

# Risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine Essure® en comparaison à la stérilisation coelioscopique

Mai 2017

Kim Bouillon, Marion Bertrand, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik

ANSM, Direction Scientifique et de la Stratégie Européenne, Pôle Epidémiologie des produits de santé

## Déclaration de conflit d'intérêt

---

Le dispositif médical Essure® utilisé dans la stérilisation hystéroscopique a été conçu par le laboratoire Conceptus, racheté par le laboratoire Bayer en 2014.

Etude réalisée au sein du Pôle Epidémiologie des produits de santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par les auteurs suivants : Kim Bouillon, Marion Bertrand, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik.

Les auteurs de l'étude sont des salariés de l'ANSM et n'ont pas de liens d'intérêts avec les laboratoires Conceptus et Bayer.

Pour ce travail, nous avons fait appel à l'expertise du Dr Georges Bader et du Dr Jean-Philippe Lucot.

Dr Georges Bader est chirurgien gynécologue au centre hospitalier de Poissy-Saint Germain en Laye (Poissy) et à la clinique Hartmann (Neuilly sur Seine). Il a déclaré une prise en charge par les laboratoires Conceptus et Bayer pour assister au congrès de l'European Society of Gynaecological Endoscopy en octobre 2013 et octobre 2015 (2 050 euros).

Dr Jean-Philippe Lucot est chirurgien gynécologue et obstétricien au centre hospitalier de Béthune (Béthune). Il a déclaré avoir assisté à une journée de formation par le laboratoire Bayer (non rémunérée).

Selon les grilles d'analyse de déontologie de l'ANSM, ces liens sont compatibles avec la participation de ces deux experts au comité scientifique de cette étude.

Le protocole de l'étude a par ailleurs été présenté et discuté au cours d'une séance du Groupe de travail Etudes épidémiologiques des produits de santé de l'ANSM le 15 décembre 2016.

### Risques associés au dispositif de stérilisation définitive Essure® en comparaison à la stérilisation coelioscopique

#### Synthèse des résultats de l'étude sur les données du SNIIRAM

Kim Bouillon MD PhD, Marion Bertrand MSc, Rosemary Dray-Spira MD PhD, Mahmoud Zureik MD, PhD

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne, Pôle épidémiologie des produits de santé

## 1 Introduction

Le dispositif Essure® est une méthode de stérilisation tubaire permanente utilisée chez les femmes majeures en âge de procréer. Il est commercialisé en France depuis décembre 2002. Il consiste en l'introduction d'un implant de 4 cm de longueur dans chaque trompe utérine (pose bilatérale) par les voies naturelles (vagin et col de l'utérus) à l'aide d'une hystérocopie (stérilisation hystérocopique). Cet implant, en forme de petit ressort, est composé de 3 éléments : 1) un dispositif central en acier inoxydable qui permet la pose du l'implant, 2) des fibres actives de polyéthylène de téréphtalate enroulées autour du dispositif central qui permet l'obstruction de la trompe par la formation d'une fibrose, et 3) un ressort extérieur composé de nitinol (alliage de nickel et de titane) qui permet l'ancrage de l'implant dans la trompe.

Il représente une alternative à la méthode de stérilisation tubaire par voie coelioscopique. L'intérêt principal des implants Essure® réside dans le fait que leur pose peut se faire sans anesthésie générale et qu'il n'y pas de risques liés aux gestes techniques de la coelioscopie (plaie viscérale, vasculaire, vésicale). Cependant, la stérilisation hystérocopique est efficace au bout de 3 mois après la pose, temps nécessaire à la formation de fibrose. Ceci impose deux contraintes : nécessité de poursuivre une contraception pendant 3 mois et de réaliser un examen de contrôle pour confirmer ou non la bonne pose d'implants.

L'efficacité et la sécurité de ce dispositif ont été mises en cause récemment après notifications d'événements indésirables qui incluent aussi bien des symptômes gynéco-obstétricaux (douleurs persistantes, perforation de l'utérus ou de trompes suite à la migration de l'implant, saignements anormaux, nouvelle stérilisation, salpingectomie ou hystérectomie pour enlever le dispositif, grossesse non désirée) que des symptômes généraux (allergie ou réaction d'hypersensibilité, dépression, troubles thyroïdiens, faiblesse des membres inférieurs, problèmes ORL notamment).

Afin d'établir le lien entre ces événements rapportés et le dispositif Essure®, il est nécessaire de disposer de données de comparaison par rapport à une autre méthode de stérilisation définitive. Dans la littérature, il existe 3 études (2 américaines<sup>1,2</sup> et 1 française<sup>3</sup>) publiées entre 2014 et 2016 qui ont examiné la sécurité et l'efficacité de la stérilisation hystérocopique par Essure® comparée à la stérilisation coelioscopique. Elles montrent que la stérilisation hystérocopique comporte moins de complications chirurgicales et médicales immédiates, plus de risque de nouvelle stérilisation et moins de risque d'hystérectomie. Pour le risque de grossesse, les résultats sont discordants. Il est à noter que les événements examinés dans ces études sont limités à la sphère gynécologique. C'est pourquoi nous avons mené une étude de cohorte française en utilisant les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) chaînées à celles de consommation de soins (Système national d'informations inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM)) en utilisant les données récentes, de 2010 à 2015, à distance du début de commercialisation des implants Essure®.

L'objectif principal de l'étude est de comparer le risque de survenue de complications chirurgicales et médicales immédiates, ainsi que d'événements aussi bien gynéco-obstétricaux que généraux au décours de la stérilisation en fonction de la méthode utilisée (implants Essure® versus stérilisation coelioscopique). L'objectif secondaire est de décrire les pratiques d'utilisation des implants Essure® en France.

## 2 Méthodes

### 2.1 Sources de données

L'étude a utilisé les données des bases de données d'hospitalisation du PMSI chaînées à celles de consommation de soins du SNIIRAM. Ces bases de données sont considérées comme un outil important et utile en pharmaco-épidémiologie.<sup>4-14</sup>

### 2.2 Population de l'étude

#### Critères de sélection

Femmes appartenant au régime général de l'assurance maladie, âgées de 30 à 54 ans, ayant eu une première stérilisation par implants Essure® ou stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014, identifiées à partir des données du PMSI.

#### Critères de non-sélection

Les femmes enceintes au moment de la stérilisation ou ayant accouché dans les 3 mois avant la stérilisation, ayant un antécédent de cancer 1 an avant ou 6 mois après la stérilisation, ayant une prise en charge de la fertilité, ou qui ont eu une mastectomie ou une salpingectomie concomitantes à la stérilisation ont été exclues de la population d'étude.

### 2.3 Suivi dans l'étude

Les femmes ont été suivies à partir de la date de première stérilisation définitive et jusqu'au 31 décembre 2015.

### 2.4 Critères de jugement

#### 2.4.1 Au cours de l'hospitalisation pour stérilisation

- Complications chirurgicales (hémorragie aiguë ; atteintes abdominales ; complications liées à la pose d'une prothèse ou d'un implant ; parage, évacuation, ablation d'un corps étranger ; autres complications chirurgicales) ;
- Complications médicales (infarctus aigu du myocarde et arrêt cardiaque ; accident vasculaire cérébral ; thrombo-embolie artérielle périphérique ; thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire ; choc anesthésique/anaphylactique ; complication respiratoire ; infection).

#### 2.4.2 A 3 mois de suivi

- Taux de réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants parmi les femmes ayant eu une stérilisation par les implants Essure®

Les examens de contrôle peuvent être une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), une échographie pelvienne, une hystérosalpingographie, et/ou un scanner pelvien.

#### 2.4.3 A 1 an et à 3 ans de suivi

- Evénements gynéco-obstétricaux
  - Affections tubaires (complications liées à la pose d'une prothèse ou d'un implant ; salpingectomie)
  - Affections utérines (hystérectomie ; hémorragie génitale ; endométréctomie/curetage ; myomectomie)
  - Nouvelle stérilisation définitive
  - Grossesse

Deux indicateurs composites combinant plusieurs événements gynéco-obstétricaux ont été définis :

- Echec de stérilisation défini par la survenue d'une salpingectomie, d'une nouvelle stérilisation ou d'une grossesse

- Réintervention définie par la survenue d'une salpingectomie, d'une hystérectomie, d'une endométréctomie/curetage, d'une myomectomie ou d'une nouvelle stérilisation
- Événements non gynéco-obstétricaux
  - Allergie (diagnostiquée au cours d'une hospitalisation ; désensibilisée ; testée par patch test, prick test ou intradermoréaction ; traitée par un antihistaminique)
  - Maladies auto-immunes (affections démyélinisantes du système nerveux central, syndrome de Guillain Barré, lupus cutané ou systémique, sclérodermie localisée ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles, myosite ou polymyosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren, purpura thrombopénique immunologique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie coeliaque, diabète de type 1, pancréatites)
  - Troubles thyroïdiens
  - Cancer du sein, cancer gynécologique et lymphome non-hodgkinien (à 3 ans)
  - Consommations médicamenteuses (antalgiques, antimigraineux, antidépresseurs, benzodiazépines et apparentés)
  - Recours aux soins et arrêts de travail
  - Tentatives de suicide et décès

## 2.5 Caractéristiques à l'inclusion

- Caractéristiques socio-démographiques et socio-économiques : âge, couverture médicale universelle complémentaire (couverture médicale universelle complémentaire (CMU-C), indice de désavantage social, hygiène de vie (indicateurs de consommation d'alcool, tabac, substances psychoactives))
- Antécédents généraux : chirurgie abdominale, maladies de l'appareil circulatoire, diabète, indicateur d'obésité, de terrain allergique (allergie diagnostiquée au cours d'une hospitalisation, désensibilisée, testée par patch test, prick test ou intradermoréaction, ou traitée par un antihistaminique), tentatives de suicide
- Antécédents gynécologiques et obstétricaux
- Recours aux soins (consultations médicales), arrêt de travail dans l'année précédant la stérilisation
- Consommation de médicaments : contraceptifs hormonal oral, intra-vaginal ou intra-utérin, antalgiques, antimigraineux, antifibrinolytiques, fer, antidépresseurs, benzodiazépines et apparentés, antihistaminiques, corticoïdes systémiques, antithrombotiques, antihypertenseurs
- Caractéristiques de la prise en charge de stérilisation définitive : type d'établissements (public/privé), région des établissements, acte d'anesthésie, durée d'hospitalisation, niveau d'expérience de stérilisation des établissements, niveau d'expérience des praticiens (information disponible uniquement pour les établissements privés)

## 2.6 Analyses statistiques

L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et médicales à l'inclusion ont été décrites selon le type de stérilisation.

