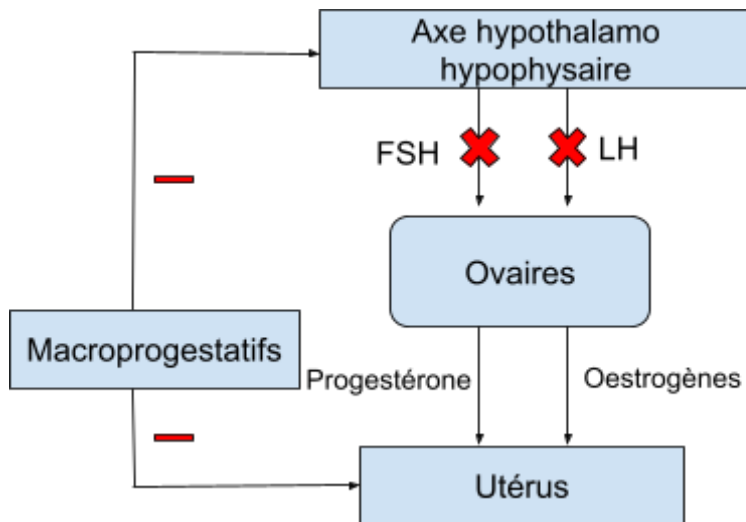


Figure 13 - Schéma du mécanisme d'action des macroprogestatifs

- **Les effets indésirables des macroprogestatifs**

Avec les macroprogestatifs, on retrouve surtout un climat d'hypo-oestrogénie avec des troubles de la libido, une sécheresse vaginale, des troubles de l'humeur. (26)

On peut noter également des effets indésirables de type migraine, fatigue, prise de poids, essoufflement.

Les méningiomes sont des effets indésirables rares mais graves induits par les macroprogestatifs. (33)

- **Les contre-indications des macroprogestatifs**

Les macroprogestatifs sont contre indiqués en cas :

- de pathologies hépatiques. Les progestatifs sont métabolisés par le foie donc il y a un risque d'accumulation du médicament, de toxicité hépatique et d'aggravation de la maladie.
- de cancer du sein. Comme beaucoup de cancers du sein réagissent aux hormones, les progestatifs pourraient relancer leur développement ou provoquer une rechute.
- de pathologies hormono dépendantes comme les méningiomes. (26)

2.2.2 Les microprogestatifs

DCI	Nom commercial	Dose en progestatif
Désogestrel	Cérazette ® et génériques	75 µg/j
Lévonorgestrel	Microval ®	0,03 mg/j
Dienogest	Sawis ® Endovela ® Dimetrum ®	2 mg/j
Drospirénone	Slinda ®	4 mg/j

Tableau 7 - Les microprogestatifs

- **Le mécanisme d'action des microprogestatifs**

L'effet contraceptif des progestatifs à faibles doses dépend uniquement d'une action périphérique sur l'utérus avec :

- une modification de la glaire cervicale avec un épaissement qui empêche le passage des spermatozoïdes.
- une atrophie de l'endomètre qui ne permet pas la nidation.

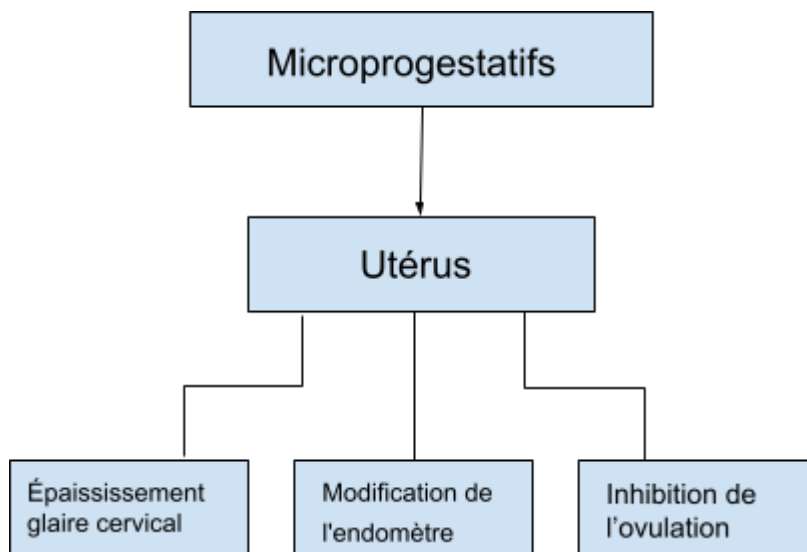


Figure 14 - Schéma du mécanisme d'action des microprogestatifs

Les progestatifs à faible dose, également appelés microprogestatifs, sont des contraceptifs pouvant être administrés par diverses voies :

- la voie orale avec une action essentiellement périphérique

La prise doit se faire à heure fixe et de manière continue sans aucune interruption durant le cycle.

- la voie sous-cutanée

L'implant va être positionné sous la peau de la face interne du bras pendant une durée de 3 ans. Ce geste est réalisé par un médecin expérimenté après anesthésie locale du bras, une palpation à la fin de l'acte afin de vérifier que l'implant est bien

positionné est nécessaire. De plus, celui-ci sera radio-opaque grâce à la présence de 3% de sulfate de baryum afin de pouvoir le localiser en cas de migration. (26)

- la voie intra-utérine

Pour la voie intra-utérine, il s'agit d'un dispositif intra utérin qui va délivrer quotidiennement un progestatif pendant 3 à 5 ans en fonction du type de dispositif. Il va être mis en place dans la cavité de l'utérus par un professionnel de santé qualifié et après réalisation d'un acte gynécologique afin d'exclure les contre-indications. (26)

- **Les effets indésirables des microprogestatifs**

On retrouve principalement des effets indésirables de type troubles du cycle menstruel avec des spotting, des règles douloureuses, une diminution de la libido. On retrouve également fréquemment des maux de tête, des nausées et vomissements, une prise de poids, de l'acné, une modification de l'humeur, de la fatigue. (34)

- **Les contre-indications des microprogestatifs**

Les microprogestatifs sont contre indiqués en cas :

- de pathologies hépatiques en raison de la métabolisation hépatique.
- de cancer du sein, même à faible dose les progestatifs peuvent stimuler certaines cellules.
- de pathologies hormono dépendantes comme les méningiomes. (26)

3. La pharmacocinétique des progestatifs.

La pharmacocinétique des progestatifs varie en fonction du type de molécule utilisée, de la voie d'administration. Elle se décompose en plusieurs étapes.

1. Absorption

- Voie orale : les progestatifs de synthèse sont bien absorbés au niveau gastro-intestinal. La progestérone naturelle a une biodisponibilité plus faible car elle va subir un effet de premier passage hépatique.
- Voie transdermique : permet une absorption progressive avec évitement partiel du métabolisme hépatique.
- Voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) : on a une libération prolongée du progestatif dans la circulation sanguine.
- Voie vaginale : cette voie possède une bonne biodisponibilité et évite l'effet de premier passage hépatique en assurant une diffusion locale et systémique.

2. Distribution

Les progestatifs sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et parfois à la globuline liant les hormones sexuelles. Leur volume de distribution varie selon la lipophilie du composé. Les molécules plus lipophiles peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux.

3. Métabolisme

La progestérone naturelle est rapidement métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, ce qui limite son efficacité par voie orale. Les progestatifs de synthèse sont quant à eux plus résistants au métabolisme hépatique. Ils subissent principalement des réactions de réduction, hydroxylation et conjugaison via le cytochrome P450.

Certains progestatifs sont des prodrogues. Les métabolites actifs vont venir se fixer sur les récepteurs. Le RP est exprimé dans l'appareil reproducteur féminin, la glande mammaire, le cerveau et l'hypophyse. Le RA est exprimé dans la glande mammaire, le muscle, le vagin. Le RM est également exprimé dans la glande mammaire, le SNC, le cœur.

4. Élimination

Les métabolites des progestatifs sont éliminés principalement par les urines ou par les selles. La demi-vie varie selon les composés. (29, 35, 36, 37, 38)

Progestatifs	Voie d'administration	Biodisponibilité	Liaison protéique	Métabolisme	Élimination
Désogestrel	orale	Prodrogue : transformé en etonogestrel avec biodisponibilité à 70%	de 95 à 99% aux protéines sériques : albumine principalement	métabolisme hépatique par CYP3A4	demi vie de 30h environ, élimination urinaire et fécale
Lévonorgestrel	orale	proche de 100%	fortement à la SHBG	métabolisme hépatique	demi vie de 43h, élimination urinaire et fécale
Dienogest	orale	91%	90% albumine et 10% libre	CYP3A4	demi vie de 9h environ, majoritairement urinaire
Etonogestrel	Implant	100%	de 95 à 99% aux protéines sériques : albumine principalement	CYP3A4	demi vie de 30h environ, élimination urinaire et fécale
Dydrogestérone	orale	28%	90% albumine	métabolisme hépatique en DHD	principalement dans les urines

Tableau 8 - Tableau comparatif de la pharmacocinétique des progestatifs (36, 37, 38)

4. L'avantage des progestatifs

Les progestatifs constituent une classe médicamenteuse offrant de nombreux d'avantages :

- ils sont adaptés aux femmes ne tolérant pas les œstrogènes, notamment en cas de migraines ou de risque thromboembolique
- ils conviennent aux femmes présentant des contre-indications aux œstrogènes, comme les fumeuses, les femmes de plus de 35 ans ou celles qui allaitent
- ils ont un impact limité sur la tension artérielle et réduisent le risque thromboembolique
- ils apportent un bénéfice sur le cycle menstruel en diminuant les douleurs et les saignements, pouvant même entraîner une aménorrhée.

Les pilules progestatives sont utilisées pour réguler les cycles menstruels et sont particulièrement indiquées dans le traitement de l'endométriose, du syndrome des ovaires polykystiques et de la ménopause. Leur effet anti-androgénique leur confère également un intérêt dans le traitement de l'acné et de l'hirsutisme. Enfin, elles sont généralement mieux tolérées que les contraceptifs combinés. (39)

5. L'utilisation des progestatifs dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

5.1 La ménopause.

La ménopause correspond à un arrêt définitif des règles pendant un an suite à une diminution de production d'hormones. Ce phénomène apparaît aux alentours de 50 ans. Il est précédé d'une période préménopausique d'une durée de 2 à 4 ans dans laquelle on retrouve divers manifestations cliniques comme les irrégularités de cycles, les bouffées de chaleur. (40)

5.2 Les symptômes de la ménopause

La ménopause est une période caractérisée par de nombreux changements physiques, hormonaux. Suite à une chute d'oestrogènes et de progestérones, on retrouve les symptômes suivants :

- bouffées de chaleur, sueurs nocturnes
- sécheresse vaginale, troubles de la libido, dysuries
- troubles de l'humeur, asthénie, insomnie
- perte des cheveux, ongles cassants
- prise de poids
- à long terme des risques d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires. (40)

5.3 La prise en charge

Le but de la prise en charge est de diminuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

En première intention on donnera des règles hygiéno-diététiques afin de prévenir de l'ostéoporose. Concernant l'alimentation, il est conseillé de privilégier les sources de vitamine D et de calcium, telles que les poissons gras (saumon, hareng, sardines), les produits laitiers (fromage, lait, yaourt), les fruits secs (noix, amandes). L'hydratation est un point important également, on recommande de boire au minimum 1,5L d'eau par jour. Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium. Une supplémentation peut être envisagée si nécessaire.

La vitamine D, étant en partie synthétisée au niveau cutanée, on conseillera également aux patientes de s'exposer les bras au soleil quand cela est possible, au moins 30 minutes par jour. Une supplémentation en vitamine D peut parfois être nécessaire après un bilan biologique permettant de vérifier son taux et d'écarter tout risque d'hypervitaminose D. En effet, un taux de vitamine D trop important peut être à l'origine d'une hypercalciurie, de nausées, de vomissements, de maux de tête ou encore d'une perte de poids.

La supplémentation consiste en la prise d'une ampoule de 100 000 UI/ml de cholécalciférol tous les trois mois ou d'une ampoule de 50 000 UI/ml tous les mois.

Pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires, il peut être bénéfique d'adopter un régime méditerranéen. Le principe de ce mode alimentaire est de privilégier certains aliments comme les fruits et les légumes, les céréales complètes, les poissons, la viande maigre comme le poulet, l'huile d'olive et ainsi de limiter les viandes rouges, la charcuterie, le beurre.

