

Contraception orale progestative et risque de méningiome intracrânien

Une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS)

19 décembre 2024

Rapport final

Noémie Roland¹, Epiphane Kolla¹, Bérange Baricault¹, Mahmoud Zureik^{1,2}, Alain Weill¹
EPI-PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

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

²Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

avec l'expertise durant le projet des Dre Lise Duranteau (Gynécologie médicale, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Paris),
Dre Sylvie Fontanel (ARS Grand-Est, Nancy), Dre Pauline Dayani (Evalueur en Pharmacovigilance, ANSM),
Pr Sébastien Froelich (Service neurochirurgie hôpital Lariboisière, APHP, Paris) et l'ensemble des membres du
Comité Scientifique d'Etude.

www.epi-phare.fr

Contact: Dr Alain Weill, directeur adjoint EPI-PHARE - alain.weill@assurance-maladie.fr

Déclarations d'intérêt

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

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

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

Identifiants des auteurs disposant d'un numéro ORCID de chercheur

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

Epiphane Kolla : Orcid ID 0000-0003-4649-6833

Bérangère Baricault : Orcid ID 0000-0001-5835-7668

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

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

Relecteurs :

Nous remercions Dre Lise Duranteau (endocrinologue-gynécologue, service de gynécologie médicale, Hôpital Bicêtre, APHP Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre), Dre Pauline Dayani (pharmacienne, évaluatrice en pharmacovigilance à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)), Dre Sylvie Fontanel (médecin à l'Agence Régionale de Santé Grand Est) et Pr Sébastien Froelich (neurochirurgien, Service neurochirurgie hôpital Lariboisière, APHP, Paris) pour leur relecture.

Traitement des données du Système National des Données de Santé

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé par la loi de modernisation de notre système de santé, regroupe de manière strictement anonyme les principales bases de données de santé publiques existantes (Article 1461-1-1 de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016). Le SNDS comprend toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire en France, notamment les données issues du traitement des remboursements de soins (feuille de soins électronique ou papier) et les données médico-administratives des établissements de santé (PMSI).

Les traitements des données du SNDS sont soumis aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) et du Code de la Santé Publique.

Les études d'EPI-PHARE sont réalisées dans le respect de la réglementation française relative à l'accès et au traitement des données personnelles du SNDS. EPI-PHARE dispose d'un accès réglementaire permanent au SNDS via ses organismes de tutelles que sont l'ANSM et la CNAM, en application des dispositions du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif aux traitements des données à caractère personnel dénommé "Système National des Données de Santé", des articles de loi Art. R.1461-13 et R.1461-14 du Code de la Santé Publique et la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Conformément à cet accès réglementaire permanent de l'ANSM et de la CNAM, les travaux réalisés par EPI-PHARE ne nécessitent pas d'avis du CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) ni d'autorisation spécifique de la part de la CNIL.

Le traitement mis en œuvre dans cette étude sur le SNDS a été réalisé par des personnes dûment formées et autorisées.

Le traitement a été enregistré sur le registre d'EPI PHARE concernant les traitements réalisés à partir des données du SNDS, sous la référence T-2024-01-493.

Conformément à la législation sur la protection des données et à la réglementation française, les auteurs ne peuvent pas diffuser publiquement les données du SNDS. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut toutefois accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) via la Plateforme des Données de Santé (<https://www.health-data-hub.fr/>), afin de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public.

Toutes les informations aux personnes concernées sont consultables sur le site internet d'EPI-PHARE à l'adresse <https://www.epi-phare.fr/reglementation-snds>

Présentations

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

- Comité scientifique d'étude* « Contraception orale et risque de méningiome intracrânien » le 04 juillet 2024, le 19 et 26 septembre 2024
- Comité scientifique temporaire « Contraception orale progestative et risque de méningiome intracrânien » le 18 décembre 2024.

*Ce comité scientifique d'étude était composé comme suit :

Dr Marc Chanelière, médecin généraliste et maître de conférence universitaire, faculté de médecine Lyon Est, Lyon

Mme Elodie Camier-Lemoine, philosophe et éthicienne de la santé, espace de réflexion éthique Auvergne Rhône Alpes, faculté de médecine Laennec, Lyon

Pr Joël Coste, épidémiologiste, biostatistiques et épidémiologie, Cochin-Port Royal, AP-HP, Paris

Dre Lise Duranteau, gynécologue et endocrinologue, Service de gynécologie médicale, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Paris

Dr Alexis Elbaz, épidémiologiste et neurologue, directeur d'Unité Inserm, Paris

Dre Sylvie Fontanel, patiente experte et conseiller médical (médecin généraliste) en ARS, Nancy

Dre Irène Frachon, pneumologue, service de pneumologie, CHU de Brest

Pr Sébastien Froelich, neurochirurgien, Service neurochirurgie hôpital Lariboisière, APHP, Paris

Mme Emmanuelle Huet-Mignaton, patiente experte, association de victimes, Bretteville sur Odon (Calvados, Normandie)

Pr Michel Kalamarides, neurochirurgien, Service Neurochirurgie La Pitié Salpêtrière, Equipe de Génétique et développement des tumeurs cérébrales- Institut du cerveau, APHP, Paris

Dr Etienne Richer, gynécologue, service de gynécologie médicale et obstétrique, Saint-Cloud (92)

Dre Stéphanie Sidorkiewicz, médecin généraliste et maître de conférence universitaire, Département de Médecine Générale - UFR de Médecine Paris Cité, Paris

Pr Jacques Young, endocrinologue, Service d'endocrinologie et de maladies de la reproduction, Hôpital de Bicêtre, APHP, Paris

Citation du rapport

Noémie Roland, Epiphane Kolla, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Contraception progestative orale et risque de méningiome intracrânien une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). Rapport GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM. Saint-Denis, 19 décembre 2024, 86 pages.

Table des matières

Table des figures.....	7
Table des tableaux.....	8
Résumé.....	11
Abréviations utilisées dans le rapport.....	14
1. Contexte	15
1.1. État des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs.....	15
1.1.1. Acétates de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone.....	15
1.1.2. Médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone	16
1.2. Progestatifs concernés par cette étude	17
1.2.1. Désogestrel.....	19
Forme combinée de désogestrel.....	20
Forme seule de désogestrel	21
1.2.2. Lévonorgestrel.....	23
Forme combinée de lévonorgestrel	23
Forme seule de lévonorgestrel.....	25
1.2.3. Utilisation des contraceptifs oraux progestatifs en France	26
1.2.4. Utilisation dans le monde.....	26
2. Objectifs	28
3. Population et méthodes.....	29
3.1. Schéma d'étude	29
3.2. Source des données.....	29
3.3. Définition des cas et des témoins.....	30
3.4. Définition de l'exposition.....	30
3.5. Covariables	31
3.6. Analyses.....	32
3.7. Aspects éthiques et réglementaires.....	33
4. Résultats	34
4.1. Caractéristiques de la population d'inclusion	35
4.2. Associations entre l'exposition aux progestatifs oraux étudiés et le risque de méningiome opéré	37
4.3. Analyses complémentaires.....	40
4.3.1. Non exposition l'année avant la date index	40
4.3.2. Exposition antérieure à un progestatif à risque.....	41

4.3.2. Unique ou multiple localisation(s).....	42
4.3.3. Antécédents médicaux et gestité.....	42
4.3.4. Caractéristiques des méningiomes	42
4.3.5. Fractions attribuables.....	46
4. Discussion.....	49
5.1. Principaux résultats.....	49
5.2. Comparaisons avec la littérature	49
5.3. Considérations sur l’usage de la contraception orale progestative pure	50
5.4. Forces et limites	51
5.4.1. Forces de l’étude	51
5.4.2. Limites de l’étude	52
5.5. Implications cliniques et perspectives.....	53
5. Conclusion.....	55
Bibliographie.....	56
ANNEXES.....	66
Annexe 1. Infographie disponible sur le site de l’ANSM : traitement par progestatif et risque de méningiome : consignes de suivi par imagerie (18/12/2023) (43)	66
Annexe 2. Attestation annuelle d’information concernant les prescriptions de médrogestone et d’acétate de médroxyprogestérone (communication de l’ANSM le 28 juin 2024, mise en vigueur à partir du 1 ^{er} juillet 2024)	69
Annexe 3. Ventes annuelles de lévonorgestrel et de désogestrel dans cinq pays européens entre 2018 et 2023.....	70
Annexe 4. Liste des actes en rapport avec une chirurgie d’exérèse et/ou de décompression du méningiome.....	71
Annexe 5. Liste des codes ATC et CIP des progestatifs concernés	73
Annexe 6. Schéma des localisations des méningiomes intracrâniens.....	77
Annexe 7. Grades des méningiomes selon la classification OMS 2016 (132)	78
Annexe 8. Description des femmes ayant eu des méningiomes opérés dans des localisations différentes au cours d’un même séjour	79
Annexe 9. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et le risque de méningiome opéré, avec l’ensemble des modalités utilisées.....	80
Annexe 10. Description des 105 femmes cas de méningiomes exposées au désogestrel 75 µg dans l’année avant la date index et à l’un des 6 progestatifs à risque dans les 6 ans avant la date index	82
Annexe 11. Antécédents de radiothérapie, d’endométriose et de maladie cardiovasculaires, et gestité chez les cas et les témoins.....	85

Table des figures

Figure 1. <i>Forest Plot</i> représentant les associations entre l'utilisation de contraceptifs oraux à base de désogestrel et de lévonorgestrel et le risque de méningiome intracrânien.....	
Figure 2. <i>Forest Plot</i> représentant les risques de méningiomes associés aux utilisations des différents progestatifs, selon Roland et al. <i>BMJ</i> , 2024 (41).....	17
Figure 3. <i>Forest plot</i> représentant les associations entre l'utilisation de contraceptions orales et le risque de méningiomes. Figure extraite de la méta-analyse de Yang et al., 2021 (25).	19
Figure 4. Nombre de boîtes de pilules combinées au désogestrel 150 µg remboursées chaque mois en France entre 2008 et 2023 (Données : SNDS).....	21
Figure 5. Nombre de femmes utilisatrices de désogestrel 75 µg remboursé en France entre 2014 et 2023 (prévalence).....	22
Figure 6. Nombre de femmes débutant un traitement par Désogestrel 75 µg remboursé chaque mois en France entre 2014 et 2023 (incidence mensuelle).....	22
Figure 7 : Nombre de femmes utilisatrices de lévonorgestrel en pilule oestroprogestative combinée en France entre 2010 et 2023 (prévalence).....	24
Figure 8. Nombre de femmes débutant un traitement remboursé par lévonorgestrel en pilule oestroprogestative en France entre 2010 et 2023 (incidence).....	24
Figure 9. Nombre de femmes utilisatrices de lévonorgestrel 30 µg remboursé en France entre 2010 et 2023 (prévalence).....	25
Figure 10. Nombre de femmes débutant un traitement par lévonorgestrel 30 µg remboursé en France entre 2010 et 2023 (incidence)	25
Figure 11. Vente de plaquettes de pilules contraceptives progestatives seules et combinées par an, en France de 2010 à 2021. D'après le dossier thématique Contraception de l'ANSM (Source : OpenHealth®) (66).....	26
Figure 12. Diagramme de flux de l'étude	34
Figure 13. Diagramme de flux représentant le nombre de femmes de l'étude récemment exposées au désogestrel 75 µg et à un des progestatifs à risque de méningiome dans les six ans avant la date index	38
Figure 14. Ventes annuelles de lévonorgestrel et de désogestrel dans cinq pays européens entre 2018 et 2023, en nombre de comprimés. Source : Iqvia MID.....	70

Table des tableaux

Tableau 1. Classification des progestatifs	18
Tableau 2. Médicaments contraceptifs contenant du désogestrel en France.....	20
Tableau 3. Liste des pays où les progestatifs concernés par l'étude sont commercialisés	27
Tableau 4. Description des cas et des témoins (N= 92 301)	36
Tableau 5. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et le risque de méningiome.....	39
Tableau 6. Durée d'exposition en années au désogestrel et au lévonorgestrel chez les cas et les témoins.....	40
Tableau 7. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel dans l'année A-2 (et pas A-1) et le risque de méningiome	41
Tableau 8. Association entre l'exposition au désogestrel dans l'année précédente et le risque de méningiome, en cas d'exposition à la promégestone, la médrogestone, les acétates de médroxyprogestérone, de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 6 années précédentes (N = 105).....	41
Tableau 9. Associations entre l'exposition au désogestrel dans l'année précédente et le risque de méningiome en cas d'exposition à la promégestone, la médrogestone, les acétates de médroxyprogestérone, de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 2 à 6 années précédentes (mais pas A-1)	41
Tableau 10. Localisations uniques ou multiples lors d'un même séjour pour chirurgie de méningiome(s) en 2020-2023 chez les cas et chez les témoins (N = 8 391)	42
Tableau 11. Association entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité	44
Tableau 12. Tableau récapitulatif des résultats des études cas-témoins sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de nomégestrol, de chlormadinone, de médroxyprogestérone, la promégestone, la médrogestone et le désogestrel (populations : femmes, de tout âge et de tout régime).....	47
Tableau 13. Tableau récapitulatif des résultats des études de cohortes et de cas-témoins sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de nomégestrol, de chlormadinone, de médroxyprogestérone, la promégestone, la médrogestone et le désogestrel	48
Tableau 14. Descriptions des caractéristiques des cas en fonction du caractère unique ou multiple du(des) méningiome(s) opéré(s).....	79
Tableau 15. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel ou lévonorgestrel et/ou à l'exposition dans les six ans aux progestatifs connus à risque de méningiomes	80
Tableau 16. Progestatif à risque délivré dans les 6 ans avant la date index chez les femmes exposées au désogestrel (N = 105)	82
Tableau 17. Différents schémas d'exposition aux progestatifs à risque avant l'exposition au désogestrel et dans les 6 ans avant la date index (N = 105)	82
Tableau 18. Délai entre la délivrance d'un des 6 progestatifs à risque et la date index (N = 105).....	83
Tableau 19. Délai entre la délivrance d'un des 6 progestatifs à risque de méningiome et la délivrance du désogestrel (N=105).....	83
Tableau 20. Dose cumulée de progestatif à risque reçue avant le désogestrel (N = 105).....	83
Tableau 21. Risque de méningiome intracrânien associé à l'exposition en cours au désogestrel 75 µg, en fonction de l'antécédent ou non d'endométriose (N = 105).....	84

Tableau 22. Antécédents médicaux et gestité des cas et des témoins (N = 92 301)	85
Tableau 23. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans des sous-groupes sans antécédents médicaux.....	86
Tableau 24. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans un modèle ajusté sur la prise d'antihypertenseurs et de diagnostic de diabète et/ou d'obésité	86

Résumé

Contexte

L'utilisation prolongée (≥ 1 année) et à dose élevée de six progestatifs – acétates de cyprotérone (≥ 25 mg/jour), chlormadinone (5-10 mg/jour), nomégestrol (3,75-5 mg/jour), médroxyprogestérone (150 mg/1 ml), médrogestone (5 mg) et promégestone (0,5 mg) – augmente fortement le risque de méningiome intracrânien. Ce risque n'a pas été évalué spécifiquement avec l'utilisation de la contraception orale contenant les progestatifs désogestrel (75 μ g seul) et lévonorgestrel (30 μ g seul ou à 50, 100, 125, 150 μ g en association avec de l'éthinylestradiol). Ces deux progestatifs contraceptifs oraux sont très largement utilisés en France avec plus de 3,6 millions de femmes concernées en janvier 2022.

Objectif

Évaluer en vie réelle le risque de méningiome intracrânien lié à l'utilisation de contraceptifs progestatifs oraux : désogestrel (75 μ g, pilule progestative seule) et lévonorgestrel (pilule progestative seule à 30 μ g, ou contenu dans une pilule combinée avec l'éthinylestradiol à 50-150 μ g).

Méthode

Une étude cas-témoins a été menée à partir des informations issues du Système National des Données de Santé (SNDS). Nous avons analysé l'ensemble des cas de femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2023.

Pour chaque cas, la date index a été la date d'entrée du séjour hospitalier relatif à l'intervention neurochirurgicale. Par ailleurs, les femmes ayant eu un début de grossesse dans les trois ans avant la date index ont été exclues de l'étude. À chaque cas ont été associées aléatoirement dix femmes témoins qui n'avaient pas été opérées pour méningiome jusqu'à la date index, en appariant sur l'année de naissance et sur le département de résidence, selon l'approche du *risk set sampling*. L'exposition a été définie par au moins une délivrance dans l'année glissante avant la date index (« exposition en cours ») de désogestrel 75 μ g (pilule progestative seule), de lévonorgestrel 30 μ g seule (pilule progestative seule) ou sous forme combinée (50 à 150 μ g, pilule oestroprogestative).

En utilisant des modèles de régression logistique conditionnelle, nous avons calculé, pour chaque progestatif d'intérêt, l'*odds ratio* (OR) estimant l'association entre l'exposition antérieure au progestatif et le risque de méningiome intracrânien. Nous avons séparé, dans une modalité à part, toute exposition antérieure (jusqu'à six ans avant) et/ou simultanée à la médrogestone, la promégestone, l'acétate de cyprotérone, de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de médroxyprogestérone, pour éviter un biais de confusion lié à l'utilisation à un progestatif à risque connu et démontré de méningiome. Nous avons également calculé la fraction de cas attribuables de méningiomes opérés dans la population pour chaque progestatif, estimée à partir de l'OR obtenu en cas de significativité. Nous avons estimé le nombre nécessaire de patientes traitées pour observer un cas de méningiome opéré.

Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées : stratification par âge (5 classes d'âge : <35 ans, 35-44 ans, 45-54 ans et ≥ 55 ans), par localisation du méningiome (étage antérieur, moyen ou

postérieur de la base du crâne, convexité, faux du cerveau et tente du cervelet, autres), par caractère unique ou multiple du/des méningiome(s), et par grade de sévérité de la tumeur (bénin, atypique, malin).

Résultats

Au total 8 391 femmes opérées d'un méningiome ont été incluses dans l'étude, appariées avec 83 910 femmes témoins.

Parmi les 8 391 cas, 287 (3,4%) ont utilisé au cours de l'année précédente du désogestrel 75 µg, 157 (1,9%) ont utilisé du lévonorgestrel sous forme combinée (50, 100, 125 ou 150 µg associé à de l'éthinylestradiol), et 17 (0,2%) du lévonorgestrel sous forme seule (30 µg).

Un sur-risque de méningiome intracrânien a été observé pour l'exposition en cours au désogestrel 75µg (OR de 1,25 [intervalle de confiance à 95% 1,10-1,42]). Le risque apparaît à partir de cinq ans d'utilisation (OR de 1,70 [1,39-2,08]) et augmente avec la durée. De 5 à 6 ans d'utilisation, l'OR est de 1,51 [1,17-1,94] et au-delà de 7 ans d'utilisation, il est de 2,09 [1,51-2,90]). En cas d'arrêt depuis plus d'une année du désogestrel 75 µg le sur-risque de méningiome disparaît (OR= 0,83 [0,63-1,09]).

En revanche, l'exposition au lévonorgestrel, que ce soit sous forme combinée ou seule, n'a pas été associée significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement : OR_{combinée} de 0,92 [0,77-1,09], OR_{seule} de 1,44 [0,87-2,40]), quelles que soient les durées d'exposition.

Pour le désogestrel, il existait un sur-risque de méningiome opéré plus important en cas de localisation méningiomateuse multiple (OR de 1,89 [1,13-3,16]), de localisation dans l'étage moyen de la base du crâne (OR de 1,90 [1,47-2,46]), et de localisation dans l'étage antérieur de la base du crâne (OR de 1,50 [1,17-1,93]). Le sur-risque de méningiome des cas exposés au désogestrel était retrouvé à partir de 45 ans (45-54 ans, OR de 1,42 [1,20-1,69]) ; ≥ 55 ans, OR de 1,54 [0,73-3,24]).

Par ailleurs le risque de méningiome associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans l'année précédente était augmenté en cas d'exposition à au moins un des six progestatifs connus à risque de méningiome (acétates de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, et médrogestone et promégestone) dans les 6 années précédentes (OR = 3,30 [2,64-4,11]). Le sur-risque persistait également en cas d'exposition au désogestrel dans l'année glissante précédente (A-1) et à au moins un des six progestatifs à risque entre A-2 et A-6 avant la date index et sans exposition dans l'année A-1 (OR = 2,47 [1,88-3,25]).

La fraction de cas attribuables dans la population des méningiomes exposés au désogestrel était de 0,7% de l'ensemble des cas, soit 59 cas de méningiomes opérés attribuables à l'exposition au désogestrel durant la période 2020-2023 (pour 1,3 million d'utilisatrices de désogestrel pour un mois donné environ). Nous avons estimé qu'il fallait traiter 67 287 femmes avec du désogestrel 75µg pour observer un cas de femme opérée d'un méningiome. En cas d'exposition supérieure à 5 ans au désogestrel, 17 331 femmes traitées sont nécessaires pour observer un cas de méningiome opéré.

Conclusions

Cette étude nationale retrouve un risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'utilisation prolongée, continue et en cours de la pilule progestative désogestrel 75 µg au-delà de cinq ans. Ce

risque, significatif, reste très faible (soit 67 000 femmes utilisatrices pour un cas de méningiome opéré) par comparaison à celui observé pour les six progestatifs déjà connus pour être à risque de méningiome. Ce risque concerne plus particulièrement les femmes de plus de 45 ans et augmente avec la durée d'utilisation du désogestrel. Un risque est aussi observé en cas d'utilisation du désogestrel 75 µg dans les suites d'une utilisation d'un autre progestatif à risque, notamment les acétates de nomégestrol et chlormadinone. En revanche les résultats concernant le lévonorgestrel oral seul 30 µg ou combiné aux œstrogènes (50-150 µg) sont rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome.

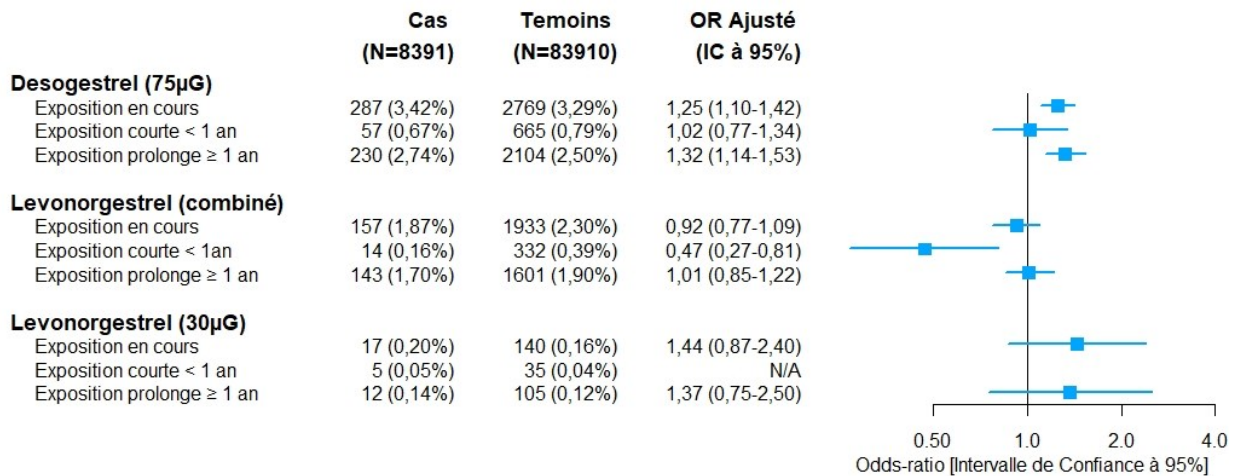


Figure 1. Forest Plot représentant les associations entre l'utilisation de contraceptifs oraux à base de désogestrel et de lévonorgestrel et le risque de méningiome intracrânien

Abréviations : IC, intervalle de confiance; µg : microgrammes ; N/A, non-approprié ; OR, Odds Ratio

Abréviations utilisées dans le rapport

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
AVC	Accident vasculaire cérébral
C2S	Couverture santé solidaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
Cnam	Caisse nationale de l'assurance maladie
COM	Collectivités d'outre-mer
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CST	Comité scientifique temporaire
DIU	Dispositif intra-utérin
DOM	Départements d'outre-mer
EE	Ethinylestradiol
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (agence européenne des médicaments)
GIS	Groupement d'Intérêt Scientifique
HTA	Hypertension artérielle
IC 95	Intervalle de confiance à 95%
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LPP	Liste des Produits et Prestations
mg	Milligramme
NIR	Numéro d'inscription au répertoire
NNH	<i>Number needed to harm</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over the counter
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Prac	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (comité de pharmacovigilance de l'EMA)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNDS	Système National des Données de Santé
THM	Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
THS	Traitements hormonaux substitutifs

1. Contexte

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

Les méningiomes, tumeurs à croissance lente développées à partir des méninges, représentent environ 40% des tumeurs primaires du système nerveux central (1). Histologiquement bénins dans plus de 90% des cas, les méningiomes sont fréquemment asymptomatiques et découverts de façon fortuite, à l'occasion de la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM, scanner). Néanmoins, dans certains cas, ces tumeurs intracrâniennes peuvent comprimer les tissus cérébraux, occasionnant des déficits neurologiques focaux, des céphalées ou des crises d'épilepsie. La présence de symptômes neurologiques nécessite généralement un traitement chirurgical (2).