Nous avons comparé le risque de chaque événement étudié entre le groupe « implants Essure® » et le groupe « stérilisation coelioscopique » en ajustant sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des femmes à l'inclusion de façon à tenir compte des différences entre les 2 groupes.

Des analyses complémentaires ont été effectuées chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® afin de comparer le risque d'événements gynéco-obstétricaux selon la réalisation d'un examen de contrôle et selon le niveau d'expérience des praticiens exerçant dans les établissements privés (<12 versus ≥ 12 poses au cours de l'année précédant la stérilisation) et le niveau d'expérience des établissements (nombre total de pose d'implants divisé en tertiles).

Les mesures de comparaison de risques sont présentées sous forme de hazard ratio ajusté (HRa) avec l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) correspondant.

### 3 Résultats

Au total, 110 299 femmes appartenant au régime général de l'Assurance maladie, âgées de 30 à 54 ans, ayant bénéficié d'une première stérilisation par les implants Essure® ou par la stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014 ont été identifiées dans le PMSI. Après avoir appliqué les critères de non-inclusion, 105 357 femmes (95.5%) ont constitué la population de l'étude : 71 303 (67.7%) femmes dans le groupe implants Essure® et 34 054 (32.3%) dans le groupe stérilisation coelioscopique. Les femmes ont été suivies en moyenne 3.3 ans.

#### 3.1 Description des caractéristiques des femmes à l'inclusion

Par rapport aux femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique, au moment de la stérilisation définitive les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® :

- étaient un peu plus âgées (41.5 versus 40.8 ans en moyenne),
- avaient un niveau socioéconomique plus élevé (CMUC : 7.2% versus 10.0%),
- avaient une meilleure hygiène de vie (marqueurs de consommation d'alcool et de tabac : 0.9% versus 1.3% et 8.4% versus 10.8%, respectivement),
- avaient plus souvent un diabète (4.9% versus 4.6%) et un indicateur d'obésité (7.5% versus 6.8%),
- avaient moins d'antécédents
  - o d'allergie (9.4% versus 11.3%) et de tentatives de suicide (0.8% versus 1.2%),
  - o d'affections gynécologiques dans les 5 ans précédents (chirurgie gynécologique : 4.3% versus 5.0% ; affection inflammatoire de l'appareil génital : 1.1% versus 2.7% ; affection non-inflammatoire de l'appareil génital : 4.5% versus 5.8% ; endométrectomie/curetage : 1.6% versus 2.5% ; hystérocopie diagnostique/thérapeutique : 3.9% versus 5.2%),
  - o de grossesses dans les 5 ans précédents (28.5% versus 31.3%),
- consultaient moins fréquemment un médecin généraliste (nombre moyen de consultations dans l'année précédente : 5.27 versus 5.69) mais plus fréquemment un gynécologue (1.56 versus 1.51),
- utilisaient aussi souvent un contraceptif hormonal oral ou intravaginal remboursé (23.8% versus 23.4%) mais moins souvent un dispositif intra-utérin (34.8% versus 37.7%),
- consommaient moins d'antalgiques (35.3% vs 36.3%), d'antimigraineux (2.6% vs 3.0%), d'antidépresseurs (8.4% vs 9.5%), de benzodiazépines (7.6% vs 9.2%), de corticoïdes oraux (3.3% versus 4.0%).

Du fait de l'effectif important de la population d'étude, toutes les différences entre les deux groupes décrites ci-dessus sont statistiquement significatives bien que les différences absolues soient parfois très faibles.

#### 3.2 Description de la prise en charge de stérilisation définitive à l'inclusion

La stérilisation définitive des femmes incluses a été réalisée dans 831 établissements au total (654 pour le groupe implants Essure® et 814 pour le groupe stérilisation coelioscopique).

La pose d'implants Essure® a été réalisée majoritairement dans un établissement public (58.2%). Un acte d'anesthésie a été associé à la pose dans 73.2% des cas globalement, plus souvent dans les établissements privés que dans les établissements publics (81.7% versus 67.1%). Cependant, il n'est pas possible à partir des informations du SNIIRAM de distinguer s'il s'agit d'une sédation/analgésie intraveineuse, d'une anesthésie locale paracervicale, ou d'une anesthésie générale. Dans 98.7% des cas, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® sont sorties de l'hôpital le jour même de la stérilisation (versus 51.7% dans le groupe stérilisation coelioscopique).

Les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont été prises en charge pour leur stérilisation dans un établissement ayant posé en médiane 60 dispositifs Essure® au cours de l'année précédente. Quand il s'agissait d'un établissement privé, le praticien ayant effectué la stérilisation avait posé en médiane 24 dispositifs Essure® l'année précédente.

La proportion de femmes ayant eu une pose d'implants Essure® diffère selon la région. Elle est particulièrement élevée en Bretagne (78.4%), dans les Pays de Loire (76.3%), en Martinique (75.6%), en Normandie (75.0%) et en Ile de France (72.6%) ; et particulièrement basse en Guadeloupe (41.8%), en Auvergne (43.8%), en Guyane (54.8%), en Aquitaine (58.1%) et en Lorraine (59.4%).

### 3.3 Risques de complication médico-chirurgicales au cours de l'hospitalisation pour stérilisation

Au cours de l'hospitalisation pour la stérilisation, 0.13% des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont eu au moins une complication chirurgicale versus 0.78% dans le groupe stérilisation coelioscopique. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont un risque 5 fois moins élevé de complications chirurgicales (hémorragie aiguë, atteintes abdominales, parage/évacuation/ablation d'un corps étranger, autres complications) que les femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique (HRa=0.18 ; IC95% : 0.14-0.23).

De plus, parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® le risque de complications médicales est 2 fois moins élevé (0.06% versus 0.11% ; HRa=0.51 ; IC95% : 0.30-0.89). Cette différence est principalement expliquée par un risque moindre de choc anesthésique/anaphylactique (0.001% versus 0.01%) et de complications respiratoires (0.003% versus 0.02%).

Par ailleurs, aucun décès n'est survenu durant l'hospitalisation dans les 2 groupes.

### 3.4 Examen de contrôle de positionnement des implants Essure® à 3 mois de suivi

Chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure®, 80.3% ont eu au moins un examen de contrôle dans les 2 à 6 mois suivant la pose d'implants (délai médian de 3.0 mois ; IQR : 2.8-3.4) : 62.2% ont eu un ASP, 21.5% une échographie pelvienne, 16.0% une hystérosalpingographie, et 1.0% un scanner pelvien. Par rapport aux femmes qui ont eu un examen de contrôle, celles qui n'en ont pas eu avaient un niveau socioéconomique moins élevé, une moins bonne hygiène de vie, plus souvent un diabète et/ou un indicateur d'obésité, plus d'antécédents de tentative de suicide, moins d'antécédents d'allergie, et consultaient moins fréquemment un médecin généraliste ou un gynécologue.

### 3.5 Risque d'événements gynéco-obstétricaux et non gynéco-obstétricaux à 1 et 3 ans de suivi

#### 3.5.1 Evénements gynéco-obstétricaux

*Comparaisons entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique*

A un an de suivi, le risque d'affections tubaires atteint 0.70% dans le groupe implants Essure® et 0.23% dans le groupe stérilisation coelioscopique ; les salpingectomies constituent la majeure partie de ces affections dans les deux groupes (0.62% et 0.23%). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales, le risque d'affections tubaires est significativement plus élevé chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® (HRa=2.98 ; IC95% : 2.17-4.10). Ce sur-risque persiste à 3 ans mais de façon moins marquée (1.2% versus 0.68% ; HRa=1.79 ; IC95% : 1.47-2.17).

Le risque d'affections utérines à 1 an est un peu moins élevé dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique (1.30% versus 1.50% ; HRa=0.85 ; IC95% : 0.74-0.98), avec moins d'hystérectomie (0.43% versus 0.81%) et moins d'hémorragie génitale (0.23% versus 0.33%) mais plus de myomectomie (0.22% versus 0.09%). Cette différence persiste à 3 ans (4.2% versus 5.3% ; HRa=0.82 ; IC95% : 0.76-0.88).

Le risque de nouvelle stérilisation à 1 an atteint 4.10% dans le groupe implants Essure® et 0.16% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque significativement plus élevé chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® (HRa=26.0 ; IC95% : 17.8-37.9). La nouvelle stérilisation après la pose d'implants Essure® est une seconde pose d'implants Essure® pour 1.50% des femmes et une stérilisation coelioscopique pour 2.70%. Ce sur-risque est également retrouvé à 3 ans de suivi (4.5% versus 0.28% ; HRa=16.6 ; IC95% : 12.5-22.2).

Le risque de grossesse à 1 an atteint 0.24% dans le groupe implants Essure® et 0.41% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque 30% moins élevé dans le groupe implants Essure® (HRa=0.70 ; IC95% : 0.53-0.92). En revanche à 3 ans de suivi, on n'observe plus de différence entre les 2 groupes (0.48% versus 0.57% ; HRa=1.04 ; IC95% : 0.83-1.30).

