

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

acétate de médoroxypogestérone

**DEPO PROVERA 150 mg /
3 mL,**

suspension injectable (intramusculaire profonde)

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025

- Contraception
- Femme adulte / adolescente
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans : « Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. »****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Le choix d'une contraception dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

L'indication à visée contraceptive des injections d'acétate de médoroxypogestérone (tous les 3 mois) est limitée aux cas où il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

DEPO PROVERA (acétate de médoroxypogestérone) est un médicament de recours en cas d'intolérance à l'implant sous-cutané ou aux dispositifs intra-utérins ou en cas d'impossibilité de recourir aux autres méthodes contraceptives de longue durée d'action.

Selon son RCP, l'utilisation de DEPO PROVERA (acétate de médoroxypogestérone) n'est pas recommandée chez les adolescentes ou les femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse qu'elle entraîne.

Compte tenu des risques potentiels, notamment de thrombose veineuse, de diminution de la densité minérale osseuse, de prise de poids, de survenue de méningiome, l'utilisation de DEPO PROVERA (acétate de médoroxypogestérone) doit être limitée dans le temps.

Il est à noter que le risque de survenue de méningiome augmente avec la durée d'utilisation de l'acétate de médoroxypogestérone. Compte tenu du risque de méningiome identifié avec l'utilisation prolongée de l'acétate de médoroxypogestérone, des recommandations de prescription, de délivrance et de suivi en lien avec ce risque s'appliquent pour toute utilisation de l'acétate de médoroxypogestérone à visée contraceptive.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'efficacité bien établie de la contraception injectable à base du progestatif acétate de médroxyprogestérone, – du profil de tolérance de l'acétate de médroxyprogestérone avec un sur-risque identifié de méningiome, dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome intracrânien, associé à l'utilisation prolongée de ce contraceptif avec un OR = 5,55 [2,27-13,56] et un sur-risque augmenté en cas d'usage prolongé (≥ 1 an) (OR de 5,62 [2,19-14,42]), – de l'augmentation significative du risque relatif de méningiome avec l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone à haute dose, les risques absolus étant très faibles, – de l'encadrement de la prescription et de la délivrance, de la surveillance nécessaire avec la réalisation d'examen par imagerie cérébrale (IRM) dans certaines situations, en lien avec le risque de méningiome, la Commission considère que DEPO PROVERA 150 mg / 3 mL (acétate de médroxyprogestérone), suspension injectable (intramusculaire profonde), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique contraceptive actuelle de dernier recours.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 4 500 femmes.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission rappelle : – l'importance de la bonne information des femmes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter, leur détection et leur prise en charge, – le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par la patiente et le médecin doit être respecté pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant s'assurer de la co-signature pour délivrer le médicament, – la nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'acétate de médroxyprogestérone en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiome avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement, – l'importance de limiter la durée d'utilisation de ce médicament ainsi que sa posologie aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée), – la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis, – de ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques), l'acétate de chlormadinone (spécialités génériques), l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques), l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 mL et la médrogestone en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome (contre-indication).

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la prévention des grossesses	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Risque de méningiome	12
3.3.2 Données du RCP	14
3.3.3 Données du PSUR	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.4.1 Etude épidémiologique du GIS (ANSM-CNAM) EPI-PHARE	14
3.4.2 Données de prescriptions	15
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence suite à l'identification d'un risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone¹ utilisé dans la contraception² (cf. paragraphe 3.3). La spécialité DEPO PRODASONE 500 mg/3,3 mL (acétate de médroxyprogestérone), suspension injectable en flacon indiquée dans le traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants métastatiques du sein ou de l'endomètre fait l'objet d'un avis séparé. La Commission a précédemment réévalué l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans un avis du 7 octobre 2020³, l'acétate de chlormadinone (CHLORMADINONE VIATRIS) dans un avis du 12 juillet 2023⁴, l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) dans un avis du 12 juillet 2023⁵, la médrogestone (COLPRONE) dans un avis du 15 janvier 2025⁶, en raison du risque de méningiome identifié avec ces progestatifs.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. Etant donné que la perte de la densité minérale osseuse (DMO) peut se produire chez des femmes de tout âge sous acétate de médroxyprogestérone à long terme (voir rubrique 4.4 du RCP), une évaluation bénéfice/risque prenant également en compte la diminution de la DMO qui se produit lors de la grossesse et/ou la lactation devra être considérée. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	acétate de médroxyprogestérone (G03AC06) DEPO PROVERA 150 mg / 3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) – 1 flacon de 3 mL (CIP : 34009 323 869 9 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 30/07/1980 Date du dernier rectificatif et teneur : 20/12/2024 (ajout des informations sur le méningiome) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non

¹ ANSM. Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo Prodasone 500 mg) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque. Publié le 19/11/2024.

