

Compte-rendu

Direction : DMM1

Pôle : 5

Personnes en charge : Pauline Dayani / Marie Tardieu / Isabelle Yoldjian

CST Contraception orale et risque de méningiome

Séance du 18 décembre 2024

Ordre du jour

	N°	Points prévus à l'ordre du jour	Durée	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
I. Réunion parties prenantes	I.1.	Ouverture de la réunion parties prenantes, objectifs de la réunion et tour de table <i>Dr Isabelle Yoldjian – Directrice DMM1- ANSM</i>	13h30 / 10 min	Pour information
	I.2.	Présentation des résultats de l'étude épidémiologique sur le risque de méningiome associé à la contraception orale <i>Dr Alain Weill – Directeur adjoint GIS EPIPHARE</i> <i>Dr Noémie Roland – médecin GIS EPIPHARE</i>	13h40 / 40 min	Pour information
	I.3.	Questions/ réponses / Discussion des résultats Audition des parties prenantes Clôture de la réunion parties prenantes	14h20 / 40 min	Pour discussion
II. CST	II.4.	Ouverture du CST : rappel des objectifs	15h / 15 min	Pour information
	II.5.	Discussion des résultats et proposition de mesures de réduction du risque	15h15 / 1h30	Pour discussion
	II.6.	Conclusions et clôture de la réunion	16h45 / 15 min	Pour adoption

Participants

Nom des participants	Statut (<i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i>)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
Membres du CST				
Mme Emmanuelle Mignaton	Membre CST Présidente AMAVEA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Etienne Richer	Membre CST Gynécologue Obstétricien Libéral	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Isabelle Hernandez	Membre CST Sage-femme Trésorière CNSF	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sabine Paysant	Membre CST Sage-Femme Présidente CNP Maïeutique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Martine Alt-Tebacher	Membre CST Médecin pharmacologue	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sabine Trébaol	Membre CST Représentante association EndoFrance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Thierry Brillac	Membre CST Médecin généraliste libéral Représentant du CMG	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M Yann Mazens	Membre CST Représentant France asso Santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Jacques Young	Membre CST Endocrinologue Hôpital Bicêtre - Paris	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Lise Duranteau	Membre CST Endocrinologue Hôpital Bicêtre- Paris	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Michel Kalamarides	Membre CST Neurochirurgien Hôpital la Pitié Salpêtrière Paris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Alain Weill	Membre CST Médecin épidémiologiste GIS EPIPHARE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUDITIONNES

Dr Geoffroy Robin	Auditionné Gynécologue médical CHU Lille Jeanne de Flandres Secrétaire du CNGOF	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Isabelle Héron	Auditionnée Gynécologue médicale Clinique Mathilde Rouen Présidente de la FNCGM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Christine Rousset Jablonski	Auditionnée Gynécologue médicale Vice-présidente de la SFG	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Marie- Laure Sanson	Auditionnée Endocrinologue GHU Paris Sud Représentante SFE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Sophie Christin- Maitre	Auditionnée Endocrinologue CHU St Antoine - Paris Représentant SFE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Hélène Bry	Auditionnée Endocrinologue CHIC Créteil	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GIS EPIPHARE

Dr Noémie Roland	Médecin épidémiologiste GIS EPIPHARE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Epiphane Kolla	Médecin épidémiologiste GIS EPIPHARE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Bérange Baricault	Biostatisticienne GIS EPIPHARE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM

Dr Isabelle Yoldjian	Directrice DMM1 ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Marie Tardieu	Cheffe du pole 5 DMM1 / ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Pauline Dayani	Évaluatrice pharmacovigilance DMM1 / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Faustine Vidil	Évaluatrice clinique DMM1 / ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Aude-Marie Jouanneault	Évaluatrice CASAR / ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mme Carole Fosset	Evaluateur réglementaire DRD /ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Claire Féraud	Cheffe du pôle Sécurisation SURV/ ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Dina Sanctussy	Evaluateur sécurisation SURV/ ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Maire Potvain	Chargée de communication DIRCOM/ ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Aude Rodriguez	Chargée de communication DIRCOM/ ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Séverine Voisin	Directrice adjointe DIRCOM / ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

L'ANSM, après avoir vérifié que les membres nommés du CST n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que leurs déclaration publique d'intérêts (DPI) sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

A noter que les personnes invitées au CST en qualité d'auditionnés (SFE, SFG CNGOF) ont préalablement rempli et signé une déclaration d'intérêt simplifiée.

Liens identifiés

Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Thierry Brillac	Interventions rémunérées	Niv 2 sans lien avec l'objet du CST		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
Jacques Young	Activités de consultant et travaux sur le cushing interventions orateur (cushing, aménorrhées, acromégalie, endocrino) Financements REB	Niv 2 sans lien avec l'objet du CST		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle Hernandez	Trésorière adjointe CNSF : financements	liens de type 2 sans rapport avec l'objet du CST		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
Sabine Paysant	activité de consultante (vaccinations VRS pour femme enceinte) Interventions rémunérées Financement de l'ANSFC et CNSF	liens de type 2 sans rapport avec l'objet du CST		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

Dossiers

Numéro/type/nom du dossier	Contraception orale et risque de méningiome
Laboratoire(s) commercialisant des pilules à base de désogestrel ou lévonorgestrel	BESINS HEALTHCARE France Biogaran Chemical Farma Cristers Effik EG labo Laboratoires Majorelle ORGANON France Pfizer Sandoz Viatris santé
Spécialités concernées	Antigone, Optimizette, cerazette, elfasette, desobel, Mercilon, Varnoline, Microval et génériques de désogestrel 75, désogestrel / EE Liste complète en annexe
Direction concernée	DMM1
Expert(s)	Cf ci-dessus liste des participants

I. Réunion Parties prenantes

1. Ouverture de la réunion, tour de table, rappel des objectifs

Ouverture de la séance à 13h30 par le rappel les objectifs du CST de ce jour et du déroulé de l'après-midi : une première partie de présentation des résultats de l'étude du GIS EPI-PHARE suivie des questions/réponses. Puis, après déconnexion des sociétés savantes auditionnées, délibération sur les mesures au sein du CST.

Le tour de table permet de présenter les membres du CST nommés par décision de la DG de l'ANSM. Le comité scientifique temporaire « *Contraception orale et risque de méningiome* » est chargé, au regard des résultats de l'étude épidémiologique du GIS EPI-PHARE, de rendre un avis sur le risque de méningiome susceptible d'être associé à la contraception orale, et le cas échéant, d'émettre les recommandations d'utilisation et de surveillance nécessaires.

En plus des membres du CST, ont été conviés des membres des sociétés savantes de gynécologie (CNGOF, SFG et FNCGM) et endocrinologie (SFE), qui assistent à la présentation de l'étude mais ne participeront pas aux échanges et délibération sur les mesures proposées par le CST. Les professionnels de santé conviés, membres et représentants de ces sociétés savantes, sont invités en qualité d'auditionnés.