Au total, le risque d'échec de stérilisation (salpingectomie, nouvelle stérilisation, ou événements obstétricaux) est significativement plus élevé dans le groupe implants Essure® que dans le groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (4.8% versus 0.7% ; HRa=7.11 ; IC95% : 5.92-8.54) et à 3 ans (5.7%

versus 1.3% ; HRa=4.66 ; IC95% : 4.06-5.34). Le risque de réintervention (salpingectomie, hystérectomie, endométréctomie/curetage, myomectomie, ou nouvelle stérilisation) est significativement plus élevé pour le groupe implants Essure® à 1 an (5.7% versus 1.8% ; HRa=3.26 ; IC95% : 2.90-3.67) et à 3 ans (9.0% versus 5.8% ; HRa=1.62 ; IC95% : 1.51-1.73).

*Comparaisons dans le groupe implants Essure® selon la réalisation d'un examen de contrôle de positionnement et le niveau d'expérience des praticiens et des établissements*

- Selon la réalisation d'un examen de contrôle de positionnement

Parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure®, celles qui n'ont pas eu d'examen de contrôle ont un risque de grossesse significativement plus élevé à 1 an (HRa=1.49 ; IC95% : 1.01-2.19) et à 3 ans (HRa=1.70 ; IC95% : 1.33-2.17) par rapport à celles qui ont eu un examen de contrôle.

- Selon le niveau d'expérience des praticiens et des établissements

Parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® dans les établissements privés (n=29 197), 79% ont été prises en charge par un praticien ayant effectué au moins 12 poses dans l'année précédente (praticien « expérimenté ») et 21% par un praticien peu expérimenté (<12 poses). A 1 an de suivi, par rapport aux femmes qui ont été prises en charge par un praticien « expérimenté », celles qui l'ont été par un praticien « peu expérimenté » ont un risque plus élevé de nouvelle stérilisation (HRa=1.16 ; IC95% : 1.00-1.34) et de grossesse (HRa=1.89 ; IC95% : 1.31-2.72). Globalement, le risque d'échec de stérilisation à 1 an est plus élevé lorsque le praticien est peu expérimenté (HRa=1.14 ; IC95% : 1.00-1.31). Cette augmentation de risque persiste à 3 ans de suivi.

En revanche, le risque d'échec de stérilisation à 1 an et à 3 ans ne diffère pas selon le niveau d'expérience des établissements.

### 3.5.2 Événements non gynéco-obstétricaux

#### *Allergie*

Le risque de survenue d'allergie n'est pas différent globalement entre les groupes implants Essure® et stérilisation coelioscopique à 1 an (13.10% versus 13.80% ; HRa=1.02 ; IC95% : 0.98-1.07), ni à 3 ans (HRa=1.04 ; IC95% : 0.99-1.10). Cependant, on observe une différence selon l'existence d'antécédents d'allergie à l'inclusion. En effet, parmi les femmes ayant un terrain allergique le risque de survenue d'une allergie au cours du suivi est augmenté de 10% dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique (HRa=1.10 à 1 an et à 3 ans), alors que ce risque n'est pas différent entre les 2 groupes parmi les femmes qui n'ont pas de terrain allergique.

#### *Maladies auto-immunes et troubles thyroïdiens*

Les risques de maladies auto-immunes (globalement et par type de maladie) et de troubles thyroïdiens ne diffèrent pas entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=1.00 ; IC95% : 0.80-1.25) ni à 3 ans (HRa=1.00 ; IC95% : 0.93-1.06).

#### *Cancer du sein, cancers gynécologiques, lymphome non-hodgkinien à 3 ans*

A 3 ans, le risque de cancer du sein atteint 0.39% dans le groupe implants Essure® et 0.36% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque comparable entre les deux groupes (HRa=1.05 ; IC95% : 0.79-1.38). Il n'y a pas non plus de différence dans le risque de survenue de cancers gynécologiques ou lymphome non-hodgkinien entre les deux groupes.

#### *Consommations médicamenteuses*

Les consommations d'analgésiques, d'antidépresseurs et de benzodiazépines sont un peu moins élevées dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=0.97 ; IC95% : 0.95-0.99 ; HRa=0.96 ; IC95% : 0.92-1.01 ; HRa=0.95 ; IC95% : 0.91-0.98, respectivement). Ces différences sont un peu plus prononcées à 3 ans.

La consommation d'antimigraineux est légèrement plus élevée dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=1.09 ; IC95% : 1.00-1.19). Cependant, cette différence n'est plus observée à 3 ans (HRa=1.00 ; IC95% : 0.93-1.07).

#### *Recours aux soins et arrêts de travail*

Le nombre moyen de consultations médicales (auprès d'un médecin généraliste ou spécialiste, en libéral ou à l'hôpital) est moins élevé dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (8.63 versus 9.11) et à 3 ans (20.74 versus 22.39).

De plus, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont un nombre moyen de jours d'arrêt de travail moins élevé que les femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique (à 1 an : 5.9 versus 6.5 ; à 3 ans : 28.3 versus 32.3).

#### *Tentative de suicide et décès*

Au cours du suivi, 830 femmes (0.79%) ont fait une tentative de suicide et 173 (0.16%) sont décédées au total. Le risque de tentative de suicide ne diffère pas entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=0.81 ; IC95% : 0.59-1.11), et à 3 ans il est un peu moins élevé dans le groupe implants Essure® (HRa=0.80 ; IC95% : 0.66-0.97). Le risque de décès ne diffère pas entre les deux groupes à 1 an ni à 3 ans (HRa=1.28 ; IC95% : 0.48-3.41 et HRa=1.12 ; IC95% : 0.66-1.90, respectivement).

#### 3.5.3 Analyses selon l'âge et les antécédents à l'inclusion

Pour l'ensemble des événements étudiés, les différences de risques entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique sont du même ordre de grandeur quelle que soit la catégorie d'âge des femmes à l'inclusion (<40, 40-45, >45 ans).

De même, pour l'ensemble des événements étudiés, les différences de risques entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique sont du même ordre de grandeur selon qu'à l'inclusion les femmes aient ou non des antécédents gynécologiques ou médicaux (maladies auto-immunes, troubles thyroïdiens, cancer du sein) et selon qu'elles consomment ou non des antalgiques, des antimigraineux, des antidépresseurs ou des benzodiazépines. Notamment, les différences entre les deux groupes dans les risques d'événements gynéco-obstétricaux, de maladies auto-immunes, de troubles thyroïdiens, de consommations médicamenteuses et de cancer du sein sont du même ordre de grandeur selon que les femmes aient des antécédents d'allergie ou pas.

## **4 Synthèse des résultats**

Cette étude, qui porte sur plus de 100 000 femmes ayant eu une première stérilisation par implants Essure® ou stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014 en France et suivies pendant 3.3 ans en moyenne après la stérilisation, apporte des informations détaillées et originales sur la sécurité du dispositif Essure®. Notamment, il s'agit de la première étude comparative s'étant intéressée au risque d'événements de santé généraux, les études antérieures s'étant intéressées uniquement aux risques d'ordre gynéco-obstétrical.

Les complications médico-chirurgicales immédiates de la pose d'implants Essure® apparaissent rares et moins fréquentes qu'avec la stérilisation coelioscopique.

Sur le plan gynéco-obstétrical, les résultats mettent en évidence un taux global d'échec de stérilisation de l'ordre de 5% avec les implants Essure®, plus élevé qu'avec la stérilisation coelioscopique. Cette différence est liée à un risque plus élevé de nouvelle stérilisation et, dans une moindre mesure, de salpingectomie au décours de la pose d'implants Essure®. En revanche, le risque de grossesse n'est pas plus élevé après stérilisation par implants Essure®. Le taux global de réintervention (chirurgie gynécologique ou intervention pour une nouvelle stérilisation), qui atteint presque 6% l'année suivant la pose d'implants Essure®, est également plus élevé qu'avec la stérilisation coelioscopique. Cependant, le risque d'hystérectomie est moindre parmi les femmes ayant eu une stérilisation par Essure®.

Le contrôle du positionnement des implants Essure® 3 mois après leur pose a été effectué chez 80% des femmes de l'étude. Les résultats mettent en évidence l'intérêt de la réalisation d'un examen de contrôle à 3 mois pour éviter les grossesses et l'importance du niveau d'expérience des praticiens pour limiter le risque d'échec de stérilisation en cas de stérilisation par Essure®.

L'ensemble de nos résultats concernant les événements gynéco-obstétricaux sont consistants avec ceux de la littérature.

Sur le plan général, les résultats montrent que parmi les femmes qui avaient un terrain allergique pré-existant au moment de la stérilisation, le risque d'allergie est augmenté de 10% après la pose d'implants Essure®. Cette augmentation n'est pas retrouvée pour les risques des autres indicateurs de santé étudiés. Parmi les femmes sans terrain allergique pré-existant, le risque d'allergie au cours du suivi ne diffère pas selon la méthode de stérilisation.

Le dispositif Essure® n'apparaît pas associé à d'augmentation du risque des autres indicateurs de santé étudiés. Les risques de maladies auto-immunes, de troubles thyroïdiens, de cancer et de décès ne diffèrent pas selon la méthode de stérilisation utilisée. Les niveaux de consommation d'analgésiques, d'antidépresseurs et de benzodiazépines, le risque de tentative de suicide, le niveau de recours aux soins et le nombre de jours d'arrêt de travail au cours du suivi sont moins élevés parmi les femmes ayant eu une pose d'implants Essure® que chez celles ayant eu une stérilisation coelioscopique. Ces résultats sont retrouvés quels que soient l'âge et les antécédents gynécologiques et médicaux des femmes.

## 5 Conclusion

Cette étude confirme les données existantes concernant la sécurité immédiate et les risques d'échec et de réintervention du dispositif de stérilisation Essure®. De plus, elle montre l'intérêt de la réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants Essure® et du niveau d'expérience des praticiens pour limiter ces risques.

Par ailleurs, les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque globalement augmenté d'atteintes générales en lien avec le dispositif de stérilisation Essure®. Cependant, ils suggèrent un sur-risque d'allergie après la pose d'implants Essure® en cas de terrain allergique pré-existant.