Pour le traitement de la sécheresse vaginale, on peut proposer des lubrifiants vaginaux à base d'acide hyaluronique. (41)

En seconde intention et après discussion avec la patiente on pourra mettre en place un traitement hormonal substitutif à base d'oestrogènes et de progestatifs notamment. Il doit être mis en place avant 60 ans et dans les 10 ans qui suivent les signes de la ménopause. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants, tels que le cancer du sein, des ovaires ou du col de l'utérus. Ces types de cancers étant stimulés par les hormones : oestrogènes et progestérone, une supplémentation hormonale pourrait augmenter le risque de récurrence ou favoriser leur déclenchement. (42)

Le traitement hormonal substitutif peut contenir uniquement des oestrogènes en cas d'hystérectomie ou une association d'oestrogènes et progestérone pour les femmes non hystérectomisées. Il est disponible sous diverses formes, telles que des comprimés, des patchs, des gels, des ovules. (43)

Progestatifs	Nom commercial	Posologie et formes galéniques
Progestérone naturelle, micronisée	Utrogestan ® 100 mg ou 200 mg + génériques	2 capsules par jour durant les 14 derniers jours du cycle (voie orale ou vaginale)
Dydrogestérone	Duphaston ® 10 mg	1 comprimé une à deux fois par jour durant les 12 à 14 derniers jours du cycle
Medrogestone	Colprone ® 5 mg	1 comprimé une à deux fois par jour durant les 12 à 14 derniers jours du cycle

Tableau 9 - Les progestatifs prescrits dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause. (43)

6. L'utilisation des progestatifs dans le cadre du traitement de l'endométriose.

6.1 L'endométriose

L'endométriose est une pathologie chronique à point de départ gynécologique qui toucherait 10% des femmes en âge de procréer. Elle se traduit par la présence d'endomètre (tissu de l'utérus) en dehors de la cavité utérine. On en retrouve par exemple au niveau de la cavité abdominale, du vagin, du côlon, de l'intestin grêle, de la vessie. Les cellules de l'endomètre sont sensibles aux hormones sexuelles ce qui provoque de nombreuses douleurs. (44)

6.2 Les symptômes de l'endométriose

Les diverses localisations provoquent l'apparition d'une large variété de lésions. Les symptômes les plus fréquents sont :

- des dysménorrhées : douleurs parfois invalidantes pendant les règles
- des dyspareunies : douleurs pendant les rapports
- des douleurs pelviennes et lombaires importantes
- des dysuries : douleurs à la miction.

Les hormones viennent stimuler les cellules du tissu, celui-ci va saigner et peut entraîner une inflammation, des kystes, des adhérences. L'endométriose peut aussi être à l'origine d'une infertilité (exemple : kyste ovarien). (44)

6.3 La prise en charge de l'endométriose

En première intention, la prise en charge de l'endométriose repose sur la prescription d'anti-spasmodiques comme le phloroglucinol (spasfon ®) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme de l'ibuprofène, du flurbiprofène (Antadys ®) ou encore du diclofénac. Cependant, la prescription au long court n'est pas recommandée en raison des effets indésirables notamment gastriques des AINS. (45)

Si la patiente n'est pas en désir de grossesse, un traitement hormonal peut lui être proposé. Il s'agit dans un premier temps d'une contraception par oestroprogestatif ou d'un dispositif intra utérin au Lévonorgestrel à 52 mg (Mirena ®). (44)

Les traitements hormonaux de deuxième intention sont les micro et macro progestatifs.

Progestatifs	Nom commercial	Posologie
Désogestrel	Cérazette 75 µg et génériques	1 comprimé par jour
Etonogestrel	Nexplanon ®	
Dienogest	Sawis ® Endovela ® Dimetrum ® 2 mg	1 comprimé par jour
Dydrogesterone	Duphaston ® 10 mg	1 comprimé 3 fois par jour en continu ou du 5ème au 25ème jour.
Medrogestone	Colprone ® 5mg	1 comprimé 1 à 3 fois par jour en continu ou du 5ème au 25ème jour.

Tableau 10 - Les micro et macro progestatifs prescrits dans l'endométriose (45, 46).

En cas d'échec ou de contre-indication, un traitement à base d'agoniste de la GnRH pourra être mis en place. On retrouve notamment des injections de Décapeptyl ® ou d'Énantone ®, le but est de bloquer l'axe gonadotrope et ainsi entraîner une diminution de production d'hormones.

En cas d'endométriose sévère ou d'une efficacité insuffisante des traitements précédents, une chirurgie peut être envisagée. (44, 45, 46)

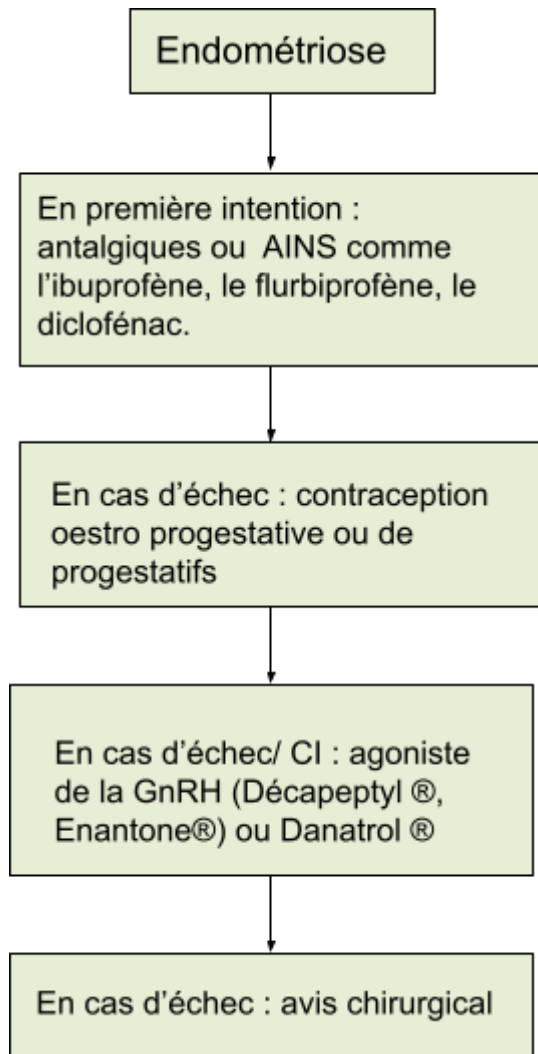


Figure 15 - Arbre décisionnel dans la prise en charge de l'endométriose (45, 46).

PARTIE 3 : MISE EN ÉVIDENCE DE L'ASSOCIATION ENTRE LES PROGESTATIFS ET LES MÉNINGIOMES

1. Les effets hormonaux des progestatifs sur le système nerveux

Les progestatifs, qu'ils soient naturels ou synthétiques, agissent principalement par l'intermédiaire des récepteurs à la progestérone, largement exprimés dans de nombreuses régions du système nerveux central. On les retrouve notamment dans :

- l'hypothalamus, impliqué dans la régulation hormonale et émotionnelle,
- l'hippocampe, essentiel à la mémoire et à l'apprentissage,
- le cortex cérébral, siège des fonctions cognitives supérieures,
- le cervelet, qui joue un rôle dans la coordination motrice et certaines fonctions cognitives.

Les effets des progestatifs sur le SNC sont complexes et dépendent de plusieurs facteurs : la nature chimique de la molécule (progestérone naturelle vs progestatif synthétique), la dose utilisée, la durée d'exposition et la sensibilité individuelle. Leurs actions peuvent être neuroprotectrices ou délétères.

On retrouve des effets potentiellement bénéfiques sur :

- la modulation de l'activité neuronale

La progestérone naturelle peut être métabolisée en alloprégnanolone, un neurostéroïde agissant comme modulateur positif des récepteurs GABA-A,

principaux régulateurs de l'inhibition neuronale. Cela se traduit par des effets sédatifs, anxiolytiques, anticonvulsivants, et une régulation positive de l'humeur, du stress et de l'anxiété.

- la neuroprotection

La progestérone naturelle, et certains progestatifs, exercent une action anti-inflammatoire et anti-apoptotique, réduisant les lésions neuronales après un traumatisme crânien ou un AVC.

Ils favorisent également la régénération des neurones, participant à la récupération.

- l'influence sur la plasticité cérébrale

Les progestatifs peuvent stimuler la neurogenèse dans l'hippocampe, améliorer la myélinisation et renforcer la connectivité neuronale, ce qui contribue à l'efficacité cognitive.

Malgré leurs effets potentiellement positifs, certains progestatifs peuvent entraîner des effets indésirables, notamment :

- une irritabilité et des troubles de l'humeur.
- une augmentation du risque de dépression, en particulier chez les adolescentes et les jeunes femmes.
- le développement de tumeurs cérébrales comme les méningiomes, notamment après une exposition prolongée à fortes doses. (47, 48, 49, 50)

2. Iatrogénie des progestatifs

2.1 Les interactions avec les récepteurs hormonaux des méningiomes

Les progestatifs, en particulier ceux à action prolongée, peuvent en effet jouer un rôle clé dans le développement et la progression des méningiomes en modifiant l'expression des récepteurs hormonaux. Ces récepteurs à la progestérone sont présents dans 80 % des méningiomes, et leur nombre est souvent plus élevé dans

les formes bénignes de la tumeur, notamment chez les femmes. La localisation tumorale, comme au niveau de la base du crâne, semble également influencer la présence de ces récepteurs, ce qui souligne l'importance du contexte anatomique et hormonal dans la pathologie.

L'effet des progestatifs sur les méningiomes est lié à leur capacité à activer des voies de signalisation intracellulaire après leur liaison aux récepteurs à la progestérone présents dans les cellules arachnoïdiennes. Cela entraîne une série d'événements biologiques : la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la stimulation de la production de facteurs de croissance. Ces mécanismes favorisent la croissance tumorale, ce qui explique pourquoi des méningiomes peuvent devenir plus volumineux chez certaines patientes après plusieurs années de traitement par des progestatifs.

L'arrêt du traitement progestatif conduit fréquemment à une stabilisation, voire une régression partielle des tumeurs, ce qui soutient l'idée que la stimulation hormonale est un facteur clé dans la progression des méningiomes. Ce phénomène est en accord avec les observations cliniques selon lesquelles l'effet des progestatifs sur la croissance tumorale est réversible une fois le traitement arrêté, confirmant ainsi leur rôle potentiel dans le développement tumoral.

En résumé, les progestatifs peuvent jouer un rôle crucial dans la modulation de la croissance des méningiomes en activant des mécanismes hormonaux qui favorisent la prolifération cellulaire et la survie des cellules tumorales. (3, 51, 52)

3. Données cliniques et observations de terrain

3.1 Études épidémiologiques majeures

Depuis le début des années 2000, de nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de développer un méningiome en lien avec la prise prolongée de certains progestatifs. L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est le premier progestatif de synthèse à avoir été mis en cause dans le lien entre traitement hormonal et

survenue de méningiomes. Ce médicament bénéficie en France d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer de la prostate non opérable chez l'homme, ainsi que dans la prise en charge de l'hyperandrogénie sévère chez la femme, notamment en cas d'hirsutisme ayant un impact psychosocial important, comme cela peut être observé dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En dehors de ces indications officielles, l'acétate de cyprotérone a également été largement prescrit hors AMM, notamment dans le cadre du traitement de l'acné associée à des signes cliniques d'hyperandrogénie, du traitement hormonal substitutif ou encore comme contraceptif oral. Ce signal a initialement émergé à partir d'observations cliniques et de séries de cas. (33, 53, 54, 55)

En 2011, le RCP de l'Androcur® a été modifié ajoutant ainsi :

- une contre-indication en cas d'existence ou antécédents de méningiomes
- une mise en garde précisant que des cas de méningiome ont été rapportés
- le risque de développer un méningiome dans les effets indésirables. (56, 57)

Une étude EPI-PHARE menée conjointement par l'Assurance Maladie et le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière a porté sur un large échantillon de 250 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone. Elle a comparé l'incidence des méningiomes entre deux groupes : les femmes ayant reçu une forte dose cumulative (plus de 3 grammes sur une période de 6 mois) et celles ayant été faiblement exposées (moins de 3 grammes sur la même durée) et ayant interrompu le traitement. Les résultats ont révélé que l'exposition à forte dose multipliait par 7 le risque de développer un méningiome, en comparaison avec le groupe faiblement exposé. (57, 58, 59)

Un article publié en 2022 dans la revue *Endocrinology* (Hage et al.) renforce ces observations. Les auteurs confirment l'existence d'une association dose dépendante entre l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiomes en particulier au niveau de la base du crâne. Ils soulignent également la fréquence accrue des formes multiples ainsi qu'une régression de la tumeur à l'arrêt de la thérapeutique. Par ailleurs, ces méningiomes se caractérisent par une

forte expression des récepteurs à la progestérone et présentent souvent des mutations somatiques du gène *PIK3CA*. (60)

Une revue et méta-analyse publiée en 2022 dans *Scientific Reports* a évalué l'association entre la prise d'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiomes intracrâniens. Cette analyse a porté sur plus de 8 millions de patients dont près de 166 000 patients exposés à l'acétate de cyprotérone. Les auteurs ont mis en évidence une association significative entre l'utilisation d'acétate de cyprotérone à forte dose (≥ 50 mg/j) et l'augmentation du risque de méningiome, avec une relation dose-dépendante. L'étude française (Weill et al.) rapportait par exemple un risque multiplié par 21 pour des doses cumulées supérieures à 60 g. En revanche, l'association n'était pas significative aux faibles doses, comme celles utilisées en contraception (2 à 10 mg/j). De plus, les méningiomes induits par l'acétate de cyprotérone présentent une localisation typique à la base du crâne, ce qui les distingue des formes spontanées. (61)

L'ANSM a par la suite émis une alerte officielle concernant le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone, en particulier à fortes doses et en cas de traitement prolongé. Désormais, une IRM cérébrale est requise avant le début du traitement, puis de manière régulière au cours du suivi, afin de détecter précocement toute lésion intracrânienne (57).

Progressivement, d'autres molécules ont également été mises en cause, notamment l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran®). Une vaste étude menée par EPI-PHARE, portant respectivement sur 1,8 million et 1,5 million de femmes ayant reçu l'une ou l'autre de ces molécules entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2018, a permis de mettre en évidence des cas de méningiomes survenus à des doses thérapeutiques. (62, 63)

L'agence européenne du médicament a ensuite engagé une réévaluation européenne des progestatifs concernés, à la suite du signal français. En 2020, le PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance) a confirmé qu'il existe un lien causal probable entre l'utilisation prolongée de ces molécules à forte dose et le développement de méningiomes (64).