Aux États-Unis, l'incidence du méningiome est de 10,1 pour 100 000 personnes-années (1,3,4), avec une augmentation progressive de cette incidence entre 2004 et 2021. Les facteurs de risque connus des méningiomes sont le sexe féminin (sexe ratio d'environ 2,3 femmes pour 1 homme aux États-Unis, le ratio le plus élevé étant de 3,15:1 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans), l'âge (notamment un âge supérieur à 65 ans), l'exposition intracrânienne à des radiations ionisantes (particulièrement dans l'enfance), la neurofibromatose de type 2, et l'exposition à certains progestatifs (5–9).

Le lien entre la progestérone endogène et les méningiomes intracrâniens a été biologiquement démontré (6,10) (présence de récepteurs à la progestérone à la surface de deux tiers des méningiomes (11), augmentation du volume des méningiomes en cas de grossesse et régression de ceux-ci en post-partum (12–15), association entre méningiome et cancer du sein (16–20) et aux fibromes utérins (21)). En ce qui concerne les progestatifs exogènes, leur rôle dans le risque de méningiome a été mis en évidence progressivement depuis une vingtaine d'années.

1.1.1. Acétates de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone

Les études du lien entre l'utilisation de progestatifs synthétiques exogènes (en contraceptifs ou en traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM)) ont longtemps montré des résultats contradictoires (16,22–25). En 2007, des premiers cas de méningiomes chez des personnes exposées à l'acétate de cyprotérone ont été publiés en France et en Italie (26,27). Il a été progressivement mis en évidence par des études épidémiologiques à partir de 2011 que l'utilisation prolongée de certains progestatifs à forte dose, était associée à un important sur-risque de méningiome intracrânien : il s'agit de l'acétate de cyprotérone (Étude Gil et coll. en 2011, *Rapport Cnam* en 2019, article du *British Medical Journal (The BMJ)* en 2021 (28–33,7,34)), de l'acétate de nomégestrol (Rapport EPI-PHARE en 2021, publications dans *l'European Journal of Neurology* en 2022, *Lancet Health Regional Europe* en 2024 (7,9,35)) et de l'acétate de chlormadinone (Rapport EPI-PHARE en 2021, publications dans *l'European Journal of Neurology* en 2022, *European Journal of Neurology* en 2024 (7,36,37)). L'arrêt de chacun de ces trois progestatifs conduit le plus souvent à une diminution du volume du méningiome (38–40).

1.1.2. Médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone

En juin 2023, une étude cas-témoins nationale de l'équipe EPI-PHARE a conclu à un sur-risque de méningiome intracrânien opéré lors de l'utilisation prolongée de promégestone 0,5 mg (OR de 2,7), de médrogestone 5 mg (OR de 4,1), et d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg (OR de 5,6) (8,41). En revanche, les résultats sur le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel (13,5 et 52 mg) étaient très rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome (8,41). De même, l'utilisation de la progestérone par voie orale, intra-vaginale ou percutanée, ainsi que celle de la dydrogestérone n'ont pas été associées à un sur-risque de méningiome (OR de 0,88, 1,11 et 0,96, respectivement). En raison d'un trop faible nombre de cas de méningiomes exposés au diénogest et à l'hydroxyprogestérone (dont la commercialisation a été arrêtée en 2024), cette étude n'a pu conclure sur la présence ou l'absence de risque de méningiome associé à ces progestatifs (figures 1 et 2)(8,41).

Dans les suites, l'ANSM a émis de premières recommandations préconisant un suivi par imagerie chez les utilisatrices de médrogestone et d'acétate de médroxyprogestérone (la promégestone n'étant plus commercialisée en France depuis 2020), sur le même modèle que le suivi des femmes traitées par acétate de nomégestrol et de chlormadinone. La médrogestone utilisée dans diverses indications en gynécologie ne doit plus être prescrite en 1^{ère} intention, sauf cas particuliers. L'acétate de médroxyprogestérone 150 mg (Depo-provera) est un contraceptif de deuxième ligne lorsque l'utilisation des autres méthodes contraceptives n'est pas possible (42). Ces recommandations ont été complétées en décembre 2023, notamment avec un schéma récapitulatif de suivi par imagerie cérébrale des femmes exposées à un progestatif à risque (initiation, poursuite ou changement de traitement) pour limiter le risque de méningiomes (43) (ANNEXE 1). En juin 2024, les RCP et notices de Depo-Provera et de Colprone ont été mis à jour pour avec ces nouvelles informations de sécurité, et avec les recommandations de suivi par imagerie cérébrale des patientes exposées.

Enfin, le 28 juin 2024, comme pour l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone, l'ANSM a renforcé les conditions de prescription et délivrance de la médrogestone (Colprone) et de l'acétate de médroxyprogestérone (Depo-Provera): en cas de traitement supérieur à 1 an, le prescripteur doit désormais joindre à l'ordonnance une attestation annuelle d'information co-signée avec l'utilisatrice et remettre à celle-ci un document d'information (ANNEXE 2)(44).

En septembre 2024, le comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a conclu à un lien entre méningiome et exposition à l'acétate de médroxyprogestérone et a recommandé les mêmes modifications des RCP/notices que l'ANSM en juin 2024 pour les médicaments contenant de l'acétate de médroxyprogestérone indiqués en gynécologie. Pour le Depo-Prodason 500 mg, indiqué en oncologie (cancers métastatiques du sein ou de l'endomètre) et contrairement à Depo-provera, le méningiome ne constitue pas une contre-indication. (45).

Enfin, en France, des courriers individuels ont été adressés aux patientes concernées et à leurs prescripteurs en novembre 2024 pour les avertir du risque de méningiome et de la surveillance par IRM à effectuer.

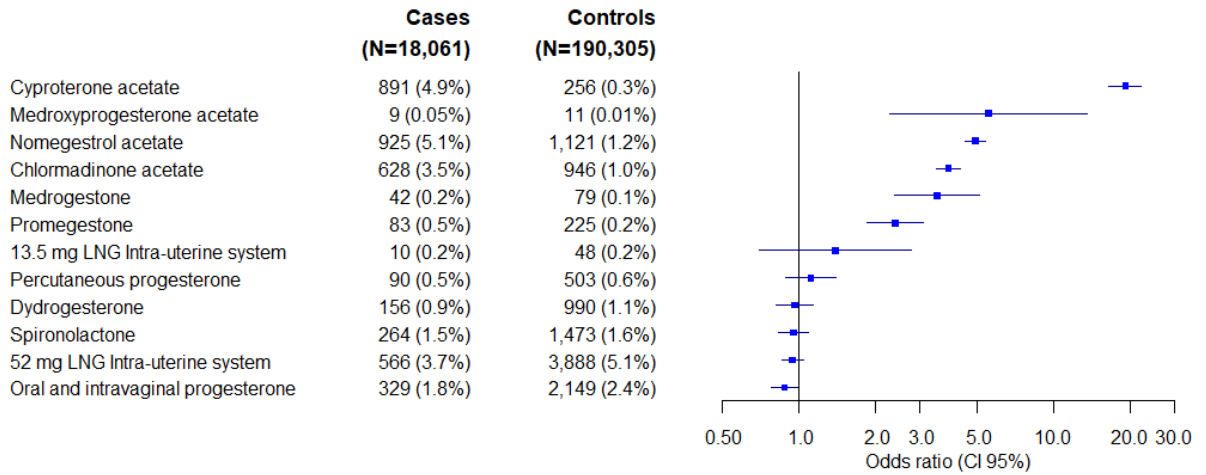


Figure 2. Forest Plot représentant les risques de méningiomes associés aux utilisations des différents progestatifs, selon Roland et al. *BMJ*, 2024 (41)

Abréviations : LNG, lévonorgestrel

1.2. Progestatifs concernés par cette étude

Les progestatifs naturels et de synthèse sont utilisés à visée contraceptive (seuls ou en association avec un œstrogène), pour pallier une insuffisance lutéale, en traitement hormonal substitutif de la ménopause, ou en traitement des ménorragies fonctionnelles ou de l'endométriose, selon le type de progestatif.

Le désogestrel et le lévonorgestrel sont des progestatifs de synthèse dérivés de la testostérone, du groupe des gonanes (Tableau 1). Ils sont utilisés dans la contraception féminine et dénommés « microprogestatifs » ou « pilules progestatives seules ».

Tableau 1. Classification des progestatifs

Dérivés de la progestérone	Dérivés de la testostérone	Dérivés de la spironolactone
Progestérone	Estranes	Spironolactone
- Progestérone (oral : 100 et 200 mg, gel 25 mg)	- Diénogest (2 mg)	- Spironolactone (25, 50, 75 mg)
Dydrogesterone	- Norethisterone (non remboursé)	Drospirenone
- Dydrogesterone (oral, 10 mg, et en association avec estradiol : 2,5, 5 et 10 mg)	- Norgestrienone (non commercialisé)	- Non remboursé
17-OH-progestérone	Gonanes	
- Hydroxyprogestérone (injection 500 mg) *	- Lévonorgestrel en dispositif intra-utérin (13,5 et 52 mg)	
- Medrogestone (oral, 5 mg)	- Lévonorgestrel en forme orale	
- Acétate de chlormadinone (oral, 5, 10 mg) **	- Désogestrel	
- Acétate de cyprotérone (oral, 50, 100 mg)	- Etonogestrel	
- Acétate de medroxyprogestérone (injection, 150 mg)	- Gestodene (non remboursé)	
- Acétate de mégéstron (oral, 160 mg)	- Norgestimate (non remboursé)	
	- Norgestrel (non remboursé)	
19-nor-progestérone		
- Acétate de nomégestrol (oral, 3,75, 5 mg)		
- Promégestone (oral, 0,125, 0,25, 0,5 mg)		
- Demegestone (non commercialisé)		
- Trimegestone (non commercialisé)		
- Nestorone (non commercialisé)		

En rouge : les progestatifs pour lesquels un sur-risque de méningiome intracrânien a été retrouvé (avec leurs dosages étudiés correspondants)

En vert : les progestatifs pour lesquels aucun sur-risque de méningiome intracrânien n’a pas été retrouvé (avec leurs dosages étudiés correspondants)

En orange : le progestatif pour lequel une relation avec un sur-risque de méningiome est probable, avec une régression confirmée d’une tumeur méningée après arrêt d’un traitement par mégéstron (46,47).

Les progestatifs soulignés sont ceux concernés par la présente étude

Les autres progestatifs du tableau n’ont soit jamais été étudiés quant à ce risque, soit les études n’ont pu conclure à un sur-risque jusqu’à présent

*retrait de commercialisation en 2024

**retrait de commercialisation en 2023

La quasi-totalité des études à l’international n’ont pas mis en évidence à ce jour d’association entre l’utilisation des contraceptions orales progestatives et la survenue de méningiomes intracrâniens (25) (Figure 3). Mais ces études rendaient seulement compte du risque de méningiome associé à la contraception orale dans sa globalité (c’est-à-dire, sans différencier les différents types de progestatifs, et sans différencier les formulations seules ou combinées). Une étude européenne de cohorte *Michaud et coll.* retrouvait un sur-risque des « utilisatrices actuelles » de contraception orale vs « jamais utilisatrices » (HR, 3.61 [1.75-7.46]) (22). Des études qui évaluent les contraceptions progestatives seules existent, mais seulement sous la forme de progestatifs injectables, intra-utérins ou en implant sous-cutané, occultant l’évaluation du risque de méningiome lié à une forme orale (22,23,25,48–51).

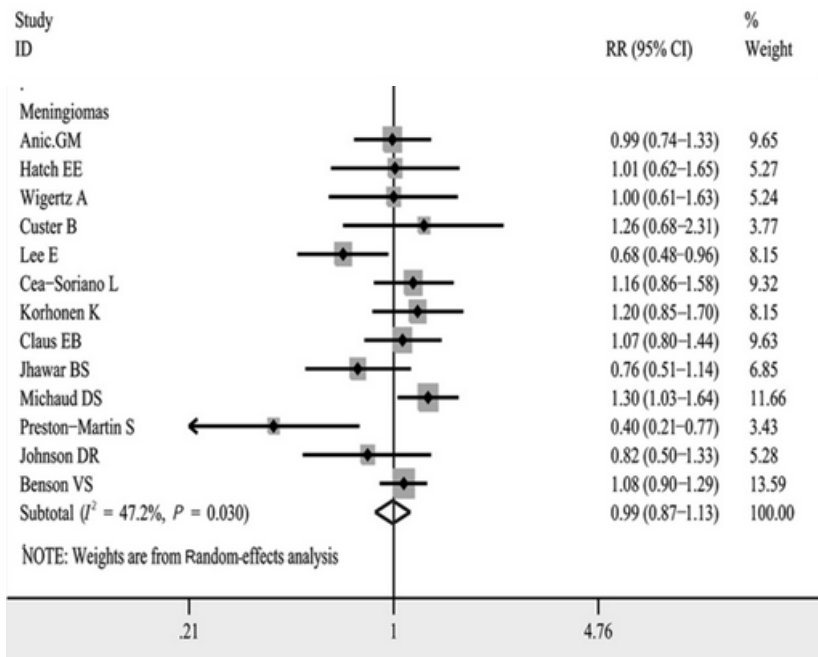


Figure 3. Forest plot représentant les associations entre l'utilisation de contraceptions orales et le risque de méningiomes. Figure extraite de la méta-analyse de Yang et al., 2021 (25).

Abréviation : CI, intervalle de confiance ; RR, risque relatif.

1.2.1. Désogestrel

Le désogestrel est un progestatif dit de 3^{ème} génération. Utilisé seul à la dose de 75 µg, il a une action contraceptive grâce à une modification de la glaire cervicale et à une action anti-ovulatoire (freinage de la sécrétion de l'hormone lutéinisante ou LH ; la croissance folliculaire peut persister mais l'ovulation est bloquée) (52). Le désogestrel est une pro-drogue, c'est-à-dire qu'il n'est pas actif biologiquement. Après son administration orale, il est rapidement métabolisé par le foie en étonogestrel (3-cétodésogestrel), molécule active biologiquement également retrouvée dans l'implant sous-cutané Nexplanon® (53).

Les effets indésirables fréquents du désogestrel sont les irrégularités menstruelles, les céphalées, les nausées, les prises de poids, les mastodynies, l'acné et les troubles de l'humeur (54,55). Ce médicament est contre-indiqué en cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire en cours (56), de troubles hépatiques, d'antécédent de cancer « susceptible d'être stimulé par les progestatifs » (cancer du sein par exemple (57)) et de saignement génital inexplicé.

Le désogestrel est commercialisé soit en pilule progestative seule (dosée à 75 µg), soit en association au dosage de 150 µg avec de l'éthinylestradiol (20 à 30 µg) (tableau 2).

Tableau 2. Médicaments contraceptifs contenant du désogestrel en France

	Nom commercial	Dates de commercialisation	Dates de remboursement
Désogestrel seule 75 µg non remboursée	Cérazette®	2000 à nos jours	pas de remboursement
Désogestrel seule 75 µg remboursée	Antigone® Clareal® Désogestrel des laboratoires génériques (Milan, Sandoz, Teva...) Desopop® Lactinette® Optimizette® Elfasette®	1984 à nos jours	2014 – nos jours
Désogestrel combinée 150 µg EE et 20 ou 30 µg de progestatif	Cycleane® Desobel® Désogestrel/Ethinylestradiol des laboratoires génériques Varnoline continu® Varnoline® Mercilon® Mirlette® Desopharm®	1984 à nos jours	2009-2013 (avis de la HAS le 19/09/2012, déremboursement effectif le 31/03/2013 ¹)

Abréviations : EE, éthinylestradiol ; µg, microgramme

Forme combinée de désogestrel

La forme combinée à l'éthinylestradiol est peu utilisée en France (données de vente (58)) et n'a été remboursée que de septembre 2009 à mars 2013 (Figure 4). Elle est toujours commercialisée en 2024.

¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027140575>

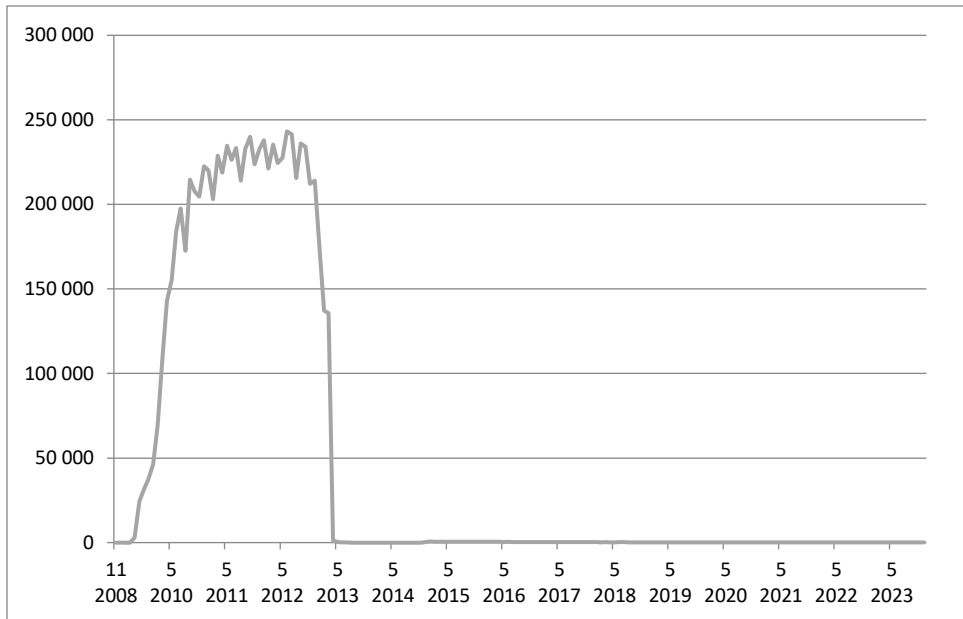


Figure 4. Nombre de boîtes de pilules combinées au désogestrel 150 µg remboursées chaque mois en France entre 2008 et 2023 (Données : SNDS)

Pour cette étude, nous nous focaliserons sur la pilule progestative seule au désogestrel, remboursée depuis 2014, largement plus utilisée en France que la forme combinée. L'absence de remboursement des formes combinées ne nous permet pas d'accéder à des données individuelles sur ses utilisatrices.

Forme seule de désogestrel

Avant 2014, en France, le désogestrel existait sous la marque Cerazette® (75 µg) et était non remboursée par l'Assurance Maladie. Après 2014, des génériques ont été commercialisés et ont obtenu leur remboursement (en coexistence avec Cerazette®, toujours non remboursée).

Cette pilule est un contraceptif très efficace avec un indice de Pearl à 0,4 (soit 0,4 grossesses pour 100 femmes exposées une année) (54,59). Le désogestrel se prend tous les jours à heure fixe, sans interruption, avec une possibilité de prendre un comprimé jusqu'à 12 heures après un oubli éventuel. Il s'agit d'une contraception hormonale de première intention, recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) après 35 ans, en cas de tabagisme actif, ou de migraine avec aura (60). Désogestrel est également recommandé chez la femme à risque cardiovasculaire (antécédent de pathologie thromboembolique veineuse en particulier) (61), chez la femme en post-partum ou allaitante (62), et en 2^{ème} intention comme traitement de l'endométriose (63).

L'utilisation du désogestrel 75µg en France a augmenté régulièrement depuis son remboursement, de 600 000 utilisatrices chaque trimestre en 2015 à 1 200 000 utilisatrices/trimestre environ en 2023 (figures 5-6).

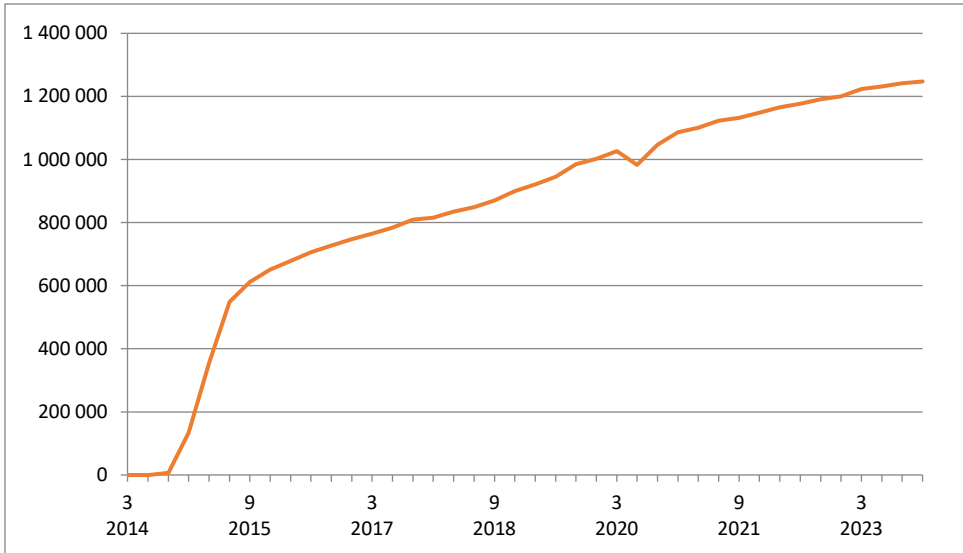


Figure 5. Nombre de femmes utilisatrices de désogestrel 75 µg remboursé en France entre 2014 et 2023 (prévalence)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

Non remboursé = hors Cérazette®

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

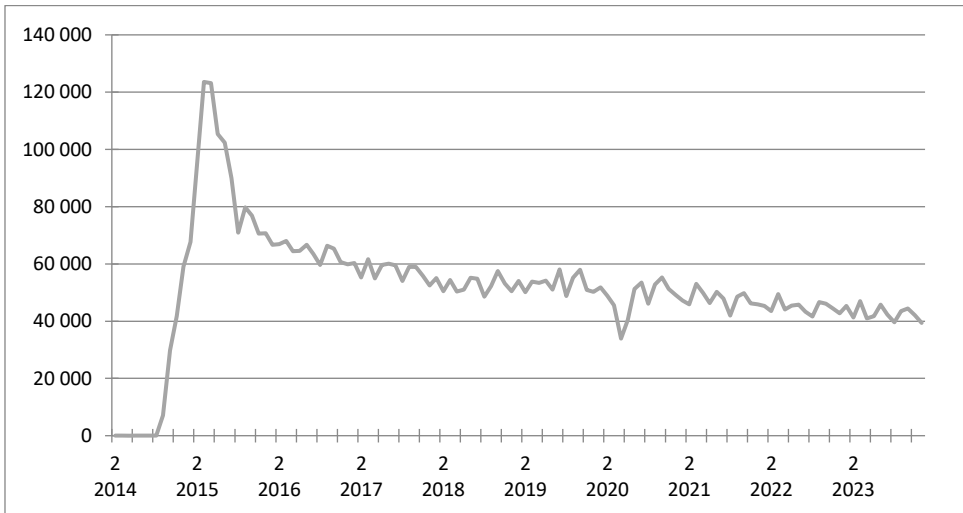


Figure 6. Nombre de femmes débutant un traitement par Désogestrel 75 µg remboursé chaque mois en France entre 2014 et 2023 (incidence mensuelle)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

Non remboursé = hors Cérazette®

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

Il n'est pas fait mention pour le désogestrel 75 µg du risque de méningiome dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (54). Suivant les dernières recommandations de l'ANSM en décembre 2023 concernant les changements de progestatifs après arrêt d'un progestatif à risque connu de méningiome, le désogestrel est considéré comme un progestatif « avec un risque de méningiome non connu à ce jour » (au même titre que le diénogest et la drospirénone). La recommandation stipule : « En cas d'utilisation supérieure à un an d'un de ces progestatifs [acétate de cyprotérone, acétate de

chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, médroxyprogestérone ou promégestone] et de changement de traitement vers un progestatif à risque ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour, une IRM cérébrale doit être réalisée à l'instauration du nouveau traitement progestatif » (43) (ANNEXE 1).

1.2.2. Lévonorgestrel

Le lévonorgestrel est un progestatif dit de 2^{ème} génération, utilisé à visée contraceptive, par voie orale.

La présente étude inclut deux types de spécialités au lévonorgestrel

- La contraception orale combinée sous forme de lévonogestrel (50 à 150 µg) associé à l'éthinylestradiol (20 à 30 µg) [contraceptif oral le plus utilisé en France]
- Et la contraception orale sous forme progestative seule au dosage de 30 µg de lévonorgestrel.

En revanche la présente étude exclut les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel, déjà étudiés auparavant (33) et la contraception d'urgence au lévonorgestrel, d'utilisation très ponctuelle par définition.

Forme combinée de lévonorgestrel

Le lévonorgestrel est présent dans des pilules combinées remboursées et préférentiellement utilisées en France, à la dose de 50, 100 et 150 µg, en association avec l'éthinylestradiol (20 à 30 µg). La part des ventes de pilules combinées à base de lévonorgestrel sur l'ensemble des pilules combinées (remboursées ou non) est d'environ 84 % en 2022, contre 52 % en 2012 (avant la « crise de la pilule »).

En 2013, on comptait environ 1 800 000 utilisatrices/trimestre de pilules combinées contenant du lévonorgestrel en France, avec un pic d'utilisatrices à près de 2 500 000 au moment de la crise de la pilule, puis une diminution régulière à partir de 2014 jusqu'à 1 500 000 utilisatrices par trimestre en 2023, soit la même prévalence trimestrielle qu'avant la crise de la pilule (figures 7-8).