## 6 Références bibliographiques

- 1 Mao J, Pfeifer S, Schlegel P, Sedrakyan A. Safety and efficacy of hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: an observational cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5162.
- 2 Perkins RB, Morgan JR, Awosogba TP, Ramanadhan S, Paasche-Orlow MK. Gynecologic Outcomes After Hysteroscopic and Laparoscopic Sterilization Procedures. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 843–52.
- 3 Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 180: 133–7.
- 4 Beziz D, Colas S, Collin C, Dray-Spira R, Zureik M. Association between Exposure to Benzodiazepines and Related Drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A Population-Based Cohort Study of 246,940 Patients. *Plos One*. 2016;11:e0155783.
- 5 Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P, 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*. 2015;2:e150–e159.
- 6 Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, Ducimetière P, Dray-Spira R, Zureik M. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
- 7 Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship: A Population-Based Study. *Jama Surg*. 2015;150:979–988.

- 8 Colas S, Allalou A, Poichotte A, Piriou P, Dray-Spira R, Zureik M. Exchangeable Femoral Neck (Dual-Modular) THA Prostheses Have Poorer Survivorship Than Other Designs: A Nationwide Cohort of 324,108 Patients. *Clin Orthop*. 2017;
- 9 Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:37-49.
- 10 Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015;132:1252-1260.
- 11 Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:526-533.
- 12 Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment: a case-only design study of 27,540 retinal detachments. *Jama Ophtalmol*. 2016; 134: 415-21.
- 13 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 JTH* 2015; 13: 1576-80.
- 14 Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P-O, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2002.

## Table des matières

---

1	Introduction .....	19
2	Matériels et méthode .....	24
2.1	Sources de données .....	24
2.2	Population de l'étude .....	24
2.3	Critères de jugement .....	25
2.3.1	Au cours de l'hospitalisation pour stérilisation.....	25
2.3.2	A 3 mois de suivi.....	25
2.3.3	A 1 an et à 3 ans de suivi .....	25
2.4	Caractéristiques à l'inclusion .....	26
2.5	Analyses statistiques .....	27
2.5.1	Analyses descriptives .....	27
2.5.2	Analyses multivariées .....	28
2.5.3	Analyses complémentaires.....	28
3	Résultats .....	30
3.1	Sélection de la population d'étude.....	30
3.2	Description des caractéristiques des femmes à l'inclusion .....	30
3.3	Description de la prise en charge de stérilisation à l'inclusion .....	35
3.4	Risques de complication médico-chirurgicales au cours de l'hospitalisation pour stérilisation.....	38
3.5	Examen de contrôle de positionnement des implants Essure® à 3 mois de suivi.....	40
3.6	Risque d'événements gynéco-obstétricaux et non gynéco-obstétricaux à 1 et 3 ans de suivi .....	42
3.6.1	Evénements gynéco-obstétricaux .....	42
3.6.2	Evénements non gynéco-obstétricaux .....	50
3.6.3	Analyses selon l'âge et les antécédents à l'inclusion.....	62
3.6.4	Analyses avec une durée de suivi plus longue .....	62
4	Discussion .....	64
4.1	Résumé des résultats .....	64
4.2	Comparaison avec la littérature.....	65
4.3	Forces de l'étude .....	66

4.4	Limites de l'étude.....	67
4.5	Conclusion.....	67
5	Références .....	68
6	Annexes.....	70

## Liste des tableaux

---

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion .....	32
Tableau 2. Antécédents gynéco-obstétricaux dans les 5 ans avant l'inclusion .....	33
Tableau 3. Consommation de médicaments à l'inclusion .....	34
Tableau 4. Description de la prise en charge de stérilisation définitive au moment de l'inclusion .....	36
Tableau 5. Nombre de complications survenant lors de l'hospitalisation pour la stérilisation .....	39
Tableau 6. Risque d'événements survenant lors de l'hospitalisation pour stérilisation dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	39
Tableau 7. Réalisation d'examen de contrôle du positionnement dans le groupe implants Essure® .....	41
Tableau 8. Nombre d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive.....	43
Tableau 9. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	44
Tableau 10. Nombre d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	45
Tableau 11. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	46
Tableau 12. Risque d'événements gynéco-obstétricaux selon la réalisation d'un examen de contrôle de pose d'implants entre 2 et 6 mois dans le groupe implants Essure® .....	47
Tableau 13. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an selon le nombre de poses d'implants (<12, ≥12) des praticiens dans les établissements privés dans le groupe implants Essure® .....	48
Tableau 14. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an selon l'expérience de poses d'implants dans les établissements (publics et privés) dans le groupe implants Essure® .....	49
Tableau 15. Nombre de cas d'allergie, de maladie auto-immune et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive.....	51
Tableau 16. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique.....	51
Tableau 17. Nombre de cas d'allergie, de maladie auto-immune et de troubles thyroïdiens survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive.....	52
Tableau 18. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique.....	52
Tableau 19. Risque d'allergie du groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'un antécédent du terrain allergique .....	53

Tableau 20. Nombre de cas de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	55
Tableau 21. Risque de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	55
Tableau 22. Utilisation de médicaments d'intérêt à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive <sup>1</sup> .....	56
Tableau 23. Risque d'utilisation de médicaments d'intérêt à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	56
Tableau 24. Utilisation de médicaments d'intérêt à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive.....	57
Tableau 25. Risque d'utilisation de médicaments d'intérêt à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	57
Tableau 26. Nombre de visites médicales (en ville et à l'hôpital) et de jours d'arrêt de travail à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	59
Tableau 27. Nombre de visites médicales (en ville et à l'hôpital) et de jours d'arrêt de travail à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	60
Tableau 28. Nombre de cas de tentative de suicide et de décès survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	61
Tableau 29. Risque de tentative de suicide et de décès survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	61
Tableau 30. Nombre de cas de tentative de suicide et de décès survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive .....	61
Tableau 31. Risque de tentative de suicide et de décès survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique .....	61

## Liste des figures

---

Figure 1. Stérilisation hystéroscopique : mise en place de l'implant Essure®.....	19
Figure 2. Stérilisation tubaire : méthodes.....	20
Figure 3. Stérilisation tubaire par voie coelioscopique .....	20
Figure 4. Evolution de l'utilisation de la stérilisation féminine en France de 2006 à 2015.....	21
Figure 5. Evolution des méthodes de stérilisation féminine (Essure®, stérilisation coelioscopique, autres types de stérilisation tubaire) en France de 2006 à 2015 .....	22
Figure 6. Diagramme de flux .....	30
Figure 7. Répartition par type de stérilisation définitive en fonction de la région des établissements.....	37
Figure 8. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent d'allergie, de maladie auto-immune, ou de troubles thyroïdiens.....	54
Figure 9. Risque de consommation d'analgésiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs, et de benzodiazépines à 1 an dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent de consommation d'analgésiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs, ou de benzodiazépines.....	58
Figure 10. Risque d'événements d'intérêt à 1 an du groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent d'allergie.....	63

## Liste des annexes

---

Annexe 1. Définition des complications survenant lors de l'hospitalisation pour la stérilisation définitive.....	70
Annexe 2. Définition des événements gynéco-obstétricaux .....	73
Annexe 3. Définition d'allergie .....	76
Annexe 4. Définition de maladies auto-immunes .....	77
Annexe 5. Définition de troubles thyroïdiens.....	79
Annexe 6. Définition de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien .....	80
Annexe 7. Consommation de médicaments.....	81
Annexe 8. Arrêt de travail .....	82
Annexe 9. Définition de tentative de suicide .....	83
Annexe 10. Définition d'hygiène de vie dans les 5 ans précédant l'inclusion .....	84
Annexe 11. Définition d'antécédents généraux dans les 5 ans précédant l'inclusion.....	85
Annexe 12. Définition d'antécédents gynécologiques et obstétricaux dans les 5 ans précédant l'inclusion..	86
Annexe 13. Consommation de médicaments dans les 6 mois avant l'inclusion.....	87
Annexe 14. Répartition par type de stérilisation définitive en fonction de la région des établissements (% en ligne).....	90
Annexe 15. Caractéristiques des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® selon la réalisation d'un examen de contrôle à 3 mois .....	91
Annexe 16. Risque d'événements d'intérêt à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'âge.....	92
Annexe 17. Risque d'événements gynéco-obstétricaux à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent gynécologique .....	93