Des recommandations ont été établies pour encadrer la prescription de ces molécules :

- les usages hors AMM sont désormais formellement déconseillés.
- la prescription doit être réévaluée chaque année afin de justifier la poursuite du traitement.
- les traitements de longue durée et à forte posologie doivent être évités autant que possible.
- le médicament est désormais contre-indiqué chez les enfants et chez les femmes ménopausées, pour lesquelles les risques dépassent les bénéfices attendus.
- la mise en place d'un formulaire annuel de consentement éclairé est devenue une condition indispensable pour toute dispensation du médicament en pharmacie.
- une contre-indication en cas d'antécédents de méningiome.
- une fiche d'information doit être remise aux patientes.
- une IRM à l'initiation, après un an de traitement et à 5 ans, si celle ci est normale le traitement sera poursuivi avec un contrôle tous les 2 ans. (57, 59, 64)

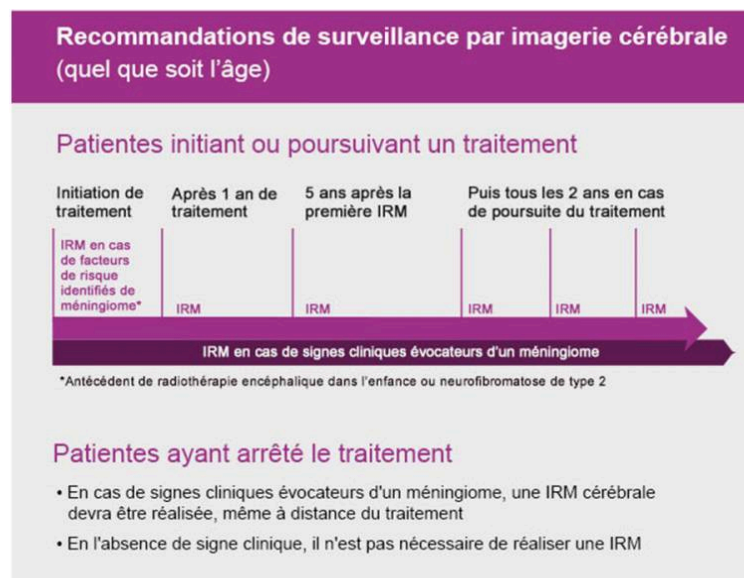


Figure 16 - Recommandations de surveillance des patientes sous progestatifs (65)

3.2 la notion de dose cumulée et durée

Le risque de survenue d'un méningiome sous traitement progestatif ne dépend pas seulement de la molécule utilisée, mais également de la dose totale reçue sur la durée.

Pour l'acétate de cyprotérone (Androcur®), le risque de méningiome est fortement dose-dépendant. Pour une dose ≥ 25 mg/j, le risque est multiplié par 7 sur une période de plus de 6 mois, et par 20 après 5 années de traitement (66).

Sous Lutényl le risque est multiplié par 12,5 à partir de cinq ans de traitement. Sous Lutéran, il est multiplié par 7 pour 3,5 ans de traitement. Ce risque est observable à des doses habituelles, sans surdosage, ce qui a conduit à une vigilance accrue autour de ces médicaments. Le risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente (67).

3.3 Les conséquences

- **Les impacts médico-légaux (affection longue durée, plainte, indemnisations)**

La majorité des patientes ayant subi une intervention chirurgicale pour l'exérèse d'un méningiome ont présenté une incapacité de travail, temporaire voire permanente, avec des répercussions notables sur leur vie professionnelle. Une reconnaissance en affection longue durée a permis une prise en charge à 100% pour tout ce qui concerne la pathologie (IRM, bons de prise en charge pour transport, traitement).

Lorsqu'un méningiome entraîne une incapacité de travail ou des séquelles persistantes, il peut donner lieu à une reconnaissance d'invalidité ou à l'obtention du statut de travailleur handicapé. (68)

Deux patientes ayant développé un ou plusieurs méningiomes après une prise prolongée de progestatifs ont engagé des actions en justice devant le tribunal

administratif de Montreuil. Elles reprochent aux autorités sanitaires, en particulier l'ANSM, un manque d'information et de surveillance concernant les risques connus depuis plusieurs années. Elles demandent réparation pour les préjudices subis : atteintes à leur santé, séquelles neurologiques, perte d'emploi et souffrance morale. (69)

L'association AMAVEA a déposé une plainte pénale contre X le 5 novembre 2024. Elle accuse les autorités et le laboratoire Bayer de mise en danger d'autrui, de tromperie aggravée, et d'atteinte involontaire à l'intégrité physique, en lien avec les méningiomes survenus après l'utilisation prolongée du médicament Androcur®.

Bien que les premiers signaux aient été connus dès 2004, le risque n'a été officiellement reconnu qu'en 2019, entraînant selon l'association un retard d'information et de surveillance. Entre 2009 et 2018, près de 2600 femmes auraient été opérées d'un méningiome lié à ce traitement.

L'objectif de cette action est d'obtenir une reconnaissance des préjudices subis et une indemnisation des victimes, à l'image de ce qui a été accordé dans l'affaire du Médiateur. (70)

En juin 2025, les laboratoires Bayer, Sandoz et Viatrix ont été condamnés au civil pour ne pas avoir suffisamment informé sur le risque de méningiome associé à l'usage prolongé d'Androcur®. Cette décision judiciaire fait suite à une plainte déposée par une patiente gravement affectée par un méningiome après plusieurs années de traitement. Le tribunal a reconnu une faute dans l'obligation d'information et a condamné les laboratoires à verser une indemnisation importante à la victime. Cette condamnation marque un tournant dans la reconnaissance des responsabilités des industriels pharmaceutiques en matière de sécurité des patients. (71)

- **Recherches à venir sur d'autres progestatifs : une vigilance élargie**

Si le risque de méningiome est désormais bien documenté pour l'acétate de cyprotérone, le nomegestrol et la chlormadinone, la question reste ouverte concernant d'autres molécules.

L'étude EPI-PHARE a été élargie en 2023 notamment pour les molécules suivantes : medrogestone (Colprone ®), acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera ®). Elle a montré que l'utilisation prolongée est associée à un surrisque de méningiome.

À ce jour, les données disponibles ne mettent pas en évidence de sur-risque de méningiome associé à l'utilisation des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (13,5 mg et 52 mg), ni à la prise de progestérone naturelle (Utrogestan ®) ou de dydrogestérone (Duphaston ®). (65)

En ce qui concerne : le désogestrel, le lévonorgestrel et la combinaison lévonorgestrel-éthinyloestradiol, ils ne sont pas associés à un sur risque de méningiome. Une légère augmentation du risque de méningiome a été observée chez les femmes de plus de 45 ans en cas d'utilisation prolongée de contraceptifs à base de désogestrel. Ce risque devient perceptible à partir de 5 ans d'exposition, et est multiplié par deux après 7 ans d'utilisation continue. (72, 73)

Progestatifs	Risque relatif	Posologie
Acétate de cyprotérone	x 7 après 6 mois x 20 après 5 ans	pour une dose supérieure à 25 mg/j
Acétate de nomégestrol	x 12 après 5 ans	à des doses thérapeutiques : 5 mg/j
Acétate de chlormadinone	x 7 après 3,5 ans	à des doses thérapeutiques : 5 ou 10 mg/j
Medrogestone	x 4 après 1 an	à des doses thérapeutiques : 5 à 15 mg/j
Désogestrel	x 2 après 7 ans d'utilisation	75 µg/j
Lévonorgestrel oral ou DIU	aucun risque observé	
Progestérone naturelle	aucun risque observé	

Tableau 11 - Tableau récapitulatif du risque relatif de chaque progestatif à développer un méningiome. (65, 67, 68, 72, 73)

4. Cas clinique d'une patiente atteinte d'un méningiome

Introduction

Lors d'un stage en officine, j'ai eu l'opportunité de rencontrer Madame S., âgée de 54 ans, atteinte d'un méningiome d'origine iatrogène. Nous allons à présent examiner son cas clinique.

Présentation du cas

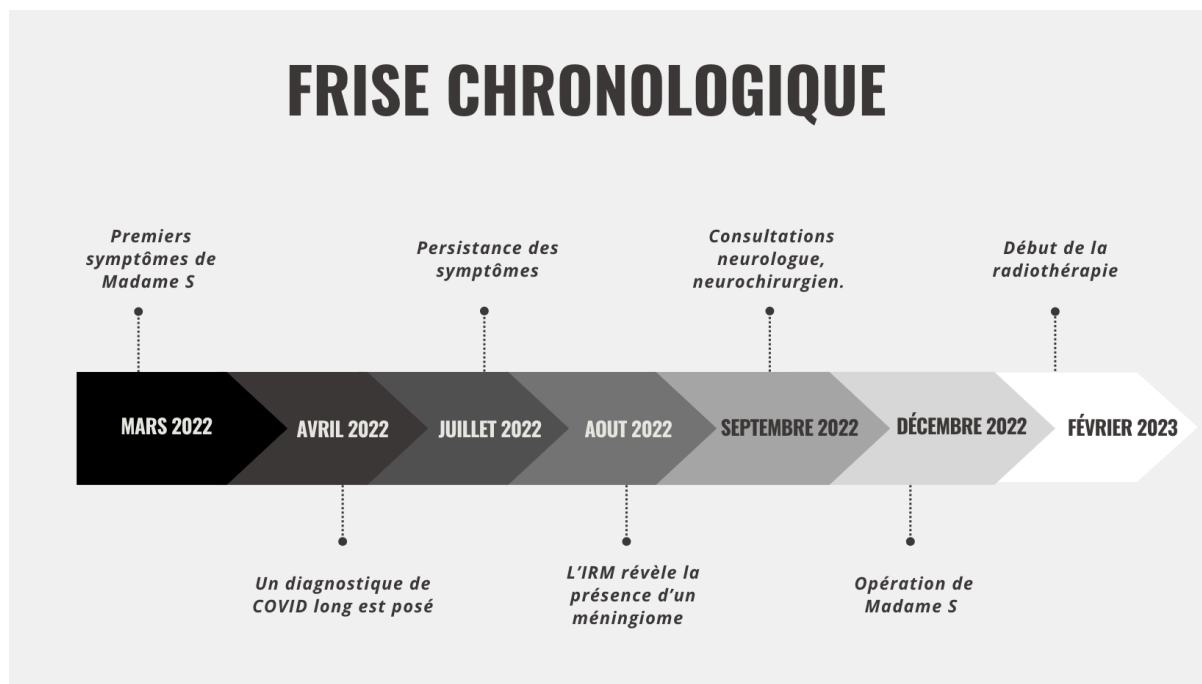


Figure 17 - Frise chronologique de Madame S.

En mars 2022, après une infection au Covid-19, madame S a commencé à ressentir divers symptômes, notamment des engourdissements et fourmillements au niveau de la joue, une sensation d'œil sec ainsi que des acouphènes. Quelques jours plus tard, elle consulte son médecin traitant, qui lui diagnostique un syndrome post-Covid, souvent désigné sous le nom de Covid long.

Cependant, en juillet de la même année, ses symptômes persistent et s'intensifient. Inquiète, elle retourne voir son médecin qui évoque une possible paresthésie liée au nerf tri jumeau et lui prescrit une IRM pour approfondir le diagnostic.

Un mois plus tard, madame S passe l'IRM. Le radiologue lui annonce qu'elle est atteinte d'un méningiome au niveau de l'axe ponto cérébelleux, une tumeur des méninges. Il l'informe qu'elle sera prochainement contactée par le CHU de Lille pour des consultations avec des spécialistes. Peu de temps après, madame S reçoit plusieurs convocations : oto-neurologue, neurologue et neurochirurgien. Les médecins lui expliquent que sa tumeur est située à proximité de trois nerfs, le facial, l'auditif et l'optique, ce qui explique ses symptômes. Le neurochirurgien cherche à identifier la cause de la tumeur en interrogeant madame S sur ses antécédents

personnels et familiaux. Elle lui apprend qu'elle a pris de l'acétate de chlormadinone 5 mg pendant cinq ans, de 2014 à 2019.

Le neurochirurgien l'informe qu'une intervention chirurgicale est nécessaire pour retirer la tumeur et que par la suite, une séance de "Gamma knife" sera programmée. Cette technique de radiochirurgie, utilisée notamment pour traiter le méningiome, repose sur l'utilisation de faisceaux de rayons gamma ciblant précisément la zone concernée. Elle permet de détruire les cellules anormales tout en préservant les tissus sains environnants, limitant ainsi les effets indésirables.

En décembre 2022, madame S est opérée. Les chirurgiens parviennent à retirer une grande partie de la tumeur. Cependant, des reliquats restent présents, car ils étaient accrochés aux nerfs, rendant leur extraction trop risquée. Trois semaines plus tard, après analyse de la tumeur, le diagnostic révèle qu'il s'agit d'un méningiome de grade II. En conséquence, le protocole initialement prévu avec le Gamma Knife pourrait être modifié.

Lors d'une réunion pluridisciplinaire, les médecins décident d'opter pour une radiothérapie ciblée sur les reliquats tumoraux afin de limiter le risque de récurrence, la tumeur étant plus invasive que prévu. A partir de février 2023, madame S a réalisé quotidiennement durant cinq semaines, des séances de radiothérapie.

Six mois après la radiothérapie, une IRM de contrôle a révélé une diminution de la taille des reliquats, attestant ainsi de l'efficacité du traitement.