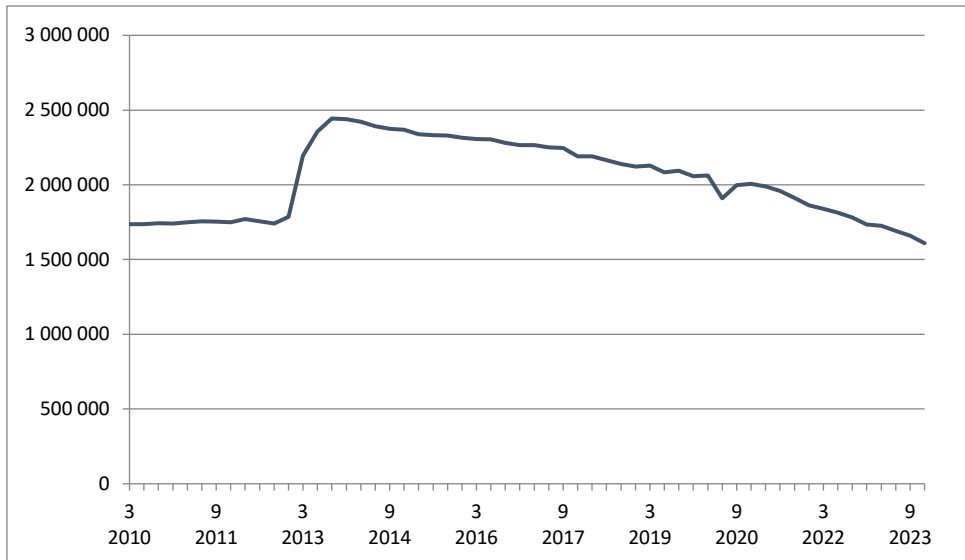


Figure 7 : Nombre de femmes utilisatrices de lévonorgestrel en pilule oestroprogestative combinée en France entre 2010 et 2023 (prévalence)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

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

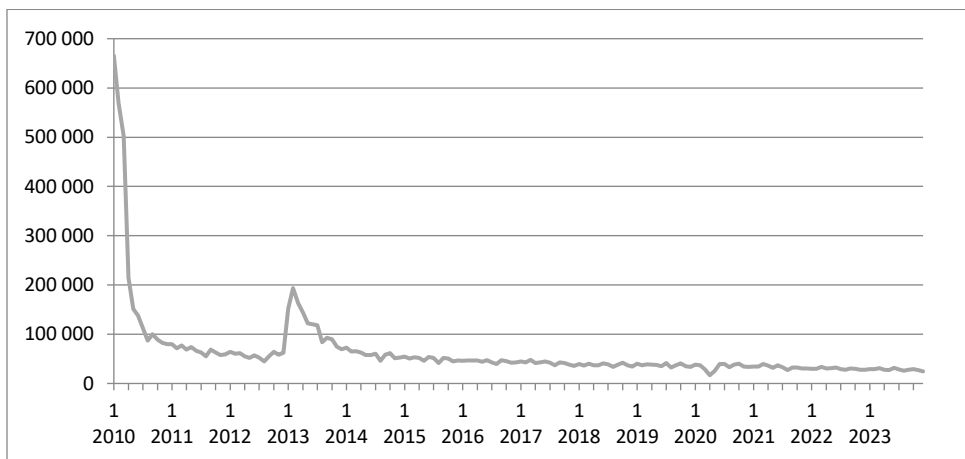


Figure 8. Nombre de femmes débutant un traitement remboursé par lévonorgestrel en pilule oestroprogestative en France entre 2010 et 2023 (incidence)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

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

Les contre-indications d'une pilule oestroprogestative sont un antécédent de pathologie thromboembolique veineuse ou artérielle, une prédisposition connue aux thromboses, les facteurs de risque cardiovasculaire, la pancréatite, une pathologie du foie, une tumeur hépatique, un cancer hormono-dépendant, un antécédent de migraine avec aura, des saignements génitaux inexplicables.

Le risque de méningiome n'apparaît pas dans la RCP des pilules à base de lévonorgestrel.

Forme seule de lévonorgestrel

Le lévonorgestrel existe sous forme de pilule progestative seule au dosage de 30 µg (Microval®), avec une action contraceptive basée sur la modification de la glaire cervicale, avec une action anti-ovulatoire moins marquée que le désogestrel (52,64,65). Cette pilule est remboursée mais peu utilisée en France, probablement du fait de sa tolérance médiocre (saignements) et de ses conditions de prises assez strictes (trois heures maximum pour prendre un comprimé en cas d'oubli, contre 12h pour le désogestrel). Son utilisation concernait plus de 160 000 femmes par trimestre en France avant 2014, contre 15 000 femmes par trimestre environ en 2023 (figures 9-10).

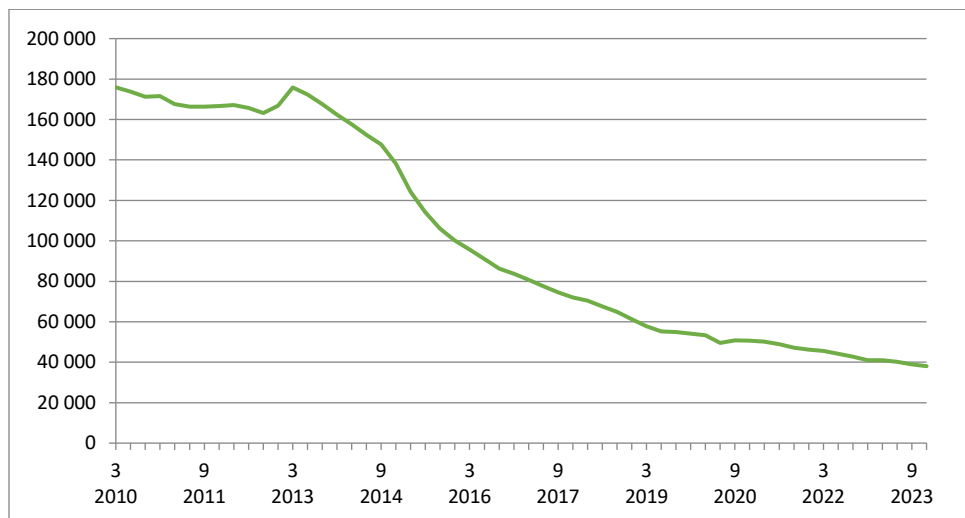


Figure 9. Nombre de femmes utilisatrices de lévonorgestrel 30 µg remboursé en France entre 2010 et 2023 (prévalence)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

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

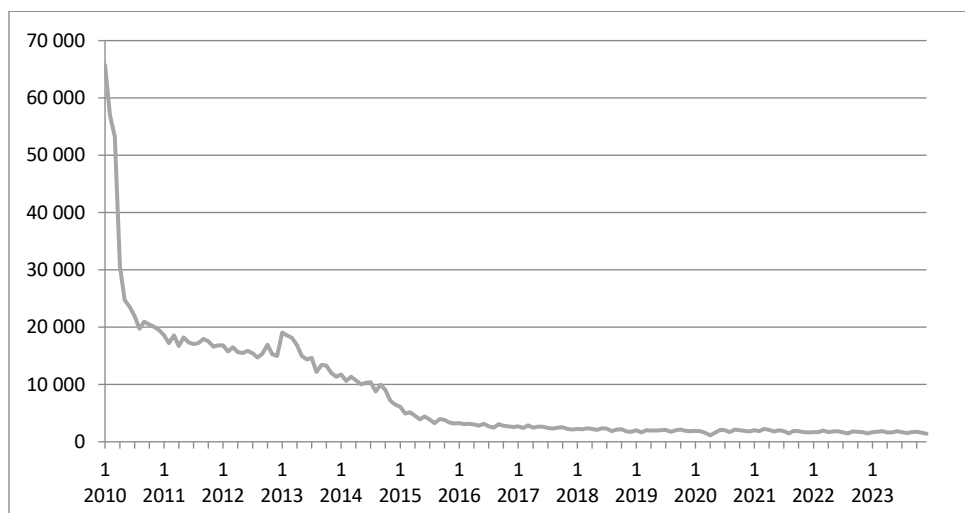


Figure 10. Nombre de femmes débutant un traitement par lévonorgestrel 30 µg remboursé en France entre 2010 et 2023 (incidence)

Source SNDS traitement des données GIS-EPI-PHARE

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

Sous forme de pilule progestative seule, le lévonorgestrel a la même indication que le désogestrel (contraception orale), sauf pour l'endométriose où il n'est pas cité par les recommandations HAS (60–63).

1.2.3. Utilisation des contraceptifs oraux progestatifs en France

Les pilules progestatives seules concernent de plus en plus d'utilisatrices en France, que ce soit en valeurs absolues ou en part d'utilisatrices parmi la contraception orale globale.

Les taux d'utilisation des pilules microprogestatives seules ont en effet doublé ces dix dernières années, alors même que le recours à la contraception orale globale (pilules microprogestatives seules ou combinaison œstrogène-progestatif) a baissé de 15% environ dans la même période (Figure 11). (66)

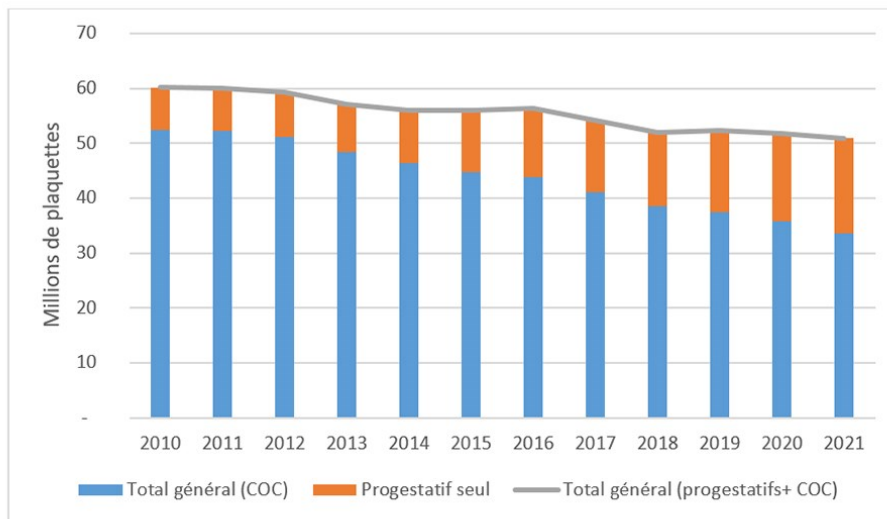


Figure 11. Vente de plaquettes de pilules contraceptives progestatives seules et combinées par an, en France de 2010 à 2021. D'après le dossier thématique Contraception de l'ANSM (Source : OpenHealth®) (66)

Après la « crise de la pilule » fin 2012, il semble donc que parmi les utilisatrices de pilules, la part des utilisatrices de pilules progestatives a augmenté. La dernière grande étude représentative d'utilisation de la contraception en France, le Contexte des Sexualités en France 2023, évaluait à 26,8% la part d'utilisatrices de pilules chez les femmes utilisant une contraception (une part en baisse par rapport à 2016), mais n'avait pas différencié le type de pilule (combinée ou progestative seule) utilisé par ces femmes (67).

1.2.4. Utilisation dans le monde

Les études d'utilisation des pilules microprogestatives seules à l'international ne distinguent pas les progestatifs seuls de l'ensemble des contraceptions orales d'une part, et les types de progestatifs

contenus dans les pilule progestative d'autre part (68–71). Les pilules microprogestatives seules sont évoquées davantage dans des études de risque cardiovasculaire en comparaison avec les pilules combinées (56,72), ou en recommandation d'utilisation pour les femmes plus âgées ou obèses (73–75).

Les données de vente des laboratoires (58) nous ont permis d'établir une liste des pays où les progestatifs concernés sont commercialisés (Tableau 3).

Tableau 3. Liste des pays où les progestatifs concernés par l'étude sont commercialisés

Produit	Pays où le produit est commercialisé
Désogestrel 75µg	Europe (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse) Afrique (Afrique du Sud, Egypte, Maroc, Soudan) Asie (Arabie Saoudite, Bahreïn, Bangladesh, Emirats, Inde, Iraq, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Malaisie, Oman, Palestine, Philippines, Qatar, Russie, Syrie, Thaïlande, Turquie, Yémen) Amérique centrale (Mexique, République Dominicaine) Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Pérou, Venezuela) Océanie (Nouvelle-Zélande)
Lévonorgestrel 30µg	Europe (Allemagne, France, Royaume-Uni) Afrique (Algérie, Congo, Egypte, Ethiopie, Ghana, Guinée, Kenya, Malawi, Mali, Maroc, Ouganda, Sénégal, Tanzanie, Tunisie (suspendu), Zambie, Zimbabwe) Asie (Arabie Saoudite, Cambodge, Inde, Indonésie) Amérique du Sud (Argentine, Equateur) Océanie (Australie, Nouvelle-Zélande)
Lévonorgestrel combiné à l'éthinylestradiol	Quasi l'ensemble des pays dans le Monde (Europe, Etats-Unis, Canada...)

En Europe, le désogestrel et le lévonorgestrel sont largement utilisés. Les études d'utilisation européennes disponibles font état d'une prévalence nationale des pilules progestatives seules de 1% des femmes au Danemark environ en 2013 (76), à plus de 10% des femmes en Estonie et en Suède en 2019 (76–78). Il n'existe pas de détails des prévalences d'utilisation en fonction de la molécule progestative dans ces études (désogestrel ou lévonorgestrel).

En comparant les données de ventes des pilules contenant ces progestatifs (Source : Iqvia MIDAS®), nous observons une augmentation de l'utilisation du désogestrel en pilules progestatives seules entre 2018 et 2023 en France, en Allemagne, en Italie et en Espagne (ANNEXE 3). Les ventes au Royaume-Uni sont stables sur cette période (autour de 17 millions d'unités vendues annuellement). Les pilules combinées (que ce soit avec une association avec le désogestrel ou avec le lévonorgestrel), disponibles dans ces cinq pays, sont en revanche de moins en moins vendues sur la période.

Enfin, les pilules progestatives seules au lévonorgestrel ne sont commercialisées qu'en France, en Allemagne et au Royaume-Uni. Dans ces deux derniers pays, les ventes sont très faibles (entre 80 et 100 000 comprimés par an).

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation des contraceptifs oraux contenant les progestatifs désogestrel et lévonorgestrel en France entre 2020 et 2023.

Les objectifs secondaires étaient :

- De décrire les caractéristiques de ces méningiomes opérés (âge de patientes, grades de sévérité, localisations anatomique, caractère unique ou multiple, et mortalité)
- D'estimer le nombre de femmes avec un méningiome traité par chirurgie attribuable à l'utilisation de ces progestatifs (sous hypothèse que les associations estimées dans l'analyse principale reflètent des liens causaux).

3. Population et méthodes

3.1. Schéma d'étude

Cette étude a suivi le schéma d'une étude cas-témoins réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS).

L'étude a comparé la fréquence d'exposition aux progestatifs chez des femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre 2020 et 2023 (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 de méningiome lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt.

Cette étude s'inscrit dans la continuité des études de cohorte et des études cas-témoins réalisées à la Cnam et au GIS EPI-PHARE sur les progestatifs et le risque de méningiome (acétate de cyprotérone (30), acétate de chlormadinone et de nomégestrol (7,9,35,36,79), promégestone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone (8,41)).

3.2. Source des données

Cette étude utilise les données du Système National des Données de Santé (SNDS), qui fournit l'ensemble des informations de remboursement de soins pour 99,5% de la population résidant en France (67 millions de personnes).

Cette base de données inclut les informations individuelles pseudonymisées de la base DCIR (Datamart de consommation inter-régime) et les informations concernant les hospitalisations (la base PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information pour le secteur hospitalier) (80,81).

Le DCIR contient des informations démographiques et sociales (Couverture Médicale Universelle Complémentaire ou CMU-C avant 2019, Complémentaire Santé Solidaire ou C2S après 2019, indice de défavorisation sociale), les dépenses de soins ambulatoires, la consultation des différents prescripteurs et des professionnels paramédicaux, les remboursements des médicaments (selon la classification Codes anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) ou Code Identifiant de Présentation (CIP)), les actes de soins (selon la classification CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux), et les actes réalisés en laboratoire de biologie médicale (mais toutefois sans les résultats de ces examens) ou en cabinet d'imagerie médicale.

Le PMSI est la base contenant les informations venant des hôpitaux publics et privés. Elle contient les données sur les séjours, les dates d'admission et de sortie, les diagnostics principaux, associés et reliés (Classification Internationale des Maladies CIM 10), les actes de soins CCAM réalisés en hospitalisation, et les forfaits de passage aux urgences.

Le SNDS est actuellement une des bases de données de santé les plus volumineuses au monde, et un outil puissant pour la pharmaco-épidémiologie (82–84). Il est largement utilisé dans les études d'utilisation, d'efficacité et de risque des médicaments (85–98).

3.3. Définition des cas et des témoins

Les cas éligibles dans cette étude ont été toutes les femmes résidant en France, de tous âges et de tous régimes d'assurance maladie, ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2023.

La chirurgie pour méningiome intracrânien a été définie par la combinaison de diagnostics et d'actes suivante enregistrée pour un même séjour hospitalier : une tumeur méningée (codes CIM-10 D32, D42 ou C70) codée comme diagnostic principal de l'hospitalisation et la présence d'un acte de chirurgie intracrânienne [ANNEXE 4].

En cas de multiples séjours avec cette chirurgie pour une femme donnée, le premier séjour a été retenu ; ont donc été exclues les femmes qui avaient un autre séjour répondant à ce critère en 2018 et 2019 (pour ne sélectionner que le tout premier séjour). Nous avons également exclu les méningiomes opérés de personnes ayant un numéro d'inscription au répertoire (NIR) provisoire (arrivée récente sur le territoire Français), ou qui comportait des erreurs de codage dans leurs caractéristiques démographiques ou encore « considéré fictif » afin d'assurer la traçabilité des personnes incluses.

Pour chaque cas, la date d'entrée du séjour hospitalier retenu marquait la date index.

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

À chaque cas ont été associées aléatoirement 10 femmes témoins grâce à un appariement sur l'année de naissance et sur le département de résidence. L'approche d'appariement a été celle du *risk set sampling* (99). Ainsi, selon cette approche, chaque témoin retenu à une date index donnée pouvait devenir un cas dans le futur.

Par ailleurs, chaque témoin devait être vivant à la date index du cas. Pour garantir la traçabilité des témoins et des cas dans le SNDS, ils devaient avoir au moins une prestation de soins remboursée dans l'année calendaire avant la date index ainsi que dans les 2 à 3 ans avant la date index.

3.4. Définition de l'exposition

L'exposition aux progestatifs d'intérêt dans cette étude a été définie à partir des délivrances de produits précédemment décrits et cités en annexe selon les classifications ATC (codes ATC :

lévonorgestrel seul, G03AD01 ; lévonorgestrel combiné à l'EE, G03AA07 ; Désogestrel seul, G03AC09) et CIP [ANNEXE 5].

L'exposition aux progestatifs oraux a été définie par au moins une délivrance remboursée du progestatif contraceptif d'intérêt dans l'année glissante (365 jours) avant la date index. Une exposition courte (< un an) a été définie par une exposition dans l'année avant la date index mais sans délivrance dans la 2^{ème} année avant la date index. Une exposition prolongée (≥ 1 an) a été définie par une exposition dans l'année avant la date index avec au moins une délivrance dans la 2^{ème} année avant la date index.

Pour chaque progestatif, trois modalités d'exposition ont été calculées par ordre croissant de priorité:

- 1) Exposition au progestatif considéré et absence d'exposition dans les six ans avant la date index à au moins un des six progestatifs connus pour être associés à un sur-risque de méningiome (acétate de chlormadinone, de nomégestrol, et de cyprotérone, médrogestone, promégestone et acétate de médroxyprogestérone),
- 2) Exposition dans les six ans avant la date index à au moins un des six progestatifs connus à risque de méningiome, qu'il y ait ou non exposition à un progestatif d'intérêt par ailleurs,
- 3) Absence d'exposition au progestatif considéré et absence d'exposition aux six progestatifs connus à risque (qui était la méthode de référence dans les analyses).

L'utilisation de la modalité 2) était nécessaire pour corriger l'erreur qu'une éventuelle exposition différentielle aux progestatifs connus pour un sur-risque démontré de méningiome pourrait induire.

Dans la suite de ce rapport, les analyses principales font référence à la modalité 1), c'est-à-dire une exposition isolée au progestatif d'intérêt.

3.5. Covariables

Les caractéristiques sociodémographiques et médicales des cas et des témoins ont été décrites : âge, département de résidence (regroupés en groupes de régions), statut CMU-C/C2S, indice de défavorisation sociale (en quintiles, du premier quintile – zones les plus favorisées, au 5^{ème} quintile – zones les plus défavorisées, variable : FDep 2015), année de la chirurgie du méningiome, localisation intracrânienne du méningiome (étage antérieur, moyen ou postérieur de la base du crâne, convexité, faux du cerveau et tente du cervelet, autres) (ANNEXE 6), grade de sévérité du méningiome (selon le diagnostic principal du séjour hospitalier ; D32 : grade I de l'OMS - bénin, D42 : grade II – atypique, C70 : grade III – malin) (ANNEXE 7), localisation unique ou multiple (définie par l'enregistrement de plusieurs localisations lors du même acte ou lors du même séjour hospitalier, selon les actes CCAM de neurochirurgie (ANNEXE 4)).

Par ailleurs, la mortalité à 2 ans après la date index a été évaluée chez les cas et les témoins dont la date index était comprise entre le 01/01/2020 et le 31/12/2021.

3.6. Analyses

Après appariement des cas et des témoins, une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour calculer les *odds ratios* (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% afin d'estimer les associations entre le risque de méningiome et l'utilisation antérieure des différents progestatifs d'intérêt. De façon classique, chaque cas constituait avec ses dix témoins une des strates de cette régression logistique conditionnelle. Les OR ont été calculés quand l'effectif de cas exposés a été supérieur ou égal à 6 (100). Pour chaque progestatif, le risque de méningiome associé à l'exposition à ce contraceptif progestatif oral a été également estimé en considérant la durée d'utilisation (exposition isolée récente: au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, de médrogestone, de promégestone et d'acétate de médroxyprogestérone dans les 6 ans avant la date index ; exposition courte : exposition isolée récente, sans délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et pas d'utilisation dans la 2ème année avant la date index), exposition prolongée : exposition isolée récente, avec au moins une délivrance dans la 2ème année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et dans la 2ème année avant la date index).

Le risque de méningiome associé à la prise du progestatif dans l'année avant la date index et à l'exposition à au moins un des six progestatifs connus pour risque de méningiome (médrogestone, promégestone, acétates de médroxyprogestérone, de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone) dans les six années avant la chirurgie du méningiome a été étudié.

La fraction de cas attribuables dans la population (FAP) a été estimée à partir de l'OR obtenu pour chaque progestatif. La formule utilisée est la suivante (101) : $FAP = p_c \times (1-1/OR)$, où p_c désigne la prévalence de l'utilisation du progestatif considéré parmi les cas. Le nombre de cas attribuable à chaque progestatif a été obtenu en multipliant cette FAP avec le nombre total de cas observés dans cette étude.

Le nombre moyen de personnes traitées par un progestatif donné pour observer un cas de méningiome opéré intracrânien a également été estimé.

Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées. Des analyses stratifiées par âge (5 classes d'âge : <35 ans, 35-44 ans, 45-54 ans, ≥ 55 ans), par localisation, par le caractère unique ou multiple des localisations des tumeurs, et par grade de sévérité ont été réalisées en cas d'association positive entre l'hospitalisation pour chirurgie de méningiome et l'exposition à un des progestatifs. Les cas et les témoins ont été décrits selon les pathologies ou antécédents d'endométriose, d'obésité, d'utilisation de médicaments substitutifs nicotiques (en proxy du tabagisme), cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, AVC, coronaropathies). Le risque de méningiome a été étudié dans des sous-groupes sans ces pathologies ou antécédents.

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

3.7. Aspects éthiques et réglementaires

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel (dénommé «système national des données de santé») et des articles R. 1461-13 et 14 du code de la santé publique (102).

Ce travail a été déclaré le 9 janvier 2024 avant sa mise en œuvre sur le registre des études du GIS EPI-PHARE ANSM-Cnam nécessitant l'utilisation du SNDS (référence registre de déclaration de l'étude T-2024-01-493).

4. Résultats

Entre 2020 et 2023, 8 645 femmes ayant eu un premier séjour hospitalier pour chirurgie de méningiome intracrânien ont été identifiées dans le SNDS. Nous avons exclu de cette population 106 femmes qui n'avaient aucune prestation remboursée dans l'année calendaire avant la date index et/ou dans les 2 à 3 années avant la date index, et 148 femmes ayant eu un début de grossesse dans les trois ans avant la date index.

Au total 92 301 participantes ont été incluses dans cette étude dont 8 391 cas avec chirurgie de méningiome appariées à 83 910 témoins sans chirurgie de méningiome à la date index (Figure 12).

