FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2026

Pharmacovigilance

Nouvelles données sur les progestatifs et le risque de méningiome

Un méningiome est une tumeur cérébrale bénigne. Dans les Folia de novembre 2022 nous avons fait état du risque (faible) de méningiome après une utilisation prolongée de progestatifs tels que la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol. Des données sont maintenant disponibles concernant d'autres progestatifs, utilisés notamment dans le cadre de la contraception ou de la ménopause.

Messages clés

- Les informations concernant le risque de méningiome avec les progestatifs suivants s'appuient sur deux études cas-témoins et sur des analyses du Comité européen de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC):
  - **Médroxyprogestérone à haute dose (injection i.m. et s.c. et comprimés ≥ 100 mg) :** très faible augmentation du risque en cas d'utilisation prolongée ;
  - **Dydrogestérone en monopréparation ou en association avec l'estradiol :** risque « au moins plausible » selon le PRAC ;
  - **Lévonorgestrel par voie orale, en monopréparation ou en association avec l'éthinylestradiol, ou sous forme de DIU (dispositif intra-utérin) :** les données disponibles ne montrent pas de risque accru ;
  - **Progestérone par voie orale, vaginale ou transdermique :** les données disponibles ne montrent pas de risque accru ;
  - **Désogestrel en monopréparation (progestatif oral à usage contraceptif) ou en association avec l'éthinylestradiol :** très légère augmentation en cas d'utilisation > 1 an ;
  - **Etonogestrel, en monopréparation (implant) ou en association avec l'éthinylestradiol (anneau vaginal):** très légère augmentation en cas d'utilisation > 1 an ;
  - **Drospirénone :** risque inconnu ;
  - **Diénogest :** risque inconnu.
- Après l'arrêt du traitement, on observe une stabilisation, voire une régression du méningiome, ce qui permet parfois d'éviter la radiothérapie ou la chirurgie.
- **Conclusion du BCFI :** le méningiome est un effet indésirable très rare de certains progestatifs présents dans des contraceptifs ou dans des préparations destinées à être utilisées après la ménopause. Il est important d'y penser dès l'apparition de tout signe évocateur d'un méningiome.

Un **méningiome** est une tumeur bénigne intracrânienne ou intrarachidienne qui, par compression, peut provoquer des symptômes liés à la pression intracrânienne (tels que maux de tête, altération de la vision et crises d'épilepsie) ou à la compression médullaire (dans le cas d'un méningiome intrarachidien).

Données déjà disponibles pour la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol

Dans les **Folia de novembre 2022**, nous avons examiné les données relatives au risque de méningiome associé aux progestatifs **cyprotérone, chlormadinone et nomégestrol.** Le risque de méningiome associé à ces progestatifs est rare (cyprotérone : entre 1 et 10 cas pour 10 000) ou très rare (chlormadinone et nomégestrol : < 1/10 000) et augmente avec la dose cumulée. La plupart des cas ont été signalés après une utilisation prolongée (plusieurs années) à doses élevées. Le Comité européen de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a pris des mesures de minimisation des risques : voir Folia de novembre 2022.

Nouvelles données pour d'autres progestatifs

Des données sont désormais disponibles concernant **la médroxyprogestérone, la dydrogestérone, le lévonorgestrel, la progestérone, le désogestrel et l'étonogestrel.**

Deux études cas-témoins, publiées dans le BMJ et menées à partir des données de la sécurité sociale française sous la supervision de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), apportent des informations importantes sur le risque.[1-3] Les « cas » étaient des femmes ayant subi une intervention intracrânienne pour un méningiome entre janvier 2009 et décembre 2018 (périodes d'inclusion plus restreintes pour les DIU). Chaque « cas » a été apparié à 5 témoins.

Pour la médroxyprogestérone, la dydrogestérone (en association avec l'estradiol) et les contraceptifs contenant du désogestrel et de l'étonogestrel, le Comité européen de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a pris des mesures de minimisation des risques.[4]

Médroxyprogestérone à haute dose (injection i.m. et s.c. et comprimés ≥ 100 mg)

Les données concernant l'acétate de médroxyprogestérone à 150 mg/3 ml en injection **dans l'étude cas-témoin**[1] , ont mis en évidence un risque accru de méningiome : rapport de cotes de 5,5 (IC à 95 % : 2,27 à 13,56). Dans le groupe des « cas » (femmes atteintes d'un méningiome), 0,05 % des femmes (9/18 061) avaient été exposées à l'acétate de médroxyprogestérone injectable, contre 0,01 % des femmes (11/90 305) dans le groupe des « témoins » (femmes sans méningiome). L'augmentation du risque était liée à une utilisation prolongée (≥ 1 an).