Madame S effectue désormais une IRM de contrôle tous les six mois, accompagnée d'une consultation avec le neurochirurgien, et consulte l'oto-neurologue une fois par an pour un suivi auditif. Du point de vue auditif tout va bien, néanmoins dernièrement l'IRM a montré une augmentation significative de la taille des reliquats.

Madame S souffre toujours de douleurs neuropathiques au niveau de la joue, accompagnées d'une sensation d'engourdissement permanent, sans traitement en cours. Elle présente également une sécheresse oculaire nécessitant l'installation de collyres lubrifiants comme Gel larmes® ou Théalose®.

Récemment, une diplopie est apparue à son œil gauche, corrigée par un prisme intégré sur ses lunettes.

J'ai pu dialoguer avec la patiente, ci joint les verbatims de nos échanges.

Comment avez-vous vécu l'annonce ?

“ Quand on m'a annoncé que j'avais un méningiome, ça a été très compliqué.

J'étais sous le choc, une tumeur à la tête !

J'ai d'abord été envahi par la peur : peur de l'opération, des séquelles, de la cicatrice. Puis la question que l'on se pose tous lorsque l'on apprend une terrible nouvelle : pourquoi moi ?

Les semaines suivantes ont été un mélange d'angoisse et d'acceptation. J'ai rencontré plusieurs spécialistes qui m'ont expliqué la prise en charge.

Étant de nature stressée, j'ai commis une erreur : faire des recherches sur internet pour essayer de se rassurer. Malheureusement, cela a souvent eu l'effet inverse.

J'ai tenté de me rassurer en me disant qu'il existait une solution : l'opération. Mais cette intervention me terrifiait. On allait m'ouvrir le crâne, elle allait durer plusieurs heures. Ces pensées tournaient en boucle dans mon esprit. Après l'opération, il a aussi fallu composer avec les douleurs, la fatigue et les effets secondaires. Accepter que mon corps ait changé, que certains symptômes ne disparaîtraient peut-être jamais. ”

Qu'avez-vous pensé de votre prise en charge ?

“ Dans l'ensemble, j'ai bénéficié d'une prise en charge efficace. Dès l'annonce de mon diagnostic, tout s'est enchaîné assez rapidement.

J'ai particulièrement apprécié leur réactivité : je n'ai pas eu à chercher mes rendez-vous moi-même, je recevais les convocations directement par courrier.

De plus, vivant à une heure de Lille, l'équipe médicale a fait en sorte de regrouper mes consultations pour limiter mes déplacements.

Le neurochirurgien a su me rassurer en m'expliquant qu'il réalisait régulièrement ce type d'opération au CHU de Lille.

J'ai ensuite suivi des séances quotidiennes de radiothérapie, faisant l'aller-retour chaque jour en ambulance. Avec le temps, cela est devenu une sorte de routine.

Après l'intervention, le suivi a été rigoureux avec des rendez-vous réguliers et des IRM de contrôle, ce qui m'a permis de me sentir bien encadrée.

Cependant il y a eu des moments où j'aurais aimé recevoir plus d'explications, notamment sur les effets secondaires comme les douleurs neuropathiques, la diplopie. Certains aspects ont été difficiles à gérer seule, heureusement j'ai pu compter sur le soutien précieux de mon mari, de mes enfants et de ma famille."

Pensez-vous que le méningiome dont vous souffrez pourrait être lié à la prise d'acétate de chlormadinone (Lutéran ®) ?

"Je pense que oui. En 2019, lors de mon rendez-vous annuel, ma gynécologue m'a informée que le traitement que je prenais pouvait augmenter le risque de développer une tumeur. Elle m'a alors demandé si je souhaitais le poursuivre ou l'arrêter. J'ai décidé de l'interrompre. J'avais un peu oublié cette information par la suite, mais en juillet 2022, lors de ma deuxième consultation avec mon médecin traitant, il a commencé à évoquer des examens neurologiques et une IRM. C'est à ce moment-là que les propos de ma gynécologue me sont revenus en mémoire. Aujourd'hui, les médecins ne peuvent pas affirmer avec certitude s'il existe un lien direct entre le traitement et mon méningiome. Je pense qu'on ne saura jamais vraiment."

Comment vous sentez-vous presque trois ans après l'opération ?

" Presque trois ans après l'opération, je ressens encore les séquelles, mais j'essaie de m'adapter au quotidien. Les douleurs neuropathiques et l'engourdissement de ma joue sont toujours présents, et la diplopie a ajouté une difficulté supplémentaire.

D'un point de vue médical, le suivi est régulier, avec des IRM de contrôle tous les six mois. Chaque IRM, chaque rendez-vous médical sont une source de stress importante.

De plus, la dernière IRM a montré une augmentation de la taille des reliquats tumoraux, ce qui ravive mes inquiétudes. J'essaie de ne pas trop y penser et de vivre au jour le jour, mais ce n'est pas toujours évident.

Psychologiquement, c'est un parcours en dents de scie. Il y a des jours où je me sens forte et d'autres où la fatigue et l'incertitude prennent le dessus.”

Qu'attendez-vous du pharmacien d'officine dans la prise en charge ?

“Je vais dans la même pharmacie depuis des années et je pense que la confiance envers son pharmacien est un point essentiel. J'attends qu'il puisse m'accompagner dans la gestion de mes symptômes au quotidien. Comme je souffre de douleurs neuropathiques et de sécheresse oculaire, j'apprécie recevoir des conseils sur les solutions pouvant soulager ces inconforts.

De plus, avec mon suivi médical régulier, il m'arrive d'avoir des ajustements de traitement ou des prescriptions spécifiques. Le pharmacien connaît mes pathologies, il est donc très attentif, il m'aide à mieux comprendre mes médicaments, leurs effets secondaires et les éventuelles interactions.

Savoir que je peux poser mes questions et être bien conseillée est un vrai soutien dans mon parcours.”

Le témoignage de Madame S est très intéressant, il met en lumière l'importance d'une information éclairée et d'un suivi rigoureux. Il m'a permis de mieux comprendre l'intérêt du pharmacien dans la pharmacovigilance et la prévention iatrogénique, contribuant à une meilleure sécurisation des parcours de soins, en particulier chez les patientes exposées aux traitements hormonaux à risque.

La coordination entre les différents professionnels de santé est essentielle dans la prise en charge. Dans un contexte où certains risques médicamenteux émergent avec le recul, ce type de retour d'expérience clinique est précieux.

PARTIE 4 : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES

Le pharmacien d'officine occupe une place clé dans la gestion des méningiomes et l'utilisation des progestatifs. Acteur de santé de proximité, il s'intègre pleinement dans une approche pluridisciplinaire visant à assurer une prise en charge globale et un accompagnement individualisé des patientes. En tant qu'expert du médicament, il intervient à plusieurs niveaux, que nous détaillerons dans cette partie, avec un rôle central en matière de prévention, de conseil et de sécurisation des traitements.

1. Sécurisation de la délivrance de certains médicaments

Depuis le 1er juillet 2024, la dispensation pour un traitement supérieur à un an, des spécialités suivantes : médroxyprogestérone (Depo Provera 150mg/3ml), medrogestone (Colprone 5mg), acétate de nomégestrol (Lutényl 5 mg et génériques), acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg est renforcée.

En effet, le pharmacien ne pourra délivrer le traitement qu'en présence de l'attestation annuelle signée par le prescripteur et par la patiente elle-même.

Lors de l'initiation ou du renouvellement, un document d'information concernant le traitement et la mise en place du suivi médical est remis à la patiente. (74)

Pour les ordonnances de moins d'un an, la mention "traitement inférieur à 1 an" doit être présente. Le document d'information pourra lui être remis également.

Ce document informe la patiente des risques de méningiome liés à son traitement et lui rappelle la nature de cette affection. Il inclut également un rappel des symptômes du méningiome, précisant qu'en cas de l'apparition de l'un d'eux, une consultation médicale est nécessaire.

Il précise également les examens à réaliser pendant le traitement :

- une IRM si le traitement se prolonge au-delà d'un an,
- une IRM en cas d'apparition de symptômes.

Une conclusion est également présentée concernant les résultats potentiels des IRM.

Si l'IRM détecte un méningiome, le traitement sera interrompu et contre-indiqué à vie. En revanche, si l'IRM ne montre aucune anomalie, le traitement pourra être poursuivi. (74)

Que faire si vous avez été exposée par le passé à un ou des progestatifs à risque de méningiome

Progestatifs à risque de développer un méningiome: Acétate de cyprotérone 50 et 100 mg (Androcur et génériques) ; acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg (Lutéran et génériques) ; acétate de noméggestral 5 mg (Lutényl et génériques) ; médrogestone (Colprone 5 mg) ; acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera 150 mg/3 ml); promégestone (Surgestone 0,125 ou 0,250 ou 0,500 mg).*

Parlez-en à votre prescripteur à l'occasion d'une prochaine consultation de gynécologie.

Une IRM cérébrale doit être réalisée si vous avez été traitée **plus d'un an** par un ou plusieurs de ces médicaments, ET que votre traitement est modifié (ou a déjà été modifié) pour un un de ces progestatifs OU pour un médicament à base de diénogest, drospirénone, désogestrel.

L'IRM est à réaliser à l'instauration de ce nouveau traitement progestatif.

Dans tous les cas, une IRM cérébrale devra aussi être réalisée si vous ressentez des symptômes évocateurs de méningiome, même à distance de l'arrêt du traitement.

* Arrêt de commercialisation de Surgestone en 2020

Que se passe-t-il si votre IRM révèle la présence d'un méningiome ?

Votre traitement sera définitivement arrêté et la prise ultérieure de n'importe quel progestatif sera déconseillée ou contre-indiquée. Un avis neurochirurgical sera requis.

Que se passe-t-il si votre IRM ne révèle rien de particulier ?

Vous pourrez poursuivre votre traitement, après discussion avec votre prescripteur. Celui-ci vous prescrira une **IRM 5 ans après la première, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu**. Chaque année, il vous remettra également une **attestation d'information que vous signerez tous les deux** ; elle vous sera indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

Figure 18 - Extrait du document distribué aux patientes (75).

Cette attestation fait partie des contraintes réglementaires encadrant la prescription et la délivrance des progestatifs, et présente plusieurs objectifs :

- garantir un suivi médical continu : l'attestation permet de renforcer le suivi des patientes en les informant des risques associés à leur traitement.

- engagement éclairé de la patiente : elle doit être signée à la fois par le prescripteur et la patiente, ce qui démontre que la décision de poursuivre le traitement repose sur une information claire, et que la patiente est pleinement consciente des implications.
- information sur les examens à réaliser : le document veille à ce que la patiente soit correctement informée des examens nécessaires, en particulier des IRM à effectuer pendant le traitement.
- renouvellement annuel de l'attestation : chaque année, l'attestation doit être signée à nouveau pour permettre le renouvellement du traitement au-delà d'un an, assurant ainsi un suivi continu et conforme.

De plus, un document d'information concernant le traitement est remis à chaque patiente.

Ces nouveaux protocoles sont spécifiques à certains progestatifs à risque de méningiome. Les attestations permettent de détecter les contre-indications et rappeler les obligations de suivi. (74)

2. Rappel du suivi régulier

La surveillance par IRM cérébrale est essentielle pour les patientes atteintes d'un méningiome, quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée.

Pour un méningiome asymptomatique, il est recommandé de réaliser une IRM de contrôle entre 6 et 12 mois. Si aucune évolution n'est constatée, des examens de suivi peuvent être programmés tous les 1 à 2 ans.

Suite à une chirurgie, une première IRM est effectuée entre 3 et 6 mois après l'opération. Par la suite, la fréquence des contrôles dépend du grade de la tumeur et peut varier de 1 à 3 ans.

En cas de survenue de symptômes évocateurs (tels que maux de tête persistants, troubles visuels, troubles du langage, troubles de la mémoire, troubles de l'audition,

nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie), une IRM doit être réalisée dans les plus brefs délais pour évaluer la situation.

L'IRM permet de surveiller :

- L'évolution de la taille de la tumeur.
- La détection d'une éventuelle récurrence locale après traitement.
- La présence d'une compression de structures cérébrales voisines.

Ces examens réguliers sont cruciaux pour adapter la prise en charge et assurer le bien-être des patientes. Ce suivi est souvent ignoré ou mal compris, il y a un rôle pédagogique du pharmacien. (75)

3. Promouvoir le bon usage des médicaments

Lors de la prescription de progestatifs associés à un risque de méningiome, il est essentiel de vérifier si la patiente présente ou a des antécédents de méningiome. Si un méningiome est diagnostiqué, le traitement par progestatif doit être définitivement interrompu. (76)

Le pharmacien doit également être en mesure de renseigner le patient sur les modalités de prise. Par exemple dans le cas présent, les progestatifs doivent être pris à heure fixe de manière continue ou discontinue.

Il peut préciser les mesures à prendre en cas de retard ou d'oubli d'une prise. (77)

Pour les pilules microprogestatives à base de Désogestrel, si l'oubli date de moins de 12h il faut prendre le comprimé immédiatement et prendre le suivant à l'heure habituelle. Pour celles à base de Levonorgestrel, si l'oubli date de moins de 3h, la conduite à tenir est la même.

En revanche, si le délai d'oubli dépasse respectivement 12h ou 3h, il convient de prendre immédiatement le comprimé manqué et de poursuivre la prise à l'heure prévue. Il est important de se protéger pendant 7 jours avec une méthode de contraception non hormonale (préservatif masculin ou féminin).