2. Présentation des résultats de l'étude épidémiologique sur le risque de méningiome associé à la contraception orale (GIS EPIPHARE)

En préambule, un rappel est fait des principaux résultats des précédentes études épidémiologiques conduites pour les progestatifs¹⁻⁴ (Acétates de cyprotérone, nomégestrol, chlormadinone, médroxyprogestérone, médrogestone, promégestone). Ces études montrent que le risque de méningiome est :

- Lié aux progestatifs : il varie selon le progestatif (risque multiplié par 5 à 20 selon la molécule) ;
- Dose dépendant : le risque augmente avec la dose quotidienne et/ou la durée d'utilisation, mais de manière non proportionnelle. (risque x5 pour une durée x2) ;

- Identique au risque de base au-delà d'une année d'arrêt du traitement : au-delà d'une année sans traitement, le risque n'est plus augmenté ;
- Particulièrement élevé pour les méningiomes localisés au niveau de l'étage antérieur et moyen de la base du crâne ;
- Plus important pour les méningiomes multiples par rapport aux méningiomes uniques ;
- Non dépendant de l'association à un estrogène.

Les études montrent également que jusqu'en 2018, 30 à 50% des personnes ayant subi une chirurgie liée à un méningiome poursuivaient leur traitement progestatif.

Les méningiomes hormono-induits semblent donc avoir des caractéristiques qui leur sont propres, en termes de délai d'apparition, localisation, évolution et sont à distinguer des autres types de méningiomes. Pour rappel, les méningiomes sont les tumeurs du système nerveux central les plus fréquentes à partir de 35 ans (incidence de 8/100 000 personnes année dans la population générale). Cette tumeur est à prédominance féminine et le risque augmente avec l'âge.

- **Etude d'impact sur les mesures prises pour les progestatifs à risque : acétate de nomégestrol et chlormadinone**

Une présentation est faite des résultats de l'étude d'impact des mesures prises par l'ANSM pour les médicaments LUTENYL, LUTERAN (et génériques) suite aux différents CST qui ont eu lieu entre 2020 et 2021. Globalement les mesures ont été efficaces avec une baisse importante de la consommation de ces médicaments (- 96%), une augmentation des dépistages de méningiomes par IRM (5% d'IRM de dépistage au bout d'un an de traitement en 2019 contre 22% en 2023). On observe également un report des prescriptions de ces médicaments vers le désogestrel ou la médrogestone. Les mesures ont également conduit à une baisse importante du nombre de méningiomes sous progestatifs, opérés entre 2010 et 2023 : en 2010, on comptait environ 100 méningiomes opérés sous acétate de cyprotérone (ACP), et plus d'une centaine sous acétate de chlormadinone (ACM) ou acétate de nomégestrol (NOMAC) alors qu'en 2023, ce nombre est d'une vingtaine, tout progestatif confondu (ACP, ACM, NOMAC ou médrogestone).

- **Résultats de la nouvelle étude du GIS EPIPHARE sur le risque de méningiome associé à la contraception orale à base de lévonorgestrel ou désogestrel (seuls ou en association avec l'éthinylestradiol).**

Le rapport complet de l'étude est disponible sur le site de [l'ANSM](#), du [GIS EPIPHARE](#) et de la [CNAM](#).

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). L'ensemble des cas de femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2023 a été analysé. 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 un 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 75µg (pilule progestative seule), de lévonorgestrel 30 µg seule (pilule progestative seule) ou sous forme combinée (50 à 150 µg, pilule oestroprogestative).

En utilisant des modèles de régression logistique conditionnelle, pour chaque progestatif d'intérêt, l'odds ratio (OR) estimant l'association entre l'exposition antérieure au progestatif et le risque de méningiome intracrânien a été calculé. 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, a été séparée pour éviter un biais de confusion lié à l'utilisation à un progestatif à risque connu et démontré de méningiome. 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 et le nombre nécessaire de patientes traitées pour observer un cas de méningiome opéré ont été calculés.

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 75 µg (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 au cours de 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). Il a été estimé qu'il fallait traiter 67 287 femmes avec du désogestrel 75 µg pour

observer un cas de femme opérée d'un méningiome. En cas d'exposition supérieure à 5 ans au désogestrel, il faut traiter 17 331 femmes 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 estrogènes (50-150 µg) sont en faveur de l'absence de risque de méningiome.

3. Discussion sur les résultats

Les membres auditionnés demandent si le risque de méningiome associé au désogestrel est bien nul avant 45 ans selon les résultats de l'étude, et si ce risque est tout de même dépendant de la durée d'utilisation avant 45 ans. Le risque de méningiome pour les femmes de moins de 45 ans, est non significatif. Cela signifie que les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'un sur-risque. L'analyse du risque selon la durée d'utilisation par tranche d'âge n'a en revanche pas été conduite, du fait d'un faible nombre de cas.

Les membres auditionnés (SFE ou CNGOF) soulignent que le risque retrouvé est très faible, y compris après plusieurs années d'utilisation, pour cette méthode contraceptive très utilisée. A noter que les résultats de l'étude suggèrent que cette méthode contraceptive est utilisée par des femmes aux alentours de la ménopause. Le détail des profils démographiques des femmes exposées au désogestrel peut être fourni par le GIS EPIPHARE.

Le nombre de cas de méningiomes attribuables au désogestrel est discuté. L'étude retrouve 287 (3%) femmes exposées au désogestrel parmi les 8391 cas opérés. Une fois l'OR appliqué, on retrouve 59 cas attribuables au désogestrel entre 2020 et 2023, soit 0.7% des méningiomes opérés sur la période. Pour rappel, cette proportion de cas attribuables était estimée, dans le précédent rapport EPI-PHARE, à 12% des cas de méningiomes opérés chaque année en France pour l'acétate de nomégestrol, chlormadinone ou cyprotérone combinés.

Les membres des sociétés savantes de gynécologie soulignent que le désogestrel 75 µg est la méthode de contraception du post-partum la plus prescrite avec des ordonnances réalisées en systématique en sortie de maternité. La gestité est un paramètre qui a été pris en compte dans l'étude, puisque la grossesse est considérée comme un facteur de risque de croissance des méningiomes. A noter que les femmes ne vont pas toutes chercher cette pilule en pharmacie ou récupèrent la pilule en pharmacie mais ne la prennent jamais et optent pour une autre méthode de contraception. Ceci signifierait que des cas de méningiomes pourraient être diagnostiqués chez les femmes exposées alors qu'elles sont non exposées et inversement. Ce biais de classement d'exposition, même s'il existe et qu'il est considéré comme probablement mineur, influe de façon identique sur les 2 groupes 'témoins' ou 'cas' et est de ce fait non différentiel. Enfin, il est rappelé que le risque de méningiome n'est pas significatif en dessous de 45 ans dans cette étude.