Selon une analyse du **PRAC** (6/9/2024), les données disponibles indiquent un **risque accru** de méningiome après une utilisation prolongée (plusieurs années) de doses élevées de médroxyprogestérone, c'est-à-dire **toutes les formes injectables et les comprimés de ≥ 100 mg.** Le risque absolu reste très faible.

Concernant la médroxyprogestérone à haute dose (injection intramusculaire ou sous-cutanée (piqûre contraceptive) ou comprimés de ≥ 100 mg), le PRAC a adopté **les mesures de minimisation des risques** suivantes :

- Indication oncologique :
  - Si un méningiome est diagnostiqué pendant le traitement, évaluer au cas par cas les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement.
- Indications non oncologiques :
  - Contre-indication chez les patients présentant un méningiome ou des antécédents de méningiome.
  - Si un méningiome est diagnostiqué au cours du traitement, arrêter le traitement.
- Toutes les indications : être attentif aux **symptômes de méningiome**, notamment altération de la vision, perte auditive ou acouphènes, perte de l'odorat, aggravation des maux de tête, pertes de mémoire, convulsions, faiblesse des bras et des jambes).

Dydrogestérone en monopréparation ou en association avec l'estradiol

L'étude cas-témoins[1] **n**'a montré **aucune** augmentation du risque avec la dydrogestérone (10 mg) ou avec la dydrogestérone + estradiol (10 mg + 5 ou 10 mg), que ce soit en cas d'utilisation à court terme (< 1 an) ou à long terme (≥ 1 an).

Selon une analyse du **PRAC** (juillet 2024), un lien entre **l'association dydrogestérone + estradiol** et les méningiomes est « **au moins plausible** ». Le PRAC a adopté les mesures de minimisation des risques suivantes :

- Contre-indication chez les patientes présentant un méningiome ou des antécédents de méningiome.
- Être attentif aux symptômes d'un méningiome.
- Si un méningiome est diagnostiqué pendant le traitement, arrêter le traitement.

Le PRAC s'est appuyé sur la littérature et sur les notifications spontanées, et a pris en compte le mécanisme possible de cet effet indésirable.

NB : La contre-indication et les mises en garde sont mentionnées dans le RCP de la spécialité contenant **de la dydrogestérone + estradiol** et dans le RCP de la spécialité contenant **de la dydrogestérone.**

Lévonorgestrel par voie orale, en monopréparation ou en association avec l'éthinylestradiol

L'étude **cas-témoins**[2] n'a montré **aucune** augmentation du risque avec le lévonorgestrel à 30 µg ou avec le lévonorgestrel (50-150 µg) + éthinylestradiol, quelle que soit la durée du traitement (jusqu'à plus de 7 ans d'utilisation).

Le **PRAC** ne s'est pas prononcé sur le risque de méningiome (situation au 10/10/2026).

Lévonorgestrel dans les dispositifs intra-utérins (DIU)

L'étude cas-témoins[1] **n'**a **pas** mis en évidence d'augmentation du risque associé aux DIU contenant du lévonorgestrel (dosages étudiés : 13,5 mg (période 2017-2018) et 52 mg (période 2011-2018)).

Le **PRAC** ne s'est pas prononcé sur le risque de méningiome (situation au 10/10/2026).

Progestérone par voie orale, vaginale ou transdermique

L'étude cas-témoins[1] **n'**a montré **aucune** augmentation du risque associé à la progestérone (dosages étudiés : par voie orale/vaginale : 100 mg et 200 mg ; par voie transdermique : 25 mg par dose), ni en cas d'utilisation à court terme (< 1 an), ni en cas d'utilisation à long terme (≥ 1 an).

Le **PRAC** ne s'est pas prononcé sur le risque de méningiome (situation au 10/10/2026).