Enfin, en cas d'oubli de deux comprimés ou plus, ou si un rapport sexuel a eu lieu dans les cinq jours précédant l'oubli, il est indispensable de consulter rapidement son médecin ou son pharmacien afin d'envisager une contraception d'urgence. (78, 79)

Pilule	Délai d'oubli	Conduite à tenir	Contraception supplémentaire + conseils
Désogestrel	Inférieur à 12h	Prendre le comprimé oublié	Non
	Supérieur ou égale à 12h	Prendre le comprimé oublié	Oui, pendant 7 jours Une contraception d'urgence peut être prise
Levonorgestrel (exemple microval)	Inférieur à 3h	Prendre le comprimé oublié	Non
	Supérieur ou égale à 3h	Prendre le comprimé oublié	Oui pendant 7 jours Prendre le comprimé oublié

Tableau 12 - Conduite à tenir en cas d'oubli d'une pilule à base de progestatif (78, 79)

4. Devoir de conseil et d'information

Le pharmacien est le professionnel de santé de premier recours, en effet la plupart du temps les patients vont s'adresser en premier à lui afin d'obtenir des informations sur leur symptômes, leur traitement.

Le pharmacien doit fournir des informations concernant les effets indésirables des progestatifs et le risque potentiel d'apparition ou d'aggravation de méningiomes.

Il peut être amené à expliquer le mécanisme d'action des progestatifs afin de mettre en évidence le lien potentiel entre croissance tumorale et contraceptif.

Le pharmacien d'officine peut aussi renseigner sur les alternatives thérapeutiques comme les dispositifs intra utérins en cuivre ou des autres méthodes contraceptives non hormonales. Il orientera la patiente vers une gynécologue ou une sage femme afin d'exclure les éventuelles contre-indications.

Il peut conseiller les patientes en cas d'arrêt du progestatif ou passage à une autre méthode contraceptive, notamment sur le début de prise du nouveau traitement.

La patiente peut débuter soit le premier jour du cycle ou en relais d'une contraception hormonale combinée, auquel cas elle est protégée immédiatement, soit elle utilise la méthode Quick Start, accompagné d'un moyen de contraception mécanique. (79)

5. Collaboration pluriprofessionnelle

Le pharmacien joue un rôle clé de communication avec les autres professionnels de santé impliqués dans le suivi des patientes sous traitements progestatifs, tels que le médecin traitant, le gynécologue, le neurologue, le chirurgien et la sage-femme. En raison de sa proximité avec les patientes, étant souvent consulté au moins une fois par mois, le pharmacien dispose d'une vue d'ensemble actualisée des traitements en cours et peut ainsi apporter une contribution importante à la gestion sécurisée de ces traitements.

Il peut informer les médecins des traitements prescrits par d'autres professionnels de santé, des allergies connues, des vaccinations récentes ou de l'automédication, et il est particulièrement bien placé pour signaler toute interaction médicamenteuse potentielle, en utilisant par exemple la messagerie sécurisée. (80)

A titre d'illustration, nous accueillons régulièrement Madame A. à la pharmacie pour renouveler son traitement contraceptif oral à base d'acétate de chlormadinone, prescrit depuis plusieurs années par sa sage-femme. Lors de l'entretien, elle mentionne que sa sœur a été opérée récemment d'un méningiome intracrânien, ce qui attire immédiatement l'attention du pharmacien.

Connaissant l'association désormais bien établie entre les progestatifs de synthèse et le risque accru de développement ou d'aggravation de méningiomes, le pharmacien décide d'interrompre la délivrance et d'alerter le prescripteur. Grâce à la messagerie sécurisée de santé (MSSanté), il adresse immédiatement un message à la sage-femme, l'informant : du contexte familial, du traitement en cours, des recommandations de l'ANSM qui contre-indiquent ce type de progestatif en cas d'antécédent personnel ou familial de méningiome, de la nécessité d'un bilan médical, et si possible d'une IRM cérébrale pour évaluer le risque.

Cette intervention est généralement bien accueillie, en particulier par les professionnels de santé sensibilisés à la pharmacovigilance, qui reconnaîtront la démarche de prévention et pourront en remercier le pharmacien. Toutefois, il n'est pas exclu qu'elle soit perçue de manière négative par certains, car elle peut être interprétée comme une remise en question de leur pratique. Il est donc essentiel de soigner la manière dont on s'adresse au prescripteur : adopter un ton neutre, respectueux et bienveillant permet de favoriser une communication constructive, centrée sur la sécurité du patient.

En parallèle, il remet à la patiente un document d'information sur les risques associés aux progestatifs, l'invite à consulter rapidement un médecin, et discute avec elle des alternatives contraceptives non hormonales envisageables (stérilet cuivre, préservatif...). (75)

Le pharmacien a également accès à des outils de suivi pour optimiser la sécurité des soins, comme le dossier pharmaceutique du patient (DP). Cet outil contient l'historique des médicaments dispensés sur les quatre derniers mois et peut être consulté avec la carte vitale du patient. Il permet également de vérifier les antécédents vaccinaux, ce qui est particulièrement utile pour s'assurer que les traitements et les vaccinations sont bien coordonnés. (81)

En complément, mon espace santé, qui remplace le dossier médical partagé, permet au pharmacien d'avoir accès au dossier médical complet de la patiente, alimenté par l'ensemble des professionnels de santé, y compris les comptes rendus médicaux, les ordonnances, et les résultats d'analyses biologiques. Cet outil permet d'assurer une prise en charge plus précise et sécurisée, notamment dans le cadre du suivi des

traitements hormonaux et des risques associés, comme le méningiome. Il permet également d'accéder à une messagerie santé pour échanger des informations importantes, comme les renouvellements d'ordonnances, et de suivre les rendez-vous médicaux, les dépistages ou les vaccinations. (80, 82)

Grâce à ces outils, le pharmacien peut donc assurer un suivi plus précis et adapté aux patientes sous traitements hormonaux, en particulier celles présentant des risques de méningiome, et collaborer efficacement avec les autres professionnels de santé pour garantir leur sécurité.

6. Contrôle des effets indésirables

6.1 Effets indésirables des progestatifs

La prise de progestatifs notamment au long cours peut être à l'origine de nombreux effets indésirables comme les troubles du cycle menstruel, les règles douloureuses, les migraines, les sécheresses vaginales, les méningiomes.

Le pharmacien peut renseigner les patientes et leur conseiller des produits ou médicaments afin d'améliorer leur quotidien. Par exemple, pour les sécheresses vaginales on peut proposer des gels non hormonaux à base d'acide hyaluronique tel que mucogyne ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens à court terme en cas de règles douloureuses comme l'ibuprofène. (26, 33, 34, 83)

Il va aussi informer des symptômes potentiels de méningiome : céphalées, convulsions, troubles sensitifs, vertiges. Le pharmacien pourra conseiller de consulter son médecin traitant en cas d'apparition de ces symptômes. (1, 3, 75)



Figure 19 - Flyer des signes d'un méningiome, à distribuer aux patientes.

6.2 Effets indésirables de la radiothérapie

6.2.1 Nausées et vomissements

Les patientes craignent particulièrement les nausées et vomissements, des effets indésirables qui varient d'une personne à l'autre. La prise en charge repose sur des conseils hygiéno-diététiques ainsi que sur la délivrance d'un traitement prophylactique.

Voici quelques recommandations hygiéno-diététiques à transmettre à la patiente :

- choisir des aliments peu odorants, de préférence consommés froids ou tièdes
- privilégier plusieurs petits repas dans la journée pour faciliter la digestion
- manger lentement en mâchant pour améliorer le processus digestif
- opter pour des repas légers avant et après le traitement en évitant les aliments frits, gras ou épicés

- s'hydrater avant et après les repas (si besoin avec une tasse fermée et une paille pour limiter les odeurs) et selon les goûts du patients (eau, infusion, boisson gazeuse, jus de fruit)
- éviter la consommation de tabac

En l'absence de contre indication, on peut conseiller de la phytothérapie, de l'aromathérapie ou de l'homéopathie notamment du gingembre, de l'huile essentielle de citron, de menthe poivrée ou nux vomica 9 CH.

Il arrive parfois que ces patientes se voient prescrire des ordonnances d'exceptions avec des traitements prophylactiques sur la période à risque de nausées vomissements (jusqu'à 2 à 3 jours après) comme les sétrons. (84, 85, 86, 87)

6.2.2 Troubles digestifs : diarrhées ou constipation

Les troubles digestifs peuvent apparaître à partir de 3 semaines et s'avérer particulièrement gênants.

Voici quelques conseils hygiéno-diététiques en cas de diarrhée :

- assurez-vous de rester bien hydraté tout au long de la journée, en buvant au moins 1,5 litre d'eau par jour. Le principal risque est la déshydratation, en cas de pertes hydriques trop importantes, l'utilisation d'une solution de réhydratation orale peut être envisagée. Ces solutions disponibles en pharmacie, contiennent des minéraux et des électrolytes.
- pour l'alimentation, optez pour des aliments constipants tels que le riz, les carottes cuites, la compote, les bananes.
- éviter les plats trop gras, épicés

En cas de constipation, il est recommandé de :

- privilégier les sources de fibres comme les fruits et les légumes (pruneaux, brocolis, abricots secs), les céréales complètes (pâtes, riz, pain), les légumineuses et fruits secs (amande, noix, lentilles)
- éviter les aliments susceptibles de favoriser la constipation
- de maintenir une activité physique. (88, 89, 90)

6.2.3 Érythème cutané

A partir de la 4ème semaine de traitement une rougeur associée à une sensation de brûlure peut apparaître sur le visage. Le pharmacien d'officine peut conseiller à la patiente :

- d'utiliser un nettoyant doux adapté aux peaux sensibles pour le visage
- de sécher en tamponnant sans frotter
- d'utiliser une serviette douce en microfibres par exemple
- d'éviter les douches et bains trop chaud
- ne pas utiliser des produits trop irritants
- d'utiliser une crème hydratante à distance des séances. Il est important de rappeler à la patiente de ne jamais mettre de corps gras, de crème sur la peau avant une séance de radiothérapie.
- de protéger la peau avec un indice 50+ pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant au moins 1 an après la fin de la radiothérapie. (91, 92, 93)

6.2.4 L'alopecie

La perte des cheveux est un effet secondaire particulièrement redouté par les patientes. Avec la radiothérapie, cette chute se produit généralement de manière localisée, uniquement dans les zones traversées par le rayon.

Les conseils peuvent être :

- se laver les cheveux avec un shampoing doux
- utiliser une brosse douce ou un peigne à dent large
- éviter les colorations, brushings ou permanentes.

A la fin de la radiothérapie, il peut être recommandé aux femmes d'utiliser des compléments alimentaires favorisant la repousse des cheveux à base de cystéine et de vitamine B6 notamment. (94)

6.2.5 Les mucites

Des mucites sont des inflammations douloureuses des muqueuses notamment la cavité buccale et le tractus digestif.

Certaines personnes présentent un risque plus important de développer des mucites. Parmi les facteurs de risque, on retrouve l'âge, les problèmes buccaux, la mauvaise hygiène bucco-dentaire ainsi que le tabagisme, l'alcoolisme ou encore le diabète.

A la troisième semaine de radiothérapie Madame S. a eu des douleurs buccales importantes avec une sensation de goût métallique en bouche ainsi que des aphtes rendant l'alimentation plus compliquée. Un traitement antalgique a été mis en place ainsi que des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4% pour diminuer le PH buccal. On lui a donné quelques conseils hygiéno-diététiques :

- bonne hygiène bucco-dentaire avec une brosse à dent souple et des brossettes inter dentaires
- hydratation des lèvres avec des baumes à lèvres
- favoriser une alimentation froide
- boire avec une paille pour limiter des contacts
- éviter certains aliments comme les noix, les épices, les aliments acides, les crudités, l'ananas, l'alcool
- sucer des glaçons ou de la glace pillée en prévention des mucites

L'homéopathie peut être utilisé comme soins de support, dans cette indication on retrouve :

MERCURIUS CORROSIVUS 9 CH

KALIUM BICHROMICUM 9 CH

BORAX 7 CH. (95, 96, 97)

Avant de débiter les traitements, un bilan peut être réalisé chez le dentiste.

6.2.6 L'asthénie

Le protocole de radiothérapie est souvent contraignant s'étalant sur plusieurs semaines à raison de 3 à 5 séances par semaine en moyenne, ce qui provoque une fatigue importante chez les patientes.

Les patientes doivent conserver une activité professionnelle compatible avec leur emploi du temps. Le maintien d'un contact social s'avère crucial dans le processus de guérison. Par ailleurs, il est recommandé de pratiquer une activité physique adaptée comme la marche, le jardinage ou le bricolage par exemple. Maintenir un cycle de sommeil régulier est également essentiel. Au niveau de l'alimentation, on peut conseiller aux patientes des aliments riches en antioxydants et en vitamine notamment la vitamine C tels que les kiwis, les oranges, les poivrons. (89, 92, 93, 94)

6.2.7 La perte d'appétit

Les effets secondaires tels que les mucites, les difficultés à avaler, les nausées et les vomissements peuvent entraîner une perte d'appétit. Il est important de maintenir une alimentation adéquate tout au long du protocole de radiothérapie.