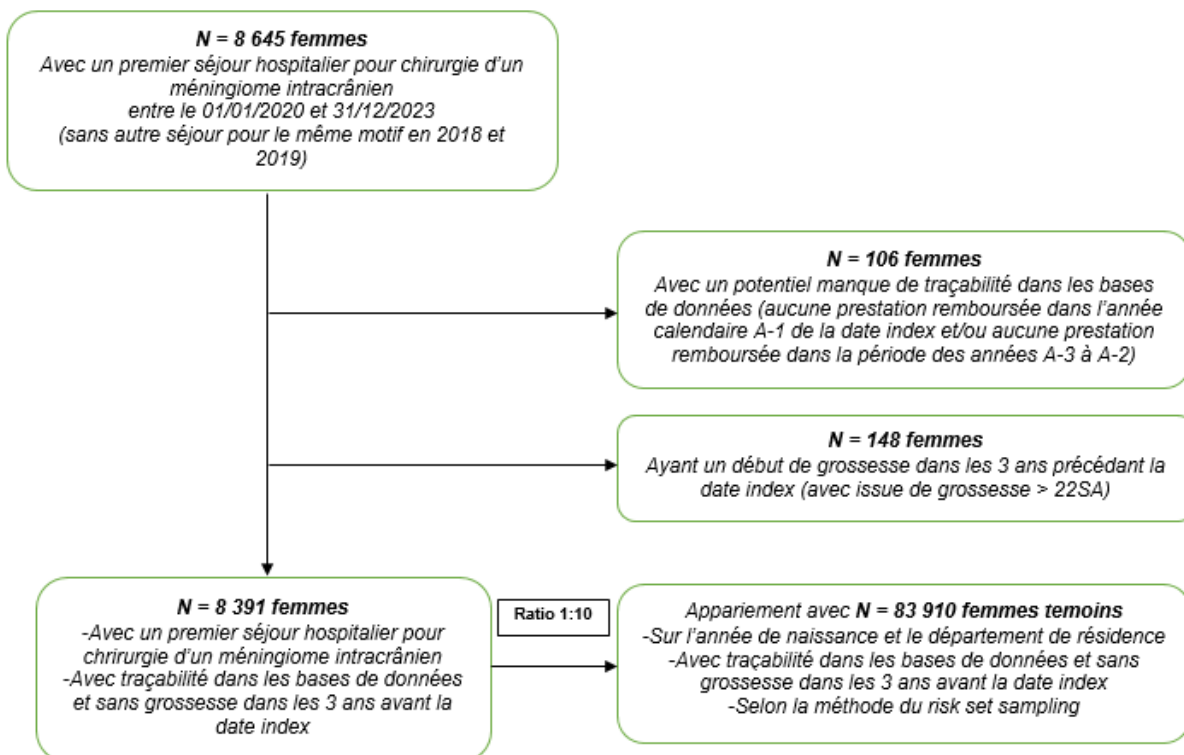


Figure 12. Diagramme de flux de l'étude

Abréviation : SA, semaines d'aménorrhée

4.1. Caractéristiques de la population d'inclusion

Les caractéristiques des 92 301 femmes incluses sont décrites dans le tableau 4. Les femmes étaient âgées de 59,7 ans en moyenne (écart-type= 12,9 ans).

Les caractéristiques sociales étaient proches entre les cas et les témoins (9,6% des cas étaient affiliés à la C2S contre 9,9% des témoins ; 20,5% des cas vivaient dans les communes les plus favorisées contre 20,6% des témoins).

Le nombre de chirurgie annuelle de méningiome était le plus bas en 2020 avec 1 843 cas, puis stable entre 2021 et 2023 (2 181 à 2 186). Les méningiomes étaient le plus souvent localisés dans la convexité (37,3%) suivi par l'étage antérieur de la base du crâne (22,3%). L'immense majorité des méningiomes étaient bénins (89,8%), 7,7% des méningiomes étaient atypiques et 2,4% étaient malins. La mortalité à 2 ans était plus élevée chez les cas (3,4% vs 0,8% pour les témoins).

Chez les cas, 363 (4,3%) femmes ont été opérées pour méningiomes multiples (plusieurs localisations opérées sur un même séjour). Les caractéristiques de ces femmes sont présentées en ANNEXE 8.

Tableau 4. Description des cas et des témoins (N= 92 301)

	Cas N=8 391	Témoins N=83 910	Ensemble N=92 301
Age moyen (écart-type)	59,7 (12,9)	59,7 (12,9)	59,7 (12,9)
Age médian (IIQ)	60,0 (50,0-70,0)	60,0 (50,0-70,0)	60,0 (50,0-70,0)
Classes d'âge (années)			
≤19	18 (0,2)	180 (0,2)	198 (0,2)
20-34	173 (2,1)	1 730 (2,1)	1 903 (2,1)
35-44	860 (10,2)	8 600 (10,2)	9 460 (10,2)
45-54	2 014 (24,0)	20 140 (24,0)	22 154 (24,0)
≥ 55	5 326 (63,5)	53 260 (63,5)	58 586 (63,5)
Région géographique			
Île-de-France	1 532 (18,3)	15 320 (18,3)	16 852 (18,3)
Nord-Ouest	1 662 (19,8)	16 620 (19,8)	18 282 (19,8)
Nord-Est	1 604 (19,1)	16 040 (19,1)	17 644 (19,1)
Sud-Ouest	1 187 (14,1)	11 870 (14,1)	13 057 (14,1)
Sud-Est	2 192 (26,1)	21 920 (26,1)	24 112 (26,1)
DROM	214 (2,6)	2 140 (2,6)	2 354 (2,6)
Région administrative			
Île-de-France	1 532 (18,3)	15 320 (18,3)	16 852 (18,3)
Centre-Val de Loire	379 (4,5)	3 790 (4,5)	4 169 (4,5)
Bourgogne-Franche-Comté	353 (4,2)	3 530 (4,2)	3 883 (4,2)
Normandie	420 (5,0)	4 200 (5,0)	4 620 (5,0)
Hauts-de-France	650 (7,7)	6 500 (7,7)	7 150 (7,7)
Grand Est	601 (7,2)	6 010 (7,2)	6 611 (7,2)
Pays de la Loire	425 (5,1)	4 250 (5,1)	4 675 (5,1)
Bretagne	438 (5,2)	4 380 (5,2)	4 818 (5,2)
Nouvelle-Aquitaine	781 (9,3)	7 810 (9,3)	8 591 (9,3)
Occitanie	802 (9,6)	8 020 (9,6)	8 822 (9,6)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 030 (12,3)	10 300 (12,3)	11 330 (12,3)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	723 (8,6)	7 230 (8,6)	7 953 (8,6)
Corse	43 (0,5)	430 (0,5)	473 (0,5)
DROM	214 (2,6)	2 140 (2,6)	2 354 (2,6)
Complémentaire santé solidaire (C2S)	802 (9,6)	8 353 (9,9)	9 155 (9,9)
Indice de défavorisation sociale			
1 (plus favorisés)	1 722 (20,5)	17 298 (20,6)	19 020 (20,6)
2	1 697 (20,2)	16 193 (19,3)	17 890 (19,4)
3	1 629 (19,4)	16 120 (19,2)	17 749 (19,2)
4	1 582 (18,9)	15 993 (19,1)	17 575 (19,0)
5 (plus défavorisés)	1 430 (17,0)	15 085 (18,0)	16 515 (17,9)
<i>DROM ou IDF manquant</i>	331 (3,9)	3 221 (3,8)	3 552 (3,8)
Année de chirurgie du méningiome			
2020	1 843 (22,0)	N/A	N/A
2021	2 181 (26,0)	N/A	N/A
2022	2 186 (26,1)	N/A	N/A
2023	2 181 (26,0)	N/A	N/A
Localisation du méningiome*			
Étage antérieur	1 867 (22,3)	N/A	N/A
Étage moyen	1 535 (18,3)	N/A	N/A
Étage postérieur	1 052 (12,5)	N/A	N/A
Convexité	3 132 (37,3)	N/A	N/A

	Cas	Témoins	Ensemble
Faux du cerveau et tente du cervelet	732 (8,7)	N/A	N/A
Autres	73 (0,9)	N/A	N/A
Localisations multiples**	363 (4,3)	N/A	N/A
Grade du méningiome			
Benin	7 538 (89,8)	N/A	N/A
Atypique	649 (7,7)	N/A	N/A
Malin	204 (2,4)	N/A	N/A
Mortalité deux ans après la date index***			
Tout grade	138/4 024 (3,4)	634 (0,8)	772 (0,8)
Benin	111/3 572 (3,1)	N/A	N/A
Atypique	14/336 (4,2)	N/A	N/A
Malin	13/116 (11,2)	N/A	N/A

Abréviations : C2S, complémentaire santé solidaire ; DROM, département et région d'outre-mer ; IDF, indice de défavorisation sociale

* Nombre de femmes ayant eu plusieurs chirurgies avec actes CCAM différents pour un même séjour.

** Dans les cas de localisations multiples pendant le même séjour, la localisation principale a été retenue selon cette règle : s'il s'agit d'une exérèse antérieure/moyenne ou postérieure associée à un acte de décompression ou sous la tente du cervelet/faux, c'est la localisation de l'exérèse qui prime. S'il y a différentes localisations d'exérèse antérieure, moyenne ou postérieure enregistrées, c'est l'argument de fréquence des localisations uniques qui prime, à savoir antérieure > moyenne > postérieure (exemple : si antérieure + moyenne, alors on attribue « antérieure »). S'il y a un acte enregistré concernant la convexité, cette localisation prime sur toutes les autres (l'atteinte ou non du sinus veineux dural donne une indication indirecte de l'exérèse ± complète).

*** Analyse sur la mortalité des sujets pour lesquels deux années de suivi étaient possibles : méningiomes opérés en 2020/2021, N= 4 024. Parmi ces méningiomes, 6 572 étaient bénins, 336 étaient atypiques et 116 étaient bénins.

4.2. Associations entre l'exposition aux progestatifs oraux étudiés et le risque de méningiome opéré

Parmi les 8 391 femmes hospitalisées pour chirurgie d'un ou de plusieurs méningiome(s) intracrânien(s) entre 2020 et 2023, 287 (3,4%) ont utilisé du désogestrel 75µg, 157 (1,9%) du lévonorgestrel sous forme combinée avec de l'éthinylestradiol, 17 (0,2%) du lévonorgestrel 30µg (non combiné) (tableau 5).

Ces effectifs ont exclu les femmes ayant été exposées à l'acétate de cyprotérone, nomégestrol, chlormadinone et/ou médroxyprogestérone, à la promégestone et à la médrogestone dans les 6 ans auparavant, au nombre de 1 037 (12,3%). Parmi celles-ci, 114 étaient exposées au désogestrel l'année avant la date index (et 387 témoins), 11 au lévonorgestrel sous forme combinée (111 témoins) et 6 au lévonorgestrel seul (16 témoins).

En décrivant plus particulièrement les 114 femmes ayant été exposées au désogestrel et à un des six progestatifs à risque dans les 6 ans auparavant, l'analyse des dates d'IRM montre que 105 femmes sur ces 114 (et 386 témoins) ont eu une IRM cérébrale (ayant donc pu faire le diagnostic de méningiome) avant le switch du progestatif à risque vers le désogestrel. En d'autres termes, une femme exposée plusieurs années à un progestatif à risque (acétates de cyprotérone, nomégestrol etc.) a très bien pu avoir par exemple une IRM en 2020 avec un méningiome mis en évidence conduisant à l'arrêt du progestatif à risque et un switch vers désogestrel avant l'opération.



Figure 13. Diagramme de flux représentant le nombre de femmes de l'étude récemment exposées au désogestrel 75 µg et à un des progestatifs à risque de méningiome dans les six ans avant la date index

Abréviations : IRM, imagerie par résonnance magnétique ; µg, microgrammes.

Les expositions au lévonorgestrel, sous forme combinée ou non-combinée, n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement : OR = 0,92 [intervalle de confiance à 95% 0,77-1,09], OR = 1,44 [0,87-2,40]). Les résultats ne mettent pas en évidence de sur-risque de méningiome quelle que soit la durée d'exposition à ce progestatif.

Un sur-risque de méningiome a été en revanche observé avec l'exposition en cours au désogestrel 75 (OR = 1,25 [1,10-1,42]. Ce risque était retrouvé pour les expositions de plus d'une année (OR = 1,32 [1,14-1,53] mais n'était pas constaté pour les expositions plus courtes (OR = 1,02 [0,77-1,34]). Le risque augmentait avec la durée d'utilisation [et donc la dose cumulée] pour atteindre 1,93 [1,36-2,73] entre 6 et 7 années d'utilisation et 2,09 [1,51-2,90] au-delà de 7 années.

En revanche nous n'avons pas observé de sur-risque de méningiome pour le lévonogestrel combiné (150/30, 100/20, 250/50-100 µg) (OR exposition ≥ 1 an = 1,01 [0,85-1,22]) et pour le lévonogestrel seul (OR exposition ≥ 1 an = 1,37 [0,75-2,50]) avec toutefois pour ce dernier une puissance nettement inférieure de notre étude.

Enfin, comme attendu, il existait également un sur-risque de méningiome pour les femmes atteintes de neurofibromatose de type 2 (OR = 18,75 [10,22-34,39]).

Tableau 5. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et le risque de méningiome

	Cas N = 8 391	Témoins N = 83 910	OR (IC95%)*
Désogestrel (75 µg)			
Exposition en cours	287 (3,4)	2 769 (3,3)	1,25 (1,10-1,42)
Exposition courte < 1 an	57 (0,7)	665 (0,8)	1,02 (0,77-1,34)
Exposition prolongée ≥ 1 an	230 (2,7)	2 104 (2,5)	1,32 (1,14-1,53)
Exposition [1; 2[24 (0,3)	424 (0,5)	0,67 (0,44-1,01)
Exposition [2; 3[31 (0,4)	307 (0,4)	1,23 (0,85-1,78)
Exposition [3; 4[30 (0,3)	264 (0,3)	1,36 (0,93-1,99)
Exposition [4; 5[30 (0,3)	287 (0,3)	1,28 (0,88-1,88)
Exposition ≥ 5	115 (1,4)	822 (1,0)	1,70 (1,39-2,08)
Exposition [5; 7[71 (0,8)	572 (0,7)	1,51 (1,17-1,94)
Exposition [5; 6[33 (0,4)	330 (0,4)	1,22 (0,85-1,76)
Exposition [6; 7[38 (0,4)	242 (0,3)	1,93 (1,36-2,73)
Exposition ≥ 7	44 (0,5)	250 (0,3)	2,09 (1,51-2,90)
Lévonorgestrel seul (30 µg)			
Exposition en cours	17 (0,2)	140 (0,2)	1,44 (0,87-2,40)
Exposition courte < 1 an	5 (0,0)	35 (0,0)	N/A
Exposition prolongée ≥ 1 an	12 (0,1)	105 (0,1)	1,37 (0,75-2,50)
Exposition [1; 2[0 (0,0)	14 (0,0)	N/A
Exposition [2; 3[3 (0,0)	10 (0,0)	N/A
Exposition [3; 4[0 (0)	9 (0,0)	N/A
Exposition [4; 5[1 (0,0)	2 (0,0)	N/A
Exposition ≥ 5	8 (0,1)	70 (0,1)	1,40 (0,67-2,91)
Exposition [5; 6[1 (0,0)	9 (0,0)	N/A
Exposition [6; 7[1 (0,0)	5 (0,0)	N/A
Exposition ≥ 7	6 (0,1)	56 (0,1)	1,29 (0,55-3,01)
Lévonorgestrel combiné (50 à 150 µg, avec l'éthinylestradiol)			
Exposition en cours	157 (1,9)	1 933 (2,3)	0,92 (0,77-1,09)
Exposition courte < 1 an	14 (0,2)	332 (0,4)	0,47 (0,27-0,81)
Exposition prolongée ≥ 1 an	143 (1,7)	1 601 (1,9)	1,01 (0,85-1,22)
Exposition [1; 2[15 (0,2)	202 (0,2)	0,82 (0,48-1,40)
Exposition [2; 3[14 (0,2)	135 (0,2)	1,16 (0,67-2,03)
Exposition [3; 4[14 (0,2)	147 (0,2)	1,11 (0,63-1,93)
Exposition [4; 5[8 (0,1)	91 (0,1)	1,04 (0,50-2,15)
Exposition ≥ 5	92 (1,1)	1 026 (1,2)	1,04 (0,83-1,29)
Exposition [5; 6[7 (0,1)	97 (0,1)	0,81 (0,37-1,76)
Exposition [6; 7[7 (0,1)	110 (0,1)	0,73 (0,34-1,58)
Exposition ≥ 7	78 (0,9)	819 (1,0)	1,11 (0,87-1,40)
Neurofibromatose de type 2	30 (0,4)	16 (0,0)	18,75 (10,22-34,39)

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

Exposition isolée récente: au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, de médrogestone, de promégestone et d'acétate de médroxyprogestérone dans les 6 ans avant la date index (voir ANNEXE 9 pour les résultats de l'ensemble des modalités d'exposition décrites dans la partie « Population et méthode »)

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

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

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

Parmi les femmes opérées d'un méningiome entre 2020 et 2023 et exposées au désogestrel ou au lévonorgestrel, celles qui ont été exposées sur une durée prolongée d'au moins 5 ans représentent la part la plus importante : 40,0% (115/287) pour les femmes exposées au désogestrel, 58,6% (92/157) pour les femmes exposées au lévonorgestrel associé à un œstrogène, et 47,1% (8/17) pour les femmes exposées au lévonorgestrel seul (Tableau 6).

Tableau 6. Durée d'exposition en années au désogestrel et au lévonorgestrel chez les cas et les témoins

	Durée d'exposition (années)	Cas		Témoins	
		N	%	N	%
Désogestrel (75 µg)	Exposition courte < 1 an	57	19.9	665	24.0
	Exposition prolongée [1; 2[ans	24	8.3	424	15.3
	Exposition prolongée [2; 3[ans	31	10.8	307	11.1
	Exposition prolongée [3; 4[ans	30	10.5	264	9.5
	Exposition prolongée [4; 5[ans	30	10.5	287	10.4
	Exposition prolongée ≥ 5 ans	115	40.0	822	29.7
	Toutes durées	287	100.0	2 769	100.0
Lévonorgestrel (30 µg)	Exposition courte < 1 an	5	29.4	35	25.0
	Exposition prolongée [1; 2[ans	0	0.0	14	10.0
	Exposition prolongée [2; 3[ans	3	17.6	10	7.2
	Exposition prolongée [3; 4[ans	0	0.0	9	6.4
	Exposition prolongée [4; 5[ans	1	5.9	2	1.4
	Exposition prolongée ≥ 5 ans	8	47.1	70	50.0
	Toutes durées	17	100.0	140	100.0
Lévonorgestrel combiné (50 à 150 µg, avec l'éthinylestradiol)	Exposition courte < 1 an	14	8.9	332	17.2
	Exposition prolongée [1; 2[ans	15	9.6	202	10.4
	Exposition prolongée [2; 3[ans	14	8.9	135	7.0
	Exposition prolongée [3; 4[ans	14	8.9	147	7.6
	Exposition prolongée [4; 5[ans	8	5.1	91	4.7
	Exposition prolongée ≥ 5 ans	92	58.6	1 026	53.1
	Toutes durées	157	100.0	1 933	100.0

Exposition courte : exposition d'un an (365 jours) maximum

4.3. Analyses complémentaires

4.3.1. Non exposition l'année avant la date index

En cas d'arrêt depuis plus d'une année du désogestrel 75 µg le sur-risque de méningiome disparaît (OR= 0,83 [0,63-1,09], exposition au désogestrel dans la deuxième année avant la date index (A-2), mais pas dans l'année A-1).

Tableau 7. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel dans l'année A-2 (et pas A-1) et le risque de méningiome

Progestatifs	Cas 8 391	Témoins 83 910	Odds Ratio (IC95%)
Désogestrel (75µG)	58 (0,7)	800 (1,0)	0,83 (0,63-1,09)
Lévonorgestrel Combiné	66 (0,8)	667 (0,8)	1,14 (0,88-1,48)
Lévonorgestrel (30 µG)	8 (0,1)	56 (0,1)	1,67 (0,79-3,50)

4.3.2. Exposition antérieure à un progestatif à risque

L'analyse des 105 femmes cas de méningiome exposées au désogestrel et à l'un des six progestatifs à risque dans les six ans avant la date index est présentée en ANNEXE 10.

Les 105 femmes exposées au désogestrel et à un autre progestatif à risque avaient utilisé ce dernier dans l'année avant la date index pour 40,0% (42/105) d'entre elles, et moins d'un an séparait la délivrance du progestatif à risque et celle du désogestrel pour 50,5% des cas (53/105). Il s'agissait donc d'un *switch* vers le désogestrel dans l'année avant l'opération pour la moitié des cas.

Le progestatif à risque utilisé avant le désogestrel était l'acétate de nomégestrol (seul) dans un quart des cas, nomégestrol et chlormadinone dans un autre quart des cas, et l'acétate de chlormadinone seul dans 20,0% des cas.

Le risque de méningiome associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans l'année précédente (Année de la chirurgie A – 1 an) était augmenté en cas d'exposition à au moins un des six progestatifs connus à risque de méningiome dans les 6 ans précédents (OR = 3,30 [2,64-4,11]) (tableau 8).

Tableau 8. Association entre l'exposition au désogestrel dans l'année précédente et le risque de méningiome, en cas d'exposition à la promégestone, la médrogestone, les acétates de médroxyprogestérone, de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 6 années précédentes (N = 105)

Exposition	Cas 8 391	Témoins 83 910	OR (IC 95%)
Désogestrel (75µG) et au moins un des six progestatifs connus à risque (A-1 à A-6)	105 (1,3)	386 (0,5)	3,30 (2,64-4,11)

Le risque de méningiome associé à l'exposition au désogestrel était également augmenté en cas d'exposition au désogestrel dans l'année A-1 et à au moins un des six progestatifs connus à risque entre A-2 et A-6 avant la date index mais pas dans l'année A-1 (OR = 2,47 [1,88-3,25]) (tableau 9).

Tableau 9. Associations entre l'exposition au désogestrel dans l'année précédente et le risque de méningiome en cas d'exposition à la promégestone, la médrogestone, les acétates de médroxyprogestérone, de chlormadinone, de nomégestrol et/ou de cyprotérone dans les 2 à 6 années précédentes (mais pas A-1)

Progestatifs	Cas 8 391	Témoins 83 910	OR (IC 95%)
Désogestrel (75µG) et au moins un des six progestatifs connus à risque (A-2 à A-6)	64 (0,8)	313 (0,4)	2,47 (1,88-3,25)

4.3.2. Unique ou multiple localisation(s)

Le risque de méningiome associé à l'exposition au désogestrel était également augmenté en cas de localisations multiples de méningiomes : OR = 1,89 [1,13-3,16] (tableau 10).

Tableau 10. Localisations uniques ou multiples lors d'un même séjour pour chirurgie de méningiome(s) en 2020-2023 chez les cas et chez les témoins (N = 8 391)

	Chirurgie de méningiome sur <u>une seule localisation</u>			Chirurgie de méningiome sur <u>plusieurs localisations</u> (≥ 2)		
	Cas N = 8 028	Témoins N = 80 280	OR (IC 95%)	Cas N = 363	Témoins N = 3 630	OR (IC 95%)
Désogestrel (75µG)						
Exposition en cours	267 (3,32)	2 628 (3,27)	1,22 (1,06-1,39)	20 (5,50)	141 (3,88)	1,89 (1,13-3,16)
Exposition courte	55 (0,68)	636 (0,79)	1,02 (0,77-1,35)	2 (0,55)	29 (0,79)	N/A
Exposition prolongée ≥ 1 an	212 (2,64)	1 992 (2,48)	1,28 (1,10-1,49)	18 (4,95)	112 (3,08)	2,14 (1,24-3,67)
Lévonorgestrel (30µG)						
Exposition en cours	17 (0,21)	133 (0,16)	1,51 (0,91-2,51)	0 (0,0)	7 (0,19)	N/A
Exposition courte	14 (0,17)	127 (0,15)	1,30 (0,75-2,27)	0 (0,0)	7 (0,19)	N/A
Exposition prolongée ≥ 1 an	3 (0,03)	6 (0,0)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
Lévonorgestrel forme combinée (50 à 150 µg)						
Exposition en cours	146 (1,81)	1 841 (2,29)	0,89 (0,75-1,07)	11 (3,03)	92 (2,53)	1,58 (0,79-3,13)
Exposition courte	12 (0,14)	317 (0,39)	0,42 (0,23-0,76)	2 (0,55)	15 (0,41)	N/A
Exposition prolongée ≥ 1 an	134 (1,66)	1524 (1,89)	0,99 (0,82-1,19)	9 (2,47)	77 (2,12)	1,57 (0,74-3,33)

4.3.3. Antécédents médicaux et gestité

Il existait une différence significative dans la proportion de femmes traitée pour endométriose entre les cas (223/8391, 2,7%) et les témoins (1288/83 910, 1,5%), ainsi que concernant les antécédents de radiothérapie pour tumeur cérébrale, notamment dans l'enfance (562/8391, 6,7% chez les cas vs 3 710/83 910, 4,4% chez les témoins), et les maladies cardiovasculaires (3 671/8391, 43,8% vs 29 723/83 910, 35,4%) ANNEXE 11.

Toutes les autres morbidités et la gestité étaient similaires entre les deux groupes. Le fait d'exclure des analyses les femmes en sous-groupes sans antécédents ne modifiait pas l'amplitude de l'association entre la prise de désogestrel en cours et le risque de méningiome opéré (ANNEXE 11).

4.3.4. Caractéristiques des méningiomes

Les localisations les plus fréquentes des méningiomes chez les cas exposés au désogestrel ont été l'étage antérieur (82/287, 28,6%) et l'étage moyen de la base du crâne (79/287, 27,5%) (Tableau 11). En ce qui concerne les grades de sévérité, 268/287 (93%) méningiomes chez les femmes exposées au désogestrel étaient bénins, 14/287 (5%) étaient atypiques, 5/287 (2%) étaient malins.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de désogestrel était plus important en cas d'âge compris entre 45 et 54 ans (OR = 1,42 [1,20-1,69]). Le nombre de cas de méningiome chez les femmes de 45 ans et plus en cours d'utilisation du désogestrel 75 était de 182. Il n'existait pas de sur-risque avant 45 ans.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de désogestrel augmentait en cas de localisation dans l'étage antérieur (OR = 1,50 [1,17-1,93]) ou moyen de la base du crâne (OR = 1,90 [1,47-2,46]).