## Liste des abréviations

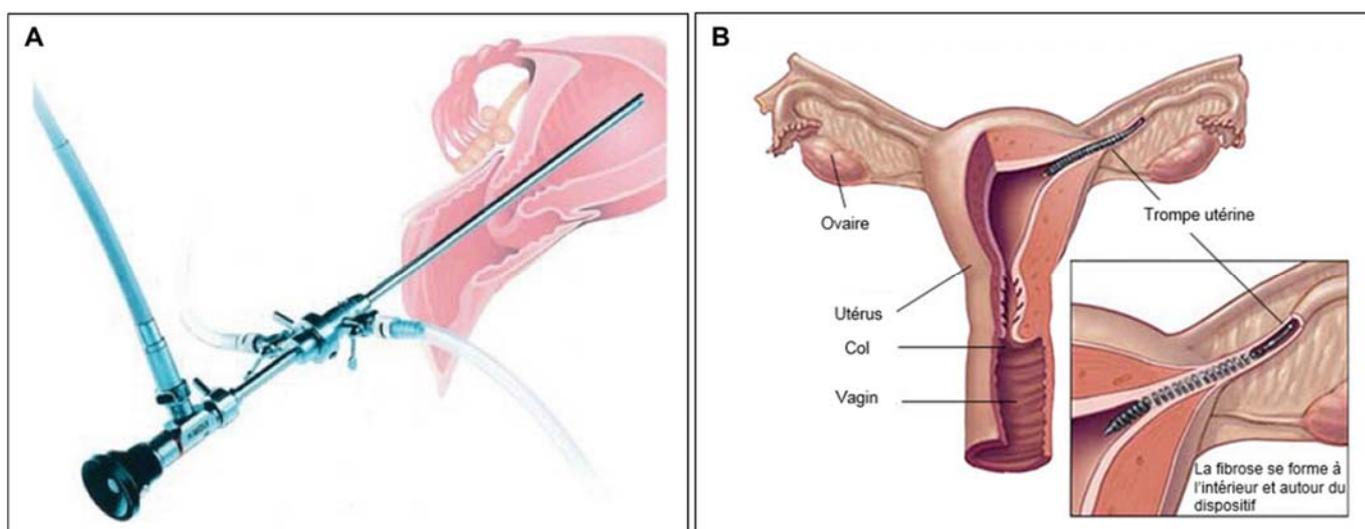
---

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique (classification)
ATCD	Antécédent
AVC	Accident vasculaire cérébral ischémique
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	Classification internationale des maladies version 10
CIP	Club inter-pharmaceutique
CMUC	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
DCIR	Données consommation inter-régimes
DP/ DR/ DA	Diagnostic principal/ diagnostics reliés/ diagnostics associés du PMSI
EP	Embolie pulmonaire
ET	Ecart-type
GEU	Grossesse extra-utérine
GHM	Groupe homogène de malades
IVG	Interruption volontaire de grossesse
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IDM	Infarctus du myocarde
OR	Odds ratio
PMA	Procréation médicalement assistée
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SC	Stérilisation coelioscopique
SNIIRAM	Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie
TVP	Thromboses veineuses profondes
VS	Versus

## 1 Introduction

Le dispositif Essure® est une méthode de stérilisation tubaire permanente utilisée chez les femmes majeures en âge de procréer. Il est commercialisé en France depuis décembre 2002. Il consiste en l'introduction d'un implant de 4 cm de longueur dans chaque trompe utérine (pose bilatérale) par les voies naturelles (vagin et col de l'utérus) à l'aide d'un hystéroscope (stérilisation hystéroscopique) (Figure 1). Cet implant est composé de 3 éléments : 1) un dispositif central en acier inoxydable qui permet la pose de l'implant, 2) des fibres actives de polyéthylène de téréphtalate enroulées autour du dispositif central qui permettent l'obstruction de la trompe par la formation d'une fibrose, et 3) un ressort extérieur composé de nitinol (alliage de nickel (56%) et de titane (44%)) qui permet l'ancrage de l'implant dans la trompe.

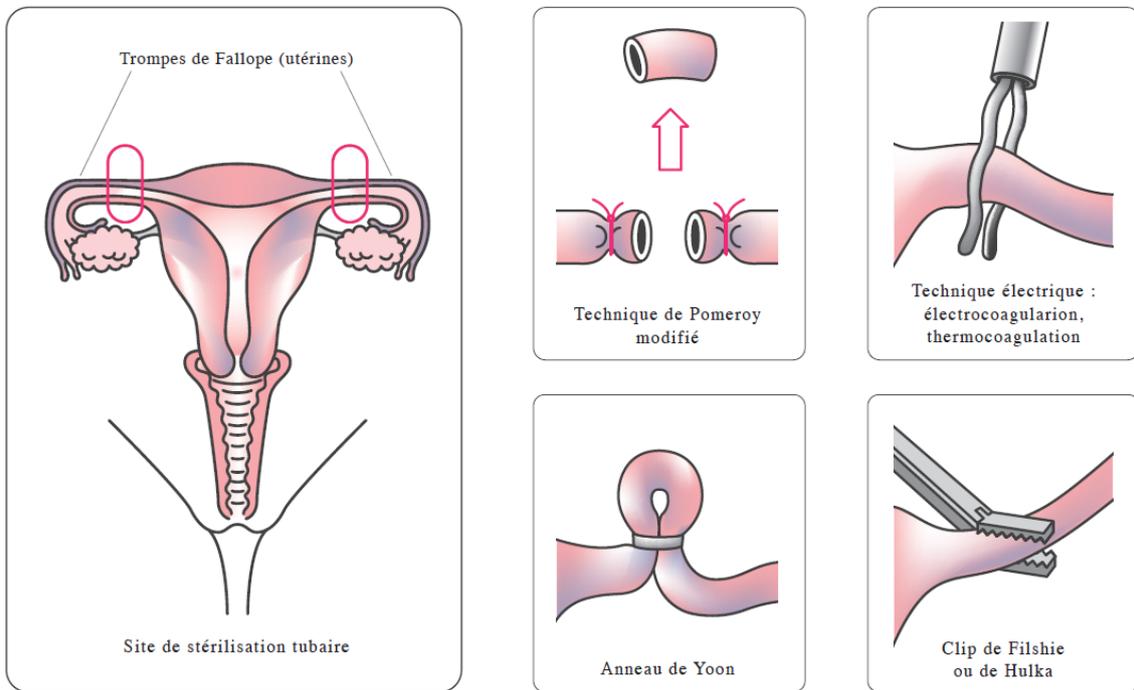
Figure 1. Stérilisation hystéroscopique : mise en place de l'implant Essure®



Sources : A : Used with permission of [www.abdominalkey.com](http://www.abdominalkey.com) ; B : Used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research ([www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)). All rights reserved.

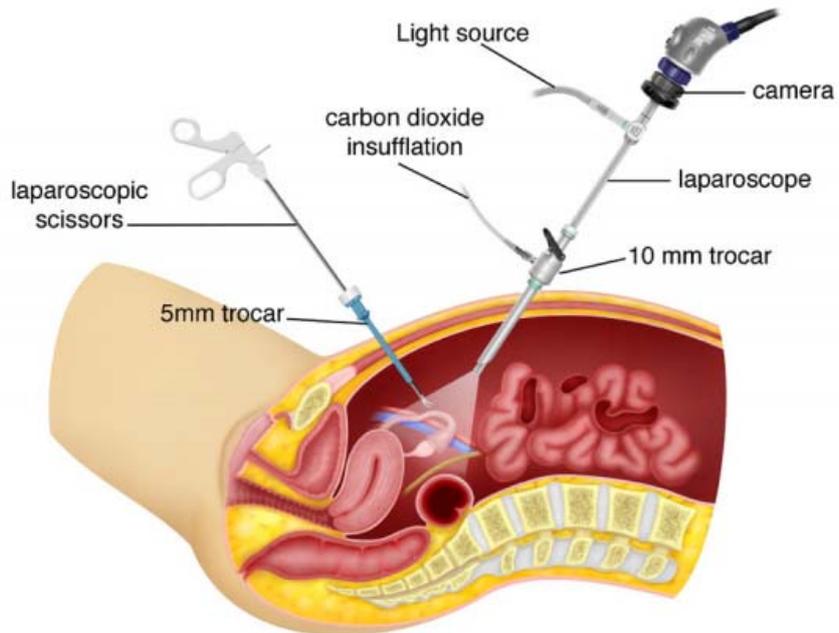
Le dispositif Essure® représente une alternative à la méthode de stérilisation par voie coelioscopique (Figure 2 et 3). L'intérêt principal des implants Essure® réside dans le fait que leur pose peut se faire sans anesthésie générale et qu'il n'y pas de risques liés aux gestes techniques de la coelioscopie (plaie viscérale, vasculaire, vésicale). Cependant, la stérilisation hystéroscopique n'est efficace que 3 mois après la pose, temps nécessaire à l'obstruction tubaire par la fibrose. Ceci impose deux contraintes : nécessité de poursuivre une contraception pendant 3 mois et de réaliser un examen de contrôle à 3 mois pour confirmer ou non le bon positionnement des implants.

Figure 2. Stérilisation tubaire : méthodes



Source : ANSM

Figure 3. Stérilisation tubaire par voie cœlioscopique

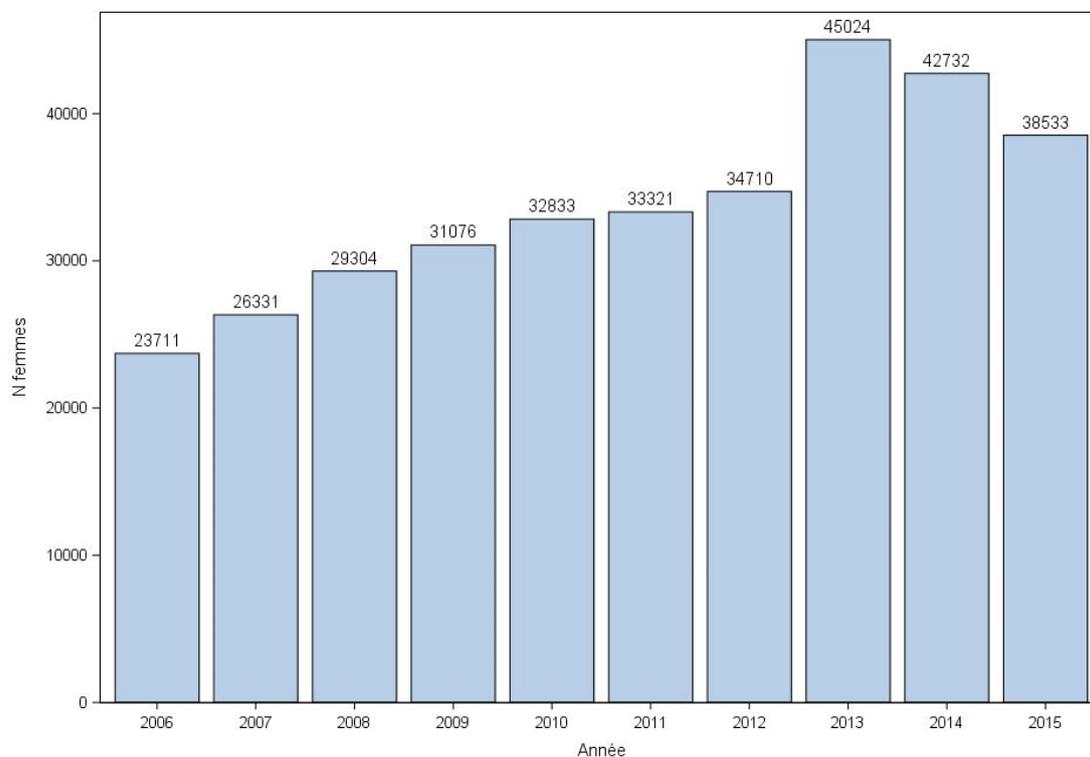


Source : Used with permission of Dr S. Selva (www.melakafertility.com)

L'utilisation de tous types de stérilisation définitive en France entre 2006 à 2015 augmente de 2006 (n=23711) à 2013 (n=45024), puis diminue après (n=38533 en 2015) (Figure 4). Ce profil d'évolution est principalement dû à l'utilisation des implants Essure® (Figure 5). Commercialisés depuis 2002, l'utilisation des implants Essure® dépasse celle de la stérilisation coelioscopique à partir de 2009. Depuis 2006, au moins 171 541 femmes ont eu une pose d'implants Essure®.