En cas de dénutrition, le pharmacien d'officine peut délivrer des compléments nutritionnels oraux riches en protéines, tels que Delical ou Fresubin, pour compléter l'alimentation. (89, 91)

La gestion des effets indésirables, qu'ils soient liés aux progestatifs ou aux traitements complémentaires comme la radiothérapie, constitue un axe fondamental de l'accompagnement officinal des patientes atteintes de méningiome ou exposées à ce risque. Le pharmacien occupe une position stratégique pour repérer précocement les signaux d'alerte et soulager les effets secondaires fréquents grâce à des conseils personnalisés ou des solutions de support.

7. Gestion des interactions et observance

7.1 Les interactions médicamenteuses

Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans la détection et la gestion des interactions médicamenteuses, en particulier chez les patientes exposées à des traitements progestatifs. Parmi les médicaments à risque d'interaction, certains antiépileptiques tels que la carbamazépine qui est un inducteur enzymatique, notamment du cytochrome P450 3A4. La consommation chronique d'alcool ou de tabac peut exercer un effet inducteur modéré sur le CYP3A4, contribuant ainsi à une augmentation du métabolisme hépatique des progestatifs. En conséquence, la biodisponibilité des progestatifs peut être significativement réduite, compromettant ainsi leur efficacité contraceptive ou thérapeutique.

Au-delà du risque d'échec contraceptif, cette interaction pharmacocinétique pourrait avoir des répercussions indirectes importantes sur le plan neuro-oncologique : une baisse prolongée de l'exposition hormonale peut altérer l'équilibre endocrinien et, dans certains contextes, entraîner une variabilité des concentrations hormonales circulantes, susceptible de moduler l'expression des récepteurs à la progestérone dans les tissus sensibles, comme les méninges. Cela pourrait contribuer à une instabilité hormonale, elle-même facteur aggravant potentiel chez les patientes prédisposées au développement de méningiomes.

Face à ce risque, le pharmacien doit :

- analyser systématiquement l'historique médicamenteux de la patiente via le dossier pharmaceutique (DP)
- vérifier les co-prescriptions d'anti épileptiques et de traitements hormonaux
- alerter le prescripteur si une association à risque est identifiée, et envisager, en concertation, une modification thérapeutique (ex. changement de molécule ou surveillance renforcée par IRM)
- informer la patiente sur les signes cliniques évocateurs de méningiome à surveiller (céphalées inhabituelles, troubles visuels, etc.). (98)

7.2 L'observance

Le pharmacien a la mission de vérifier l'adhésion du patient à son traitement. Grâce au LGO il peut suivre l'observance du patient en vérifiant s'il vient bien chercher son traitement régulièrement. Il peut également le questionner sur la prise du traitement à domicile, s'il respecte les conditions de prise.

On peut proposer aux patientes qui ont du mal à prendre régulièrement leur traitement, des astuces afin d'améliorer l'observance notamment les alarmes sur le téléphone, un pilulier. Il peut également réaliser le questionnaire de Girerd afin d'évaluer l'observance. (99)

Il peut être intéressant d'ajouter des alertes dans le logiciel officinal (antécédents de méningiome, contraception à risque...). A titre d'exemple, voici le type d'alerte qui apparaît sur la fiche patient via le logiciel WINPHARMA.

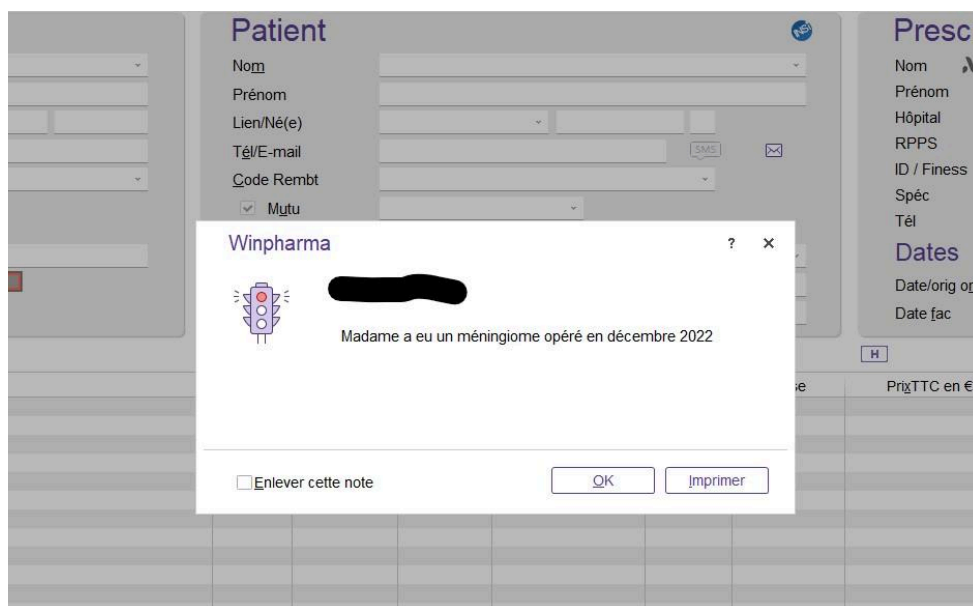


Figure 20 : Note sur le dossier des patientes

8. Prévention, formation et soutien

8.1 Rôle de veille et de protection sanitaire

Le pharmacien d'officine peut déclarer à la pharmacovigilance la survenue d'effets indésirables. En effet, il a obligation de déclarer tout effet indésirable grave même s'il est déjà stipulé dans le résumé caractéristique du produit ou tout effet indésirable inattendu.

Il faut déclarer les effets sans délai, en complétant la fiche de pharmacovigilance et la transmettre au centre régional de pharmacovigilance. Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- une source identifiable : le notificateur
- des informations sur le patient : sexe, âge, IMC.
- le nom du ou des médicaments suspectés ainsi que le numéro de lot
- la nature de l'effet indésirable. (80, 100)

Nous avons par exemple un retour du CRPV du Centre val de Loire (bulletin n°117) qui met en évidence un sur-risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation prolongée de progestatifs de synthèse. Ce risque est dose et durée dépendante.

Parmi les 221 cas analysés, la majorité des patientes étaient symptomatiques et environ la moitié ont nécessité une intervention chirurgicale. Dans 20 à 25 % des cas non opérés, l'arrêt du traitement a permis une stabilisation voire une régression de la tumeur. (101)

8.2 Formation continue

Le pharmacien d'officine doit actualiser en permanence ses connaissances, notamment sur les recommandations de l'ANSM concernant les progestatifs associés à un risque de méningiome. Cela comprend la limitation de durée de traitement, l'obligation d'un suivi par IRM, et la signature d'un formulaire d'attestation annuelle.

Cela permet au pharmacien de : sécuriser la délivrance de ces médicaments, alerter le prescripteur en cas de non-respect des conditions et informer les patientes sur les risques et le suivi nécessaire.

Cette mise à jour s'appuie sur des formations continues, une veille régulière des sources officielles (ANSM, Ordre des pharmaciens, Vidal). (102)

8.3 Soutien psychologique

Le pharmacien d'officine grâce à son accessibilité, a une place importante dans l'accompagnement des patientes dès l'annonce du diagnostic de la tumeur. Il s'agit d'une épreuve compliquée pour les patientes et l'entourage qui ont besoin d'un soutien psychologique.

De plus, la prise en charge chirurgicale peut apporter une appréhension supplémentaire.

Il pourra notamment :

- être disponible et à l'écoute pour le patient, au comptoir ou dans une pièce confidentielle
- faire preuve de compréhension et de bienveillance
- encourager le patient, valoriser ses efforts

Le pharmacien peut également orienter les patientes vers des centres d'écoute, des groupes de parole, des psychologues. Un numéro vert est également disponible du lundi au vendredi de 9h à 19h, pour toute information sur le risque de méningiome. (77, 103)

L'association **AMAVEA** (Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules) est une association créée pour aider les patientes et informer le grand public sur les risques de méningiomes liés à certains traitements hormonaux. Des flyers sont disponibles et peuvent être distribués aux patientes. (104)

Le pharmacien joue un rôle fondamental dans la protection de la santé publique. Il doit faire preuve d'une vigilance constante lors de chaque prescription et délivrance, en particulier pour les traitements à risque tels que certains progestatifs. Afin d'informer et de sensibiliser le grand public, des supports de prévention tels que des affiches ou des flyers peuvent être mis à disposition à l'officine.

9. Les 10 règles d'or de la prise en charge des patientes.

Les 10 règles d'or dans la prise en charge des patientes

1 : Information et sensibilisation des patientes

- Expliquer le lien entre méningiome et progestatifs. Informer sur les signes d'alertes : céphalées, troubles visuels ou neurologiques, vertiges.

2 : Application des recommandations officielles

- Suivre les recommandations de l'ANSM concernant les progestatifs : attestation annuelle, suivi.

3 : Gestion des interactions médicamenteuses

- Vérifier les interactions médicamenteuses ou la présence de traitement pouvant influencer sur la croissance du méningiome.

4 : Suivi et traçabilité des délivrances

5 : Vérification de l'historique médicamenteux

- Vérifier si la patiente a un antécédent de méningiome avant toute délivrance de progestatif.

6 : Orientation médicale

- Insister sur le contrôle par imagerie si la patiente est concernée.

7 : Proposition d'alternatives contraceptives et hormonales

- En cas de contre-indication, renseigner la patiente sur les alternatives thérapeutique et l'orienter vers son médecin traitant ou gynécologue.

8 : Education thérapeutique et accompagnement

- Education des patientes sur leur pathologie, répondre à leur interrogation.

9 : Promotion de la pharmacovigilance

- Signaler les effets indésirables, les cas de méningiome aux autorités compétentes.

10 : Être à l'écoute



Figure 21 - Les dix règles d'or dans la prise en charge des patientes.

De nombreux pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants en pharmacie ne sont pas suffisamment informés du lien aujourd'hui bien établi entre la prise prolongée de certains progestatifs et le risque de développer un méningiome. Pourtant, cette connaissance est essentielle à une bonne pratique officinale, notamment dans le cadre de la dispensation, du conseil, ou encore de la réévaluation des traitements hormonaux prescrits à long terme.

C'est dans cette optique qu'a été conçu ce flyer (figure n°21) : il s'agit d'un outil pratique, synthétique destiné à accompagner les professionnels de santé en officine dans la prise en charge des patientes exposées à ce risque. Il peut être affiché ou mis à disposition dans les espaces de préparation ou de dispensation afin de servir de support de référence au sein de l'équipe officinale.

Ce document vise à :

- sensibiliser les professionnels de santé au risque de méningiome associé à certains progestatifs
- guider la conduite à tenir en cas de délivrance de ces traitements
- favoriser la communication avec les patientes

Conclusion

La survenue de méningiomes suite à l'utilisation de certains progestatifs est aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. Cette association est désormais bien documentée. Bien que la majorité des méningiomes soient bénins, leur diagnostic reste lourd de conséquences pour les patientes, tant sur le plan médical que psychologique. Certaines formes peuvent entraîner des atteintes neurologiques, comme en témoigne le cas clinique de madame S.

Des études épidémiologiques notamment les travaux d'EPI-PHARE, ont mis en évidence un sur risque dose-dépendant associé à certaines molécules : acétate de cyprotérone, nomegestrol et chlormadinone. Ces données ont conduit les autorités sanitaires à restreindre les indications, à réviser les AMM, et à recommander une surveillance plus rigoureuse, notamment pour les traitements prolongés ou hors AMM. Depuis 2024, de nouvelles études s'intéressent à d'autres progestatifs, ce qui témoigne la volonté continue d'encadrer les risques médicamenteux dans ce domaine.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle clé en tant que professionnel de santé de proximité et expert du médicament. Il constitue souvent le dernier maillon de la chaîne thérapeutique avant l'administration du traitement, ce qui lui confère une responsabilité particulière dans l'évaluation, l'information et l'accompagnement des patientes.

Son positionnement stratégique, sa compétence pharmaceutique et son contact direct avec les patientes font du pharmacien un acteur indispensable de la prévention de la iatrogénie liée aux traitements progestatifs.

ANNEXES

Annexe 1 : Attestation annuelle d'information à remplir et à signer par la patiente et le prescripteur pour tout traitement d'une durée supérieure à un an. (105)



Acétate de noméggestrol (Lutényl 5 mg et génériques),
acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, médrogestone (Colprone 5 mg),
acétate de médroxyprogestérone (Dépo Provera 150 mg/3 ml)

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

La prise d'acétate de noméggestrol (Lutényl et génériques), d'acétate de chlormadinone, de médrogestone (Colprone) ou d'acétate de médroxyprogestérone (Dépo Provera) est associée à une augmentation importante du risque de méningiome (tumeur généralement non cancéreuse des membranes entourant le cerveau, les méninges). Le risque varie d'un médicament à l'autre et est très faible quand ces médicaments sont pris sur une période relativement courte, généralement moins d'un an.

Au contraire, pour des périodes prolongées d'utilisation de ces médicaments (plusieurs années), le risque augmente en fonction de l'âge de la patiente, de la dose et de la durée du traitement.

L'objectif de cette attestation est de garantir l'information des patientes par le prescripteur sur :

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

Confirmation par le prescripteur et par la patiente et/ou son représentant *

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons que les points suivants ont été discutés :

Informations sur le risque de méningiome :

- ◆ Le risque de développer un méningiome est fortement augmenté avec la prise d'acétate de noméggestrol (Lutényl et génériques), d'acétate de chlormadinone, de médrogestone (Colprone) ou encore d'acétate de médroxyprogestérone (Dépo Provera).
- ◆ Les symptômes cliniques pouvant évoquer un méningiome sont notamment : des maux de tête, des troubles de la vision, du langage, de l'audition ou bien des convulsions. En cas de doute, il est nécessaire de consulter un professionnel de santé.