Le représentant du CNGOF précise que la pilule Microval (lévonorgestrel 30 µg) est peu utilisée en France du fait des contraintes liées à son efficacité. En effet, le délai d'oubli est limité à 3h ce qui rend l'observance très difficile. Il ne s'agirait pas de plébisciter l'utilisation du Microval au regard du risque faible de méningiome observé avec le désogestrel 75 µg, car le risque serait une efficacité moindre ce qui pourrait conduire à des grossesses non désirées. Pour rappel, les AMM mentionnent des indices de Pearl (IP) des contraceptifs : $IP_{\text{cerazette}} = 0,4$ (intervalle de confiance à 95% 0,09 - 1,20) vs $IP_{\text{microval}} = 1$. Le risque d'arrêt inopiné de la pilule sera un enjeu majeur de la communication à venir sur le sujet.

Une membre du CST précise que Microval (lévonorgestrel (30 µg) a une AMM dans la contraception avec une hypothèse d'efficacité basée essentiellement sur l'effet de coagulation de la glaire. Cependant,

des données limitées comparatives DSG et LNG existent et montrent que le LNG 30 µg peut également inhiber l'ovulation⁵.

L'ANSM interroge les gynécologues sur les méthodes de contraception à proposer aux femmes de plus de 35 ans, compte tenu du risque déjà connu de thrombo-embolie veineuse ou artérielle associé à la prise des pilules oestro-progestatives et aux femmes de plus de 45 ans, compte tenu des nouveaux résultats sur le risque de méningiome associé à la contraception orale par désogestrel 75 µg. Le représentant du CNGOF précise que, compte tenu des résultats, une méthode contraceptive oestro-progestative peut être proposée jusqu'à 35 ans (inchangé). Au-delà de 35 ans, on peut switcher vers une méthode par désogestrel 75 µg jusqu'à 45 ans. Au-delà de 45 ans, selon les antécédents, comorbidités associées, souhaits de la patiente et au regard du risque de méningiome très faible observé, il est possible de continuer à proposer le désogestrel, ou de passer au lévonorgestrel 30 µg, qui même s'il est plus contraignant, pourrait être une méthode efficace chez une femme de plus de 45 ans dont la fertilité naturelle est diminuée. A noter que certains gynécologues/ endocrinologues soulignent la moins bonne efficacité du LNG 30 µg en comparaison au DSG 75 µg.

Une représentante des gynécologues (SFG) précise que d'autres méthodes contraceptives peuvent être utilisées comme les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel ou au cuivre. Cependant ces méthodes ne sont pas idéales pour des femmes atteintes d'endométriose ou de dysménorrhées, et il conviendra de réévaluer le traitement le plus adapté au cas par cas. Le risque de recours à l'hystérectomie/annexectomie est également soulevé dans cette population de femmes si jamais elles ne souhaitent plus de ces thérapies médicamenteuses.

Les représentants des gynécologues (SFG et CNGOF) précisent que les alertes sur le risque de méningiomes sur le désogestrel 75 µg risquent de conduire à des switchs vers la drospirénone (non remboursé) et le diénogest (génériques remboursés depuis 2020). Le risque de méningiome n'a pas pu être étudié pour ces deux médicaments sur le SNDS. Il serait souhaitable que des pays européens disposant de données puissent mener de telles études afin de connaître leur niveau de risque.

Les gynécologues précisent que les prescriptions de progestatifs contraceptifs chez des femmes de plus de 45 ans se justifient car les femmes restent néanmoins fertiles avec un risque de grossesse non désirée. De plus la prescription d'un traitement hormonal progestatif pendant la péri-ménopause peut également soulager les premiers symptômes de la ménopause (saignements inopinés, douleurs d'endométriose ou dysménorrhées exacerbées en péri-ménopause).

Les sociétés savantes de gynécologie et endocrinologie ont également fourni leur retour d'expérience sur les courriers CNAM envoyés pour les précédents progestatifs. D'après eux, les courriers, envoyés par la CNAM et reçus à domicile par les femmes traitées ont conduit à une angoisse importante pour ces femmes. Ces dernières sont vues une fois par an pour leur suivi et renouveler leur prescription de contraceptifs : l'information pourrait être délivrée aux femmes concernées à ce moment-là par leur médecin ou sage-femme. L'ANSM rappelle que ces courriers ont été faits à la demande des associations de patients, dans la mesure où les patientes ont estimé ne pas avoir été suffisamment informées.

Un autre point soulevé par les sociétés savantes auditionnées porte sur le besoin d'instaurer un suivi IRM ou non, compte-tenu du risque faible observé. Ce point sera discuté ultérieurement pendant le CST.