Tableau 11. Association entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et risque de méningiome : analyses par classe d'âge, par localisation et par grade de sévérité

N (%)	Total		Exposition en cours au Désogestrel (75µG)			Exposition en cours au Lévonorgestrel combiné			Exposition en cours au Lévonorgestrel seul (30 µG)		
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	OR (IC95%)	Cas	Témoins	OR (IC95%)	Cas	Témoins	OR (IC95%)
	8 391	83 910	287 (3,4)	2 769 (3,3)	1,25 (1,10-1,42)	157 (1,9)	1 933 (2,30)	0,92 (0,77-1,09)	17 (0,2)	140 (0,2)	1,44 (0,87-2,40)
Age (en années)											
<35	191	1 910	15 (7,9)	165 (8,6)	0,92 (0,52-1,61)	31 (16,2)	400 (20,9)	0,73 (0,48-1,11)	0 (0,0)	2 (0,1)	N/A
35-44	860	8 600	90 (10,5)	989 (11,5)	1,01 (0,80-1,27)	56 (6,5)	896 (10,4)	0,66 (0,49-0,87)	3 (0,3)	41 (0,5)	N/A
45-54	2 014	20 140	174 (8,6)	1552 (7,7)	1,42 (1,20-1,69)	64 (3,2)	595 (3,0)	1,34 (1,02-1,74)	12 (0,6)	92 (0,4)	1,60 (0,87-2,93)
≥ 55	5 326	53 260	8 (0,1)	63 (0,1)	1,54 (0,73-3,24)	6 (0,1)	42 (0,1)	1,61 (0,68-3,81)	2 (0,1)	5 (0,0)	N/A
Grade de la Tumeur											
Bénigne	7 538	75 380	268 (3,6)	2 533 (3,4)	1,29 (1,13-1,47)	145 (2,0)	1 764 (2,3)	0,94 (0,78-1,13)	17 (0,2)	132 (0,2)	1,55 (0,93-2,57)
Atypique	649	6 490	14 (2,1)	194 (3,0)	0,78 (0,44-1,37)	9 (1,4)	125 (2,0)	0,77 (0,38-1,55)	0 (0,0)	7 (1,1)	N/A
Maligne	204	2 040	5 (2,4)	42 (2,0)	N/A	3 (1,5)	44 (2,1)	N/A	0 (0,0)	1 (0,0)	N/A
Localisation du méningiome											
Etage antérieur de la base du crâne	1 867	18 670	82 (4,4)	684 (3,7)	1,50 (1,17-1,93)	41 (2,2)	447 (2,4)	1,07 (0,76-1,51)	1 (0,0)	31 (0,2)	N/A
<i>Exclusion de la zone optochiasmatique</i>	1 391	13 910	60 (4,3)	507 (3,6)	1,48 (1,11-1,98)	29 (2,1)	323 (2,3)	1,03 (0,69-1,55)	1 (0,1)	17 (0,1)	N/A
<i>Avec la zone optochiasmatique</i>	476	4 760	22 (4,6)	177 (3,7)	1,56 (0,97-2,53)	12 (2,5)	124 (2,6)	1,17 (0,62-2,20)	0 (0,0)	14 (0,3)	N/A
Etage moyen de la base du crâne	1 535	15 350	79 (5,1)	587 (3,8)	1,90 (1,47-2,46)	35 (2,3)	419 (2,7)	1,04 (0,72-1,50)	2 (0,1)	37 (0,2)	N/A
<i>Exclusion de l'ASO et de la selle turcique</i>	613	6 130	20 (3,6)	208 (3,4)	1,23 (0,75-2,01)	12 (2,0)	152 (2,5)	0,96 (0,51-1,78)	0 (0,0)	12 (0,2)	N/A
<i>Tiers médial avec atteinte de l'ASO</i>	882	8 820	58 (6,6)	362 (4,1)	2,44 (1,79-3,33)	22 (2,5)	255 (2,9)	1,10 (0,69-1,76)	2 (0,22)	25 (0,3)	N/A
<i>Selle turcique</i>	40	400	1 (2,5)	17 (4,2)	N/A	1 (2,5)	12 (3,0)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
Etage postérieur de la base du crâne	1 052	10 520	29 (2,7)	348 (3,3)	0,88 (0,59-1,31)	22 (2,1)	233 (2,2)	1,00 (0,63-1,59)	1 (0,1)	12 (0,1)	N/A
<i>Angle ponto-cérébelleux et/ou méat acoustique interne</i>	519	5 190	16 (3,1)	191 (3,7)	0,91 (0,53-1,57)	13 (2,5)	109 (2,1)	1,34 (0,72-2,49)	1 (0,2)	5 (0,1)	N/A
<i>Convexité cérébelleuse avec ou sans invasion du sinus veineux dural</i>	348	3 480	6 (1,7)	106 (3,0)	0,56 (0,24-1,32)	7 (2,0)	75 (2,1)	0,96 (0,42-2,18)	0 (0,0)	3 (0,1)	N/A
<i>Clivus</i>	32	320	4 (12,5)	13 (4,1)	N/A	1 (3,1)	11 (3,4)	N/A	0 (0,0)	1 (0,3)	N/A
<i>Foramen jugulaire</i>	9	90	0 (0,0)	3 (3,3)	N/A	0 (0,0)	5 (5,6)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
<i>Foramen magnum</i>	99	990	3 (3,0)	23 (2,3)	N/A	1 (1,0)	19 (1,9)	N/A	0 (0,0)	1 (0,1)	N/A
<i>Région pétroclivale</i>	45	450	0 (0,0)	12 (2,7)	N/A	0 (0,0)	14 (3,1)	N/A	0 (0,0)	2 (0,4)	N/A
Convexité	3132	31 320	76 (2,4)	940 (3,0)	0,92 (0,72-1,18)	45 (1,4)	635 (2,0)	0,78 (0,57-1,07)	11 (0,3)	51 (0,2)	2,51 (1,30-4,83)

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

<i>Sans atteinte du sinus veineux dural</i>	2248	22 480	57 (2,5)	674 (3,0)	0,99 (0,74-1,32)	33 (1,5)	445 (2,0)	0,84 (0,58-1,22)	10 (0,4)	37 (0,2)	3,29 (1,62-6,66)
<i>Avec atteinte du sinus veineux dural</i>	884	8 840	19 (2,1)	266 (3,0)	0,75 (0,46-1,22)	12 (1,3)	190 (2,1)	0,64 (0,35-1,19)	1 (0,1)	14 (0,1)	N/A
Faux du cerveau et tente	732	7 320	19 (2,6)	179 (2,4)	1,23 (0,75-2,04)	9 (1,2)	148 (2,0)	0,63 (0,31-1,30)	1 (0,1)	9 (0,1)	N/A
<i>Faux du cerveau</i>	499	4 990	13 (2,6)	132 (2,6)	1,13 (0,62-2,08)	5 (1,0)	101 (2,0)	N/A	1 (0,2)	7 (0,1)	N/A
<i>Tente du cervelet</i>	141	1 410	0 (0,0)	18 (1,27)	N/A	2 (1,4)	29 (2,0)	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
<i>Incisure tentorielle</i>	92	920	6 (6,5)	29 (3,1)	2,60 (0,99-6,79)	2 (2,2)	18 (2,0)	1,24 (0,24-6,46)	0 (0,0)	2 (0,2)	N/A
Autres	73	730	2 (2,7)	31 (4,2)	N/A	5 (6,8)	51 (7,0)	N/A	1 (1,4)	0 (0,0)	N/A

Abréviations : ASO, angle sphéno-orbitaire ; IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio ; N/A, Non Applicable

Les pourcentages pour les cas ont été calculés par rapport au nombre total de cas dans l'analyse considérée (exemple, pour la classe d'âge 45-54 ans : par rapport à N=2 014). Idem pour les témoins.

Exposition isolée récente : au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à l'acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, de médroxyprogestérone, de médrogestone et de promégestone dans les 6 ans avant la date index

Exemple de lecture 1 (analyse pour les femmes de 45 à 54 ans) : parmi les 2 014 femmes avec un méningiome opéré, 174 (8,6%) étaient exposées au désogestrel; l'OR estimé pour le risque de méningiome opéré comparant l'exposition au désogestrel à la non-exposition était de 1,42 (1,20-1,69)

Exemple de lecture 2 (analyse du risque de méningiome de l'étage moyen opéré) : parmi les 1 535 femmes avec un méningiome de l'étage moyen opéré, 79 (5,1%) étaient exposées au désogestrel;; l'OR estimé pour le risque de méningiome de l'étage moyen opéré comparant l'exposition au désogestrel à la non exposition était de 1,90 (1,47-2,46)

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

4.3.5. Fractions attribuables

Enfin, selon nos estimations, la fraction attribuable cas de méningiome à l'exposition de désogestrel était de 0,7%. Présenté autrement, 59 femmes ont eu une chirurgie de méningiomes attribuable à l'utilisation prolongée de désogestrel, sur les 287 méningiomes opérés chez ces femmes entre 2020 et 2023 selon nos résultats.

En ce qui concerne le calcul du *number needed to harm* (NNH), nous estimons qu'il est nécessaire d'exposer en moyenne 67 287 femmes au désogestrel 75 µg pour observer un cas de méningiome opéré. En cas d'exposition de plus de 5 ans, 17 331 femmes exposées sont nécessaires pour observer un cas de méningiome opéré (Tableaux 12 et 13).

Il est à noter, à titre de comparaison, que ce nombre est bien inférieur en cas d'exposition de plus de 5 ans pour l'acétate de cyprotérone avec seulement 40 femmes exposées nécessaires (cf. tableau 13, qui récapitule les résultats de toutes les études réalisées par EPI-PHARE sur le risque de méningiome opéré associé aux progestatifs). L'âge moyen des femmes exposées au désogestrel dans cette étude est inférieur à celui observé dans les études concernant les acétates de cyprotérone, de nomégestrol et de chlormadinone.

Tableau 12. Tableau récapitulatif des résultats des études cas-témoins sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de nomégestrol, de chlormadinone, de médroxyprogestérone, la promégestone, la médrogestone et le désogestrel (populations : femmes, de tout âge et de tout régime)

	Acétate de Cyprotérone	Acétate de Nomégestrol	Acétate de Chlormadinone	Acétate de Médroxyprogestérone	Promégestone	Médrogestone	Désogestrel
Période d'étude	2009-2018	2009-2018	2009-2018	2009-2018	2009-2018	2009-2018	2020-2023
Type d'étude	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins
Population exposée (Na) ¹	470 320	1 387 295	1 241 771	22 854	355 487	89 143	3 969 943
Population exposée pendant 5 ans (Nb)	?	?	?	?	?	?	866 562
Âge moyen à l'instauration du traitement (ans)	36,7	40,6	39,8	30,8	41,5	42,7	33,1
Âge moyen au diagnostic du méningiome (ans)	?	?	?	?	?	?	46,2
Nombre de méningiomes (Cas, a)	891	925	628	9	83	42	287
- Nombre de méningiomes chez les sujets exposés au moins 5 années (b)	?	?	?	?	?	?	115
Nombre de cas attribuable au progestatif (nca)	845	737	466	7	48	30	59 (5 ans = 50)
Odd Ratio	19,2 (16,6-22,2) ²	4,9 (4,5-5,4) ²	3,9 (3,5-4,3) ²	5,5 (2,3-13,6) ²	2,4 (1,8-3,1) ²	3,5 (2,4-5,1) ²	1,2 (1,1-1,4)
Nombre de sujets exposés au progestatif pour observer un cas de méningiome opéré							
- Toute durée d'exposition (Na/nca)	557	1 882	2 665	3 265	7 406	2 971	67 287

¹ Calcul à partir du SNDS

² Résultats de l'étude cas-témoins « Utilisation des progestatifs et risque de méningiome », 2024

Tableau 13. Tableau récapitulatif des résultats des études de cohortes et de cas-témoins sur le risque de méningiome intracrânien associé à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone de nomégestrol, de chlormadinone, de médroxyprogestérone, la promégestone, la médrogestone et le désogestrel

	Acétate de Cyprotérone	Acétate de Nomégestrol	Acétate de Chlormadinone	Acétate de Médroxyprogestérone	Promégestone	Médrogestone	Désogestrel
Période d'étude	2007-2014	2007-2017	2007-2017	2009-2018	2009-2018	2009-2018	2020-2023
Type d'étude	Cohorte ¹	Cohorte ¹	Cohorte ¹	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins
Champ de l'étude	7-70 ans, Régime général	10-70 ans, Régime général	10-70 ans, Régime général	Tout âge, Tout régime	Tout âge, Tout régime	Tout âge, Tout régime	Tout âge, Tout régime
Population exposée (Na) ²	385 262	1 423 843	1 082 732	22 854	355 487	89 143	3 969 943
Population exposée pendant 5 ans (Nb)	8 340	28 426	48 821	?	?	?	?
Âge moyen à l'instauration du traitement (ans)	29,4	39,6	38,8	30,8	41,5	42,7	33,1
Age moyen au diagnostic du méningiome	46,4	49,3	48,9	?	?	?	?
Nombre de méningiomes (Cas, a)	552	945	552	9	83	42	287
- Nombre de méningiomes chez les sujets exposés au moins 5 années (b)	210	376	282	?	?	?	115
Nombre de cas attribuable au progestatif (nca)	-	-	-	7	48	30	59
Odd Ratio	24,5 (20,9-28,9) ³	7,5 (6,8-8,4) ³	5,6 (4,9-6,3) ³	5,5 (2,3-13,6) ³	2,4 (1,8-3,1) ³	3,5 (2,4-5,1) ³	1,2 (1,1-1,4)
Nombre de sujets exposés au progestatif pour observer un cas de méningiome opéré							
- Toute durée d'exposition (Na/nca)	557 ³	1 882 ³	2 665 ³	3 265	7 406	2 971	67 287
- Exposés au moins 5 années (Nb/b)	40	76	173	?	?	?	17 331

¹ Cohortes incidente et prévalente

² Calcul à partir du SNDS

³ Résultats de l'étude cas-témoins « Utilisation des progestatifs et risque de méningiome », 2024

4. Discussion

5.1. Principaux résultats

Cette étude sur l'utilisation de contraceptifs oraux contenant du désogestrel et du lévonorgestrel et le risque de méningiome intracrânien a montré un risque augmenté lors de l'utilisation en cours et prolongée du désogestrel 75 µg au-delà de cinq ans continus d'utilisation (OR 1,7 [1,4-2,1]). Ce risque n'a pas été retrouvé en cas d'arrêt du désogestrel depuis plus d'une année. Le risque associé au désogestrel était augmenté à partir de 45 ans ou en cas de localisation préférentielle sur la partie antérieure ou moyenne de la base du crâne.

L'amplitude du risque de méningiome que nous avons retrouvée associée au désogestrel 75 µg est très inférieure à celle retrouvée lors de l'étude de l'utilisation prolongée d'autres progestatifs utilisés à fortes doses comme les acétates de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, la médrogestone et la promégestone. Nous avons estimé qu'il était nécessaire d'exposer 67 000 femmes au désogestrel 75 µg pour observer un cas de méningiome opéré et 17 000 femmes en cas d'exposition de plus de 5 ans. Le nombre de cas de méningiomes attribuables à l'exposition au désogestrel, avec près de 1,3 million d'utilisatrices pour un mois donné en France, a été estimé à 15 par an.

En revanche, l'utilisation même très prolongée de lévonorgestrel, que ce soit sous forme combinée (contraceptif oral le plus utilisé en France avec 2,4 millions de femmes utilisatrices en 2022) ou en formulation seule, n'était pas associée à un sur-risque de méningiome intracrânien opéré.

5.2. Comparaisons avec la littérature

Il s'agit de la première étude nationale évaluant le risque de méningiome associé à la prise de contraceptifs contenant du désogestrel et du lévonorgestrel, en fonction du progestatif.

Globalement, les méta-analyses disponibles sur le sujet du méningiome associé à l'utilisation de la contraception orale ne retrouvaient pas de sur-risque (25,48). Néanmoins, ces études ne différençaient pas les expositions selon le type de contraceptifs (progestatif seul ou en association avec l'éthinylestradiol) et selon le type de molécule. Une seule étude états-unienne avait auparavant étudié le risque spécifique des contraceptions progestatives seules entre 1990 et 2013 (50), et concluait sur une plus grande fréquence des méningiomes sous contraception progestative seule par rapport aux contraceptions combinées. Cette étude était monocentrique et n'incluait que des femmes pré-ménopausées atteintes d'un méningiome de grade I. En concordance avec notre constat, une étude européenne de cohorte *Michaud et coll.* publiée en 2010 retrouvait un sur-risque de méningiome des « utilisatrices actuelles » de contraception orale vs « jamais utilisatrices » (HR, 3.61; 95% CI, 1.75-7.46) (22). En revanche, les anciennes utilisatrices de contraception orale, comme dans

notre étude, n'avaient pas de sur-risque (HR, 1.20 ; 95% CI, 0.86-1.68). Les différents types de contraception orale n'étaient toutefois pas présentés.

Notre étude s'est intéressée au désogestrel et au lévonorgestrel à des doses spécifiques. Dans d'autres pays, comme aux États-Unis ou au Canada, le désogestrel 75 µg en contraceptif n'est pas commercialisé. Il conviendrait de ne pas négliger un éventuel risque associé aux pilules oestroprogestatives qui comprennent une combinaison d'éthinylestradiol et de désogestrel à 100 ou 150 µg. Le risque de méningiome suite à l'utilisation de formulations hormonales combinées semble porté essentiellement voire uniquement par le progestatif, comme nous l'avons montré dans des études antérieures sur le nomégestrol (avec impact de l'estrogène associé estimé à : Hazard Ratio (HR) = 1,0 [0,7-0,9] et la chlormadinone (impact de l'estrogène associé : HR = 0,8 [0,5-1,3]) (36,37). L'ancienneté de l'exposition au progestatif, le dosage journalier, la dose cumulée, et les switches éventuels vers d'autres progestatifs à risque sont des éléments essentiels à prendre en compte pour évaluer le risque individuel de survenue de méningiome (8,35,36,41).

Enfin, les méningiomes exposés au désogestrel que nous décrivons dans cette étude sont plus volontiers localisés dans la partie antérieure et moyenne de la base du crâne. Ceci est cohérent avec les localisations préférentielles des méningiomes exposés aux progestatifs décrits dans de précédentes études (9,11,30,32,35–37,41). Cette localisation est en faveur d'une relation causale.

5.3. Considérations sur l'usage de la contraception orale progestative pure

La mise en évidence d'un risque de méningiome lié à l'utilisation prolongée du désogestrel intervient alors que les pilules progestatives seules (surtout à base désogestrel) sont de plus en plus utilisées en France (66) (de plus de 600 000 utilisatrices en 2012 pour un mois donné à plus de 1,3 million en 2022). L'utilisation de la pilule progestative, alors qu'elle était souvent réservée à des indications particulières comme les situations de contre-indications aux œstrogènes ou le post-partum, s'est diffusée beaucoup plus largement ces dernières années, après une certaine défiance vis-à-vis des contraceptions orales combinées.

En France la "crise de la pilule" fin 2012 et début 2013 faisait suite à une médiatisation importante du sur-risque d'accidents cardiovasculaires chez les femmes utilisant une pilule combinée de 3^{ème} ou de 4^{ème} génération, comparé à celui des pilules avec un contraceptif combiné de 2^{ème} génération (103), ce qui a abouti à leur déremboursement et à une moindre utilisation. Les prescriptions se sont reportées sur les autres contraceptions orales et sur les contraceptions de longue durée d'action (104), ce qui d'ailleurs a entraîné une réduction importante des événements thromboemboliques veineux chez les jeunes femmes en France (105,106). Le fait qu'il y ait moins de contre-indications des contraceptions orales progestatives par rapport aux contraceptions combinées a pu également favoriser un report progressif des prescriptions et des demandes de contraception vers les contraceptions orales progestatives (107,108). En cas de pathologie cardiovasculaire et après 35 ans chez les femmes fumeuses ou migraineuses, l'alternative progestative orale ou intra-utérine (DIU) est également privilégiée par les recommandations professionnelles. Par ailleurs, les pilules progestatives seules peuvent également convenir à des femmes pour des indications extra-contraceptives, comme les saignements abondants menstruels (hors AMM). Une étude a même proposé le doublement de la dose

habituelle de pilules progestatives pour les adolescentes pour lutter contre les métrorragies (109). Enfin, en 2017, la HAS a aussi recommandé le désogestrel en traitement de l'endométriose (hors AMM) (63).

Les femmes peuvent être exposées trente ans de leur vie en moyenne à la contraception orale (110). Nos résultats montrent d'ailleurs de longues utilisations du désogestrel et du lévonorgestrel chez certaines femmes de notre étude, au-delà de six ans continus, même en cas de dépassement d'un âge théorique de ménopause. Il est possible que cette continuation des pilules microprogestatives seules corresponde à un mésusage, les progestatifs contraceptifs étant alors peut-être prescrits comme traitements de symptômes peri-ménopausiques (bien que n'en ayant pas l'indication). Des études complémentaires de terrain seraient nécessaires pour mesurer cette utilisation tardive.

Les pilules progestatives seules ont de nombreux avantages, à commencer par leur bonne efficacité, la possibilité de faire renouveler une fois le contraceptif oral pour une période supplémentaire de 6 mois par le pharmacien ou l'infirmière sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 1 an, et l'absence de suivi biologique au début et pendant leur utilisation (contrairement aux pilules combinées) (111). À noter que dans le monde, l'utilisation des pilules progestatives seules a pu augmenter du fait d'une mise en disponibilité croissante des pilules sans ordonnance dans différents pays, accélérée par la crise sanitaire due au COVID-19. La possibilité d'accéder aux pilules progestatives seules sans prescription, « over-the-counter (OTC) », proposée dans un but de favoriser l'accès à la contraception des femmes (112) mais aussi dans un but économique (113), a été décidée en Nouvelle-Zélande (114), au Canada (115), aux Pays-Bas (116), plus récemment au Royaume-Uni (117), et est en discussion dans d'autres pays (108,118). Face à l'utilisation croissante de ces pilules, les résultats de notre étude doivent être diffusés largement pour informer les prescripteurs, les pharmaciens et les utilisatrices sur la nécessité d'une vigilance quant à la délivrance de longue durée de pilules microprogestatives seules au désogestrel, notamment après l'âge de 45 ans.

5.4. Forces et limites

5.4.1. Forces de l'étude

Il s'agit à ce jour de la première étude de risque de méningiome lié spécifiquement à la contraception progestative orale qui différencie lévonorgestrel et désogestrel. Cette étude a été conduite à une échelle nationale et pour toutes les femmes, de tout régime d'assurance maladie et de tout âge.

En utilisant des données de vie réelle, nous évitons les biais de sélection avec l'intégration de toutes les femmes ayant eu un premier méningiome opéré dans la période d'inclusion 2020-2023 ainsi que la prise en compte de l'ensemble des délivrances des progestatifs d'intérêt remboursés (119,120). En effet, selon les données de vente, seules 1% des utilisatrices de pilules progestatives utilisaient du désogestrel non remboursé (Cérazette[®]) en 2023². L'utilisation du SNDS, avec des données quasi-exhaustives sur les remboursements et remontant jusqu'à 2006, permet d'éviter les biais de mémorisation. L'exposition à l'acétate de cyprotérone (OR de 19,2), de médroxyprogestérone (OR de

² Source des données : OpenHealth[®]

5,5), de nomégestrol (OR de 4,9), de chlormadinone (OR de 3,9), à la médrogestone (OR de 3,5) et à la promégestone (OR de 2,4) a été prise en compte pour modéliser l'exposition aux progestatifs d'intérêt, avec la création d'une modalité à part entière pour l'exposition antérieure et/ou simultanée à au moins un des six progestatifs à sur-risque connu. Ainsi nous avons limité au maximum le biais de confusion lié à ce facteur.

Deux éléments de méthode qui avaient prouvé leur validité et leur fiabilité antérieurement (41) ont été utilisés dans cette étude.

D'abord, l'exclusion des femmes enceintes a contribué à une meilleure estimation du risque des progestatifs de synthèse, la grossesse influant à la fois sur l'exposition et sur la chirurgie de méningiome. Pour cette étude cette exclusion a été portée aux trois années précédant la date index (deux ans dans l'étude précédente) (41).

Ensuite, le *design* cas-témoins a été appliqué avec une prise en compte du temps à la fois lors du tirage au sort des témoins à partir de la population générale qui est dynamique (*risk set sampling*) et lors l'analyse, ce qui permet l'interprétation de l'*odds ratio* comme ratio des taux d'incidence (121).

Un autre point fort de notre étude est la spécificité de l'évènement d'intérêt. Comme pour les études cas témoin sur d'autres progestatifs (7,9), utiliser l'hospitalisation avec un acte neurochirurgical classant d'exérèse ou de décompression, associé au diagnostic principal de « Tumeur bénigne des méninges », « Tumeur des méninges à évolution imprévisible ou inconnue », ou « Tumeur maligne des méninges » codé lors du séjour hospitalier permettait de garantir la spécificité de l'évènement étudié et donc de limiter les biais de classement (122). Le traitement chirurgical est le traitement de première intention dans la grande majorité des méningiomes en croissance ou symptomatique (2). La radiothérapie seule est rarement utilisée. Pour les méningiomes hormono-dépendants, l'arrêt du progestatif peut suffire avec une surveillance simple, tout en notant que le désogestrel n'était pas connu comme progestatif à risque de méningiome à l'époque de l'étude.