Avant de prendre l'un de ces médicaments :

- ◆ En cas d'existence ou d'antécédent de méningiome, vous ne devez pas prendre ces médicaments.
- ◆ Il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf en cas de facteur de risque de méningiome : radiothérapie du cerveau dans l'enfance, neurofibromatose de type 2, exposition cumulée supérieure à 1 an à un ou plusieurs progestatifs à risque de méningiome (cyprotérone, noméggestrol, chlormadinone, médrogestone, médroxyprogestérone, proméggestone). En cas de facteur de risque, l'IRM doit être réalisée au début du traitement. EX : faire une IRM chez une patiente débutant un traitement par médrogestone et traitée par le passé 6 mois par cyprotérone, puis 6 mois par noméggestrol.

Suivi au cours du traitement :

- ◆ Votre traitement doit être réévalué au moins une fois par an en consultation. Dans la mesure où le risque augmente avec l'âge, la dose et la durée du traitement, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- ◆ Si vous poursuivez votre traitement au-delà d'un an, une IRM cérébrale devra être réalisée à la fin de la première année de traitement, puis au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu.
- ◆ En cas de découverte d'un méningiome, votre traitement devra être arrêté définitivement et la prise ultérieure de n'importe quel progestatif sera déconseillée ou contre-indiquée. Un avis neurochirurgical sera requis.

Important :

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

Nom du prescripteur : _____ Date : _____ Signature et tampon : _____

Nom de la patiente : _____ Date : _____ Signature : _____

Nom du représentant* : _____ Date : _____ Signature : _____

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

L'original de ce document, daté et signé, doit être conservé avec le dossier médical de la patiente. Une copie est remise à la patiente qui doit la présenter impérativement au pharmacien pour chaque délivrance du médicament lorsque l'antériorité du traitement est supérieure à un an. Cette attestation a une durée de validité d'un an. Elle doit être renouvelée annuellement si le traitement est poursuivi (formulaire annuel).

Cette attestation est diffusée par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'acétate de noméggestrol 3,75 ou 5 mg, d'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, de médrogestone 5 mg, ou d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg /3 ml, sous l'autorité de l'ANSM.

Juillet 2024

Annexe 2 : Document d'information remis aux patientes. (75)

Acétate de nomégestrol (Lutényl 5 mg et génériques), acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, médrogestone (Colprone 5 mg), acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera 150 mg/3 ml)

Il vous a été prescrit de l'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques), de l'acétate de chlormadinone, de la médrogestone (Colprone) ou de l'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera).

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

Ce qu'il faut savoir

Comme tous les médicaments, ces traitements peuvent provoquer des effets indésirables. **L'utilisation de ces médicaments est associée à une augmentation importante du risque de méningiome.** Le risque varie d'un médicament à l'autre et augmente en fonction de l'âge de la patiente, de la dose et de la durée du traitement.

Lorsque ces médicaments sont utilisés sur une période relativement courte, généralement moins d'un an, le risque de méningiome est très faible ; pour des périodes prolongées d'utilisation (plusieurs années), ce risque augmente de manière significative.

Qu'est-ce qu'un méningiome ?

Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Dans l'immense majorité des cas, ces tumeurs ne sont pas cancéreuses mais sont susceptibles d'être à l'origine de troubles graves et pouvant alors nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

Le point sur votre suivi médical selon votre situation

Malgré le risque de méningiome, ces médicaments peuvent être utiles pour prendre en charge certaines maladies gynécologiques invalidantes comme l'endométriose, les règles très abondantes (irrégulières ou non), qu'elles soient ou non en lien avec un fibrome, les douleurs mammaires sévères. Dans la plupart des cas, le médicament doit être utilisé en dernière intention.

Depo Provera est un contraceptif de longue durée d'action qui peut être utilisé lorsqu'il n'est pas possible d'avoir recours à d'autres méthodes contraceptives.

- ▶ **Après en avoir discuté avec vous, votre prescripteur a considéré que, dans votre cas, le bénéfice attendu par la prise d'un de ces traitements est supérieur au risque ; c'est pourquoi il vous le prescrit.**

À savoir :

Au-delà d'un an de traitement, votre prescripteur doit vous remettre chaque année une attestation d'information à compléter et signer ensemble. Vous devrez systématiquement présenter cette attestation annuelle à la pharmacie pour obtenir votre médicament.

Quelle que soit l'ancienneté de votre traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

Date de début de votre traitement :

.....

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

* Suivi par IRM = imagerie à résonance magnétique

Que faire si vous êtes actuellement traitée ?

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé :

- À tout moment pendant votre traitement en cas de symptômes évocateurs de méningiome (voir ci-dessous) ;
- Si vous êtes traitée depuis plus d'un an et que vous devez poursuivre votre traitement.

Si vous êtes traitée depuis moins d'un an et que vous ne ressentez pas de symptômes évocateurs de méningiome, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

Que faire si vous débutez un traitement ?

Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf si vous avez un **facteur de risque de méningiome***.

L'IRM doit être réalisée au début du traitement.

* Facteurs de risque de méningiome : radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2.

Que faire si vous avez été exposée par le passé à un ou des progestatifs à risque de méningiome

Progestatifs à risque de développer un méningiome : Acétate de cyprotérone 50 et 100 mg (Androcur et génériques) ; acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg (Lutéran et génériques) ; acétate de norgégestral 5 mg (Lutényl et génériques) ; médrogestone (Colprone 5 mg) ; acétate de médroxyprogesterone (Depo Provera 150 mg/3 ml) ; promégestone* (Surgestone 0,125 ou 0,250 ou 0,500 mg).

Parlez-en à votre prescripteur à l'occasion d'une prochaine consultation de gynécologie.

Une IRM cérébrale doit être réalisée si vous avez été traitée **plus d'un an** par un ou plusieurs de ces médicaments, ET que votre traitement est modifié (ou a déjà été modifié) pour un un de ces progestatifs OU pour un médicament à base de diénoest, drospirénone, désogestrel.

L'IRM est à réaliser à l'instauration de ce nouveau traitement progestatif.

Dans tous les cas, une IRM cérébrale devra aussi être réalisée si vous ressentez des symptômes évocateurs de méningiome, même à distance de l'arrêt du traitement.

* Arrêt de commercialisation de Surgestone en 2020

Que se passe-t-il si votre IRM révèle la présence d'un méningiome ?

Votre traitement sera définitivement arrêté et la prise ultérieure de n'importe quel progestatif sera déconseillée ou contre-indiquée. Un avis neurochirurgical sera requis.

Que se passe-t-il si votre IRM ne révèle rien de particulier ?

Vous pourrez poursuivre votre traitement, après discussion avec votre prescripteur. Celui-ci vous prescrira une **IRM 5 ans après la première, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu**. Chaque année, il vous remettra également une **attestation d'information que vous signerez tous les deux** ; elle vous sera indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

À savoir :

Si votre traitement assure votre contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, vous devez penser à utiliser une méthode contraceptive efficace.

Dans tous les cas, restez attentive aux signes ou symptômes évoquant un méningiome.

Méningiomes : quels symptômes doivent vous alerter ?

Les symptômes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome, les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive). En cas de survenue d'un de ces symptômes en cours de traitement, contactez un professionnel de santé.



➡ Pour déclarer tout effet indésirable : signalement.social-sante.gouv.fr

➡ Pour vous informer sur ces médicaments : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Annexe 3 : Dossier de déclaration d'un effet indésirable à l'ANSM (106)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**



N° 10011*07

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Arrondi :

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				
2	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				
3	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				
4	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				
5	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				
6	rectale <input checked="" type="checkbox"/>				

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.

Annexe 5 : flyer de l'association AMAVEA (107)

Qu'est-ce qu'un méningiome ?



Le méningiome est une tumeur qui se développe à partir des méninges (enveloppes autour du cerveau). Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses, selon la terminologie médicale « bénignes » mais elles peuvent être à l'origine de troubles graves nécessitant la prise en charge d'un **neuroCHIRURGIEN**.

TRAITEMENTS du méningiome

Dans le cas particulier de la prise de progestatifs, les méningiomes peuvent diminuer à l'arrêt du traitement (80 % selon l'étude dirigée par le Pr Pallud, *Méningiomes chez les patientes exposées aux progestatifs : résultats d'un programme de dépistage en vie réelle*).

L'opération n'est pas toujours nécessaire, mais elle est parfois inévitable quand les symptômes sont trop importants ou que la compression du méningiome menace des structures cérébrales.

La radiothérapie déclinée en de multiples techniques différentes peut également être proposée, ainsi que certains traitements médicamenteux.

L'avis d'un **neurochirurgien**, après une IRM cérébrale (imagerie par résonance magnétique) quand un méningiome est découvert, est indispensable.



Une équipe de 20 déléguées régionales et bénévoles
Un partenariat avec 2 hôpitaux : le CHU PARIS et le CHU de Brest (intervention de bénévoles dans le service de neurochirurgie auprès des personnes hospitalisées)

**Adhésion annuelle 25€
et dons déductibles des impôts.**

Contactez-nous !

5, Chemin de Lamballard • 14760 Breteville-sur-Odon
06 07 58 67 96 • contact@amavea.org

Vous êtes concerné.e ! Vous avez pris un progestatif



Ces médicaments ont été prouvés à surrisque de méningiome par les études épidémiologiques d'EPI-PHARE

ANDROCUR® et DIANE 35® Acétate de cyprotérone
LUTERAN® Acétate de chlormadinone
LUTENYL® Acétate de nomégestrol
COLPRONE® Médrogestone
SURGESTONE® Promégestone
DEPO PROVERA® Acétate de médroxyprogésterone
ANTIGONE®, OPTIMIZETTE®, CERAZETTE®, ELFASETTE® (Désogestrel)

De nombreuses rubriques et études complètes à retrouver dans notre site internet

amavea.org



Connectez-vous !

Association agréée



MINISTRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES

Association agréée



MINISTRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES






amavea.org

Vous êtes concerné.e !



- Vous avez développé un ou plusieurs méningiomes ?
- Signes et symptômes d'un méningiome (non exhaustifs). Vous pouvez avoir un seul symptôme ou plusieurs
 - Maux de tête inhabituels et de plus en plus fréquents
 - Vertiges, absences
 - Troubles de la vision (vision floue, vision double, baisse de la vision d'un œil)
 - Troubles de l'audition
 - Crises d'épilepsie
 - Faiblesse ou paralysie
 - Changement de personnalité
 - Paresthésies (fourmillements, engourdissements)
 - Fatigue persistante, dépression

Contactez-nous !

Vous vous posez des questions sur le méningiome ?



- Pourquoi contacter AMAVEA ?
 - Vous aider à comprendre le lien entre la survenue de méningiomes et la prise de ces traitements
 - Faciliter votre parcours médical, administratif et juridique
 - Témoigner et obtenir du soutien
 - Pour adhérer à l'association, faire un don.

AMAVEA a besoin de vous pour poursuivre son action de soutien et d'information. Des milliers de femmes opérées depuis 40 ans, et des millions de femmes qui consomment des médicaments progestatifs.

Contactez-nous !

AMAVEA en bref

L'association AMAVEA (Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules) a été créée en 2019 par la présidente actuelle, Emmanuelle Huet-Mignaton, pour :

- **Soutenir** chaque victime potentielle ou avérée de méningiome.
- **Informez** que le méningiome est un effet secondaire grave des progestatifs.
- **Prévenir** que les médicaments progestatifs peuvent induire des méningiomes.

AMAVEA regroupe plus de **1 000 adhérent.e.s** en 6 ans.

AMAVEA a :

- Un conseil scientifique composé de 3 neurochirurgiens et 1 radiothérapeute :
Pr Johan PALLUD, CHU PARIS
Pr Romuald SEIZEUR, CHU Brest
Dr Fanélie BARRAL-CLAVEL, CHU Saint-Etienne
Dr Frederic DHERMAIN, IGR Gustave Roussy
- Un conseil juridique :
Cabinet DANTE - PARIS

Contactez-nous !

Bibliographie

1. Méningiome - Service de Neurochirurgie Hôpital Lariboisière [Internet]. <https://www.neurochirurgie-lariboisiere.com/>. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.neurochirurgie-lariboisiere.com/chirurgie-de-la-base-du-crane/meningiome/>
2. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Méningite non infectieuse - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-epiniere-et-des-nerfs/meningite/meningite-non-infectieuse>
3. Boetto J, Birzu C, Kalamarides M, Peyre M, Sanson M. Les méningiomes : mise au point sur les connaissances actuelles. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2022;43(2):98-105.
4. Terrier LM, François P. Méningiomes multiples. *Neurochirurgie*. 1 juin 2016;62(3):128-35.
5. Ryan P, Lee MW, North B, McMichael AJ. Amalgam fillings, diagnostic dental X-rays and tumours of the brain and meninges. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1 janv 1992;28(2):91-5.
6. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the Nervous System and Pituitary Gland Associated With Atomic Bomb Radiation Exposure. *J Natl Cancer Inst*. 16 oct 2002;94(20):1555-63.
7. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 1 sept 2010;99(3):307-14.
8. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk. *Cancer*. 2007;110(3):471-6.
9. 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*. 1 avr 2019;161(4):761-5.
10. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *British Journal of Cancer*. 17 juin 2008;99(1):185.
11. Botella C, Coll G, Lemaire JJ, Irthum B. Méningiomes intracrâniens et utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone à dose conventionnelle chez la femme : à propos de deux cas de régression tumorale après arrêt du traitement. *Neurochirurgie*. 1 oct 2015;61(5):339-42.
12. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 29 nov 2017;19(12):1588-98.