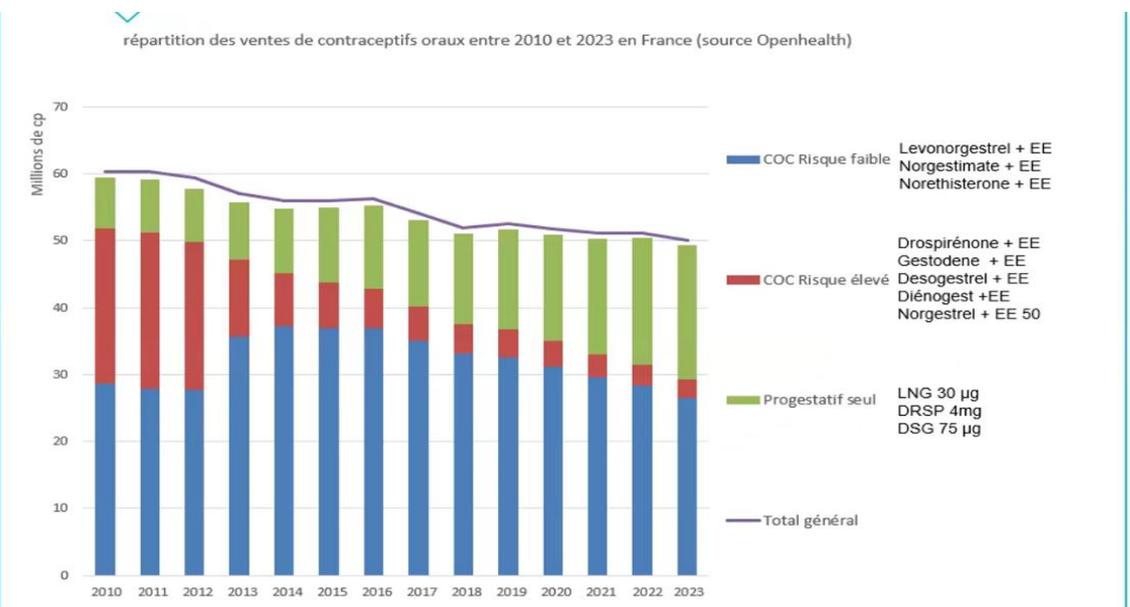
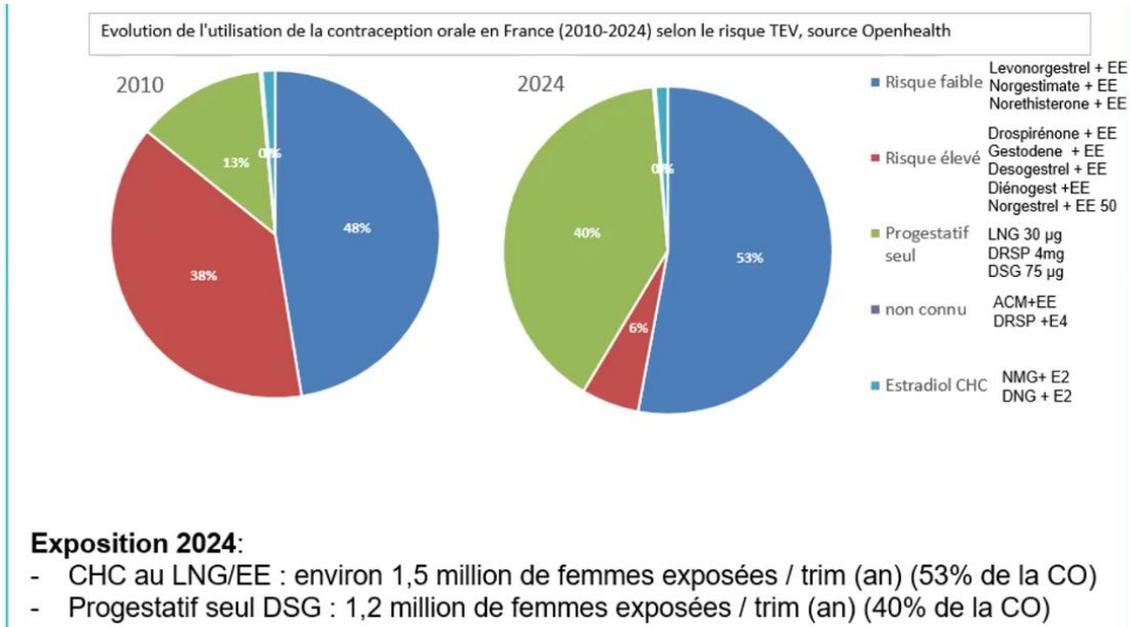
La réunion de présentation de l'étude se termine et les membres des sociétés savantes quittent la réunion.

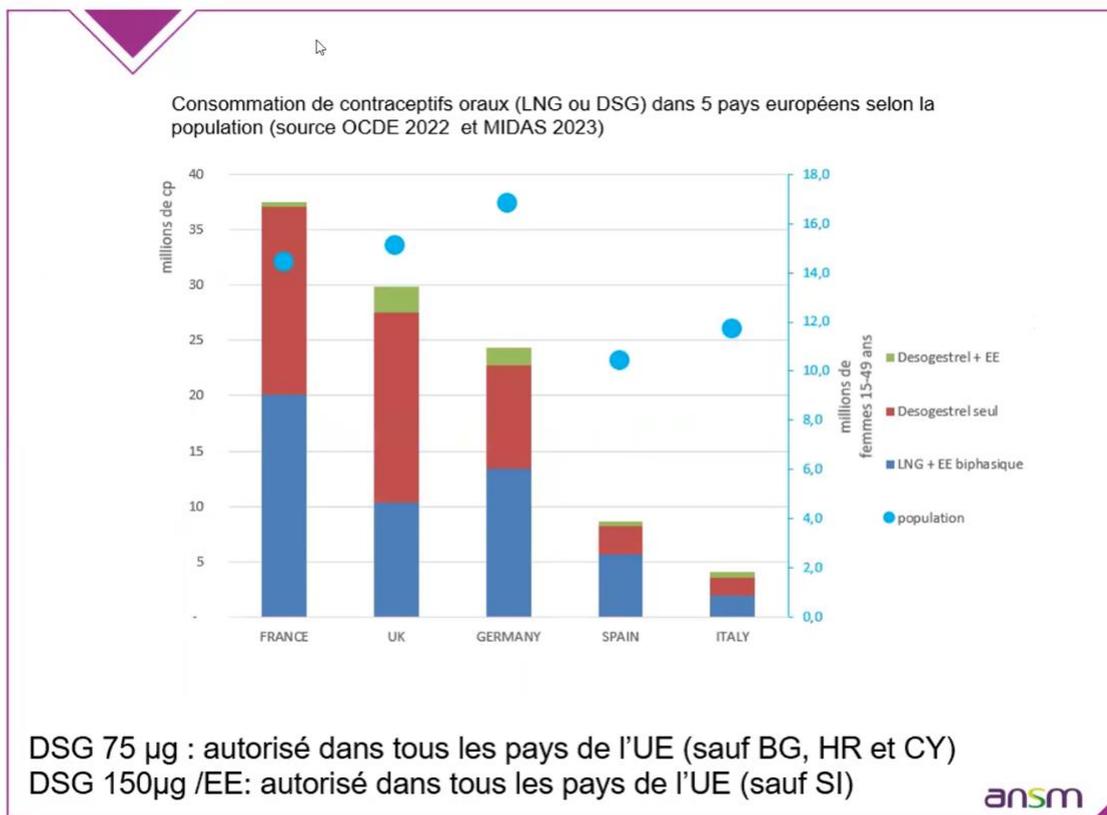
Clôture de la réunion parties prenantes.

II. CST

La séance du CST est ouverte pour discussion des résultats de l'étude et proposition de mesures de réduction du risque éventuellement à mettre en place.

L'ANSM présente une description actualisée du paysage de l'utilisation de la contraception en France :





Ces données montrent que le recours à la contraception orale est en baisse régulière depuis plus de 10 ans (- 17%). Néanmoins cette baisse est le reflet de 2 tendances :

- L'augmentation importante du recours à la contraception orale progestative seule (x 2,5 en 10 ans)
- La baisse importante de l'utilisation de la contraception orale combinée oestroprogestative (- 43%)

La France et le Royaume-Uni sont les pays européens qui utilisent le plus le contraceptif désogestrel 75 µg.

Note post CST :

EPIPHARE a fourni le profil des utilisatrices de désogestrel 75 µg. La moyenne d'âge est à 33.7 ans (écart type = 21.9), médiane à 33 ans, 75% ont moins de 41 ans et 15.6% ont plus de 45 ans.