Désogestrel et étonogestrel en monopréparation ou en association avec l'éthinylestradiol

Les données concernant **le désogestrel 75 µg** (progestatif oral à usage contraceptif) dans l'étude cas-témoins[2] ont mis en évidence une très légère augmentation du risque à partir de 5 ans d'utilisation ininterrompue.
Dans le groupe des « cas » (femmes atteintes d'un méningiome), 3,4 % des femmes (287/8 391) avaient été exposées au désogestrel, contre 3,3 % des femmes (2 769/83 910) dans le groupe des « témoins » (femmes sans méningiome).
Risque de méningiome:

- **Utilisation inférieure à 1 an :** pas de lien mis en évidence.
- **Utilisation à long terme (≥ 1 an) :** rapport de cotes : 1,32 (IC à 95 % : 1,14 à 1,53). Une sous-analyse montre une augmentation du risque **à partir d'au moins 5 ans d'utilisation ininterrompue :** le rapport de cotes était de 1,51 (IC à 95 % : 1,17 à 1,94) pour une durée d'utilisation de 5 à 7 ans et de 2,09 (IC à 95 % : 1,51 à 2,90) pour une durée d'utilisation de 7 ans ou plus.
- On estime que, pour 67 300 femmes ayant pris du désogestrel 75 µg, un cas supplémentaire de méningiome intracrânien nécessitant une intervention chirurgicale a été diagnostiqué (nombre nécessaire pour nuire ou NNN = 67 300). Chez les femmes ayant pris du désogestrel 75 µg pendant au moins 5 ans, le NNN était de 17 000.* **Le risque absolu associé au désogestrel semble donc très faible,** même si le risque relatif augmente avec la durée du traitement.
- Le risque absolu était plus élevé chez les femmes de plus de 45 ans (11 pour 100 000 femmes âgées de 45 à 54 ans) que chez les femmes de 45 ans ou moins (3 pour 100 000 femmes âgées de 20 à 44 ans).
- Un an après l'arrêt du désogestrel, plus aucune augmentation du risque n'a été observée.

* À titre de comparaison : pour l'acétate de cyprotérone (≥ 25 mg), un NNN de 518 a été observé, et un NNN de 40 en cas d'utilisation pendant au moins 5 ans.

Une analyse du **PRAC** (juillet 2026) conclut a une légère augmentation du risque de méningiome en cas d'utilisation à long terme (> 1 an) de contraceptifs contenant du désogestrel ou de l'étonogestrel. Le risque absolu était très faible (estimé à 1 cas supplémentaire pour 67 300 utilisatrices).

Le PRAC a adopté les mesures de minimisation des risques suivantes :

- Contre-indication chez les patientes présentant un méningiome ou des antécédents de méningiome.
- Être attentif aux symptômes d'un méningiome.
- Tenir compte de l'utilisation antérieure de progestatifs. En effet, le risque peut être plus élevé chez les femmes ayant déjà été traitées par des progestatifs associés à un méningiome.
- Si un méningiome est diagnostiqué au cours du traitement, celui-ci doit être interrompu.

NB1. Les RCP des spécialités à base de désogestrel et d'étonogestrel ne contiennent pas encore d'informations sur le méningiome (situation au 10/10/2026), mais ils seront mis à jour).
NB2. Le désogestrel est une prodrogue qui est rapidement métabolisée en étonogestrel.

Quel est le pronostic après l'arrêt du traitement ?

Lorsqu'un méningiome est diagnostiqué pendant un traitement par ces progestatifs, celui-ci doit être arrêté (PRAC). Certains éléments indiquent qu'après l'arrêt du progestatif, le méningiome se stabilise ou régresse en l'espace de quelques mois. Les auteurs de l'éditorial[3] accompagnant l'étude du BMJ de 2025 affirment qu'après l'arrêt du progestatif, il est possible d'opter pour une attitude attentiste, avec un suivi du méningiome. Cela pourrait permettre d'éviter la radiothérapie ou la chirurgie chez un certain nombre patientes.

Commentaire du BCFI

Une augmentation (très) faible du risque de méningiome a été constatée pour certains progestatifs, utilisés notamment dans le cadre de la contraception ou de la ménopause.[1-7] Le PRAC a pris des mesures de minimisation des risques pour la cyprotérone, la chlormadinone, le nomégestrol, la médroxyprogestérone (i.m., s.c., comprimés ≥ 100 mg), la dydrogestérone, le désogestrel et l'étonogestrel.