² La médroxyprogestérone au dosage de 2,5 mg ou 5 mg est associée à l'estradiol dans la spécialité DUOVA, indiquée dans le traitement hormonal de la ménopause (Avis de la Commission de la Transparence du 24 septembre 2025).

³ Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

⁴ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriose. Insuffisant : autres indications.

⁵ SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

⁶ SMR important dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, endométriose. Insuffisant : autres indications.

Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention. Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le prescripteur et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.
Posologie dans l'indication évaluée	Une injection⁷ de 3 mL de suspension, soit 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone, permet une couverture contraceptive de 12 semaines. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un progestatif, contraceptif hormonal à usage systémique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est pris en charge dans une indication superposable en Allemagne, Espagne et au Royaume Uni et n'est pas pris en charge en Italie. – Aux Etats-Unis, DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) a l'AMM dans l'indication « <i>Depo-Provera CI is a progestin injectable contraceptive indicated only for the prevention of pregnancy</i> ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) dans l'indication de son AMM et lui a octroyé un SMR important (Avis du 3 juin 2015)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. – Contribution de partie prenante : contribution écrite de l'Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules - AMAVEA – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la prévention des grossesses

La prévention des grossesses non planifiées constitue un enjeu majeur de santé publique. En 2023, 34,7 % des dernières grossesses survenues dans les 5 ans sont non souhaitées⁸. En 2023, en France, 243 623 IVG ont été réalisées, selon les sources médico-administratives, soit 8 600 de plus qu'en 2022⁹.

⁷ par voie intramusculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde.

⁸ Inserm, Contexte des Sexualités en France. 2023 rapp_CSF_web.pdf

⁹ Drees, La hausse des IVG réalisées hors établissement de santé se poursuit en 2023. 2024 https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communiqu-de-presse/etudes-et-resultats/240924_ER_Nombre_IVG

Retentissement clinique, complications et impact sur la qualité de vie

Une grossesse non désirée peut avoir des conséquences médicales, sociales et psychologiques importantes. En 2023, 12,8 % des femmes de 18 à 49 ans rapportent avoir eu une grossesse non souhaitée dans les 5 dernières années⁸.

Épidémiologie

En France, lors d'une enquête conduite en 2016, plus de 7 femmes sur 10 en âge de procréer – et leurs partenaires masculins – étaient concernés par la contraception, c'est-à-dire par l'utilisation de moyens pour réduire le risque d'une grossesse non souhaitée¹⁰. En 2023, parmi les femmes de 18-49 ans concernées (c'est à dire ayant eu des rapports hétérosexuels dans l'année, non enceintes, non stériles et qui ne souhaitent pas être enceinte), la couverture contraceptive reste stable depuis 2016, mais 9,0 % des femmes déclarent n'utiliser aucune méthode de contraception⁸. En 2005, plus de la moitié des femmes (55,8 %) recouraient à la pilule contraceptive, mais cette proportion a chuté à 36,4 % en 2016, puis à 26,8 % en 2023. Dans le même temps, les femmes utilisent plus souvent le dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet), qui devient la méthode la plus utilisée en 2023 (27,7 %), ou le préservatif (18,6 %). En 2023, le recours à l'implant contraceptif à base de progestatif reste marginal, avec 4,4 % d'utilisatrices⁸.

L'utilisation de la contraception DEPO PROVERA (acétate de médorogestérone) par voie injectable concerne environ 1 500 femmes exposées par mois, soit 4 500 femmes utilisatrices à un moment donné compte tenu de la durée d'efficacité contraceptive de 3 mois par injection¹¹. Une étude a identifié 1 996 utilisatrices en 2022 (soit 0,01 % des femmes utilisant une contraception) versus 2 248 femmes en 2012 (0,02 %)¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie contraceptive repose sur plusieurs options, incluant¹² :

- les contraceptifs œstroprogestatifs (oraux, patchs, anneaux),
- les contraceptifs uniquement progestatifs (oraux, implant, injectable),
- les dispositifs intra-utérins (hormonaux ou au cuivre),
- les méthodes barrières, les méthodes naturelles, et la stérilisation.

Le choix dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme. Il est important de réévaluer l'intérêt de la poursuite ou de la modification d'une contraception, régulièrement tous les ans, au regard de l'âge, des antécédents médicaux, du mode de vie, et des choix des femmes et ce jusqu'à l'âge de la ménopause.