1. Discussion des résultats et propositions de mesures

L'ANSM présente des propositions de conduite à tenir pour les professionnels de santé et les patientes suite aux résultats de l'étude (point 1). Les membres du CST sont invités à discuter ces recommandations préliminaires ainsi qu'à statuer sur les questions ci-dessous (2 à 5) et proposer d'autres mesures le cas échéant.

- 1) Validation des messages des recommandations préliminaires
- 2) Est-il pertinent d'extrapoler les résultats de l'étude aux pilules combinées contenant du désogestrel et de l'éthinylestradiol, deux fois plus dosées en désogestrel et non remboursées (donc qu'il n'est pas possible d'étudier à travers le SNDS) ?
- 3) Est-il pertinent d'extrapoler les résultats au Nexplanon (contenant de l'étonogestrel, métabolite du désogestrel) ?
- 4) Quelle contraception proposer à une femme à partir de 40-45 ans ?
- 5) Quelles recommandations de suivi IRM ?
 - Avant 45 ans : pas d'IRM en systématique sauf en cas de signes cliniques évocateurs de méningiome ?
 - Après 45 ans si la femme a été exposée plus de 5 ans à un progestatif à risque ?

1.1. Recommandations préliminaires

Conduite à tenir dans l'attente des conclusions du CST Recommandations générales

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, un traitement progestatif ne doit pas être utilisé,**
- Pour toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, vérifier les ATCD d'exposition aux progestatifs et leurs durées d'utilisation;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie)
- Chez une femme, la contraception doit être revue annuellement au regard de son âge, de son mode de vie et de ses antécédents.

Le deuxième item « vérifier la liste des progestatifs auxquels une femme est exposée pendant sa vie », a fait l'objet de discussions notamment sur la nécessité de lister uniquement les progestatifs identifiés comme à risque de méningiome. Les études épidémiologiques ont montré que certains progestatifs n'étaient pas à risque de méningiome (progestérone, dydrogestérone ou lévonorgestrel) cependant, elles n'ont pas permis d'exclure un risque de méningiome avec ces molécules en cas de traitement antérieurs par progestatifs à risque. Ainsi, il reste nécessaire de connaître l'exposition des femmes au cours de leur vie pour tous les progestatifs (de même que leur nombre de grossesses).

De plus, la liste des progestatifs à risque ne cesse d'évoluer, certains progestatifs n'ont pas encore pu être étudiés comme la drospirénone et le diénogest et il convient de les lister dans l'inventaire hormonal de la femme. Cette recommandation générale doit être facilement compréhensible afin de pouvoir être appliquée. Il apparaît plus simple de collecter tous les médicaments hormonaux dans « l'inventaire hormonal » et ne pas discriminer dans cette liste, les progestatifs selon leur risque de méningiome (risque démontré, absence de risque ou risque non étudié).

Enfin, il convient de prendre en compte l'ensemble des hormones notamment progestatives auxquelles une femme a été exposée au cours de la vie.

Conduite à tenir dans l'attente des conclusions du CST – Recommandations spécifiques au DSG

En cas de signes neurologiques évocateurs de méningiome:

- Consulter un médecin
- Réaliser une IRM cérébrale par mesure de précaution

En cas de découverte d'un méningiome:

- Arrêt du désogestrel
- Avis médical +/- neurochirurgical
- Le Désogestrel a une AMM dans la contraception uniquement et ne doit pas être utilisé comme THS
- Les femmes ne doivent pas arrêter leur contraception sans avis médical compte tenu du risque de grossesse non désirée

maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie)

ansm

Il conviendra de préciser, lors des communications, que le désogestrel n'est pas un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) mais plutôt un THS. En effet le THS, inclue les prescriptions pour syndrome d'insuffisance ovarienne primitive, hypogonadisme, qui peut nécessiter l'usage de ces pilules.

En cas de diagnostic de méningiome à l'IRM, il est indispensable qu'une patiente consulte son médecin et soit vue par un spécialiste en neurochirurgie. Certains membres du CST ont insisté pour que les patientes soient adressées à des neurochirurgiens, plutôt qu'à des neurologues.

A noter qu'actuellement, il n'existe pas de recommandations neurochirurgicales spécifiques sur la prise en charge des méningiomes hormono-induits. Ce dernier point est du ressort des sociétés savantes de neurochirurgie.

Conclusion du CST : A l'unanimité, les recommandations générales et spécifiques au désogestrel sont adoptées et feront l'objet d'une communication CNAM-ANSM le 19/12/2024.

1.2. Pertinence d'une extrapolation du risque aux pilules contenant du désogestrel / éthinylestradiol (Desobel, Mercilon, Varnoline, génériques des laboratoires Biogaran, Cristers, EG labo, Viatris)

L'étude du SNDS ne permet pas d'étudier les médicaments non remboursés. Les pilules combinées à base de désogestrel (DSG) 150 µg et éthinylestradiol (EE) ont été remboursées entre 2009 et 2014 en France. Le recul est insuffisant pour conduire une étude épidémiologique sur un risque d'apparition lente comme le méningiome. Aujourd'hui la pilule combinée au désogestrel représente moins de 2% de la contraception orale combinée et moins de 1% du total de la contraception orale en France avec moins de 40 000 femmes exposées par mois.

Ces pilules, utilisées en Europe, contiennent du désogestrel, mais deux fois plus dosé (150 µg), avec la même voie d'administration (orale).

Ainsi, malgré l'absence d'étude, il est hautement probable que le risque de méningiome observé avec le désogestrel 75 µg, soit applicable aux pilules combinées à base de DSG 150 µg¹. Néanmoins, devant l'impossibilité de conduire des études françaises sur ces pilules, il serait intéressant que des Etats européens mènent des études pour étudier ce risque. Il est important de noter que pour le désogestrel 75 µg, il n'existe pas réellement d'alternatives remboursées sauf le lévonorgestrel 30 µg (Microval). Pour la forme combinée à l'éthinylestradiol et dosée à 150 µg, qui comportent un risque thromboembolique veineux élevé, de multiples combinaisons oestro-progestatives plus sûres sur le plan du risque cardiovasculaire existent.

Conclusion du CST (vote à l'unanimité) : il est hautement probable que le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique à la forme dosée à 150 µg combinée à l'éthinylestradiol, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite pour cette combinaison. Par mesure de précaution et même si des études confirmatoires sur ce risque sont nécessaires au plan européen, les recommandations proposées pour le désogestrel 75 µg doivent d'appliquer aux pilules combinées à base de désogestrel 150 µg.

1.3. Pertinence d'une extrapolation du risque à l'étonogestrel (implant contraceptif Nexplanon)

Nexplanon est un implant contraceptif sous cutané contenant de l'étonogestrel, et posé pour une durée maximale de 3 ans. L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel. En effet le désogestrel est une prodrogue. Pris par voie orale, il est rapidement métabolisé en étonogestrel.