5.4.2. Limites de l'étude

Cependant, comme toute étude observationnelle, cette étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, le SNDS ne renseigne pas sur les utilisations des médicaments non remboursés, dont les pilules oestroprogestatives de troisième génération contenant du désogestrel. L'utilisation des pilules combinées à base de désogestrel pendant une fenêtre de remboursement relativement courte (de septembre 2009 à mars 2013) n'a pas pu nous permettre d'étudier cette formulation dans le cadre du risque de méningiome opéré (123). Le risque de méningiome que nous avons mis en évidence concerne la pilule microprogestative (désogestrel seul) dosée à 75 µg, inférieure à celui contenu dans les pilules combinées qui est deux fois plus important (150 µg). Ceci doit conduire à la prudence dans leur utilisation puisqu'une dose cumulée importante de désogestrel pouvant être atteinte plus rapidement.

Deuxièmement, le SNDS ne renseigne pas non plus sur les éléments cliniques et sur les indications pour lesquelles le désogestrel et le lévonorgestrel ont été prescrits. Même si une grande majorité des

femmes les utilisent comme contraceptifs, le désogestrel peut être recommandé (hors AMM) par exemple dans le traitement de l'endométriose (63). Ceci entraîne une impossibilité de se prononcer éventuellement sur le rapport bénéfice-risque des prescriptions, qui pourrait par ailleurs être favorable en cas d'absence d'alternative efficace, si l'on veille à utiliser les molécules à la dose minimale efficace et selon la durée la plus courte (124,125). D'autres études centrées autour de l'utilisation du désogestrel seraient nécessaires.

Troisièmement, il subsiste des facteurs de confusion que nous n'avons pas pu prendre en compte. Les deux principaux facteurs de risque identifiés pour les méningiomes, outre l'âge (pris en compte dans cette étude), et le sexe féminin (uniquement étudié ici), sont la prédisposition génétique, notamment attribuée aux mutations héréditaires du gène de la neurofibromatose de type 2 (que nous avons pu prendre en compte dans cette étude), et l'exposition intracrânienne médicale ou environnementale à de fortes doses de rayonnements ionisants (non prise en compte). Parmi toutes les raisons médicales possibles de l'exposition intracrânienne aux rayonnements, la radiothérapie pour un cancer cérébral (notamment pendant l'enfance) est probablement la plus importante. Toutefois, ces deux facteurs de risque ne représentent que 1 à 2 % de l'ensemble des méningiomes (32). Nos données ne fournissaient pas d'informations sur l'exposition antérieure, notamment dans l'enfance, aux radiations intracérébrales et nous n'avons donc pas pu prendre en compte ce facteur dans notre étude. Néanmoins, même si l'irradiation intracérébrale dans l'enfance est un facteur de risque important de développer un méningiome à l'âge adulte (97,126–128), le fait d'avoir subi une radiothérapie cérébrale ou d'avoir souffert d'une tumeur cérébrale maligne dans l'enfance (environ 250 cas chez les filles par an en France (129)) reste très rare dans la population générale et peu susceptible de d'influencer nos résultats.

Enfin, la période d'étude peut apporter également des biais : il y a pu avoir un accès inégal aux dépistages par IRM et aux soins des méningiomes durant la pandémie COVID-19 d'une part, mais avec un possible report de ces actes en 2021.

5.5. Implications cliniques et perspectives

Le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée de désogestrel reste très faible comparativement à celui retrouvé pour d'autres progestatifs. En cas de découverte d'un méningiome sous désogestrel, l'arrêt immédiat du progestatif et la surveillance clinique et radiologique avec un avis neurochirurgical devraient être recommandées. Des recommandations internationales et multidisciplinaires sur la prise en charge des méningiomes hormono-induits sont devenues nécessaires à l'instar de la publication de décembre 2024 de l'*European Association of Neurosurgical Society* (130). Par ailleurs, une réflexion plus générale sur l'utilisation de la contraception progestative au-delà de 45 ans serait également à prévoir, du fait de prescriptions possiblement hors AMM du désogestrel sur cette tranche d'âge.

Une vigilance est nécessaire en cas de prise antérieure de progestatifs à risque avant le désogestrel, comme cela est le cas pour 105 femmes de notre étude. Le risque de méningiome est en effet augmenté même en cas de dose cumulée faible de désogestrel. Des études plus précises sur la modélisation du risque de méningiome associé aux changements successifs et aux doses cumulées des différents progestatifs à risque tout au long de la vie seraient souhaitables.

Au regard de ce constat, plusieurs écueils et risques de santé publique doivent être évités dans toute la mesure du possible.

En premier lieu, il est souhaitable d'enrayer un éventuel transfert pour des femmes âgées de plus de 40 ans et utilisatrices de désogestrel vers une contraception orale combinée, qui présenterait un risque thromboembolique artériel et veineux préjudiciable à cet âge. Le risque d'un abandon de la contraception en général serait aussi à éviter, pour ne pas exposer des femmes au risque de grossesse non désirée.

Par ailleurs, un report vers des progestatifs au risque connu de méningiome (médrogestone) ou au risque encore inconnu (diénogest, drospirénone) ne serait pas souhaitable. Le risque de méningiome devra être évalué lors de l'utilisation en continu de progestatifs en prenant en compte les switches entre les différents progestatifs au risque connu de méningiome, que ce soit en traitement préménopausique (contraception, endométriose...) ou post-ménopausique (THM), ainsi que les périodes plus ou moins longues d'interruption : c'est l'histoire globale d'exposition cumulée et plus ou moins continue de chaque femme aux progestatifs qui devra être prise en compte. D'autres pays qui utilisent davantage les pilules combinées à base de désogestrel (et qui ont accès aux données d'utilisation de ces pilules) doivent envisager d'évaluer le risque de méningiome associé à ces pilules, en fonction de la dose cumulée, comme cela a été fait aux Etats-Unis pour l'acétate de médroxyprogestérone suite à notre étude cas témoin de 2023 (41,46,131). L'EMA pourrait avoir un rôle moteur en incitant les pays membres à réaliser en Europe ce type d'étude. Enfin, l'utilisation du désogestrel 75 µg hors contraception pour des femmes de plus de 45 ans devrait nécessiter un encadrement plus strict.

5. Conclusion

Cette étude a montré un risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée, continue et en cours de la pilule progestative désogestrel 75 µg au-delà de cinq ans. Ce risque significatif restait très faible (67 000 femmes utilisatrices pour un cas de méningiome opéré), par comparaison à celui observé pour les six progestatifs déjà connus pour être à risque de méningiome. Ce risque concernait plus particulièrement les femmes de plus de 45 ans et augmentait avec la durée d'utilisation du désogestrel. Un risque était aussi observé en cas d'utilisation du désogestrel 75 dans les suites d'une utilisation d'un autre progestatif à risque, notamment les acétates de nomégestrol et de chlormadinone. En revanche les résultats concernant le lévonorgestrel oral 30 µg sont rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome. Des études confirmatoires à l'échelle d'autres pays apparaissent souhaitables.

Bibliographie

1. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. *Neuro Oncol.* 6 oct 2024;26(Supplement_6):vi1-85.
2. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2 nov 2021;23(11):1821-34.
3. Kshetty VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro-Oncology.* 1 août 2015;17(8):1166-73.
4. Cao J, Yan W, Li G, Zhan Z, Hong X, Yan H. Incidence and survival of benign, borderline, and malignant meningioma patients in the United States from 2004 to 2018. *International Journal of Cancer.* 2022;151(11):1874-88.
5. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* sept 2010;99(3):307-14.
6. Jaoude SA, Peyre M, Degos V, Goutagny S, Parfait B, Kalamarides M. Validation of a scoring system to evaluate the risk of rapid growth of intracranial meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients. *Journal of Neurosurgery.* 22 mai 2020;134(5):1377-85.
7. Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, Duranteau L, Coste J, Zureik M, et al. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: a population-based case-control study. *Eur J Neurol.* 27 mai 2022;
8. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Zureik M, Weill A. EPI-PHARE. 2023 [cité 3 juill 2023]. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracraniens/>
9. Nguyen P, Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Passeri T, Duranteau L, et al. Prolonged use of norgestrel acetate and risk of intracranial meningioma: a population-based cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 1 juill 2024 [cité 23 mai 2024];42. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00095-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00095-4/fulltext)
10. Maiuri F, Mariniello G, Guadagno E, Barbato M, Corvino S, Del Basso De Caro M. WHO grade, proliferation index, and progesterone receptor expression are different according to the location of meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* déc 2019;161(12):2553-61.
11. Peyre M, Gaillard S, de Marcellus C, Giry M, Bielle F, Villa C, et al. Progestin-associated shift of meningioma mutational landscape. *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):681-6.
12. Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg.* janv 2016;124(1):137-40.
13. Casabella AM, Urakov TM, Basil G, Morcos JJ. Management of Foramen Magnum Meningioma During Pregnancy: Literature Review and Case Report. *World Neurosurg.* janv 2017;97:752.e15-752.e18.

14. Laviv Y, Ohla V, Kasper EM. Unique features of pregnancy-related meningiomas: lessons learned from 148 reported cases and theoretical implications of a prolactin modulated pathogenesis. *Neurosurg Rev.* 1 janv 2018;41(1):95-108.
15. Quddusi A, Shamim MS, Virani Q. Effect of pregnancy on growth of intracranial meningiomas. *J Pak Med Assoc.* juill 2019;69(7):1057-8.
16. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females: Clinical article. *Journal of Neurosurgery.* 1 mars 2013;118(3):649-56.
17. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer.* 15 mars 2002;94(6):1626-35.
18. Hosseinzadeh M, Ketabchi SM, Ahmadi SA, Hendi K, Alimohamadi M. Meningioma as the host for metastatic breast cancer: A rare occurrence with important therapeutic impact. *Surg Neurol Int.* 2021;12:314.
19. Degeneffe A, De Maertelaer V, De Witte O, Lefranc F. The Association Between Meningioma and Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 1 juin 2023;6(6):e2318620.
20. Goh CQ, Kaur R, Ayeni FE, Eslick GD, Edirimanne S. Bidirectional association between breast cancer and meningioma: a systematic review and meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery.* 2024;94(5):811-8.
21. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Family and personal medical history and risk of meningioma. *J Neurosurg.* déc 2011;115(6):1072-7.
22. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* oct 2010;19(10):2562-9.
23. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control.* 1 déc 2010;21(12):2149-56.
24. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *International Journal of Cancer.* 2015;136(10):2369-77.
25. Yang X, Liu F, Zheng J, Cheng W, Zhao C, Di J. Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurg.* mars 2021;147:e148-62.
26. Froelich S, Pham QT, Boyer P, Kehrlı P, Maitrot D, Auwerx J, et al. L'acétate de cyprotérone (Androcur) favorise-t-il la méningiomatose ? *La Revue de Médecine Interne.* 2007;28S:S317-89.
27. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med.* 6 déc 2007;357(23):2411-2.

28. 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.
29. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain.* 1 juill 2018;141(7):2047-54.
30. Weill A, Cadier B, Nguyen P, Coste J. 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. CNAM et GIS EPI-PHARE. Rapport final juin 2019. 2019 juill.
31. Samarut E, Lugat A, Amelot A, Scharbarg E, Hadjadj S, Primot C, et al. Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma. *J Neurooncol.* mars 2021;152(1):115-23.
32. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 3 févr 2021;372:n37.
33. Devalckeneer A, Aboukais R, Bourgeois P, De Witte O, Racape J, Caron S, et al. Preliminary report of patients with meningiomas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate - Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2021;210:106959.
34. Mikkelsen AP, Greiber IK, Scheller NM, Hilden M, Lidegaard Ø. Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2022;93(2):222-3.
35. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien. Une étude menée à partir des données du SNDS. [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_et_meningiome_20210420-pdf/
36. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien. Une étude menée à partir des données du SNDS. [Internet]. 2021 avr [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/
37. Roland N, Nguyen P, Neumann A, Hoisnard L, Passeri T, Duranteau L, et al. Prolonged use of chlormadinone acetate and risk of intracranial meningioma: A population-based cohort study. *European Journal of Neurology.* 2024;n/a(n/a):e16505.
38. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2015;157(10):1741-6.
39. Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *J Neurooncol.* avr 2021;152(2):279-88.

40. Samoyeau T, Provost C, Roux A, Legrand L, Dezamis E, Plu-Bureau G, et al. Meningioma in patients exposed to progestin drugs: results from a real-life screening program. *J Neurooncol*. 1 oct 2022;160(1):127-36.
41. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M, et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ*. 27 mars 2024;384:e078078.
42. APM. De nouvelles recommandations préliminaires de l'ANSM pour réduire le risque de méningiome avec trois autres progestatifs [Internet]. 2023 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=398867>
43. ANSM. Actualité - Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque [Internet]. 2023 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-et-risque-de-meningiome-recommandations-pour-limiter-ce-risque>
44. APM. Progestatifs et méningiome: les conditions de prescription et délivrance de la médroxyprogestérone et la médrogestone renforcées dès lundi [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=412114>
45. EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2-5 September 2024 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024>
46. AlDoheyan TA, Del Bigio MR. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term synthetic progesterone (megestrol) medication: case report and autopsy. *Free Neuropathol*. janv 2024;5:27.
47. Bailey DS, John K, Daggubati LC, Zacharia BE. Regression of Multiple Intracranial Meningiomas With Cessation of Progesterone Agonist Therapy: A Case Report. *Cureus*. janv 2024;16(1):e52479.
48. Qi ZY, Shao C, Huang YL, Hui GZ, Zhou YX, Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83261.
49. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 1 mai 2005;114(5):797-805.
50. Harland TA, Freeman JL, Davern M, McCracken DJ, Celano EC, Lillehei K, et al. Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *J Neurooncol*. janv 2018;136(2):327-33.
51. Hage M, Plesa O, Lemaire I, Raffin Sanson ML. Estrogen and Progesterone Therapy and Meningiomas. *Endocrinology*. 1 févr 2022;163(2):bqab259.
52. Robin G, Ardaens Y, Bigot J, Levallant JM, Guérin B. Contraception. In: Ardaens Y, Levallant JM, Coquel P, Haag T, éditeurs. *Echographie et Imagerie Pelvienne en Pratique Gynécologique (Sixième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 29 avr 2024]. p. 149-83. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746475000068>

53. Stanczyk FZ, McGough A, Chagam L, Sitruk-Ware R. Metabolism of progestogens used for contraception and menopausal hormone therapy. *Steroids*. 1 juill 2024;207:109427.
54. Résumé des caractéristiques du produit. DESOGESTREL BIOGARAN 75 microgrammes, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66428489&typedoc=R>
55. Cw S, Ls M, Lv K, Ø L. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA psychiatry* [Internet]. 11 janv 2016 [cité 4 janv 2022];73(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680324/>
56. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 25 oct 2011;343:d6423.
57. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case–control study and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 21 mars 2023;20(3):e1004188.
58. IQVIA. MIDAS® [Internet]. 2024 [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/brand-strategy-and-management/market-measurement/midas>
59. Zuniga C, Blanchard K, Harper CC, Wollum A, Key K, Henderson JT. Effectiveness and efficacy rates of progestin-only pills: A comprehensive literature review. *Contraception* [Internet]. 16 déc 2022 [cité 27 janv 2023];0(0). Disponible sur: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(22\)00448-6/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(22)00448-6/fulltext)
60. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme adulte et de l’adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) [Internet]. 2019 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752542/fr/contraception-chez-la-femme-adulte-et-de-l-adolescente-en-age-de-procreer-hors-post-partum-et-post-ivg
61. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire [Internet]. 2019 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire
62. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme en post-partum [Internet]. 2019 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1369193/fr/contraception-chez-la-femme-en-post-partum
63. HAS. Prise en charge de l’endométriose [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
64. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod*. avr 1999;14(4):982-5.
65. Duijkers IJM, Klipping C, Rautenberg T, Schug BS, Kochhar PS, Osterwald H, et al. Effect on ovarian activity and ovulation inhibition of different oral dosages of levonorgestrel. *Contraception*. juin 2022;110:6-15.

66. ANSM [Internet]. 2022 [cité 27 avr 2024]. Dossier thématique - Contraception. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/contraception>
67. Inserm-ANRS-MIE. Contexte des Sexualités en France. Premiers résultats de l'enquête CSF-2023 [Internet]. 2024. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/11/rapp_CSF_web.pdf
68. O'Mahony L, Liddy AM, Barry M, Bennett K. Hormonal contraceptive use in Ireland: trends and co-prescribing practices. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2015;80(6):1315-23.
69. French RS, Geary R, Jones K, Glasier A, Mercer CH, Datta J, et al. Where do women and men in Britain obtain contraception? Findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *BMJ Sex Reprod Health*. 1 janv 2018;44(1):16-26.
70. Kavanaugh ML, Jerman J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. *Contraception*. janv 2018;97(1):14-21.
71. United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet [Internet]. UN; 2019 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210046527>
72. Farmer RD, Todd JC, Lewis MA, MacRae KD, Williams TJ. The risks of venous thromboembolic disease among German women using oral contraceptives: a database study. *Contraception*. févr 1998;57(2):67-70.
73. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception*. 1 déc 2012;86(6):653-8.
74. Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate – what's so special about them? *BMJ Sex Reprod Health*. 1 avr 2021;47(2):102-9.
75. Rosano GMC, Rodriguez-Martinez MA, Spoletini I, Regidor PA. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. *ESC Heart Failure*. 2022;9(6):3761-7.
76. Hognert H, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Milsom I, Lidegaard Ø, et al. High birth rates despite easy access to contraception and abortion: a cross-sectional study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(12):1414-22.
77. Lindh I, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Hognert H, Milsom I, et al. Contraceptive use in the Nordic countries. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(1):19-28.
78. Kurvits K, Laius O, Uusküla M, Laanpere M. Trends in the use of hormonal contraception in Estonia 2005-2019 and the risk of arterial and venous thromboembolism: a population-based study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. oct 2021;26(5):413-20.
79. Roland N, Nguyen P, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, et al. Prolonged use of chlormadinone acetate and risk of intracranial meningioma: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2024;
80. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 août 2010;58(4):286-90.

81. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
82. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2010;19(3):256-65.
83. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* déc 2016;30(6):616-24.
84. Maillard O, Bun R, Laanani M, Verga-Gérard A, Leroy T, Gault N, et al. Use of the French National Health Data System (SNDS) in pharmacoepidemiology: A systematic review in its maturation phase. *Thérapie.* 21 mai 2024;S0040-5957(24)00065-9.
85. Roland N, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Effects of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Lockdown on the Use of Contraceptives and Ovulation Inductors in France. *Obstetrics & Gynecology.* mars 2021;137(3):415-7.
86. Neumann A, Jabagi MJ, Zureik M. Vitamin K antagonists did not increase the risk of myelodysplastic syndrome in a large-scale cohort study. *Blood.* 5 août 2021;138(5):417-20.
87. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* avr 2015;2(4):e150-159.
88. Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *Jama.* 23 janv 2018;319(4):375-87.
89. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA.* 23 nov 2021;327(1):80-2.
90. Billioti de Gage S, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in France During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmology.* 2021;139(2):240-2.
91. Billioti de Gage S, Desplas D, Dray-Spira R. Roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis use in France: A nationwide observational study from 2016 to 2021. *The Lancet Regional Health - Europe.* 1 nov 2022;22:100486.
92. Kolla E, Weill A, Zaidan M, De Martin E, Colin De Verdier S, Semenzato L, et al. COVID-19 Hospitalization in Solid Organ Transplant Recipients on Immunosuppressive Therapy. *JAMA Network Open.* 7 nov 2023;6(11):e2342006.
93. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatrics.* 14 août 2023;177(10):1028-38.
94. Jabagi MJ, Bertrand M, Botton J, Le Vu S, Weill A, Dray-Spira R, et al. Stroke, Myocardial Infarction, and Pulmonary Embolism after Bivalent Booster. *New England Journal of Medicine.* 29 mars 2023;0(0):null.

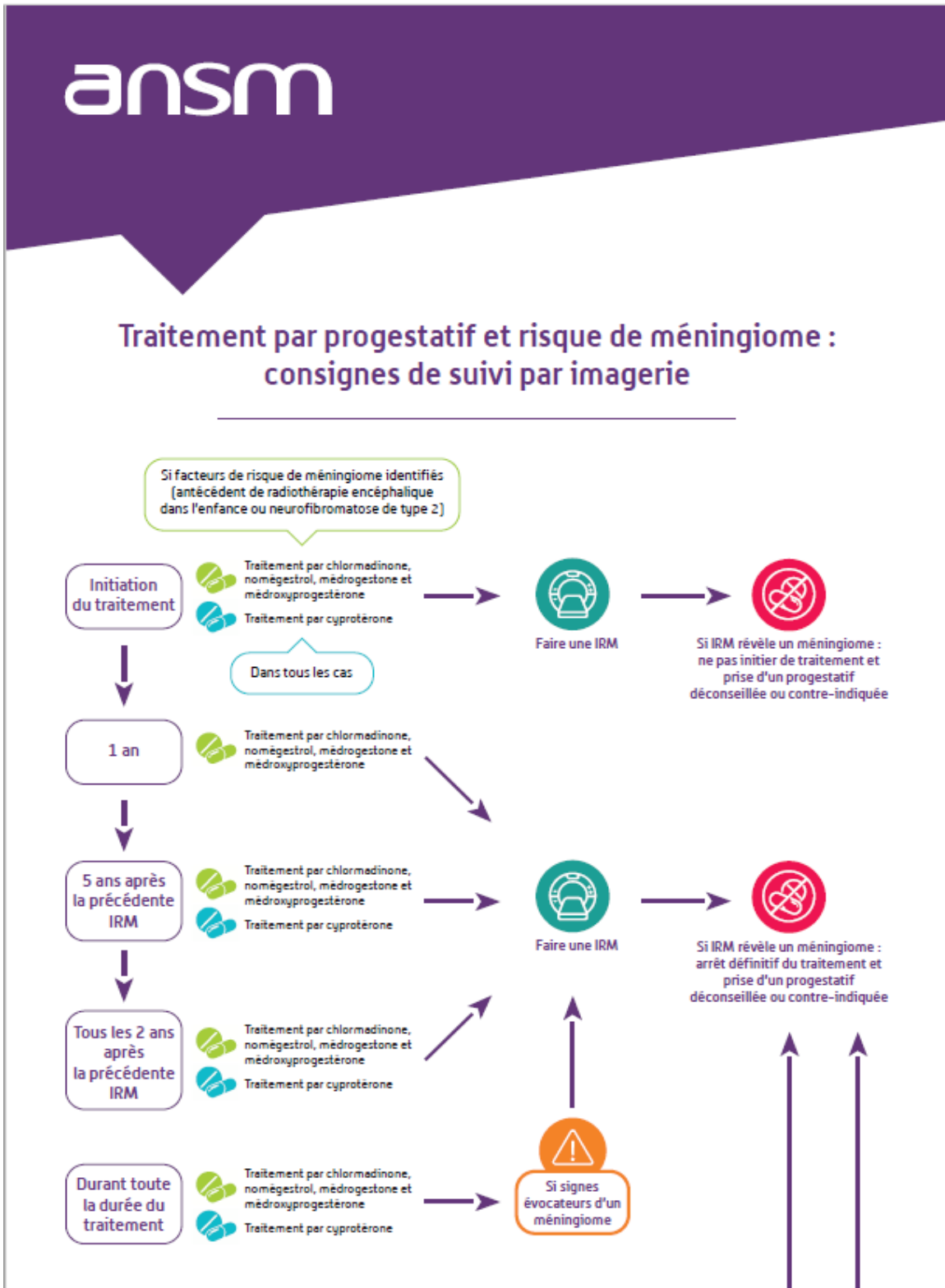
95. Jourdain H, Hoisnard L, Sbidian E, Zureik M. Severe Hypersensitivity Reactions at Biosimilar versus Originator Rituximab Treatment Initiation, Switch and Over Time: A Cohort Study on the French National Health Data System. *BioDrugs* [Internet]. 6 mars 2023 [cité 6 mars 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00584-8>
96. Swital M, Drouin J, Miranda S, Bakchine S, Botton J, Dray-Spira R. Use of multiple sclerosis disease-modifying therapies during pregnancy in France: Nationwide study between 2010 and 2021. *Mult Scler*. 27 janv 2024;13524585231223396.
97. Rios P, Herlemont P, Fauque P, Lacour B, Jouannet P, Weill A, et al. Medically Assisted Reproduction and Risk of Cancer Among Offspring. *JAMA Network Open*. 2 mai 2024;7(5):e249429.
98. Blangis F, Drouin J, Launay E, Miranda S, Zureik M, Cohen JF, et al. Maternal, prenatal and postnatal risk factors for early child physical abuse: a French nationwide cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 14 mai 2024 [cité 15 mai 2024];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00088-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00088-7/fulltext)
99. Mansournia MA, Hernán MA, Greenland S. Matched designs and causal diagrams. *International Journal of Epidemiology*. 1 juin 2013;42(3):860-9.
100. Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Fundamentals of the cohort and case-control study designs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2022;31(8):817-26.
101. Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities. *Ann Epidemiol*. mars 2015;25(3):155-61.
102. JORF. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » [Internet]. 2016-1871, JORF n°0301 déc 26, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&categorieLien=id>
103. Rahib D, Le Guen M, Lydié N. Baromètre santé 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Saint Maurice: Santé Publique France; 2017 p. 8.
104. Emmerich J, Thomassin C, Zureik M. Contraceptive pills and thrombosis: effects of the French crisis on prescriptions and consequences for medicine agencies. *J Thromb Haemost*. sept 2014;12(9):1388-90.
105. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One*. 2014;9(4):e93792.
106. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost*. sept 2015;13(9):1576-80.
107. Ahrendt HJ, Adolf D, Buhling KJ. Advantages and challenges of oestrogen-free hormonal contraception. *Current Medical Research and Opinion*. 1 août 2010;26(8):1947-55.
108. Nappi RE, Farris M, Gallina Toschi A, Michieli R, Moccia F, Orthmann N, et al. Overcoming barriers to oral contraception in Italy an expert opinion to empower women. *Gynecological Endocrinology*. 14 déc 2023;39(1):2254400.