Les contraceptifs estroprogestatifs (oraux, patchs, anneaux)

Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Les contraceptifs estroprogestatifs sont utilisables chez la femme n'ayant pas de contre-indications (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique...) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique

¹⁰ INSERM. Contraception. Publié le : 23/01/2023. <https://www.inserm.fr/dossier/contraception/>

¹¹ Lorraine Poncet, Noémie Roland, Romain Fortuna et al. Contraceptive use in France in 2012 and 2022: a descriptive analysis of two repeated nationwide cross-sectional studies. The Lancet Regional Health – Europe 2025;59: 101488 Published Online 16 October 2025 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101488>

¹² HAS. Document de synthèse Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles Mars 2013. Dernière modification novembre 2017

connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine)¹³.

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées¹⁴. Plusieurs voies d'administration sont disponibles (voie orale, anneau, patch).

Les pilules de 3^{ème} génération contenant du désogestrel ou du gestodène, et de 4^{ème} génération contenant de la drospirénone ne doivent pas être utilisées en 1^{ère} intention car elles exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel. Ces pilules ne sont plus remboursées depuis 2013¹⁵. La littérature fait état d'une possible augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel en fonction des doses d'éthinylestradiol¹³. Les autres estroprogestatifs (dont NUVARING et ses génériques (étonogestrel/éthinylestradiol) système de diffusion vaginal et EVRA (norelgestromine/éthinylestradiol) dispositif transdermique, non remboursables) ne devraient être réservés qu'aux cas d'intolérance aux pilules de 1^{ère} ou 2^{ème} génération et aux femmes pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible¹³.

Les contraceptifs uniquement progestatifs (oraux, implant, injectable)

Les progestatifs sont utilisables chez la femme et l'adolescente ne présentant pas de contre-indications (notamment accidents thromboemboliques veineux évolutifs, saignements génitaux inexplicables, pathologie hépatique sévère actuelle ou ancienne, ou cancer du sein ou de l'utérus chez la femme adulte). Les contraceptifs uniquement progestatifs peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux œstrogènes¹⁶.

Plusieurs voies d'administration sont disponibles : voie orale, sous-cutanée, injectable.

Les microprogestatifs par voie orale comprennent les spécialités à base de désogestrel 0,075 mg (CERAZETTE et génériques), de lévonorgestrel 0,030 mg (MICROVAL), de drospirénone 4 mg (SLINDA).

L'implant sous-cutané à l'étonogestrel (NEXPLANON) est une méthode de longue durée d'action, laissée en place et efficace pendant 3 ans. Son utilisation nécessite de prendre en compte le risque de troubles menstruels (aménorrhée, spotting) pouvant être à l'origine d'un retrait prématuré du dispositif, ainsi que le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique¹³.

La Commission de la Transparence a estimé que NEXPLANON (étonogestrel) est un traitement de seconde intention chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes ayant des problèmes d'observance¹⁷. Les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF précisent qu'en tant que méthode de contraception réversible de longue durée d'action (LARC), l'implant peut être proposé au

¹³ HAS, Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG), 2019

¹⁴ HAS. Bon usage du médicament. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération. Novembre 2012.

¹⁵ HAS. Commission de la Transparence. Contraceptifs oraux de troisième génération. Réévaluation Annexe Juin 2012. En 2012, la CT prenant en compte d'une part le surrisque d'événements thromboemboliques veineux et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération, considère que le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

¹⁶ HAS, Contraception hormonale orale : dispensation en officine, 2019 [Haute Autorité de Santé - Contraception hormonale orale : dispensation en officine](#)

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence NEXPLANON. 16 septembre 2015.

même titre que les DIU – aux patientes qui souhaitent une contraception médicalisée efficace et peu contraignante en termes d’observance (Grade B)¹⁸.

L’acétate de médroxyprogestérone (spécialité DEPO PROVERA) est un contraceptif injectable à longue durée d’action (3 mois) lorsqu’il n’est pas possible d’utiliser d’autres méthodes contraceptives. Son utilisation n’est pas recommandée chez les adolescentes et chez les femmes ayant des facteurs de risque d’ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse (cf. RCP). Son utilisation doit être limitée dans le temps.

Un sur-risque de méningiome ayant été mis en évidence avec le désogestrel¹⁹ et l’acétate de médroxyprogestérone²⁰, l’ANSM a mis en place des mesures de réduction du risque. Par ailleurs, l’étonogestrel étant un métabolite actif du désogestrel, par mesure de précaution, l’ANSM a appliqué les recommandations de dépistage et de suivi du risque de méningiome à NEXPLANON (étonogestrel).

Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre et au lévonorgestrel

Les dispositifs intra-utérins (DIU) peuvent être proposés aux femmes et aux adolescentes, quelles que soient la parité et la gestité (femmes multipares ou nullipares²¹/nulligestes) et en l’absence de contre-indications (en particulier malformations utérines, infections en cours ou saignements inexpliqués), après avoir évalué et écarté un risque infectieux¹³. Les contre-indications du DIU au lévonorgestrel sont les mêmes que celles des progestatifs.