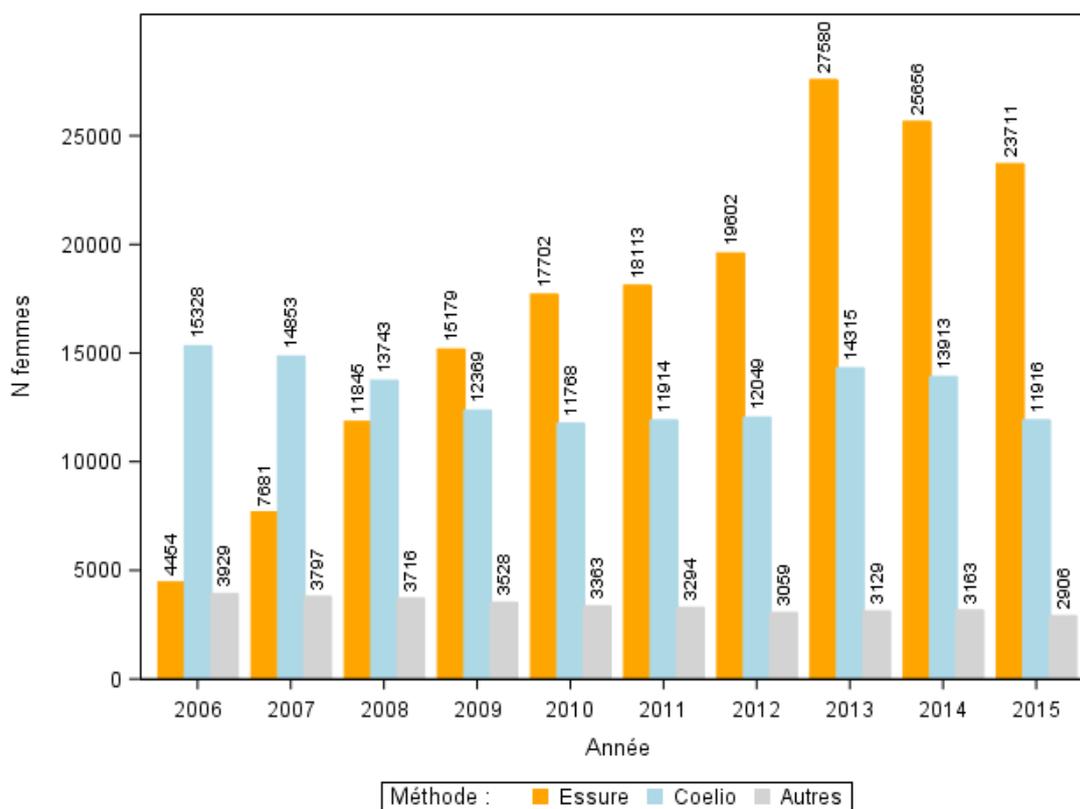
Les méthodes de ligature autres que coelioscopique (laparotomique, vaginale et culdoscopique) sont peu utilisées et diminuent petit à petit au cours du temps (n=3929 en 2006 à n=2906 en 2015) (Figure 5).

Figure 4. Evolution de l'utilisation de la stérilisation féminine en France de 2006 à 2015



Source : Données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information)

Figure 5. Evolution des méthodes de stérilisation féminine (Essure®, stérilisation coelioscopique, autres types de stérilisation tubaire) en France de 2006 à 2015



Source : Données du PMSI

L'efficacité et la sécurité de ce dispositif ont été mises en cause récemment aux Etats-Unis, au Canada, aux Pays-Bas et en France<sup>1</sup> et en France après notifications d'événements indésirables qui incluent aussi bien des symptômes gynéco-obstétricaux (douleurs persistantes, perforation de l'utérus ou de trompes suite à la migration de l'implant, saignements anormaux), des échecs (nouvelle stérilisation, grossesse non désirée) ou des complications (salpingectomie ou hystérectomie pour enlever le dispositif) que des symptômes généraux (en particulier allergie ou réaction d'hypersensibilité, dépression, suicide, troubles thyroïdiens, faiblesse des membres inférieurs, problèmes oto-rhino-laryngologiques, décès).

<sup>1</sup><https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/EssurePermanentBirthControl/ucm452254.htm>; <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58638a-eng.php>; [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/september/Analysis\\_of\\_complaints\\_in\\_the\\_Netherlands\\_on\\_Essure\\_Health\\_problems\\_following\\_a\\_non\\_surgical\\_sterilization\\_procedure\\_for\\_women](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/september/Analysis_of_complaints_in_the_Netherlands_on_Essure_Health_problems_following_a_non_surgical_sterilization_procedure_for_women); <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Information-sur-l-implant-de-sterilisation-tubaire-Essure-Point-d-information>

Afin d'établir le lien entre ces événements rapportés et le dispositif Essure®, il est nécessaire de disposer de données de comparaison par rapport à une méthode de stérilisation équivalente, notamment la stérilisation coelioscopique. Dans la littérature, il existe 3 études (2 américaines<sup>2,3</sup> et 1 française<sup>4</sup>) publiées entre 2014 et 2016 qui ont examiné la sécurité et l'efficacité des implants Essure® comparées à la stérilisation coelioscopique. Elles montrent que la stérilisation par les implants Essure® comporte moins de complications chirurgicales et médicales immédiates, plus de risque de nouvelle stérilisation et moins de risque d'hystérectomie. Pour le risque de grossesse, les résultats sont discordants. Il est à noter que les événements examinés dans ces études sont limités à la sphère gynécologique. C'est pourquoi nous avons mené une étude de cohorte française en utilisant les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) chaînées à celles de consommation de soins (Système national d'informations inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM)) en utilisant les données récentes, de 2010 à 2015, à distance du début de commercialisation des implants Essure®.

L'objectif principal de l'étude est de comparer le risque de survenue de complications chirurgicales et médicales immédiates, ainsi que d'événements aussi bien gynéco-obstétricaux que généraux au décours de la stérilisation par Essure® par rapport à la stérilisation coelioscopique. L'objectif secondaire est de décrire les pratiques d'utilisation des implants Essure® en France.

## 2 Matériels et méthode

### 2.1 Sources de données

Les variables décrites ci-dessous ont été créés en utilisant les bases de données suivantes :

- celles des hospitalisations du PMSI en recherchant :
  - les codes de classification internationale des maladies version 10 (CIM-10) qui permettent de définir les morbidités et les critères de jugement (« endpoints » ou « outcomes ») ;
  - les codes de classification commune des actes médicaux (CCAM) qui permettent d'identifier le type de stérilisation, les morbidités, les critères de jugement, et les examens de contrôles de poses d'implants ;
- celles d'affection de longue durée (ALD) du SNIIRAM dans laquelle on trouve également les pathologies codées en CIM-10 qui sont utilisées dans la définition des morbidités ;
- celles de consommations de soins réalisés en ville et collectées dans le SNIIRAM :
  - les codes CCAM qui permettent de d'identifier les examens de contrôles de poses d'implants, les morbidités et les critères de jugement utilisant les mêmes codes CCAM du PMSI ;
  - les codes anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de médicaments qui permettent définir les médications, les morbidités et les critères de jugement ;
  - les consultations médicales : la prise en charge de la dépendance au tabac et à l'alcool, de l'interruption volontaire de grossesses (IVG), nombre de consultations au cours de suivi ;
  - l'arrêt de travail (en nombre de jours).

### 2.2 Population de l'étude

#### Critères de sélection

Femmes appartenant au régime général de l'assurance maladie, âgées de 30 à 54 ans, ayant eu une première stérilisation par implants Essure® ou stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014, identifiées à partir des données du PMSI.

#### Critères de non-sélection

Les femmes enceintes au moment de la stérilisation ou ayant accouché dans les 3 mois avant la stérilisation, ayant un antécédent de cancer 1 an avant ou 6 mois après la stérilisation, ayant une prise en charge de la fertilité, ayant eu une mastectomie ou une salpingectomie concomitantes à la stérilisation, ayant un délai entre la date d'entrée d'hospitalisation et la date de stérilisation de plus d'un jour, ou n'ayant eu aucune consommation de soins dans les 3 premières années suivant la stérilisation ont été exclues de la population d'étude.

## 2.3 Critères de jugement

### 2.3.1 *Au cours de l'hospitalisation pour stérilisation*

L'ensemble des complications survenant au cours de l'hospitalisation pour stérilisation est décrit dans l'Annexe 1. Elles ont été définies à partir des diagnostics associés, le diagnostic principal portant l'information sur la stérilisation (code CIM-10 Z302 : stérilisation).

Les complications chirurgicales incluent les événements suivants : hémorragie aiguë, atteintes abdominales, complications liées à la pose d'une prothèse ou d'un implant, parage, évacuation, ablation d'un corps étranger, et autres complications chirurgicales.