Les paramètres pharmacocinétiques de ces deux voies d'administration ne sont donc pas strictement superposables. Le laboratoire Organon a été interrogé pour obtenir plus d'information sur les paramètres pharmacocinétiques respectifs de ces deux médicaments.

Note post CST :

EPIPHARE a fourni le profil des utilisatrices de Nexplanon : La moyenne d'âge est à 29.6 (Ecart-Type 21.3), la médiane à 28 ans, 75% des utilisatrices ont moins de 36 ans et 6.5% ont plus de 45 ans.

¹ (Desobel, Mercilon, Varnoline, génériques des laboratoires Biogaran, Cristers, EG labo, Viatris)

Les femmes porteuses de Nexplanon, sont plus jeunes que les utilisatrices de désogestrel, mais il semble y avoir un glissement de l'utilisation vers des femmes plus âgées. Des utilisations longues sont observées sous Nexplanon notamment dans des populations précaires ou avec des troubles psychiatriques.

On estime à environ 600 000 le nombre de femmes porteuses de cet implant en France en 2023.

Les études concernant l'implant à partir du SNDS sont difficilement réalisables car l'acte de pose et de retrait de l'implant n'est souvent pas bien codé par les cliniciens, et donc absent dans les bases de remboursement. Ainsi, il est impossible de déterminer avec exactitude les porteuses réelles (donc les femmes exposées) pour réaliser une étude épidémiologique.

Conclusion du CST (vote à l'unanimité): l'étonogestrel étant le métabolite actif du désogestrel, il est probable, au plan pharmacologique, que le risque de méningiome observé avec la pilule orale progestative au désogestrel 75 µg, s'applique à l'implant contraceptif Nexplanon. Le risque étant dose dépendant, il apparaîtrait chez des femmes porteuses de l'implant sur une longue durée (plusieurs années). Par mesure de précaution et même si des études confirmatoires sur ce risque sont nécessaires au plan européen, les recommandations proposées pour le désogestrel 75 µg doivent s'appliquer à Nexplanon.

1.4. Quelle contraception proposer à une femme après 40 -45 ans ?

Compte tenu des risques cardiovasculaires associés à la contraception orale combinée surtout après 35 ans, et du risque de méningiome observé avec le désogestrel 75 µg après 45 ans, les options contraceptives restantes dépendront des comorbidités associées et du choix de la femme.

Les méthodes de contraception alternatives pouvant être utilisées sont représentées par les DIU au lévonorgestrel ou les DIU au cuivre ou encore la pilule Microval (lévonorgestrel 30 µg). Néanmoins, pour des femmes avec des dysménorrhées ou une endométriose, les gynécologues, lors des auditions ont précisé que le nombre d'alternatives se réduisaient drastiquement et qu'une forte proportion de femmes passait sous diéno-gest (génériques autorisés et remboursés dans l'endométriose).

A la dose utilisée (2 mg), ce progestatif est probablement contraceptif même s'il n'y a pas d'essais cliniques avec indice de Pearl. Néanmoins, en l'absence d'étude sur le risque de méningiome associé à l'exposition au diéno-gest, la prudence reste de mise sur un report des femmes vers ce progestatif.

Note post CST : une comparaison des risques thrombo-emboliques (veineux ou artériel) et du risque de méningiome devrait aussi être menée afin d'éclairer le choix de la prescription notamment chez les patientes à risque cardiovasculaire.

1.5. Des recommandations de suivi par IRM cérébrale sont-elles nécessaires ?

Dans cette étude, le risque semble dépendant de l'âge de la femme avec un sur-risque qui apparaît à partir de 45 ans. Le risque de méningiome dépend aussi de la durée d'utilisation avec un risque multiplié par 2 au bout de 7 ans d'utilisation. L'étude n'a pas stratifié le risque selon l'âge et la durée d'utilisation.

Le GIS EPI-PHARE précise que le risque observé avec le désogestrel est 100 fois moindre que le risque observé sous Lutenyl ou Lutéran. Ainsi réaliser une surveillance systématique par IRM cérébrale pour une femme traitée par désogestrel avant 45 ans signifierait réaliser des IRM à de très nombreuses femmes pour un nombre de diagnostics très faible. A noter l'exposition actuelle au désogestrel, estimée dans le SNDS à environ 1,3 millions de femmes / an en 2023, est bien supérieure à l'exposition au Lutényl, Lutéran ou leurs génériques, estimée à environ 450 000 femmes / an, en 2018.

La notification spontanée des cas en pharmacovigilance permet d'avoir une idée de l'âge des femmes au moment du diagnostic du méningiome (opéré ou non) et donc de l'âge cible autour duquel une IRM pourrait être justifiée. Une analyse détaillée issue de la BNPV des cas de méningiome associés à la prise de désogestrel a été réalisée en octobre 2023 : celle-ci a permis de retrouver seulement 14 cas

où le désogestrel était seul suspect, avec un âge moyen au diagnostic de 46 ans et un âge moyen à la notification de 47 ans, pour une durée moyenne d'exposition de 8 ans.

Dans le SNDS, on retrouve 182 cas de méningiomes chez des femmes de plus de 45 ans, 90 cas [35-44 ans] et 15 cas chez des moins de 35 ans.

Au final, avant 45 ans, le nombre de cas notifiés en pharmacovigilance ou codés dans le SNDS est faible, un dépistage par IRM systématique ne paraît pas pertinent dans cette classe d'âge.

Une IRM restera nécessaire en cas de signes cliniques évocateur d'un méningiome ou à l'instauration du traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure à des progestatifs à risque, conformément aux recommandations [d'octobre 2023](#).

Après 45 ans, le risque de méningiome devient significativement plus élevé. Cependant, l'étude épidémiologique ne stratifie pas le risque par durée d'utilisation par classe d'âge. Il est impossible de définir au-delà de 45 ans, une durée d'utilisation associée à un risque augmenté justifiant un suivi IRM systématique.

Finalement, devant la difficulté à trouver un seuil de durée d'utilisation ou d'âge, le groupe se prononce pour une réévaluation de la pertinence de la prescription du désogestrel 75 après 45 ans.

Si le traitement est poursuivi, alors il conviendra de réaliser une IRM en cas de signes cliniques évocateurs de méningiome ou à l'instauration du traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure à des progestatifs à risque, conformément aux recommandations [d'octobre 2023](#).

Conclusions du CST (vote à l'unanimité) : avant ou après 45 ans, ne pas proposer de dépistage par IRM cérébrale systématique aux femmes désogestrel 75 µg. Néanmoins, une IRM sera nécessaire en cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome ou à l'instauration du traitement par désogestrel, si la patiente a été exposée à plusieurs progestatifs à risque, conformément aux recommandations [d'octobre 2023](#).