La Commission de la Transparence a estimé que les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel indiqués dans la contraception (MIRENA 52 mg, DONASERT 52 mg, UNASERT 52 mg²², KYLEENA 19,5 mg²³, JAYDESS 13,5 mg²⁴) sont des moyens contraceptifs de deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l’évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l’AMM dans le périmètre de l’évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Estro-progestatifs par voie orale				
ADEPAL, MINIDRIL, TRINORDIOL com-primé enrobé et génériques (éthinyloestradiol/lévonorgestrel)	Contraception hormonale orale. La décision de prescrire ADEPAL/MINIDRIL/TRINORDIOL doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à	26/06/2019	Important	-

¹⁸ G. Robin a,*,b, P. Plouvier a,b, A.-S. Delesalle a,c, A.-L. Rolland. Recommandations pour la pratique clinique. Contraception hormonale en pratique hors dispositifs intra-utérins. RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 46 (2018) 845–857.

¹⁹ ANSM. De nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la prise de progestatifs en contraception orale. Publié le 19/12/2024 – Mis à jour le 20/03/2025.

²⁰ ANSM. Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo Prodasone 500 mg) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque. Publié le 19/11/2024.

²¹ Le RCP de MIRENA et JAYDESS précise que ces DIU ne sont pas une méthode contraceptive de 1ère intention chez les nullipares.

²² Efficace pendant 8 ans.

²³ Contraception pour une durée maximale de 5 ans.

²⁴ Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

Pfizer	ADEPAL/MINIDRIL/TRINORDIOL en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés)			
--------	---	--	--	--

Estro-progestatifs par voie cutanée ou vaginale

EVRA 203 micro-grammes/24 heures + 33,9 micro-grammes/24 heures, dispositif transdermique (norelgestromine/éthinyloestradiol) Gédéon Richter Ltd	Contraception féminine. EVRA est indiqué chez les femmes en âge de concevoir. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 45 ans. La décision de prescrire EVRA doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à EVRA en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés).	-	-	-
NUVARING 15 micro-grammes/120 micro-grammes/24 heures, système de diffusion vaginal Et génériques (étonogestrel/ éthinyloestardiol) Organon France	Contraception. NUVARING est destiné aux femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. La décision de prescrire NUVARING doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à NUVARING en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC).	-	-	-

Progestatifs par voie orale

ANTIGONE (désogestrel) Besins Healthcare	Contraception	Inscription 19/02/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
CERAZETTE (désogestrel) Organon France	Contraception orale	8/11/2000	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL BIOGARAN (désogestrel) Biogaran	Contraception orale	Inscription 03/12/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL CRISTERS (désogestrel) Cristers	Contraception orale	Inscription 19/07/2017	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
DÉSOGESTREL SANDOZ (désogestrel) Sandoz	Contraception	Inscription 03/10/2018	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
OPTIMIZETTE (désogestrel) Majorelle	Contraception	Inscription 11/06/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
SLINDA (drospirénone) Exeltis Healthcare S.L	Contraception	-	-	-

MICROVAL (lévonorgestrel) Pfizer	Contraception orale	Réévaluation 03/10/2018	Important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception.
--	---------------------	----------------------------	-----------	---

Progestatifs intra-utérins

MIRENA 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception intra-utérine ²⁵ . Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	08/02/2017	Important	
DONASERT 52 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter France	Contraceptif intra-utérin ²⁵ . Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).	21/04/2021	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel).
UNASERT 20 microgrammes/24 heures, système de diffusion intra-utérin (lévonorgestrel) Gedeon Richter	Contraceptif intra-utérin ²⁵ . Traitement des saignements menstruels abondants. UNASERT peut être particulièrement utile chez les femmes présentant des saignements menstruels abondants nécessitant une contraception (réversible).	16/02/2022	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, MIRENA dispositif intra-utérin (lévonorgestrel), déjà inscrite.
KYLEENA 19,5 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception pour une durée maximale de 5 ans.	13/12/2017	Important	ASMR V par rapport aux comparateurs pertinents que sont MIRENA et JAYDESS.
JAYDESS 13,5 mg, dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) Bayer Healthcare	Contraception pour une durée maximale de 3 ans.	06/11/2013	Important	ASMR V dans la stratégie contraceptive.

Progestatif par voie sous-cutanée

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel) Organon France	Contraception ²⁶ . La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.	16/09/2015	Important	-
---	--	------------	-----------	---

Progestatif injectable

DEPO PROVERA 150 mg / 3 mL, suspension injectable (intramusculaire profonde) (acétate de médroxyprogestérone) Pfizer	Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.	3/06/2015	Important	-
--	---	-----------	-----------	---

➔ Tous ces traitements sont pris en charge en France, à l'exception de CERAZETTE (désogestrel), SLINDA (drospirénone), EVRA (norelgestromine/éthinyloestradiol), NUVARING et ses génériques (étonogestrel/éthinyloestadiol), UNASERT (lévonorgestrel). SLINDA (drospirénone),

²⁵ Efficacité de 8 ans dans l'indication contraception.