Les complications médicales incluent les événements suivants : infarctus aigu du myocarde et arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, thrombo-embolie artérielle périphérique, thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire, choc anesthésique/anaphylactique, complication respiratoire, et infection.

### 2.3.2 *A 3 mois de suivi*

Le taux de réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants parmi les femmes ayant eu une stérilisation par les implants Essure® a été estimé.

Les examens de contrôle pouvaient être une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), une échographie pelvienne, une hystérosalpingographie, et/ou un scanner pelvien.

### 2.3.3 *A 1 an et à 3 ans de suivi*

Lorsque les critères de jugement sont définis à partir des codes CIM-10, on a utilisé ceux de diagnostic principal et/ou reliés.

Les **événements gynéco-obstétricaux** décrits dans l'Annexe 2 incluent éléments suivants :

- Affections tubaires (complications liées à la pose d'une prothèse et/ou d'un implant ; salpingectomie)
- Affections utérines (hystérectomie ; hémorragie génitale ; endométréctomie/curetage ; myomectomie)
- Nouvelle stérilisation définitive
- Grossesse

Deux indicateurs composites combinant plusieurs événements gynéco-obstétricaux ont été définis :

- Echec de stérilisation défini par la survenue d'une salpingectomie, d'une nouvelle stérilisation ou d'une grossesse
- Réintervention définie par la survenue d'une salpingectomie, d'une hystérectomie, d'une endométréctomie/curetage, d'une myomectomie ou d'une nouvelle stérilisation

Par ailleurs, nous avons étudié le risque de « regret » après stérilisation en utilisant la définition de Fernandez et al<sup>4</sup> basée sur les actes indiquant un projet de grossesse (procréation médicalement assistée (PMA) etc.).

Les **événements non gynéco-obstétricaux** incluent éléments suivants :

- Allergie (diagnostiquée au cours d'une hospitalisation ; désensibilisée ; testée par patch test, prick test ou intradermoréaction ; traitée par un antihistaminique [définie par au moins 2 remboursements dans la première année de suivi pour l'indicateur d'allergie à 1 an et par au moins 6 remboursements dans les 3 ans de suivi pour l'indicateur d'allergie à 3 ans]) (Annexe 3)
- Maladies auto-immunes (affections démyélinisantes du système nerveux central, syndrome de Guillain Barré, lupus cutané ou systémique, sclérodémie localisée ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles, myosite ou polymyosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren, purpura thrombopénique immunologique, maladie inflammatoire chroniques de l'intestin, maladie coeliaque, diabète de type 1, pancréatites) (Annexe 4)
- Troubles thyroïdiens (Annexe 5)
- Cancer du sein, cancer gynécologique et lymphome non-hodgkinien (à 3 ans) (Annexe 6)
- Consommations d'antalgiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs, de benzodiazépines et apparentés (Annexe 7)
  - La consommation d'antalgiques a été définie par l'existence d'au moins 2 remboursements dans la première année de suivi pour l'indicateur à 1 an et par l'existence d'au moins 6 remboursements dans les 3 ans de suivi pour l'indicateur à 3 ans, en excluant les remboursements survenus au cours du premier mois de suivi.
  - La consommation d'antimigraineux, d'antidépresseurs, de benzodiazépines et apparentes a été définie par l'existence d'au moins 2 remboursements après la stérilisation.
- Recours aux soins (nombre de consultations médicales) et arrêts de travail (Annexe 8)
- Tentatives de suicide (Annexe 9) et décès

## 2.4 Caractéristiques à l'inclusion

Les caractéristiques à l'inclusion contiennent les éléments ci-dessous :

- Caractéristiques socio-démographiques et socio-économiques : âge à l'inclusion, couverture médicale universelle complémentaire (CMUC) dans l'année précédant l'inclusion, indice de désavantage social, hygiène de vie dans les 5 ans précédant l'inclusion (indicateurs d'alcoolisme, de consommation de tabac, substances psychoactives) (Annexe 10)

- Antécédents généraux dans les 5 ans précédant l'inclusion : chirurgie abdominale, maladies de l'appareil circulatoire, diabète, indicateur d'obésité, de terrain allergique (allergie diagnostiquée au cours d'une hospitalisation, désensibilisée, testée par patch test, prick test ou intradermoréaction, ou traitée par un antihistaminique), tentatives de suicide (Annexe 11)
- Antécédents gynécologiques et obstétricaux dans les 5 ans précédant l'inclusion (Annexe 12)
- Recours aux soins (consultations médicales) dans l'année précédant l'inclusion, arrêt de travail dans les 5 ans précédant la stérilisation (Annexe 9)
- Consommation de médicaments dans les 6 mois précédant l'inclusion (au moins 1 remboursement pour les contraceptifs hormonaux oraux et intravaginaux / au moins 2 remboursements pour les autres médicaments) sauf mention contraire : contraceptif hormonal oral ou intra-vaginal, dispositif intra-utérin (dans les 5 ans précédant l'inclusion), antalgiques, antimigraineux, antifibrinolytiques, fer, antidépresseurs, benzodiazépines et apparentés, antihistaminiques, corticoïdes systémiques, antithrombotiques, antihypertenseurs (Annexe 13)
- Caractéristiques de la prise en charge de stérilisation définitive : type d'établissements (public/privé), région des établissements, acte d'anesthésie, durée d'hospitalisation, volume d'activité de stérilisation des établissements, volume d'activité des praticiens (information disponible uniquement pour les établissements privés).

Le volume d'activité de stérilisation des établissements est défini pour chaque femme comme le nombre de poses d'implants ou de stérilisations coelioscopiques de l'établissement dans lequel la stérilisation a eu lieu, dans l'année glissant avant la stérilisation.

Le volume d'activité des praticiens exerçant dans les établissements privés est défini pour chaque femme comme le nombre de poses d'implants ou de stérilisations coelioscopiques réalisés par le praticien, dans l'année glissant avant la stérilisation.

## **2.5 Analyses statistiques**

### **2.5.1 Analyses descriptives**

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales comporte l'effectif et la fréquence de chaque modalité selon de type de stérilisation. Celle des variables quantitatives comporte la moyenne et l'écart type (ET) ou la médiane et l'interquartile range (IQR).

Les tests suivants seront utilisés :

- Chi-2 pour les variables qualitatives ;

- Fisher pour les variables qualitatives et pour les effectifs théoriques <5 ;
- Test de tendance Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables ordinales ;
- t-test pour les variables quantitatives

### **2.5.2 Analyses multivariées**

Pour les événements survenant au cours de l'hospitalisation pour stérilisation, la comparaison de leur risque entre les groupes implants Essure® et stérilisation coelioscopique est étudiée à l'aide du **modèle de régression logistique**. Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio ajusté (ORa) avec l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) correspondant.

Pour les événements survenant au cours de suivi à 1 an et à 3 ans, la comparaison de risque de ces événements entre les groupes de comparaison est étudiée à l'aide du **modèle de Cox**. Les résultats sont présentés sous forme de hazard ratio ajusté (HRa) avec l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) correspondant.

La date de fin de suivi est définie comme suit :

- pour les femmes décédées, la date de fin de suivi est celle du décès ;
- pour les femmes ayant un évènement étudié, la date de fin de suivi est la date de survenue de cet évènement ;
- pour les femmes non décédées ou étant indemnes d'évènement étudié au 31 décembre 2015, la date de fin de suivi est fixée au 31 décembre 2015.

Les modèles de régression logistique et de Cox ont été systématiquement ajustés sur caractéristiques suivantes définies à l'inclusion :

- âge en quartile ;
- score de propension construit à partir des variables suivantes : CMUC, indice de défavorisation, région, alcool, tabac, obésité, diabète, antécédents de tentative de suicide, d'abus de substances psychoactives ;
- consommation médicamenteuse ;
- antécédents généraux et/ou gynéco-obstétricaux.

### **2.5.3 Analyses complémentaires**

Les analyses complémentaires suivantes ont été effectuées :

#### Analyses complémentaires 1

Dans le groupe implants Essure®, la comparaison de risque d'évènements gynéco-obstétricaux est étudiée selon :

- la réalisation d'un examen de contrôle ;
- l'expérience en termes de poses d'implants (volume d'activités au cours de l'année précédente) des établissements. Le nombre de poses est divisé en tertiles ;
- l'expérience en termes de poses d'implants (volume d'activités au cours de l'année précédente) des praticiens. Cette information n'étant disponible que pour les praticiens exerçant dans une structure privée, cette partie de l'analyse est restreinte aux établissements privés. Le volume d'activité est arbitrairement dichotomisé en  $<12$  versus  $\geq 12$  poses par an (une pose par mois) sur la base de l'arrêté du 5 février 2016. Il est à noter que l'objectif de cette analyse n'était pas d'étudier le niveau du respect de cet arrêté. En effet, les données utilisées ici sont antérieures à celles de 2016.

### Analyses complémentaires 2

La comparaison de risque de tous les événements étudiés entre les groupes de comparaison est effectuée selon l'âge des femmes au moment de l'inclusion et selon l'existence d'antécédent de l'événement étudié (analyses stratifiées).