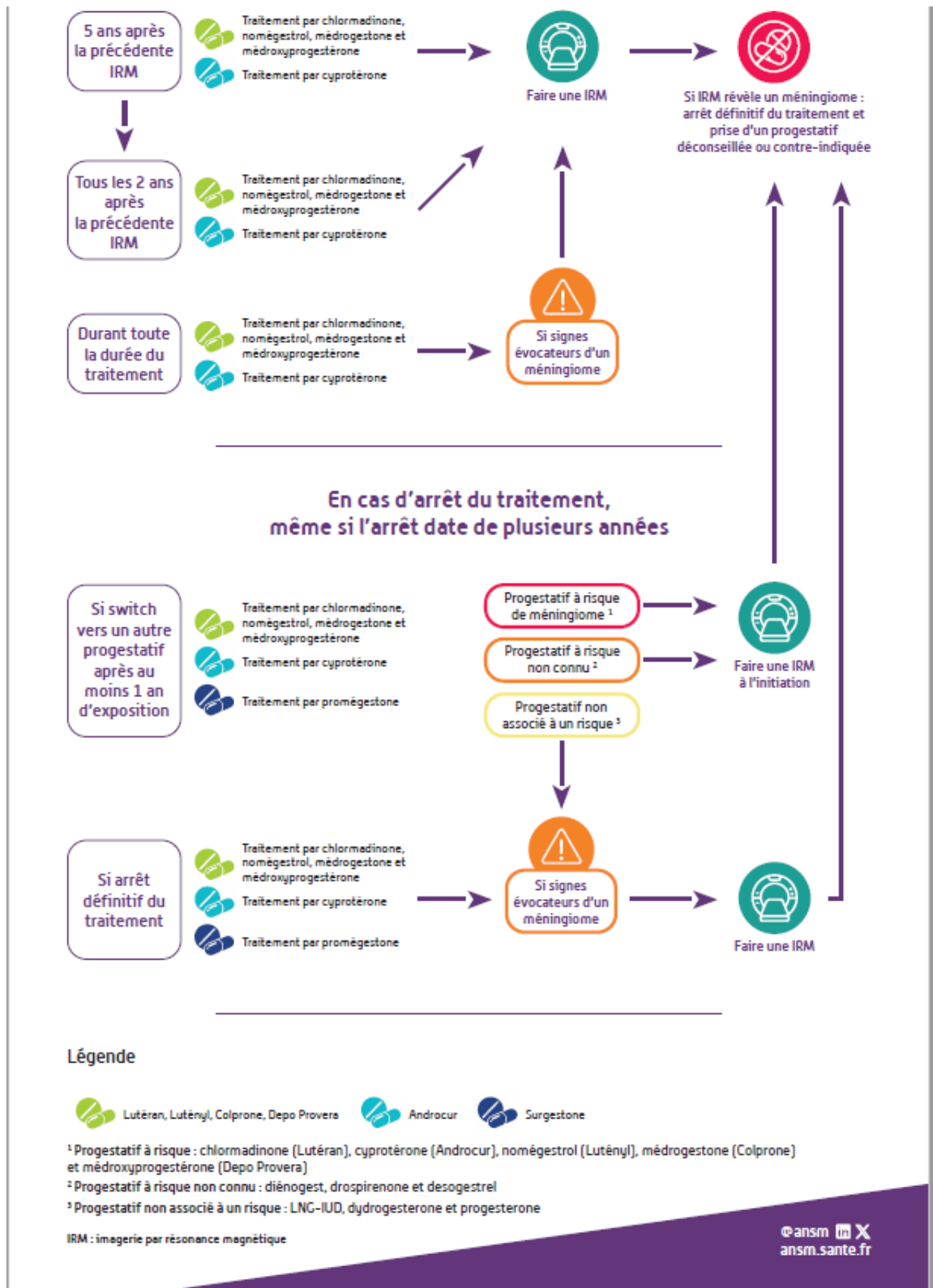
109. Burton RC, Williams CE. Double-Dose Desogestrel: Is it Effective in Adolescent Menstrual Dysfunction? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. oct 2021;34(5):662-5.
110. Bateson DJ, Lohr PA, Norman WV, Moreau C, Gemzell-Danielsson K, Blumenthal PD, et al. The impact of COVID-19 on contraception and abortion care policy and practice: experiences from selected countries. *BMJ Sex Reprod Health*. oct 2020;46(4):241-3.
111. HAS. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes [Internet]. 2013 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752432/fr/contraception-prescriptions-et-conseils-aux-femmes
112. Brandi K, Upadhya KK, Teal SB. Over-the-Counter Oral Contraception as an Opportunity to Reduce Contraceptive Access Inequity. *JAMA* [Internet]. 14 juill 2023 [cité 17 juill 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10825>
113. Foster DG, Biggs MA, Phillips KA, Grindlay K, Grossman D. Potential public sector cost-savings from over-the-counter access to oral contraceptives. *Contraception*. mai 2015;91(5):373-9.
114. Medsafe. Minutes of the 57th meeting of the Medicines Classification Committee - 1 November 2016 [Internet]. 2017 [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/class/Minutes/2016-2020/mccMin1Nov2016.htm>
115. Canadian Pharmacists Association. CPhA. 2020 [cité 15 mai 2024]. More than one million Canadian women continue to face barriers accessing birth control and other health care services. Disponible sur: <https://www.pharmacists.ca/news-events/news/more-than-one-million-canadian-women-continue-to-face-barriers-accessing-birth-control-and-other-health-care-services/>
116. Schaapveld A, Van den Vlucht I, Rutger. Contraceptive Knowledge file [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://rutgers.international/wp-content/uploads/2021/09/Knowledgefile-contraceptives.pdf>
117. GOV.UK. GOV.UK. 2021 [cité 15 mai 2024]. Hana public assessment report. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/consultations/hana-75-microgram-film-coated-tablets-desogestrel-public-consultation/outcome/hana-public-assessment-report>
118. Over-the-Counter Access to Hormonal Contraception: ACOG Committee Opinion, Number 788. *Obstet Gynecol*. oct 2019;134(4):e96-105.
119. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA*. 4 sept 2018;320(9):867-8.
120. Fernandez J. Guide méthodologique de la HAS. Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. HAS. 2021;51.
121. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol*. 1 nov 2008;168(9):1073-81.
122. Funk MJ, Landi SN. Misclassification in administrative claims data: quantifying the impact on treatment effect estimates. *Curr Epidemiol Rep*. déc 2014;1(4):175-85.

123. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 10 mai 2016;353:i2002.
124. Plu-Bureau G. Progestins and Meningiomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 23 mars 2023;S0003-4266(23)00067-7.
125. GEMVi, CNEGM, CNGOF, FNCGM, CNPGo-GM, SEUD, FFER, SMR. Progestatifs et risque de méningiome : faut-il crier au loup ? 📌 [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/progestatifs-et-risque-de-meningiome-faut-il-crier-au-loup>
126. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. nov 2012;14(11):1316-24.
127. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 20 déc 2010;28(36):5287-93.
128. Garcia CM, Ganga A, Weil RJ, Toms SA. Cranial Irradiation for Childhood Cancers and Adult Risk of Meningioma. *Pediatric Neurosurgery*. 14 févr 2023;57(6):396-406.
129. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*. 1 mai 2010;19(3):173-81.
130. Reuter G, Potorac I, de Herdt C, Ameryckx L, Brichant G, Froelich S, et al. Recommendations on the management of meningiomas and sex hormone therapy: The results of a collaborative effort between neurosurgical, endocrine and gynecological societies. *Brain and Spine*. 9 déc 2024;104154.
131. Griffin RL. The Association between Medroxyprogesterone Acetate Exposure and Meningioma. *Cancers*. janv 2024;16(19):3362.
132. Al-Feghali K, Hilal L, Chung C. Review of Intracranial Meningiomas: An Update on Management from Diagnosis to Treatment. *Internal Medicine Review*. 1 avr 2018;4.
133. Cnam. Cartographie. Repérage des pathologies. Méthode [Internet]. 2024 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie/methode-cartographie-pathologies-dependances-assurance-maladie>

ANNEXES

Annexe 1. Infographie disponible sur le site de l'ANSM : traitement par progestatif et risque de méningiome : consignes de suivi par imagerie (18/12/2023) (43)





Extrait des recommandations ANSM le 18 décembre 2023 :

« En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, la mise en place d'un traitement par l'un des 5 progestatifs (acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone) à risque de méningiome est contre-indiquée.

Pour les autres progestatifs (seuls, en association dans un contraceptif ou un Traitement Hormonal

Substitutif de la ménopause) il est recommandé de ne pas les utiliser.

Dans des situations exceptionnelles la prescription d'un traitement progestatif est possible après évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien, sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques.

- La prescription d'un nouveau progestatif en relai d'un traitement antérieur par acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, médroxyprogestérone ou promégestone n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. En cas d'utilisation supérieure à un an d'un de ces progestatifs et de changement de traitement vers un progestatif à risque ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour, 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.
- Le traitement doit toujours être prescrit à la dose minimale efficace et pendant une durée d'utilisation la plus courte possible.
- L'intérêt de poursuivre le traitement doit être réévalué chaque année, notamment aux alentours de la ménopause, car le risque de méningiome augmente fortement avec l'âge.
- Une IRM cérébrale doit être réalisée en cas de signes évocateurs d'un méningiome. »

Annexe 2. Attestation annuelle d'information concernant les prescriptions de médrogestone et d'acétate de médroxyprogestérone (communication de l'ANSM le 28 juin 2024, mise en vigueur à partir du 1^{er} juillet 2024)



Acétate de nomégestrol (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 nomégestrol (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 *

Veuillez 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 nomégestrol (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, nomégestrol, chlormadinone, médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone). 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 nomégestrol.

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 nomégestrol 3,75 ou 5 mg, d'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, de médrogestone 3 mg, ou d'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 ml, sous l'autorité de l'ANSM.



Annexe 3. Ventes annuelles de lévonorgestrel et de désogestrel dans cinq pays européens entre 2018 et 2023

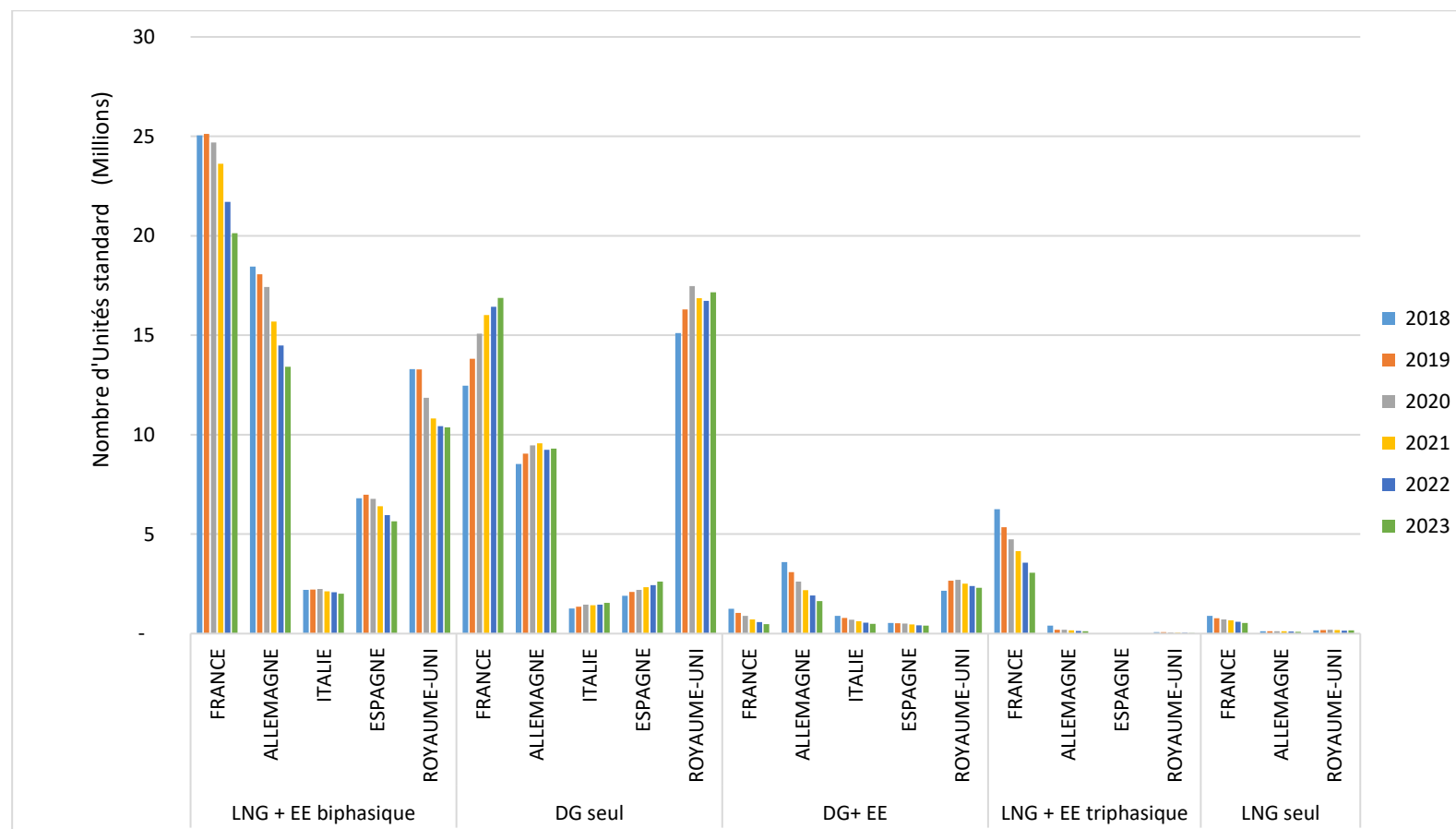


Figure 14. Ventes annuelles de lévonorgestrel et de désogestrel dans cinq pays européens entre 2018 et 2023, en nombre de comprimés. Source : Iqvia MID

Abréviations : DG, désogestrel ; EE, éthinylestradiol ; LNG, lévonorgestrel

Annexe 4. Liste des actes en rapport avec une chirurgie d'exérèse et/ou de décompression du méningiome

Libellé de l'acte	Code CCAM	Localisation fine	
Etage antérieur de la base du crâne			
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale unilatérale	ACFA001	Etage antérieure du crâne à l'exclusion de la zone optochiasmatique	
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale	ACFA015		
Exérèse de tumeur de l'étage antérieur de la base du crâne, par craniotomie frontale bilatérale et abord ethmoïdal	ACFA026		
Exérèse de tumeur de la région optochiasmatique et/ou hypothalamique, par craniotomie	ACFA022	Zone optochiasmatique	
Etage moyen de la base du crâne			
Exérèse de tumeur de l'étage moyen de la base du crâne, par craniotomie	ACFA011	Etage moyen du crâne à l'exclusion de l'angle sphéno-orbitaire et de la selle turcique	
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord translabyrinthique	ACFA003		
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA006		
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher, par abord suprapétreux	ACFA009	Selle turcique	
Exérèse de tumeur de la pointe du rocher avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA029		
Exérèse de tumeur du tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphénoorbitaire, par craniotomie	ACFA013	Tiers médial de l'étage moyen du crâne avec atteinte de l'angle sphéno-orbitaire	
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord latéral	BKFA001	Selle turcique	
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord conjonctivopalpébral	BKFA002		
Exérèse de lésion de l'orbite, par abord coronal	BKFA003	Selle turcique	
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord transsphénoïdal	KAFA001		
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par craniotomie	KAFA002		
Exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par vidéochirurgie transsphénoïdale	KAFE900		
Etage postérieur de la base du crâne			
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord rétrolabyrinthique présigmoïdien	ACFA005	Angle ponto-cérébelleux et/ou méat acoustique interne	
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord translabyrinthique	ACFA007		
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord infraoccipital rétro-sigmoïdien	ACFA010		
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord suprapétreux	ACFA012		
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par deux abords	ACFA014		
Exérèse de tumeur de l'angle pontocérébelleux et/ou du méat acoustique interne [conduit auditif interne], par abord transotique	ACFA027		
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle	ACFA008		Convexité cérébelleuse avec ou sans invasion du sinus veineux dural
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cervelet envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA018		
Exérèse de tumeur du clivus, par craniotomie	ACFA004		Clivus
Exérèse de tumeur du clivus, par abord transoral ou nasosphénoïdal	ACFA020		Foramen jugulaire Foramen magnum
Exérèse de tumeur du foramen jugulaire, par craniotomie	ACFA023		
Exérèse de tumeur du foramen magnum sans déroutement de l'artère vertébrale, par craniotomie	ACFA024		
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par craniotomie	ACFA019	Région pétroclivale	
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale sans déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA016		
Exérèse de tumeur de la région pétroclivale avec déroutement du nerf facial, par abord transpétreux	ACFA025		
Convexité			
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau envahissant un sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA028	Avec atteinte du sinus veineux dural	
Exérèse de tumeur extraparenchymateuse de la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural, par craniotomie	ACFA002	Sans atteinte du sinus veineux dural	
Faux et tente			
Exérèse de tumeur de la tente du cervelet, par craniotomie soustentorielle	ABFA008	Tente du cervelet	
Exérèse de tumeur de l'incisure de la tente, par craniotomie sustentorielle	ABFA009	Incisure Tentorielle	

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

Exérèse de tumeur de la faux du cerveau, par craniotomie	ABFA010	Faux du cerveau
Autres localisations		
Résection de tumeur du 3 ^{ème} ventricule, par craniotomie	ABFA002	
Résection de tumeur du ventricule latéral, par craniotomie	ABFA005	
Résection de tumeur du 4 ^{ème} ventricule, par craniotomie	ABFA006	
Résection de tumeur du 3 ^{ème} ventricule, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC001	
Résection de tumeur du ventricule latéral, par vidéochirurgie intracrânienne	ABFC002	
Décompression du nerf optique, par craniotomie	ADPA001	
Décompression du nerf optique, par approche orbitaire	ADPA020	
Décompression du nerf optique, par approche transsinus (transthmoidal)	ADPA023	
Décompression du nerf infraorbital, par approche directe	ADPA016	
Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien	ADPA008	
Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux	ADPA011	
Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien et par abord suprapétreux	ADPA021	

Abréviation : CCAM, classification commune des actes médicaux

Annexe 5. Liste des codes ATC et CIP des progestatifs concernés

MEDICAMENTS	CLASSE ATC	CIP7	CIP13	CODE ATC
DESOGESTREL VIATRIS SANTE 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2166147	3400921661477	G03AC09
DESOGESTREL VIATRIS SANTE 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2166153	3400921661538	G03AC09
ANTIGONE 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2247414	3400922474144	G03AC09
ANTIGONE 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2247437	3400922474373	G03AC09
DESOGESTREL BIOGARAN 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2673648	3400926736484	G03AC09
DESOGESTREL BIOGARAN 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2673654	3400926736545	G03AC09
DESOPOP75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2680803	3400926808037	G03AC09
DESOPOP 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2680826	3400926808266	G03AC09
DESOGESTREL EG 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2695466	3400926954666	G03AC09
DESOGESTREL EG 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2695472	3400926954727	G03AC09
OPTIMIZETTE 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2740681	3400927406812	G03AC09
OPTIMIZETTE 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2740698	3400927406980	G03AC09
LACTINETTE 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	2742160	3400927421600	G03AC09
LACTINETTE 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	2742177	3400927421778	G03AC09
DESOGESTREL SANDOZ 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	3005559	3400930055595	G03AC09
DESOGESTREL SANDOZ 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	3005560	3400930055601	G03AC09
DESOGESTREL CRISTERS 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	3009353	3400930093535	G03AC09
ELFASETTE 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	3014546	3400930145463	G03AC09
ELFASETTE 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	3014547	3400930145470	G03AC09
DESOGESTREL ZENTIVA 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	4191244	3400941912443	G03AC09
DESOGESTREL ZENTIVA 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	4191267	3400941912672	G03AC09
DESOGESTREL MEDIPHA 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	4191801	3400941918018	G03AC09
DESOGESTREL MEDIPHA75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	4191818	3400941918186	G03AC09
CLAREAL 75 MCG CPR 28	DESOGESTREL	4191830	3400941918308	G03AC09
CLAREAL 75 MCG CPR 84	DESOGESTREL	4191847	3400941918476	G03AC09
LOVAPHARM 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2203339	3400922033396	G03AA07
LOVAPHARM 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2203345	3400922033457	G03AA07
ETHINYLESTRADIOL / LEVONORGESTREL TEVA 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2240837	3400922408378	G03AA07
ETHINYLESTRADIOL / LEVONORGESTREL TEVA 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2240843	3400922408439	G03AA07
OPTIDRIL 150/30 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2675251	3400926752514	G03AA07
OPTIDRIL 150/30 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2675268	3400926752682	G03AA07
MILEVONI 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798232	3400927982323	G03AA07
MILEVONI 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798249	3400927982491	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798255	3400927982552	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798261	3400927982613	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN PHARMA 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798373	3400927983733	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL MYLAN PHARMA 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2798396	3400927983962	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2799929	3400927999291	G03AA07

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2799935	3400927999352	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2802318	3400928023186	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2802324	3400928023247	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2802330	3400928023308	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2802347	3400928023476	G03AA07
MINIDRIL 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3182390	3400931823902	G03AA07
MINIDRIL 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3182409	3400931824091	G03AA07
ADEPAL 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3184064	3400931840640	G03AA07
ADEPAL 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3184087	3400931840879	G03AA07
LUDEAL 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3567316	3400935673169	G03AA07
LUDEAL 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3567322	3400935673220	G03AA07
PACILIA 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3918106	3400939181066	G03AA07
PACILIA 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3918112	3400939181127	G03AA07
QIADE 150/30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	4911336	3400949113361	G03AA07
QIADE 150/30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	4911342	3400949113422	G03AA07
OPTILOVA 100/20 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2217896	3400922178967	G03AA07
OPTILOVA 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2217904	3400922179049	G03AA07
EFFILEVO 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2692120	3400926921200	G03AA07
EFFILEVO 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2692137	3400926921378	G03AA07
EFFILEVO CONTINU 100/20 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2692143	3400926921439	G03AA07
EFFILEVO CONTINU 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2692166	3400926921668	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2771428	3400927714283	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2771434	3400927714344	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2773172	3400927731723	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2773189	3400927731891	G03AA07
LOLISTREL 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2783816	3400927838163	G03AA07
LOLISTREL 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2783822	3400927838224	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2783839	3400927838392	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2783845	3400927838453	G03AA07
MILEVONI 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2789233	3400927892332	G03AA07
MILEVONI 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	2789256	3400927892561	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3001753	3400930017531	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3001754	3400930017548	G03AA07
LEVONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL CRISTERS 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3003332	3400930033326	G03AA07
LEELOO CONTINU 100/20 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3006669	3400930066690	G03AA07