²⁶ L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans.

EVRA (norelgestromine/éthinyloestradiol), NUVARING et ses génériques (étonogestrel/éthinyloestradiol) disposent d'une AMM dans l'indication contraception mais n'ont pas été évalués par la CT à la date du présent avis.

→ JAYDESS 13,5 mg (lévonorgestrel) n'est plus commercialisé depuis le 27/11/2024²⁷.

→ Traitements non-médicamenteux

Les DIU au cuivre constituent une méthode de contraception de 1ère intention considérée comme très efficace, pour laquelle aucun risque de cancer, ni de risque cardiovasculaire n'est établi, de longue durée (5 ou 10 ans selon les DIU) et permettant de s'exonérer des contraintes liées à l'observance de la prise²⁸. Ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les méthodes barrières (préservatifs masculins et féminins, diaphragme et cape cervicale, spermicides) ont une efficacité contraceptive moindre que celle de la contraception hormonale ou du DIU¹³. Le risque d'échec est plus élevé chez les jeunes. Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Les méthodes naturelles (retrait, méthodes d'abstinence périodique et d'auto-observation) ont une efficacité moins bonne que celle des méthodes hormonales, mécaniques ou barrières. En raison de leur efficacité moindre, ces méthodes ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les méthodes de stérilisation peuvent apporter une réponse contraceptive appropriée dans certaines situations. Plusieurs méthodes disponibles : ligature des trompes, électrocoagulation, pose d'anneaux ou de clips. En raison de leur utilisation uniquement dans certaines situations, ces méthodes ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de méthodes contraceptives efficaces, bien tolérées et favorisant l'observance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Une recherche bibliographique réalisée par le laboratoire n'a pas identifié de nouvelles données d'efficacité. Le laboratoire a actualisé les données de tolérance.

Par ailleurs, une étude pharmaco-épidémiologique du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM EPI-PHARE²⁹ réalisée à partir du SNDS sur une cohorte française a mis en évidence un sur-risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée de l'acétate de médroxyprogestérone utilisé comme contraceptif chez les femmes¹.

²⁷ ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 1/12/2025

²⁸ ANSM. Rapport Dispositifs médicaux intra utérins. Etat du marché en France en 2021. Juin 2023.

²⁹ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

Qualité de vie

Aucune donnée d'évaluation de la qualité de vie n'a été identifiée.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Risque de méningiome

3.3.1.1 Rappel du contexte d'identification du sur-risque de méningiome avec certains progestatifs

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec la prise d'acétate de cyprotérone^{30,31,32} dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. En 2020, la Commission de la Transparence avait réévalué la spécialité ANDROCUR (acétate de cyprotérone) dans ses indications de l'AMM, à savoir l'hirsutisme et le cancer de la prostate^{33,34}.

En février 2019^{35,36}, l'ANSM informait les professionnels de santé que des données de pharmacovigilance mettaient en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone (LUTERAN³⁷ et génériques) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques. Suite à la publication de l'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE concernant le risque de méningiome identifié avec le nomégestrol³⁸ et la chlormadinone³⁹, en juin 2021, l'ANSM a restreint leurs indications, assorti leur utilisation d'une surveillance par imagerie médicale, et modifié leurs conditions de prescription et de délivrance. La Commission de la Transparence a réévalué les spécialités concernées dans un avis du 12 juillet 2023^{40,41}.

En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone 100 ou 200 mg, dydrogestérone et dienogest) et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique d'EPI-PHARE portant sur ces molécules, l'ANSM a établi des recommandations préliminaires après avoir recueilli l'avis d'un comité d'experts afin d'encadrer

³⁰ ANSM. Acétate de cyprotérone (ANDROCUR et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie. Publié le 09/07/2019 – Mis à jour le 30/10/2020.

³¹ Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort-study. BMJ 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37.

³² Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019; 106.

³³ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

³⁴ Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

³⁵ ANSM. DPHC. Février 2019.

³⁶ ANSM. LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. Publié le 07/02/2019 – Mis à jour le 13/10/2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapporte>

³⁷ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

³⁸ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

³⁹ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

⁴⁰ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriome. Insuffisant : autres indications.

⁴¹ SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestérone insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

ce risque lorsque l'utilisation de ces traitements est appropriée⁴². Le groupe d'experts avait considéré qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiome ne pouvait être exclu au regard de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

3.3.1.2 Identification d'un sur-risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE²⁹ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, la médrogestone, la médroxyprogestérone dans son utilisation à visée contraceptive, la promégestone⁴³.

Risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatifs plus d'un an

Promégestone	Médrogestone	Chlormadine	Médroxy-progestérone	Nomégéstrol	Cyprotérone
X 2,7	X 4,1	X 5,5	X 5,6	X 7,5	X 24,5

Un travail de réévaluation⁴⁴ du rapport bénéfice/risque par indication a été effectué par l'ANSM afin de sécuriser l'utilisation de ces 3 progestatifs, pour lesquels un sur-risque est démontré, en élaborant des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements. La Commission a réévalué la spécialité COLPRONE (médrogestone) dans un avis du 15 janvier 2025⁴⁵.

Le comité spécialisé temporaire (CST) de l'ANSM a formulé pour la médroxyprogestérone des préconisations identiques à celle pour la médrogestone, à savoir la réalisation d'une IRM à partir d'un an d'utilisation si le traitement doit être poursuivi puis régulièrement dans la mesure où le risque augmente avec la durée de traitement. Le CST a formulé le besoin d'une attestation annuelle d'information partagée pour DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) afin de renforcer la transmission de l'information qui ne semble pas toujours être réalisée en pratique. La CST a souhaité la mise en place de mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour l'acétate de chlormadinone (LUTERAN et génériques) et l'acétate de nomégéstrol (LUTENYL et génériques) dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables.

Par ailleurs, dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023²⁹, les expositions à la progestérone (par voie orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5, 5 et 10 mg en association avec l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]).

L'exposition aux DIU au lévonorgestrel à 52 mg (stérilet hormonal MIRENA) et à 13,5 mg (stérilet hormonal JAYDESS) n'est pas liée à un sur-risque de méningiome. Du fait de leur commercialisation récente pour le DIU hormonal à 19,5 mg de lévonorgestrel (KYLEENA, commercialisé en 2018), ou de leur remboursement récent pour le diénogest seul (non remboursé avant 2020), on ne peut conclure dans cette étude sur l'existence ou non d'un sur-risque lié à leur utilisation. Le fait de ne pas retrouver

⁴² ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Publié le 02/03/2023 – Mis à jour le 26/06/2023.

⁴³ SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

⁴⁴ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

⁴⁵ SMR important uniquement lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge) dans les indications : troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, endométriose.

de sur-risque avec l'utilisation du DIU à 52 mg de lévonorgestrel est néanmoins rassurant quant à l'utilisation du DIU moins dosé à 19,5 mg.

3.3.2 Données du RCP

Le RCP de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) précise que des cas de méningiome (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Les patientes traitées par acétate de médroxyprogestérone doivent être surveillées afin de détecter tout signe ou symptôme de méningiome, conformément à la pratique clinique, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3 du RCP). En cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) doit être arrêté, par mesure de précaution. Dans certains cas, une régression du méningiome a été observée après l'arrêt du traitement par DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone).

L'utilisation de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est contre-indiquée en cas d'existence ou antécédents de méningiomes.

3.3.3 Données du PSUR

Le laboratoire a fourni le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), couvrant la période du 29 janvier 2022 au 28 janvier 2023. Au cours de la période, aucune nouvelle information en matière de sécurité contribuant de manière significative au profil de risque du MPA n'a été identifiée.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Etude épidémiologique du GIS (ANSM-CNAM) EPI-PHARE

L'objectif principal de l'étude EPI-PHARE²⁹ était d'évaluer en vie réelle, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestatifs par molécule (progestérone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, diénogest, dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel), et selon plusieurs voies d'administration (orale, percutanée, intravaginale, intramusculaire et en dispositif intra-utérin).

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

Description de la population de l'étude

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

A chaque cas ont été associées aléatoirement 5 femmes témoins non opérées grâce à un appariement sur l'année de naissance et le département de résidence. L'approche d'appariement a été celle du risk set sampling. Pour chaque progestatif, trois modalités d'exposition ont été calculées. D'abord, par ordre croissant de priorité : 1) l'exposition au progestatif considéré, et 2) l'exposition dans les 3 ans avant la date index à au moins un des trois progestatifs « macrodosés » connus pour un sur-risque de méningiome (acétate de chlormadinone, de nomégestrol, et de cyprotérone). Puis, la troisième modalité (qui était la modalité de référence dans les analyses) correspondait à l'absence d'exposition au progestatif considéré et d'exposition aux 3 progestatifs « macrodosés ». La date index était la date d'entrée du séjour hospitalier.