Pour le lévonorgestrel (par voie orale ou dans un DIU) et pour la progestérone (par voie orale, vaginale, transdermique), les données disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque (NB : les données ne concernent pas le lévonorgestrel comme contraception d'urgence). Pour le diénogest et la drospirénone, le risque est actuellement inconnu.

Conclusion : le méningiome est un effet indésirable (très) rare de certains progestatifs utilisés dans le cadre de la contraception ou de la ménopause. Il est important d'y penser dès l'apparition de tout signe évocateur d'un méningiome.

Noms des spécialités concernées :

- Désogestrel 75 µg en monopréparation (progestatif oral à usage contraceptif,) : Cerazette®, Desirett®, Desoceane®, Desogestrel Besins®, Desopop®, Lueva®, Nacrez® (voir Répertoire).
- Désogestrel + éthinylestradiol : préparations monophasiques (voir Répertoire), préparations biphasiques (voir Répertoire).
- Dydrogestérone 10 mg : Duphaston® (voir Répertoire).
- Dydrogestérone (2,5 mg, 5 ou 10 mg) + estradiol : Femoston® (voir Répertoire).
- Implant contenant de l'étonogestrel : Implanon® (voir Répertoire).
- Étonogestrel + éthinylestradiol (anneau vaginal) : Circlet®, IzzyRing®, Nuvaring®, Ringafema® (voir Répertoire).
- DIU contenant du lévonorgestrel : Jaydess®, Kyleena®, Levonortis®, Levosert®, Mirena® (voir Répertoire).
- Lévonorgestrel en monopréparation pour la contraception : non disponible en Belgique.
- Lévonorgestrel + éthinylestradiol : préparations monophasiques (voir Répertoire), préparations triphasiques (voir Répertoire), préparations à cycle étendu (voir Répertoire).
- Acétate de médroxyprogestérone en injection : i.m. : Depo-Provera® (voir Répertoire) et s.c. : Sayana® (voir Répertoire).
- Comprimés d'acétate de médroxyprogestérone ≥ 100 mg : Provera® (comprimés à 100, 250, 400 et 500 mg) (voir Répertoire).
- Progestérone : par voie orale en monopréparation (voir Répertoire), par voie orale en association avec l'estradiol (voir Répertoire), par voie transdermique (voir Répertoire), par voie vaginale (voir Répertoire).

Sources

1. Roland N, Neuman A, Hoisnard L et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ2024;384:e078078 (doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078078)

2. Roland N, Kolla E, Baricault B et al. Oral contraceptives with progestogens desogestrel or levonorgestrel and risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ 2025;389:e083981 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2024-083981).

3. Progestogens and meningioma. New evidence on levonorgestrel and desogestrel. Editorials. BMJ 2025;389:r1095 (doi:

https://www.bmj.com/content/389/bmj.r1095).

4. PRAC-analyses
   a. Cyprotéronefévrier 2020
   b. Nomégestrol et chlormadinoneseptembre 2022
   c. Acétate de médroxyprogestéroneseptembre 2024
   d. Dydrogestéronejuillet 2024
   e. contraceptifs contenant du désogestrel et de l'étonogestreljuillet 2026

5. AFMPS. Flash VIG-news : Flash VIG-news : Risque de méningiome associé aux progestatifs : état de la question et recommandations (21/03/2025)Site web de l'AFMPS

6. ANSM : Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations (PUBLIÉ LE 20/03/2025 - MIS À JOUR LE 10/04/2025)Website ANSM

7. Articles dans La Revue Prescrire (LRP) :
   a. Progestatifs et méningiomes : médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone aussi. LRP 2024 ;44 :277
   b. Médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone : surveillance par IRM cérébrale en raison du risque de méningéome. LRP 2024 ;44 :423-424
   c. Progestatifs et méningiomes : avec le désogestrel aussi. LRP juni 2025.
   d. Désogestrel, étonogestrel et méningiome : IRM en début du traitement pour les patients déjà exposées à des progestatifs. LRP juni 2025.
   e. Diminution de l'exposition au nomégestrol et à la chlormadinone : moins de méningiomes. LRP maart 2026.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.