13. Méningeome | Neurochirurgie Inselspital Bern [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
<https://neurochirurgie.insel.ch/fr/maladies-traitees-specialites/tumeurs-cerebrales/ningeome>
14. ClinicalKey Student: Neurologie [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
[https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294775055/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/4\[cover\]/2%4050:1](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294775055/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/4[cover]/2%4050:1)
15. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. 7 août 2018;14(21):2161.
16. ClinicalKey Student: Imagerie médicale [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
[https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294778056/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294778056/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4)
17. ClinicalKey Student: Neurochirurgie [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
[https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294773457/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294773457/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2)
18. Orphanet: Méningiome [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2495>
19. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathologica*. 21 sept 2015;130(3):441-3.
20. Friconnet G, Espíndola Ala VH, Saleme S, Salle H, Gantois C, Gueye E, et al. Embolisation de méningiomes intra-crâniens à l'Onyx : sûreté et efficacité. *Journal of Neuroradiology*. 1 mars 2019;46(2):98.
21. Méningiome (tumeur des méninges) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/meningiome>
22. La radiothérapie | IRSN [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/radiotherapie>
23. Mifépristone : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mifepristone-2385.html>
24. Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M. The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2015;2015:267831.
25. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 4 mars 2018;18(3):241-9.
26. ClinicalKey Student: Gynécologie Obstétrique [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
[https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294782145/epubcfi/6/54\[%3Bvnd.vst.idref%3D%3DaB9782294780912500224\]!/4/2/8/30/2/20/3:310\[ent%2Cs](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294782145/epubcfi/6/54[%3Bvnd.vst.idref%3D%3DaB9782294780912500224]!/4/2/8/30/2/20/3:310[ent%2Cs)
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Disponible sur:

- https://www.has-sante.fr/jcms/c_1369314/fr/methodes-contraceptives-focus-sur-les-methodes-les-plus-efficaces-disponibles
28. Compound: PROGESTERONE (CHEMBL103) [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ebi.ac.uk/explore/compound/CHEMBL103>
 29. ClinicalKey Student [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246106418849222>
 30. Compound: TESTOSTERONE (CHEMBL386630) - ChEMBL [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/explore/compound/CHEMBL386630>
 31. Compound: SPIRONOLACTONE (CHEMBL1393) [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ebi.ac.uk/explore/compound/CHEMBL1393>
 32. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 13 juin 2025]. LUTERAN 5 mg cp supprimé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/luteran-5-mg-cp-10357.html>
 33. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 13 juin 2025]. ANDROCUR 50 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/androcur-50-mg-cp-sec-1072.html>
 34. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 13 juin 2025]. OPTIMIZETTE 75 µg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/optimizette-75-mcg-cp-pellic-141940.html>
 35. Résumé des caractéristiques du produit - SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68971188&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
 36. Résumé des caractéristiques du produit - DESOGESTREL BIOGARAN 75 microgrammes, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66428489&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
 37. Résumé des caractéristiques du produit - LEVONORGESTREL EG 1,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60078078&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
 38. Résumé des caractéristiques du produit - DIMETRUM 2 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66987336&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
 39. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Contraceptifs oraux - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynecologie-et-obstetrique/planning-familial/contraceptifs-oraux>

40. Ménopause - Service de gynécologie à Genève aux HUG - HUG [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/gynecologie/menopause>
41. Recommandations supplémentation Vitamine D | RecoMédicales [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/vitamine-d/>
42. Tout sur l'hormonothérapie substitutive (HTS) | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/reduce-your-risk/understand-hormones/all-about-hormone-replacement-therapy-hrt>
43. Formathon - Congrès de médecine Générale [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://formathon.fr/Formathon/102/modalites-du-tsh-de-la-menopause>
44. Endométriose - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose.html>
45. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Prise en charge de l'endométriose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
46. Savanovitch MC. L'ENDOMÉTRIOSE : ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02939415v1>
47. Gender and Neurosteroids: Implications for Brain Function, Neuroplasticity and Rehabilitation [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4758>
48. Theis V, Theiss C. Progesterone Effects in the Nervous System. *The Anatomical Record*. 2019;302(8):1276-86.
49. Colciago A, Casati L, Negri-Cesi P, Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 juin 2015;150:64-85.
50. Association of Hormonal Contraception With Depression | Depressive Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2552796>
51. Progestin and oestrogen receptors in meningiomas. Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases - PubMed [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7136865/>
52. Hormone Receptor Expression in Meningiomas: A Systematic Review [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/980>
53. 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.
54. Fiche info - ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61255738>

55. Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, Méder JF, Oppenheim C. Abrupt regression of a meningioma after discontinuation of cyproterone treatment. AJNR Am J Neuroradiol. sept 2010;31(8):1504-5.
56. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Dossier thématique - Androcur et risque de méningiome. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/androcur-et-risque-de-meningiome>
57. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Androcur (acétate de cyprotérone) et génériques : risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-dune-utilisation-prolongee>
58. Acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme [Internet]. EPI-PHARE. 2019 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/exposition-prolongee-a-des-fortes-doses-dacetate-de-cyproterone-et-risque-de-meningiome-chez-la-femme/>
59. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. 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. 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>
60. Estrogen and Progesterone Therapy and Meningiomas | Endocrinology | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://academic.oup.com/endo/article/163/2/bqab259/6479628>
61. A systematic review and meta-analysis of the association between cyproterone acetate and intracranial meningiomas | Scientific Reports [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-05773-z>
62. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-d-e-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes>
63. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome>
64. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le risque de méningiomes initiée par la France. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-lagence-europeenne-des-medicaments-finalise-levaluation-sur-le-risque-de-meningiomes-initiee-par-la-france>

65. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/colprone-depo-provera-et-surgestone-premieres-recommandations-pour-limiter-le-risque-de-meningiome>
66. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Dossier thématique - Les actions mises en œuvre pour réduire le. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-actions-mises-en-oeuvre-pour-reduire-le-risque-de-meningiome-associe-a-lacetate-de-cyproterone>
67. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : rappel des recommandations préliminaires et des modalités de participation à la consultation publique. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-et-risque-de-meningiome-rappel-des-recommandations-preliminaires-et-des-modalites-de-participation-a-la-consultation-publique>
68. Emmanuelle. Aides possibles quand on est victime de méningiome(s) [Internet]. AMAVEA. 2020 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://amavea.org/aides-possibles-quand-on-est-victime-de-meningiomes/>
69. Progestatifs et risque de méningiome : action en justice contre l'État pour obtenir réparation | Le Quotidien du Médecin | Actu médicale | Santé Publique [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medicale/sante-publique/progestatifs-et-risque-de-meningiome-action-en-justice-contre-letat-pour-obtenir-reparation>
70. Androcur : une plainte déposée par les victimes du médicament pour mise en danger d'autrui et tromperie aggravée [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
https://www.lemonde.fr/sciences/article/2024/11/07/androcur-une-plainte-deposee-par-les-victimes-du-medicament-pour-mise-en-danger-d-autrui-et-tromperie-aggravee_6380801_1650684.html
71. Lien entre Androcur et méningiome : les laboratoires Bayer, Sandoz et Viatris condamnés au civil [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
https://www.lemonde.fr/sciences/article/2025/06/02/lien-entre-androcur-et-meningiome-les-laboratoires-bayer-sandoz-et-viatris-condamnes-au-civil_6610234_1650684.html
72. Méningiome : quel risque avec les progestatifs contraceptifs? [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/therapeutique/vigilances/meningiome-quel-risque-avec-les-progestatifs-contraceptifs>
73. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Actualité - De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs en contraception orale. Disponible sur:

- <https://ansm.sante.fr/actualites/de-nouvelles-donnees-sur-le-risque-de-meningiome-assoie-a-la-prise-de-progestatifs-en-contraception-orale>
74. CNOP [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Progestatifs et risque de méningiome : renforcement des conditions de prescription et de délivrance de Depo Provera 150 mg/3 mL et Colprone 5 mg. Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/progestatifs-et-risque-de-meningiome-renforcement-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-depo-provera-150-mg-3-ml-et-colprone-5-mg>
75. Fiche patient progestatif
<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/28/20240628-progestatifs-doc-patient.pdf>
76. ANSM - PROGESTATIFS À RISQUE DE MÉNINGIOME : un suivi renforcé est indispensable.
<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/04/20240604-mailing-progestatifs-et-meningiome.pdf>
77. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
78. Que faire en cas d'oubli de la pilule ? - VIDAL [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/que-faire.html>
79. Eric D. Contraception hormonale orale : dispensation en officine. 2013;
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/contraception_hormonale_maj_janv2015.pdf
80. Les autres missions du pharmacien d'officine - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/>
81. Dossier pharmaceutique [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
82. Mon espace santé, un carnet santé numérique et sécurisé [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/assure/sante/mon-espace-sante/mon-espace-sante-carnet-sante-numerique>
83. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 14 juin 2025]. MUCOGYNE gel intime non hormonal à l'acide hyaluronique liposomé - Parapharmacie. Disponible sur:

- <https://www.vidal.fr/parapharmacie/mucogyne-gel-intime-non-hormonal-a-l-acide-hyaluronique-liposome-44766.html>
84. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 14 juin 2025]. Les effets secondaires de la radiothérapie. Disponible sur:
<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/radiotherapie/les-effets-secondaires.html/>
85. Fitriyanti D, Sulung R. Efficacité du gingembre pour calmer les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Can Oncol Nurs J*. 1 janv 2020;30(1):6-8.
86. Certaines huiles essentielles peuvent vous aider en cas de nausées ! - PHG [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.pharmacie-homeopathie-generale.fr/338-nausees-et-huiles-essentielles>
87. ZOPHREN 8 mg cp pellic - VIDAL [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/zophren-8-mg-cp-pellic-18151.html>
88. BC CANCER - Comment traiter la diarrhée causée par vos traitements et médicaments
<http://www.bccancer.bc.ca/managing-symptoms-site/Documents/Diarrhea-French.pdf>
89. Fatigue and Cancer - Side Effects - NCI [Internet]. 2015 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/fatigue>
90. Roche | Diarrhée et cancer - effet secondaire de la chimiothérapie [Internet]. 2025 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.roche.fr/articles/diarrhee-chimiotherapie>
91. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 14 juin 2025]. Effets secondaires de la radiothérapie. Disponible sur:
<https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy>
92. Les effets secondaires de la radiothérapie | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://www.ligue-cancer.net/les-traitements/les-effets-secondaires-de-la-radiotherapie>
93. Les effets secondaires du traitement par radiothérapie - HUG [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/radio-oncologie/effets-secondaires>
94. Effets secondaires de la chimiothérapie | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur:
<https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy>
95. MUCITES [Internet]. [cité 14 juin 2025]. MUCITES. Disponible sur:
<https://www.chu-bordeaux.fr/>
96. Roche | Les mucites, effet secondaire du traitement du cancer [Internet]. 2025 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/mucites-traitement-cancer>

97. (PDF) Accompagnement en oncologie, M. Boiron, F. Roux, J.P. Wagner Newsmed, Courbevoie (2014), 165 pp., 29,50 [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/280267646_Accompagnement_en_oncologie_M_Boiron_F_Roux_JP_Wagner_Newsmed_Courbevoie_2014_165_pp_2950
98. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>
99. Ameli - Score de Girerd https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observation-traitement_assurance-maladie.pdf
100. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
101. RFCRPV [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Progestatifs et méningiome. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/progestatifs-et-meningiome/>
102. CNOP [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Se former - DPC. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-parcours-et-mes-demarches/se-former-dpc>
103. Numéro vert androcur <https://www.ameli.fr/media/11622>
104. AMAVEA [Internet]. 2025 [cité 14 juin 2025]. Association AMAVEA. Disponible sur: <https://amavea.org/>
105. Fiche progestatif médecin <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/28/20240628-progestatifs-fiche-medecin.pdf>
106. ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2025]. Déclarer un effet indésirable. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>
107. Emmanuelle. Nouveau flyer 2025 [Internet]. AMAVEA. 2025 [cité 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://amavea.org/nouveau-flyer-2025>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : QUESTE

Prénom : Léa

Titre de la thèse : Méningiome et iatrogénie : les progestatifs en question.

Mots-clés : méningiome / iatrogénie / iatrogène / progestatifs / chlormadinone / nomégestrol / cyprotérone / femme / tumeur / pharmacien d'officine

Résumé :

Cette thèse explore le lien entre l'utilisation prolongée de certains progestatifs et le développement de méningiomes, des tumeurs cérébrales majoritairement bénignes mais potentiellement graves. Ces tumeurs, plus fréquentes chez les femmes, sont influencées par des facteurs hormonaux, notamment la présence de récepteurs à la progestérone dans leurs cellules. Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la sécurisation de la délivrance de ces médicaments, la détection des effets indésirables, l'information des patientes, et le relais avec les médecins. Ce travail insiste sur l'importance d'une approche pluridisciplinaire impliquant le pharmacien et d'un suivi individualisé pour réduire les risques iatrogènes liés aux traitements hormonaux.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Praticien hospitalier au CH de Loos – Haubourdin.

Assesseur : Monsieur FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille – Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH de Lens.

Membre extérieur : Monsieur FOIRET Jean-Michel, Docteur en Pharmacie – Pharmacien titulaire, Pharmacie des Deux Tours, Mons-en-Baroeul.