Résultats

Entre 2009 et 2018, 18 892 femmes ont été opérées d'un méningiome intracrânien. Après exclusion de 564 femmes pour lesquelles il n'existait pas de prestation remboursée dans l'année calendaire A de la date index et/ou aucune prestation remboursée dans la période des années A-3 à A-2, et 267 femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans précédents, 18 061 femmes ont été incluses dans l'étude, appariées chacune avec 5 témoins, soit 90 305 femmes témoins.

Parmi les 18 061 femmes hospitalisées pour chirurgie d'un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018, 329 (1,8%) ont utilisé de la progestérone par voie orale ou intra-vaginale, 90 (0,5%) de la progestérone par voie percutanée, 42 (0,2%) de la médrogestone, 156 (0,9%) de la dydrogestérone, 9 (0,05%) de l'acétate de médroxyprogestérone, 83 (0,5%) de la promégestone, 3 (0,02%) du diénogest.

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone (OR = 5,55 [2,27-13,56]).

Le sur-risque associé à un usage prolongé a été plus élevé que celui mesuré avec les expositions courte et prolongée confondues. L'usage prolongé (≥ 1 an) de la médroxyprogestérone était associé à un sur-risque avec un OR de 5,62 [2,19-14,42].

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

3.4.2 Données de prescriptions

DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est très peu utilisé en France (0,2% des femmes en âge de procréer)¹¹. Le nombre de femmes traitées par acétate de médroxyprogestérone (DEPO PROVERA) a été stable entre 2006 et 2022, autour de 1 500 femmes par mois¹¹. Cet effectif correspond à 4 500 femmes utilisatrices à un moment donné compte tenu de la durée d'efficacité contraceptive de 3 mois par injection.

3.5 Modification du parcours de soins

Selon son RCP, si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) le traitement devra être arrêté par mesure de précaution et un avis neurochirurgical sera requis.

Dans ses recommandations, l'ANSM préconise de réaliser un examen par imagerie cérébrale (IRM) quel que soit l'âge de la patiente :

- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque de méningiome identifiés (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).
- à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes.
- au bout d'un an de traitement lorsque celui-ci nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la dernière IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi.
- en cas d'exposition cumulée supérieure à un an, à un ou plusieurs progestatifs à risque de méningiome, (cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, médrogestone, promégestone) et de changement de traitement vers :
 - un de ces progestatifs à risque de méningiome OU
 - un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour (dienogest, drospirénone et désogestrel),
 - une IRM cérébrale doit être réalisée à l'instauration du nouveau traitement progestatif.
- en cas de changement de traitement pour un progestatif non associé à un risque de méningiome (dispositif intra utérin - DIU - au lévonorgestrel, progestérone par voie orale, vaginale ou cutanée, dydrogestérone) une IRM sera réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Cette réévaluation de DEPO PROVERA, à base du progestatif acétate de médroxyprogestérone, fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation prolongée de ce progestatif chez les femmes²⁹. Cette étude s'inscrit dans la suite des études réalisées sur la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol qui avaient mis en évidence ce sur-risque avec ces 3 progestatifs.

Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs²⁹

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

féminines, dont la progestérone, est biologiquement démontré. En effet, il existe des récepteurs à la progestérone dans plus des deux tiers des méningiomes et il a été observé une augmentation du volume des méningiomes lors des grossesses, ainsi qu'une décroissance de ces tumeurs en post-partum.

Données avec l'acétate de médroxyprogestérone

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone avec un OR = 5,55 [2,27-13,56], avec un sur-risque augmenté en cas d'usage prolongé (≥ 1 an) (OR de 5,62 [2,19-14,42]).

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

Sur la base des données disponibles sur le risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone, le RCP de DEPO PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) a été modifié en mai 2024 et une communication auprès des professionnels de santé et des femmes a été diffusée en juillet 2024 sur :

- le risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter en termes d'exposition à la médrogestone avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM.
- l'obligation pour la patiente et le médecin de cosigner annuellement l'attestation d'information pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant vérifier la co-signature pour délivrer le médicament.

DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) expose à des risques cardiovasculaires plus élevés que d'autres contraceptifs et de déminéralisation osseuse, qui limitent son utilisation au long cours.

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

On ne dispose pas de nouvelle donnée clinique susceptible de remettre en question l'efficacité contraceptive de l'acétate de médroxyprogestérone ; qui n'a pas été remise en question par l'ANSM⁴⁶.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles avec notamment l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Compte tenu de la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome, DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) impacte l'organisation des soins, toutefois cet impact n'a pas été quantifié.

⁴⁶ ANSM. Compte rendu. Comité Spécialisé Temporaire (CST) Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 11 octobre 2023 17h

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le choix d'une contraception dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

L'indication à visée contraceptive des injections d'acétate de médroxyprogestérone (tous les 3 mois) est limitée aux cas où il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est un médicament de recours en cas d'intolérance à l'implant sous-cutané ou aux dispositifs intra-utérins ou en cas d'impossibilité de recourir aux autres méthodes contraceptives de longue durée d'action.