1.6. Quelle information pour les professionnels de santé et les patientes ?

Les membres du CST ont insisté sur la communication du risque de méningiome associé au désogestrel qui pourrait se faire sous plusieurs formes : actu ANSM, mailing aux PS.

Plusieurs membres du CST ont souhaité d'emblée qu'un courrier nominatif CNAM-ANSM soit envoyé aux professionnels de santé qui ont prescrit le désogestrel 75 µg et aux femmes qui ont pris ce contraceptif pour les informer de ce risque, à l'instar de ce qui a été fait pour les précédentes études étant donné la gravité du risque même si celui-ci est très faible.

D'autres membres du CST, ainsi que les experts auditionnés en première partie de réunion, ont exprimé leur réserve vis-à-vis de ces courriers destinés aux femmes, qui auraient été vécus comme une information très anxiogène pour les patientes. Le risque étant, selon eux, que les femmes arrêtent sans avis médical leur contraception entraînant des grossesses non désirées et potentiellement des IVG. Ces courriers envoyés au domicile des femmes utilisant ce contraceptif soulèvent des questions sur le risque de rupture du secret médical et sur le choix d'une contraception, parfois confidentiel, par une femme.

Ce point étant sujet à débat, il a été soumis à un vote formel au sein du CST : La majorité des membres sont en faveur d'un courrier CNAM/ ANSM adressé aux patientes et aux prescripteurs (médecins ou sages-femmes). Les membres souhaitent néanmoins que le contenu de ce courrier soit le moins alarmant possible en raison du sur risque très faible observé. Ils préconisent l'importance de revoir la pertinence de la prescription du désogestrel 75 µg après 45 ans et soulignent l'importance que les femmes n'arrêtent pas le traitement sans avis médical compte-tenu du risque de grossesse non désirée.

Le représentant de France Asso Santé :

- Rappelle que loi relative au droit des malades a introduit l'obligation suivante « *Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le*

cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables ». Art. L. 1111-2- Code de la Santé publique

- *Considère qu'il n'y a aucune assurance que l'ensemble des professionnels remplissent cette obligation pour les personnes exposées au risque de méningiomes.*
- *Considère en conséquence que la situation justifie l'envoi d'un courrier spécifique aux personnes concernées.*
- *Rappelle la demande historique et récurrente de mettre en place un outil centralisé pour informer directement et rapidement les personnes concernées.*

Il est rappelé aux membres du CST que ce type de courrier est un dispositif exceptionnel à la main de la CNAM, lourd à mettre en œuvre (avec notamment rupture du secret médical). Les courriers sont en général envoyés dans les 12 mois qui suivent les recommandations du CST. Il est en outre rappelé qu'en accord avec la réglementation de la CNIL, seules les femmes ayant eu un remboursement dans les 24 derniers mois précédant la consultation des bases de la CNAM, seront concernées par ce courrier d'information. Le représentant de France Asso Santé précise que c'est aux outils d'évoluer pour se conformer à la loi et pas l'inverse.

Conclusion du CST (vote majoritaire) : favorable à l'envoi d'un courrier aux professionnels de santé et aux patientes. Ce courrier sera à modérer pour qu'il soit le moins anxiogène possible pour les femmes et rappeler que la contraception ne doit pas être interrompue sans avis médical compte tenu du risque de grossesse non désirée.

Détail des votes :

- Pour un courrier aux patientes avec un message adapté : J Young, E Mignaton, S Paysant, I Hernandez, Y Mazens, T Brillac ;
- Contre un courrier aux patientes : L Duranteau, E Richer ;
- Abstention : M Alt- Tebacher et S Trébaol, A Weill.

2. Conclusions du CST

En résumé, les points clés de l'étude sont les suivants :

- Etude cas-témoin sur 8391 femmes opérées d'un méningiome intracrânien et 83 910 femmes témoins, le risque de méningiome est multiplié par 2 au-delà de 7 années d'utilisation de désogestrel 75 µg (OR 2,09 [1,51-2,90]). Le risque devient visible chez les femmes de plus de 45 ans.
- La contraception orale progestative (désogestrel 75 µg) peut augmenter le risque de méningiome (tumeur cérébrale) nécessitant une opération neurochirurgicale ;
- Le risque est très faible mais réel en cas d'utilisation prolongée (plus de 5 ans) et en cours du désogestrel 75 µg ;
- En cas d'arrêt depuis plus d'une année du désogestrel 75 µg le risque de méningiome opéré revient au risque de base ;
- En revanche si la pilule désogestrel 75 est prise dans les suites immédiates d'un autre progestatif à risque (acétates de cyprotérone-ANDROCUR, chlormadinone-LUTERAN, noméggestrol-LUTENYL, médroxyprogestérone-DEPO PROVERA, et médrogestone - COLPRONE et proméggestone- SURGESTONE), le risque est significativement augmenté avec OR = 3,30 [2,64-4,11]
Il est nécessaire de tenir compte de la prise antérieure de progestatifs cumulée.
- Les arguments en faveur d'une association de nature causale sont la relation dose effet (exposition plus longue avec risque augmenté), des localisations spécifiques (base du crâne, angle sphéno-orbitaire OR 3.44), méningiomes multiples plus fréquents et diminution du risque à l'arrêt.
- Le désogestrel 75 microgrammes est disponible en France sous les noms Antigone, Optimizette, Cerazette, Elsafette et désogestrel 75 µg. Cette pilule est utilisée par environ 1,5 million de femmes en France.

- Il faut une exposition de 67 287 femmes avec du désogestrel 75 µg pour observer une femme opérée d'un méningiome. En cas d'utilisation supérieure à 5 ans au désogestrel, il faut une exposition de 17 331 femmes pour observer un cas de méningiome opéré. Le risque absolu est très faible en comparaison aux risques retrouvés dans les études précédentes sur les autres progestatifs à risque.
- L'étude épidémiologique ne retrouve pas de sur risque de méningiome pour le lévonorgestrel seul ou combiné à l'EE.

Note : une comparaison entre les risques thrombo-emboliques (veineux ou artériels) et le risque de méningiome devrait aussi être menée afin d'éclairer le choix de la prescription notamment chez les patients à risque cardiovasculaire.

L'ANSM contactera la HAS afin de revoir les recommandations concernant les méthodes contraceptives possibles pour les femmes à partir de 35 ans, en tenant compte des nouveaux résultats sur le risque de méningiome.