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

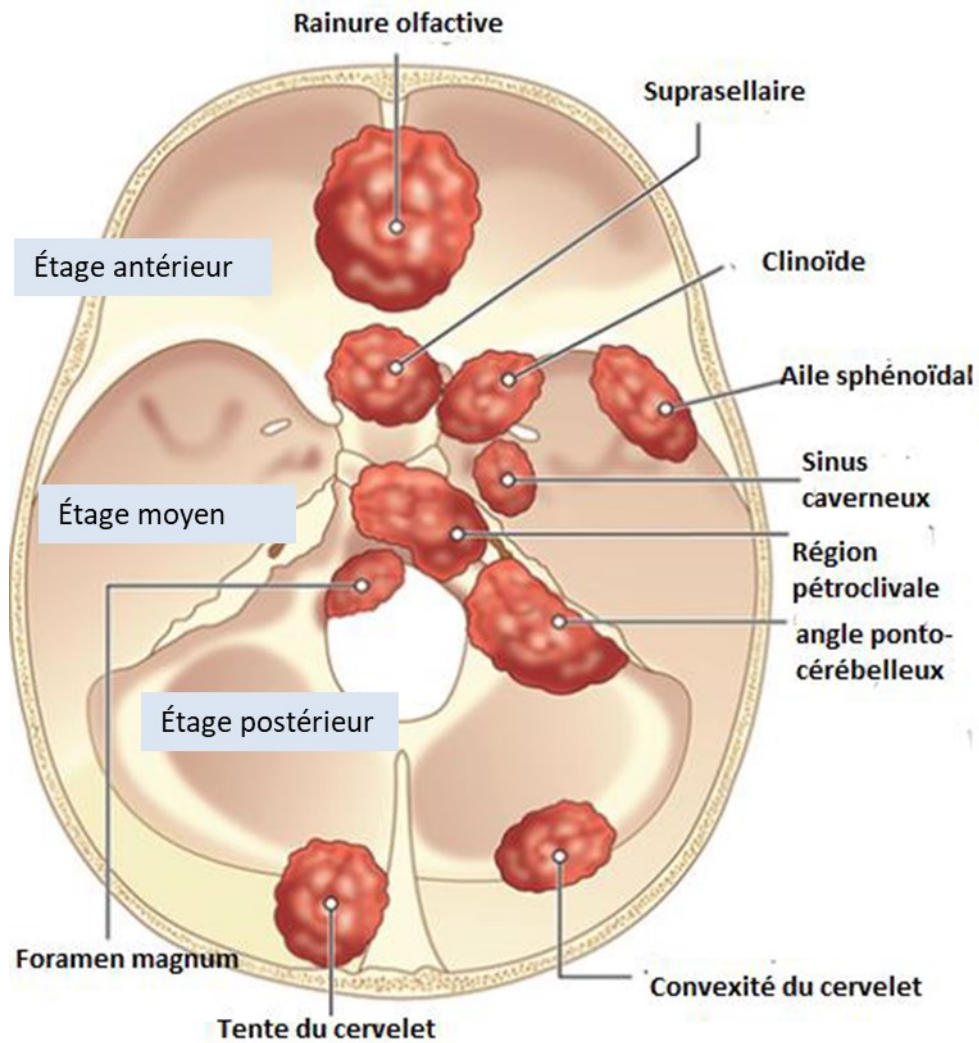
LEELOO CONTINU 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3006671	3400930066713	G03AA07
LEONORGESTREL/ETHINYLESTRADIOL	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3006673	3400930066737	G03AA07
BIOGARAN CONTINU 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014056	3400930140567	G03AA07
LOLISTREL CONTINU 100/20 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014057	3400930140574	G03AA07
LOLISTREL CONTINU 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014914	3400930149140	G03AA07
ASTERLUNA CONTINU 100/20 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014915	3400930149157	G03AA07
ASTERLUNA CONTINU 100/20 MCG CPR 84	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014916	3400930149164	G03AA07
ASTERLUNA 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3014917	3400930149171	G03AA07
ASTERLUNA 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3847926	3400938479263	G03AA07
LEELOO 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3847932	3400938479324	G03AA07
LEELOO 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3910234	3400939102344	G03AA07
LOVAVULO 100/20 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3910808	3400939108087	G03AA07
LOVAVULO 100/20 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3008105	3400930081051	G03AB03
TRINORDIOL 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3008106	3400930081068	G03AB03
TRINORDIOL 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3280709	3400932807093	G03AB03
TRINORDIOL SUREMBALLE 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3280715	3400932807154	G03AB03
TRINORDIOL SUREMBALLE 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3588413	3400935884138	G03AB03
DAILY 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3588436	3400935884367	G03AB03
DAILY 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3770000	3400937700009	G03AB03
AMARANCE 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3899975	3400938999754	G03AB03
EVANECIA 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3899981	3400938999815	G03AB03
EVANECIA 50-75-125/30-40-30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL + OESTROGENE	3220067	3400932200672	G03AC03
MICROVAL 30 MCG CPR 28	LEVONORGESTREL	3220073	3400932200733	G03AC03
MICROVAL 30 MCG CPR 64	LEVONORGESTREL	3515443	3400935154439	G03AC08
NEXPLANON IMP 68 MG	ETONOGESTREL			
COLPRONE 5MG CPR 20	MEDROGESTONE	3130861	3400931308614	G03DB03
SURGESTONE 0,125MG CPR 10	PROMEGESTONE	3249154	3400932491544	G03DB07
SURGESTONE 0,25MG CPR 10	PROMEGESTONE	3249183	3400932491834	G03DB07
SURGESTONE 0,5MG CPR 10	PROMEGESTONE	3313314	3400933133146	G03DB07
SURGESTONE 0,5MG CPR 12	PROMEGESTONE	3364286	3400933642860	G03DB07
DEPO PROVERA 150 MG SUSP INJ 1	MEDROXYPROGESTERONE	3238699	3400932386994	G03AC06
LUTENYL 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3266112	3400932661121	G03DB04
NOMEGESTROL VIATRIS 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3645370	3400936453708	G03DB04
LUTENYL 3,75MG CPR 14	NOMEGESTROL	3655724	3400936557246	G03DB04
NOMEGESTROL EG 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3817279	3400938172799	G03DB04
NOMEGESTROL BGA 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3817345	3400938173451	G03DB04
NOMEGESTROL TVC 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3828024	3400938280241	G03DB04
NOMEGESTROL RTP 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3832391	3400938323917	G03DB04
NOMEGESTROL ARW 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3869187	3400938691870	G03DB04
NOMEGESTROL ZEN 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3869253	3400938692532	G03DB04

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

NOMEGESTROL SDZ 5MG CPR 10	NOMEGESTROL	3901620	3400939016207	G03DB04
NAEMIS CPR 24	NOMEGESTROL +	3584622	3400935846228	G03FB12
LUTERAN 2 MG (ACETATE DE CHLORMADINONE) CPR 10	OESTROGENE			
	CHLORMADINONE	3063314	3400930633144	G03DB06
LUTERAN 5MG CPR 10	CHLORMADINONE	3063320	3400930633205	G03DB06
LUTERAN 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3394330	3400933943301	G03DB06
CHLORMADINONE VIATRIS 5MG CPR 10	CHLORMADINONE	3632798	3400936327986	G03DB06
CHLORMADINONE QUALIMED 5MG CPR 10	CHLORMADINONE	3632858	3400936328587	G03DB06
CHLORMADINONE TVC 5MG CPR 10	CHLORMADINONE	3652631	3400936526310	G03DB06
CHLORMADINONE TVC 2MG CPR 10	CHLORMADINONE	3652602	3400936526020	G03DB06
CHLORMADINONE SANDOZ 2MG CPR 12	CHLORMADINONE	3652660	3400936526600	G03DB06
CHLORMADINONE SDZ 5MG CPR 10	CHLORMADINONE	3656014	3400936560147	G03DB06
CHLORMADINONE TVC 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3656184	3400936561847	G03DB06
CHLORMADINONE THERAMEX 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3664723	3400936647237	G03DB06
CHLORMADINONE VIATRIS 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3664746	3400936647466	G03DB06
CHLORMADINONE SDZ 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3664752	3400936647527	G03DB06
CHLORMADINONE THERAMEX 5 MG CPR 10	CHLORMADINONE	3666774	3400936667747	G03DB06
CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 10MG CPR 12	CHLORMADINONE	3735216	3400937352161	G03DB06
CHLORMADINONE MYLAN GENERIQUES 5 MG CPR 10	CHLORMADINONE	3735222	3400937352222	G03DB06
ERAPYL 50MG CPR	CYPROTERONE	2675920	3400926759209	G03HA01
ANDROCUR 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3235100	3400932351008	G03HA01
ANDROCUR 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3404175	3400934041754	G03HA01
CYPROTERONE MYL 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3409014	3400934090141	G03HA01
CYPROTERONE BGA 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3420168	3400934201684	G03HA01
CYPROTERONE BGA 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3423273	3400934232732	G03HA01
CYPROTERONE G GAM 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3621889	3400936218895	G03HA01
CYPROTERONE EG 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3626970	3400936269705	G03HA01
KALIALE 50 MG Gé CPR SEC 20	CYPROTERONE	3668158	3400936681583	G03HA01
CYPROTERONE MYL 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3693529	3400936935297	G03HA01
CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3694581	3400936945814	G03HA01
CYPROTERONE ZEN 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3746651	3400937466516	G03HA01
CYPROTERONE SDZ 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3750612	3400937506120	G03HA01
CYPROTERONE SDZ 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3766599	3400937665995	G03HA01
CYPROTERONE TVC 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3820525	3400938205251	G03HA01
CYPROTERONE TVC 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3820620	3400938206203	G03HA01
CYPROTERONE ARW 50MG CPR 20	CYPROTERONE	3884436	3400938844368	G03HA01
CYPROTERONE ARW 100MG CPR 60	CYPROTERONE	3884459	3400938844597	G03HA01
CYPROTERONE ZEN 100MG CPR 60	CYPROTERONE	4160752	3400941607523	G03HA01

Abréviations : ATC, Classification anatomique, thérapeutique et chimique ; CIP : Code Identifiant de Présentation

Annexe 6. Schéma des localisations des méningiomes intracrâniens



Copyright LSU Health Sciences Center

Annexe 7. Grades des méningiomes selon la classification OMS 2016 (132)

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

Abréviations : CIM, classification internationale des maladies ; OMS, organisation mondiale de la santé.

Annexe 8. Description des femmes ayant eu des méningiomes opérés dans des localisations différentes au cours d'un même séjour

Tableau 14. Descriptions des caractéristiques des cas en fonction du caractère unique ou multiple du(des) méningiome(s) opéré(s)

	Méningiomes multiples N= 363	Méningiome unique N= 8 028
Age moyen (écart-type)	57,6 (12,8)	59,8 (12,9)
Age médian (Q1-Q3)	58,0 (48,0-68,0)	60,0 (50,0-70,0)
Classes d'âges		
≤19	1 (0,3)	17 (0,2)
20-34	9 (2,5)	164 (2,0)
35-44	41 (11,3)	819 (10,2)
45-54	109 (30,0)	1905 (23,7)
55-64	79 (21,8)	1997 (24,9)
65-74	90 (24,8)	2027 (25,2)
75-84	33 (9,1)	1012 (12,6)
≥85	1 (0,3)	87 (1,1)
Region géographique		
Ile-de-france	67 (18,5)	1465 (18,2)
Nord-ouest	62 (17,1)	1600 (19,9)
Nord-Est	37 (10,2)	1567 (19,5)
Sud-ouest	39 (10,7)	1148 (14,3)
Sud-est	152 (41,9)	2040 (25,4)
DROM	6 (1,7)	208 (2,6)
Indice de défavorisation sociale		
1 (plus favorisés)	86 (23,7)	1636 (20,4)
2	72 (19,8)	1625 (20,2)
3	83 (22,9)	1546 (19,3)
4	68 (18,7)	1514 (18,9)
5 (plus défavorisés)	43 (11,8)	1387 (17,3)
Manquantes	11 (3,0)	320 (4,0)
Année de chirurgie du méningiome		
2020	77 (21,2)	1766 (22,0)
2021	98 (27,0)	2083 (25,9)
2022	113 (31,1)	2073 (25,8)
2023	75 (20,7)	2106 (26,2)
Localisation du méningiome		
Étage antérieur	156 (42,9)	1736 (21,6)
Étage moyen	177 (48,7)	1434 (17,9)
Étage postérieur	63 (17,3)	1013 (12,6)
Convexité	88 (24,2)	3045 (37,9)
Faux du cerveau et tente du cervelet	67 (18,4)	728 (9,1)
Autres	88 (24,2)	72 (0,9)
Grade du méningiome		
Bénin	337 (92,8)	7201 (89,7)
Atypique	22 (6,1)	627 (7,8)
Malin	4 (1,1)	200 (2,5)

Abréviations : Q, quantiles

Annexe 9. Associations entre l'exposition au désogestrel et au lévonorgestrel et le risque de méningiome opéré, avec l'ensemble des modalités utilisées

Tableau 15. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel ou lévonorgestrel et/ou à l'exposition dans les six ans aux progestatifs connus à risque de méningiomes

Progestatifs	Cas N = 8 391	Témoins N = 83 910	OR (IC95%)
Désogestrel (75µG)			
Exposition en cours	287 (3,42)	2769 (3,29)	1,25 (1,10-1,42)
Exposition courte	57 (0,67)	665 (0,79)	1,02 (0,77-1,34)
Exposition prolongée ≥ 2 ans	230 (2,74)	2104 (2,50)	1,32 (1,14-1,53)
Exposition prolongée 2 ans	24 (0,28)	424 (0,50)	0,67 (0,44-1,01)
Exposition prolongée 3 ans	31 (0,36)	307 (0,36)	1,23 (0,85-1,78)
Exposition prolongée 4 ans	30 (0,35)	264 (0,31)	1,36 (0,93-1,99)
Exposition prolongée 5 ans	30 (0,35)	287 (0,34)	1,28 (0,88-1,88)
Exposition prolongée ≥ 6 ans	115 (1,37)	822 (0,97)	1,70 (1,39-2,08)
Exposition prolongée 6 ans	33 (0,39)	330 (0,39)	1,22 (0,85-1,76)
Exposition prolongée 7 ans	38 (0,45)	242 (0,28)	1,93 (1,36-2,73)
Exposition prolongée ≥ 8 ans	44 (0,52)	250 (0,29)	2,09 (1,51-2,90)
MDGT et/ou PMGT et/ou MEDROXYPGT et/ou NOMAC et/ou CMA et/ou CPA*	1037 (12,35)	4398 (5,24)	2,86 (2,65-3,09)
Levonorgestrel (30 µG)			
Exposition en cours	17 (0,20)	140 (0,16)	1,44 (0,87-2,40)
Exposition courte	5 (0,05)	35 (0,04)	N/A
Exposition prolongée 2 ans et plus	12 (0,14)	105 (0,12)	1,37 (0,75-2,50)
Exposition prolongée 2 ans	0 (0,0)	14 (0,01)	N/A
Exposition prolongée 3 ans	3 (0,03)	10 (0,01)	N/A
Exposition prolongée 4 ans	0 (0)	9 (0,01)	N/A
Exposition prolongée 5 ans	1 (0,01)	2 (0,0)	N/A
Exposition prolongée 6 ans et plus	8 (0,09)	70 (0,08)	1,40 (0,67-2,91)
Exposition prolongée 6 ans	1 (0,01)	9 (0,01)	N/A
Exposition prolongée 7 ans	1 (0,01)	5 (0,0)	N/A
Exposition prolongée 8 ans et plus	6 (0,07)	56 (0,06)	1,29 (0,55-3,01)
MDGT et/ou PMGT et/ou MEDROXYPGT et/ou NOMAC et/ou CMA et/ou CPA*	1037 (12,35)	4398 (5,24)	2,82 (2,61-3,04)
Levonorgestrel combiné (50150 µg, avec l'éthinylestradiol)			
Exposition en cours	157 (1,87)	1933 (2,30)	0,92 (0,77-1,09)
Exposition courte	14 (0,16)	332 (0,39)	0,47 (0,27-0,81)
Exposition prolongée 2 ans et plus	143 (1,70)	1601 (1,90)	1,01 (0,85-1,22)
Exposition prolongée 2 ans	15 (0,17)	202 (0,24)	0,82 (0,48-1,40)
Exposition prolongée 3 ans	14 (0,16)	135 (0,16)	1,16 (0,67-2,03)
Exposition prolongée 4ans	14 (0,16)	147 (0,17)	1,11 (0,63-1,93)
Exposition prolongée 5 ans	8 (0,09)	91 (0,10)	1,04 (0,50-2,15)
Exposition prolongée 6 ans et plus	92 (1,09)	1026 (1,22)	1,04 (0,83-1,29)
Exposition prolongée 6 ans	7 (0,08)	97 (0,11)	0,81 (0,37-1,76)
Exposition prolongée 7 ans	7 (0,08)	110 (0,13)	0,73 (0,34-1,58)
Exposition prolongée 8 ans et plus	78 (0,92)	819 (0,97)	1,11 (0,87-1,40)

Contraception orale progestative et risque de méningiome chez la femme

MDGT et/ou PMGT et/ou MEDROXYPGT et/ou NOMAC et/ou CMA et/ou CPA*	1037 (12,35)	4398 (5,24)	2,80 (2,59-3,03)
--	--------------	-------------	------------------

Abréviations : IC 95, intervalle de confiance à 95% ; OR, odds ratio ; CMA, acétate de chlormadinone ; CPA, acétate de cyprotérone ; MDGT, médrogestone ; MEDROXYPGT, médroxyprogestérone ; NOMAC, acétate de nomégestrol ; PMGT, promégestone

*dans les 6 ans avant la date index

Exposition isolée récente: au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, de médrogestone, de promégestone et d'acétate de médroxyprogestérone dans les 6 ans avant la date index

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

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

Annexe 10. Description des 105 femmes cas de méningiomes exposées au désogestrel 75 µg dans l'année avant la date index et à l'un des 6 progestatifs à risque dans les 6 ans avant la date index

Tableau 16. Progestatif à risque délivré dans les 6 ans avant la date index chez les femmes exposées au désogestrel (N = 105)

	N (%)
Acétate de nomégestrol	47 (44,8)
Acétate de chlormadinone	44 (41,9)
Médrogestone	6 (5,7)
Acétate de cyprotérone	5 (4,8)
Promégestone	3 (2,9)

Note : Les personnes peuvent être exposées à plusieurs progestatifs, seul le dernier remboursement est pris en compte

Tableau 17. Différents schémas d'exposition aux progestatifs à risque avant l'exposition au désogestrel et dans les 6 ans avant la date index (N = 105)

	N (%)
Acétate de nomégestrol (seul)	28 (26,7)
Acétates de Nomégestrol et Chlormadinone	26 (24,8)
Acétate de chlormadinone	21 (20,0)
Promégestone-Chlormadinone	6 (5,7)
Acétate de cyprotérone (seul)	4 (3,8)
Promégestone-Nomégestrol-Chlormadinone	4 (3,8)
Chlormadinone-Cyprotérone	1 (0,9)
Nomégestrol-Chlormadinone- Cyprotérone	3 (2,9)
Nomégestrol- Cyprotérone	1 (0,9)
Promégestone-Nomégestrol	2 (1,9)
Promégestone-Nomégestrol- Chlormadinone- Cyprotérone	2 (1,9)
Médrogestone-Cyprotérone	2 (1,9)
Promégestone (seule)	1 (0,9)
Médrogestone (seule)	1 (0,9)
Médrogestone-Chlormadinone	1 (0,9)
Médrogestone-Nomégestrol	1 (0,9)
Médrogestone- Promégestone- Chlormadinone- Cyprotérone	1 (0,9)

Tableau 18. Délai entre la délivrance d'un des 6 progestatifs à risque et la date index (N = 105)

N (%)	
< 1 an	42 (40,0)
- < 3mois	- 9 (8,6)
- 3-6 mois	- 11 (10,5)
- 6-9 mois	- 11 (10,5)
- 9-12 mois	- 11 (10,5)
1-2 ans	27 (25,7)
2-3 ans	14 (13,3)
3-4 ans	8 (7,6)
4-5 ans	7 (5,7)
≥ 5 ans	6 (5,7)

Tableau 19. Délai entre la délivrance d'un des 6 progestatifs à risque de méningiome et la délivrance du désogestrel (N=105)

N (%)	
< 1 an	53 (50,5)
- < 3mois	- 22 (21,0)
- 3-6 mois	- 12 (11,4)
- 6-9 mois	- 11 (10,5)
- 9-12 mois	- 8 (7,6)
1-2 ans	19 (18,1)
2-3 ans	14 (13,3)
3-4 ans	8 (7,6)
4-5 ans	7 (5,7)
≥ 5 ans	4 (3,8)

Tableau 20. Dose cumulée de progestatif à risque reçue avant le désogestrel (N = 105)

	Médrogestone N= 6	Promégestone N= 16	Acétate de nomégestrol N = 67	Acétate de chlormadinone N = 65	Acétate de cyprotérone N = 14
Dose cumulée moyenne (ET) (g)	2,0 (1,5)	0,1 (0,3)	6,7 (6,8)	13,2 (13,1)	47,0 (48,0)
Dose cumulée médiane (Q1-Q3) (g)	1,6 (1,0-2,7)	0,05 (0,02-0,2)	3,2 (0,8-12,2)	7,2 (1,1-24,2)	32,0 (7,0-72,0)
Remarques			28 ont eu dose > 6 g	31 ont eu dose > 8 g	5 ont eu dose > 60 g

Abréviations : ET, écart-type ; g, grammes ; Q, quantile

Tableau 21. Risque de méningiome intracrânien associé à l'exposition en cours au désogestrel 75 µg, en fonction de l'antécédent ou non d'endométriose (N = 105)

	Antécédent d'endométriose			Pas d'antécédent d'endométriose		
	Cas N= 223	Témoins N= 1 288	OR (IC95%)	Cas N = 8 168	Témoins N = 82 622	OR (IC95%)
Désogestrel (75µG)						
Exposition en cours	9 (4,0)	23 (1,8)	4,63 (0,90-23,64)	96 (1,2)	363 (0,4)	2,76 (2,20-3,84)

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

Annexe 11. Antécédents de radiothérapie, d'endométriose et de maladie cardiovasculaires, et gestité chez les cas et les témoins

Tableau 22. Antécédents médicaux et gestité des cas et des témoins (N = 92 301)

	Cas N= 8 391	Témoins N= 83 910	Ensemble N= 92 301
Antécédent de radiothérapie*	562 (6,7)	3 710 (4,4)	4 272 (4,6)
Endométriose**	223 (2,7)	1 288 (1,5)	1 511 (1,6)
Au moins une grossesse >22SA***	1375 (16,4)	14 268 (17,0)	15 643 (16,9)
Nombre de grossesses >22SA			
- 1	786 (9,37)	8 040 (9,58)	8 826 (9,56)
- 2	473 (5,64)	4 778 (5,69)	5 251 (5,69)
- 3	92 (1,10)	1 193 (1,42)	1 285 (1,39)
- 4	19 (0,23)	214 (0,26)	233 (0,25)
- ≥ 5	5 (0,05)	43 (0,05)	48 (0,05)
Au moins une grossesse ≤22SA***	481 (5,7)	5 460 (6,5)	5941 (6,4)
Nombre de grossesses ≤22SA			
- 1	367 (4,37)	4 234 (5,05)	4 601(4,98)
- 2	80 (0,95)	869 (1,04)	949 (1,03)
- 3	22 (0,26)	239 (0,28)	261 (0,28)
- 4	7 (0,08)	65 (0,08)	72 (0,08)
- ≥ 5	5 (0,05)	53 (0,06)	58 (0,06)
Au moins une IVG***	308 (3,7)	3 461 (4,1)	3769 (4,1)
Nombre d'IVG			
- 1	235 (2,80)	2 783 (3,32)	3 018 (3,27)
- 2	50 (0,60)	475 (0,57)	525 (0,57)
- 3	15 (0,18)	136 (0,16)	151 (0,16)
- 4	5 (0,06)	30 (0,04)	35 (0,04)
- ≥ 5	3 (0,03)	37 (0,04)	40 (0,04)
Maladie(s) cardiovasculaire(s)****	3 671 (43,8)	29 723 (35,4)	33 409 (36,2)
- AVC	641 (7,6)	1 288 (1,5)	1 929 (2,1)
- Coronaropathie (aiguë ou chronique)	220 (2,6)	2 045 (2,4)	2 265 (2,5)
- Embolie pulmonaire	57 (0,7)	281 (0,3)	338 (0,4)
- HTA	2 856 (34,0)	25 622 (30,5)	28 478 (30,9)
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	53 (0,6)	649 (0,8)	702 (0,8)
- Diabète	796 (9,5)	7 354 (8,8)	8 150 (8,8)
- Obésité	587 (7,0)	3 898 (4,7)	4 485 (4,9)
- Tabac	640 (7,6)	5 912 (7,1)	6 552 (7,1)

*Acte de radiothérapie ou diagnostic hospitalier de radiothérapie entre 2006 et 3 mois avant la date index

**Diagnostic lors d'une hospitalisation ou en affection longue durée, dans les cinq dernières années avant la date index

***Recherche jusqu'en 2006

****Dans les cinq dernières années, selon la cartographie de la Cnam (133)

Abréviations : AVC, accident vasculaire cérébral ; HTA, Hypertension artérielle ; IVG, interruption volontaire de grossesse ; SA, semaine d'aménorrhée

Tableau 23. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans des sous-groupes sans antécédents médicaux

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)
Sous-groupe sans antécédent de radiothérapie			
Exposition en cours	278 (3,3)	2 755 (3,3)	1,24 (1,08-1,42)
Sous-groupe sans endométriose			
Exposition en cours	281 (3,9)	2 734 (3,5)	1,25 (1,09-1,43)
Sous-groupe sans antécédent cardiovasculaire (total)			
Exposition en cours	201 (5,0)	2 274 (4,5)	1,18 (1,01-1,38)
Dont :			
Sous-groupe sans antécédent d'AVC			
Exposition en cours	277 (4,1)	2 754 (3,5)	1,27 (1,12-1,45)
Sous-groupe sans antécédent de coronaropathie			
Exposition en cours	284 (4,0)	2 761 (3,6)	1,23 (1,08-1,40)
Sous-groupe sans HTA			
Exposition en cours	226 (4,7)	2 419 (4,4)	1,13 (0,98-1,31)
Sous-groupe sans diabète			
Exposition en cours	274 (4,1)	2 691 (3,7)	1,22 (1,07-1,40)
Sous-groupe sans obésité			
Exposition en cours	273 (4,0)	2 638 (3,5)	1,28 (1,11-1,46)
Sous-groupe sans tabac			
Exposition en cours	256 (3,8)	2 509 (3,4)	1,25 (1,09-1,44)

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

*dans les 6 ans avant la date index

Exposition en cours : au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone, de médrogestone, de promégestone et d'acétate de médroxyprogestérone dans les 6 ans avant la date index

Tableau 24. Risque de méningiome intracrânien opéré associé à l'exposition au désogestrel 75 µg dans un modèle ajusté sur la prise d'antihypertenseurs et de diagnostic de diabète et/ou d'obésité

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)
Désogestrel (75µG)	287 (3,4)	27 69 (3,3)	1,23 (1,08-1,40)
Traitement antihypertenseur	2 574 (30,7)	24 806 (29,6)	1,12 (1,06-1,19)
Antécédent de diabète et/ou obésité	553 (6,6)	5531 (6,7)	1,16 (1,08-1,25)

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