Selon son RCP, l'utilisation de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) n'est pas recommandée chez les adolescentes ou les femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse qu'elle entraîne.

Compte tenu des risques potentiels, notamment de thrombose veineuse, de diminution de la densité minérale osseuse, de prise de poids, de survenue de méningiome, l'utilisation de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) doit être limitée dans le temps.

Il est à noter que le risque de survenue de méningiome augmente avec la durée d'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone. Compte tenu du risque de méningiome identifié avec l'utilisation prolongée de l'acétate de médroxyprogestérone, des recommandations de prescription, de délivrance et de suivi en lien avec ce risque s'appliquent pour toute utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone à visée contraceptive.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de recours (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de recours au regard des alternatives disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence des grossesses non désirées et de leurs conséquences médicales et sociales importantes, avec notamment des interruptions volontaires de grossesse qui restent fréquentes (avec 243 623 IVG en 2023, soit une augmentation de 8 600 IVG par rapport à 2022),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et la qualité de vie (avec une réduction des grossesses non désirées et leurs conséquences),
 - d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation et le parcours de soins et/ou de vie pour les femmes. Toutefois un impact négatif ne peut être exclu en raison de l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation dans certaines situations d'imagerie cérébrale par IRM,
 - de l'enjeu majeur de santé publique que constitue la prévention des grossesses non planifiées par l'accès à une contraception adaptée afin de réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse,

DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PROVERA 150 mg/3 ml (acétate de médroxyprogestérone), suspension injectable (intramusculaire profonde), est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DEPO PROVERA 150 mg/3 ml (acétate de médroxyprogestérone), suspension injectable (intramusculaire profonde), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité bien établie de la contraception injectable à base du progestatif acétate de médroxyprogestérone,
- du profil de tolérance de l'acétate de médroxyprogestérone avec un sur-risque identifié de méningiome, dans une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome intracrânien, associé à l'utilisation prolongée de ce contraceptif avec un OR = 5,55 [2,27-13,56] et un sur-risque augmenté en cas d'usage prolongé (≥ 1 an) (OR de 5,62 [2,19-14,42]),
- de l'augmentation significative du risque relatif de méningiome avec l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone à haute dose, les risques absolus étant très faibles,
- de l'encadrement de la prescription et de la délivrance, de la surveillance nécessaire avec la réalisation d'examen par imagerie cérébrale (IRM) dans certaines situations, en lien avec le risque de méningiome,

la Commission considère que DEPO PROVERA 150 mg / 3 mL (acétate de médroxyprogestérone), suspension injectable (intramusculaire profonde), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique contraceptive actuelle de dernier recours.

5.5 Population cible

La population cible de DEPO PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) correspond aux femmes souhaitant une contraception et qui ont une intolérance à l'implant sous-cutané ou aux dispositifs intra-utérins ou sont dans l'impossibilité de recourir aux autres méthodes contraceptives de longue durée d'action.

Il y a en France environ 14,5 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans (INSEE 2025). Lors d'une enquête conduite en 2016, plus de 7 femmes sur 10 en âge de procréer – et leurs partenaires masculins – étaient concernés par la contraception¹⁰. Cela correspond à 10,15 millions de femmes.

En 2023, le dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet est la méthode la plus utilisée (27,7 %), 26,8 % des femmes recouraient à la pilule contraceptive, et 18,6 % au préservatif (18,6 %) ; le recours à l'implant concernant 4,4 % des utilisatrices⁸. Cela correspond à environ 6 millions de femmes susceptibles de recourir à une contraception par pilule, stérilet ou implant, dont le choix dépend de nombreux facteurs : efficacité, tolérance, profil médical, préférences de la femme.

Le nombre de femmes traitées par acétate de médroxyprogestérone (DEPO PROVERA) a été stable entre 2006 et 2022, autour de 1 500 femmes par mois²⁹. Cet effectif correspond à 4 500 femmes utilisatrices à un moment donné compte tenu de la durée d'efficacité contraceptive de 3 mois par injection d'acétate de médroxyprogestérone.

La population cible est estimée au maximum à 4 500 femmes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des femmes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter, leur détection et leur prise en charge,
- le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par la patiente et le médecin doit être respecté pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant s'assurer de la co-signature pour délivrer le médicament,

- la nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'acétate de médroxyprogestérone en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiome avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement,
- l'importance de limiter la durée d'utilisation de ce médicament ainsi que sa posologie aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée),
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis,
- de ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques), l'acétate de chlormadinone (spécialités génériques), l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques), l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 mL et la médrogestone en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome (contre-indication).