Sur la base de ces éléments principaux, le CST a émis ce jour auprès de l'ANSM des recommandations préliminaires ci-dessous :

Recommandations préliminaires (vote à l'unanimité)

- **Générales**

- En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, un traitement progestatif ne doit pas être utilisé,
- Pour toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, vérifier les antécédents d'exposition aux progestatifs et leurs durées d'utilisation ; réaliser une IRM si besoin selon les recommandations d'octobre 2023 ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie) ;
- Chez une femme, la contraception doit être revue annuellement au regard de son âge, de son mode de vie et de ses antécédents ;

- **Spécifiques au désogestrel**

- En cas de découverte d'un méningiome, le désogestrel sera définitivement arrêté et un avis médical et neurochirurgical sera requis ;
- Le désogestrel a une AMM en contraception et ne doit pas être utilisé comme traitement hormonal de la ménopause ;
- Les femmes ne doivent pas arrêter leur contraception par désogestrel 75 µg sans avis médical compte tenu du risque de grossesse non désirée.

Avis du CST sur les autres questions abordées en séance :

- **Risque applicable au contraceptif désogestrel 150 µg associé à l'éthinylestradiol** (Desobel, Mercilon, Varnoline, génériques des laboratoires Biogaran, Cristers, EG labo, Viatris)

- Ce contraceptif combiné est dosé à 150 µg de désogestrel, soit le double par rapport au progestatif étudié dans l'étude. Il est donc hautement probable qu'il existe un sur risque de méningiome avec ce contraceptif combiné. Ce risque s'appliquerait d'autant plus chez des femmes exposées sur une longue durée (plusieurs années).
- Par mesure de précaution, les recommandations proposées pour le désogestrel 75 µg doivent d'appliquer aux pilules combinées à base de désogestrel 150 µg.

- **Risque applicable à l'implant contraceptif à l'étonogestrel (Nexplanon)**

- L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel, il est probable, au plan pharmacologique, que le risque de méningiome observé avec la pilule orale

progestative au désogestrel 75 µg, s'applique à l'implant contraceptif Nexplanon. Ce risque serait d'autant plus important chez des femmes porteuses de l'implant sur une longue durée (plusieurs années).

- Par mesure de précaution, les recommandations proposées pour le désogestrel 75 µg doivent s'appliquer à Nexplanon.

- **Méthodes contraceptives selon l'âge de la femme :**

- Chez une femme, la contraception doit être revue annuellement au regard de son âge, de son mode de vie et de ses antécédents ;
- Après 35 ans,
 - Ne pas prescrire d'association oestro-progestative compte tenu du risque de thrombo-embolie veineuse ou artérielle associé ;
 - Privilégier notamment les DIU au cuivre ou au lévonorgestrel ou les microprogestatifs ;
- Après 45 ans :
 - Considérer la pertinence du maintien d'une contraception par désogestrel 75 µg compte tenu du risque de méningiome ;
 - L'utilisation de la spécialité Microval (lévonorgestrel 30 µg) reste possible après 45 ans, compte tenu de la baisse de la fertilité naturelle ;
 - En cas de comorbidités gynécologiques associées comme des dysménorrhées, ou une endométriose, et en l'absence d'alternatives efficaces, l'utilisation du désogestrel restera possible mais la femme devra être informée sur le risque de méningiome.

- **Etudes complémentaires à mener :**

- Des études pour étudier le risque de méningiome associé au Nexplanon ou aux pilules combinées à base de désogestrel sont nécessaires au plan européen/mondial ;
- Une comparaison du risque thrombo-embolique veineux ou artériel par rapport au risque de méningiome devrait aussi être menée afin d'éclairer le choix de la prescription notamment chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.

- **Suivi des femmes par IRM cérébrale :**

- Ne pas réaliser d'IRM en systématique en cas de contraception par désogestrel 75 µg ;
- IRM à réaliser en cas de signes évocateurs de méningiome à l'examen clinique ;
- IRM à réaliser à l'instauration du traitement par désogestrel en cas d'exposition antérieure à un ou plusieurs progestatifs à risque, conformément aux recommandations d'octobre 2023.

- **Information des patientes et des professionnels de santé :**

- Avis favorable à un courrier CNAM/ANSM pour les professionnels de santé et les patientes même s'il est reconnu que le risque est très faible par rapport aux autres progestatifs.
- Le courrier d'information destinée aux patientes devra néanmoins être le moins alarmant possible, et rappeler que le risque observé sous désogestrel est plus faible qu'avec les autres progestatifs. Il devra aussi mettre en garde contre un arrêt sans avis médical du contraceptif compte-tenu du risque de grossesse non désirée.

Notes : L'avis du CST est consultatif, l'ANSM a la possibilité de le suivre intégralement ou partiellement. L'aspect des courriers CNAM/ ANSM sera échangé entre les deux institutions.

Annexes ; Bibliographie

1. Weill, A. *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* **372**, n37 (2021).
2. Nguyen, P. *et al.* Prolonged use of nomegestrol acetate and risk of intracranial meningioma: a population-based cohort study. *Lancet Reg. Health – Eur.* **42**, (2024).
3. Roland, N. *et al.* Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ* **384**, e078078 (2024).
4. Roland, N. *et al.* Prolonged use of chlormadinone acetate and risk of intracranial meningioma: A population-based cohort study. *Eur. J. Neurol.* **32**, e16505 (2025).
5. Rice, C. F., Killick, S. R., Dieben, T. & Bennink, H. C. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. *Hum. Reprod.* **14**, 982–985 (1999).

Liste des spécialités concernées

Substance active	Dosage en DSG	Dénomination	Laboratoires titulaires des AMM
Désogestrel	75 µg	ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé	BESINS HEALTHCARE France
Désogestrel	75 µg	DESOGESTREL BIOGARAN 75 microgrammes, comprimé pelliculé	Biogaran
Désogestrel	75 µg	DESOGESTREL CRISTERS 75 microgrammes, comprimé pelliculé	Cristers
Désogestrel	75 µg	OPTIMIZETTE 75 microgrammes, comprimé pelliculé	Laboratoires Majorelle
Désogestrel	75 µg	CERAZETTE 0,075 mg, comprimé pelliculé	ORGANON France
Désogestrel	75 µg	DESOGESTREL SANDOZ 75 microgrammes, comprimé pelliculé	Sandoz
Désogestrel	75 µg	ELFASLETTE 75 microgrammes, comprimé	Viartis santé
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé	Biogaran
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé	Biogaran
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé pelliculé	Biogaran
Désogestrel/EE	150 µg	DESABEL 150 microgrammes/20 microgrammes, comprimé	Effik
Désogestrel/EE	150 µg	DESABEL 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé	Effik
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150 microgrammes/20 microgrammes, comprimé	EG labo
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL EG 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé	EG labo
Désogestrel/EE	150 µg	MERCILON, comprimé	ORGANON France
Désogestrel/EE	150 µg	VARNOLINE CONTINU, comprimé pelliculé	ORGANON France
Désogestrel/EE	150 µg	VARNOLINE, comprimé	ORGANON France
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 150 microgrammes/20 microgrammes, comprimé	Viartis santé
Désogestrel/EE	150 µg	DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé	Viartis santé
Lévonorgestrel	30 µg	MICROVAL, comprimé enrobé	Pfizer