### Analyses complémentaires 3

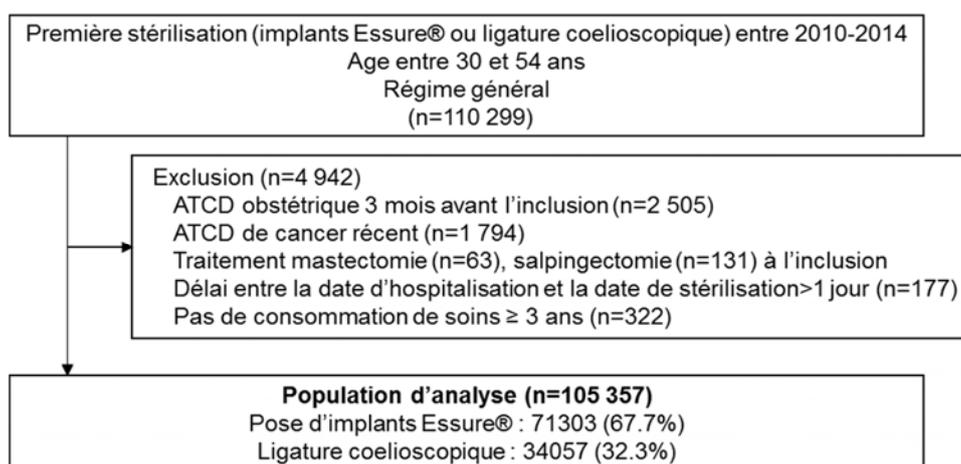
La comparaison des événements étudiés entre les 2 groupes de stérilisation est effectuée en prenant en compte de l'ensemble du suivi jusqu'en décembre 2015 : 1) chez toutes les femmes incluses, et 2) chez les femmes qui avaient une durée de suivi d'au moins 4 ans (incluses entre 2010 et 2011).

### 3 Résultats

#### 3.1 Sélection de la population d'étude

Au total, 110 299 femmes appartenant au régime général de l'Assurance maladie, âgées de 30 à 54 ans, ayant bénéficié d'une première stérilisation par les implants Essure® ou par la stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014 ont été identifiées dans le PMSI. Après avoir appliqué les critères de non-inclusion, 105 357 femmes (95.5%) ont constitué la population de l'étude : 71 303 (67.7%) femmes dans le groupe implants Essure® et 34 054 (32.3%) dans le groupe stérilisation coelioscopique (Figure 6. Diagramme de flux. Les femmes ont été suivies en moyenne 3.3 ans (ET : 1.4).

Figure 6. Diagramme de flux



#### 3.2 Description des caractéristiques des femmes à l'inclusion

Par rapport aux femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique, au moment de la stérilisation définitive les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® :

- étaient un peu plus âgées (41.5 versus 40.8 ans en moyenne) (Tableau 1),
- avaient un niveau socioéconomique plus élevé (CMUC : 7.2% versus 10.0%),
- avaient une meilleure hygiène de vie (marqueurs de consommation d'alcool et de tabac : 0.9% versus 1.3% et 8.4% versus 10.8%, respectivement),
- avaient plus souvent un diabète (4.9% versus 4.6%) et un indicateur d'obésité (7.5% versus 6.8%),

- avaient moins d'antécédents d'allergie (9.4% versus 11.3%) et de tentatives de suicide (0.8% versus 1.2%),
- consultaient moins fréquemment un médecin généraliste (nombre moyen de consultations dans l'année précédente : 5.27 versus 5.69) mais plus fréquemment un gynécologue (1.56 versus 1.51)
- avaient moins de jours d'arrêt de travail dans les 5 ans avant l'inclusion (46.2 versus 54.9)
- avaient moins d'antécédents
  - d'affections gynécologiques dans les 5 ans précédents (chirurgie gynécologique : 4.3% versus 5.0% ; affection inflammatoire de l'appareil génital : 1.1% versus 2.7% ; affection non-inflammatoire de l'appareil génital : 4.5% versus 5.8% ; endométréctomie/curetage : 1.6% versus 2.5% ; hystéroscopie diagnostique/thérapeutique : 3.9% versus 5.2%) (Tableau 2),
  - de grossesses dans les 5 ans précédents (28.5% versus 31.3%),
- utilisaient aussi souvent un contraceptif hormonal oral ou intravaginal remboursé (23.8% versus 23.4%) mais moins souvent un dispositif intra-utérin (34.8% versus 37.7%) (Tableau 3),
- consommaient moins d'antalgiques (35.3% vs 36.3%), d'antimigraineux (2.6% vs 3.0%), d'antidépresseurs (8.4% vs 9.5%), de benzodiazépines (7.6% vs 9.2%), de corticoïdes oraux (3.3% versus 4.0%).

Du fait de l'effectif important de la population d'étude, toutes les différences entre les deux groupes décrites ci-dessus sont statistiquement significatives bien que les différences absolues soient parfois très faibles.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation coelioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Age, moyenne (ET)	41.29 (3.7)	40.78 (3.9)	41.54 (3.5)	<0.0001
Age en classes				
[30 - 40[	29909 (28.4)	11795 (34.6)	18114 (25.4)	<0.0001
[40 - 42[	23684 (22.5)	7119 (20.9)	16565 (23.2)	
[42 - 45[	31529 (29.9)	9309 (27.3)	22220 (31.2)	
[45 - 48[	16658 (15.8)	4793 (14.1)	11865 (16.6)	
≥ 48	3577 (3.4)	1038 (3.1)	2539 (3.6)	
Indice de défavorisation				
Q1 (+ favorisée)	13708 (13.8)	3736 (11.6)	9972 (14.8)	<0.0001
Q2	20377 (20.5)	6213 (19.3)	14164 (21.1)	
Q3	21405 (21.5)	6854 (21.3)	14551 (21.6)	
Q4	22312 (22.4)	7445 (23.1)	14867 (22.1)	
Q5 (- favorisée)	21611 (21.7)	7912 (24.6)	13699 (20.4)	
CMUC	8544 (8.1)	3404 (10)	5140 (7.2)	<0.0001
Indicateur d'alcoolisme	1089 (1)	443 (1.3)	646 (0.9)	<0.0001
Indicateur de consommation de tabac	9711 (9.2)	3687 (10.8)	6024 (8.4)	<0.0001
Abus de substances psychoactives	326 (0.3)	119 (0.3)	207 (0.3)	0.11
Tentatives de suicide	989 (0.9)	422 (1.2)	567 (0.8)	<0.0001
Maladie appareil circulatoire	8527 (8.1)	2765 (8.1)	5762 (8.1)	0.83
Diabète	5059 (4.8)	1567 (4.6)	3492 (4.9)	0.04
Indicateur de l'obésité	7691 (7.3)	2330 (6.8)	5361 (7.5)	<0.0001
Terrain allergique	15463 (14.7)	5493 (16.1)	9970 (14.0)	<0.0001
Maladie auto-immune	2459 (2.3)	834 (2.4)	1625 (2.3)	0.09
Troubles thyroïdiens	6359 (6)	1986 (5.8)	4373 (6.1)	0.06
Cancer non-gynécologique	597(0.6)	195(0.6)	402(0.6)	0.86
ATCD de chirurgie abdominale	5014 (4.8)	1594 (4.7)	3420 (4.8)	0.41
Nombres consultations médicales (dans l'année), moyenne (ET)				
Médecins généralistes	5.41 (5)	5.69 (5.2)	5.27 (4.9)	<0.0001
Gynécologues	1.54 (1.5)	1.51 (1.5)	1.56 (1.5)	<0.0001
Arrêt de travail dans les 5 ans précédant l'inclusion (nombre de jours), moyenne (ET)	49.0 (125.4)	54.9 (134.9)	46.2 (120.5)	<0.0001

Tableau 2. Antécédents gynéco-obstétricaux dans les 5 ans avant l'inclusion

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
ATCD gynécologique				
Cancer du sein	675 (0.6)	229 (0.7)	446 (0.6)	0.37
Cancer gynécologique	307 (0.3)	118 (0.3)	189 (0.3)	0.02
Chirurgie gynécologique	4779 (4.5)	1693 (5)	3086 (4.3)	<0.0001
Affection inflammatoire de l'appareil génital	1654 (1.6)	905 (2.7)	749 (1.1)	<0.0001
Affection non-inflammatoire de l'appareil génital	5165 (4.9)	1990 (5.8)	3175 (4.5)	<0.0001
Malformation utérine	67 (0.1)	24 (0.1)	43 (0.1)	0.54
Endométrectomie/curetage	2001 (1.9)	840 (2.5)	1161 (1.6)	<0.0001
Fibrome	673 (0.6)	211 (0.6)	462 (0.6)	0.59
ATCD d'hystérocopie diagnostique/thérapeutique	4563 (4.3)	1763 (5.2)	2800 (3.9)	<0.0001
ATCD obstétricaux	30972 (29.4)	10663 (31.3)	20309 (28.5)	<0.0001
Grossesse extra-utérine	10817 (10.3)	3904 (11.5)	6913 (9.7)	<0.0001
Avortement spontané	1962 (1.9)	755 (2.2)	1207 (1.7)	<0.0001
Avortement médical	7706 (7.3)	2733 (8.0)	4973 (7.0)	<0.0001
Autres indicateurs d'avortement	807 (0.8)	278 (0.8)	529 (0.7)	0.19
IVG ville	1155 (1.1)	370 (1.1)	785 (1.1)	0.83
Accouchement par voie basse	18060 (17.1)	6264 (18.4)	11796 (16.5)	<0.0001
Accouchement par césarienne	6449 (6.1)	2148 (6.3)	4301 (6.0)	0.08
Autres ATCD obstétricaux	23847 (22.6)	8169 (24.0)	15678 (22.0)	<0.0001
Actes (PMA etc.) indiquant un projet de grossesse	525 (0.5)	163 (0.5)	362 (0.5)	0.53

Tableau 3. Consommation de médicaments à l'inclusion

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation coelioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Contraceptif hormonal oral, intravaginal ou intrautérin (dans les 5 ans)	56277 (53.4)	18738 (55.0)	37539 (52.6)	<0.0001
Contraceptif hormonal oral ou intravaginal	24929 (23.7)	7954 (23.4)	16975 (23.8)	0.11
Dispositif intrautérin (dans les 5 ans)	37635 (35.7)	12831 (37.7)	24804 (34.8)	<0.0001
Analgésiques	37548 (35.6)	12374 (36.3)	25174 (35.3)	0.001
Opiacés	4757 (4.5)	1716 (5.0)	3041 (4.3)	<0.0001
AINS	17806 (16.9)	5695 (16.7)	12111 (17.0)	0.29
Autres analgésiques	20757 (19.7)	7185 (21.1)	13572 (19.0)	<0.0001
Antimigraineux	2860 (2.7)	1023 (3.0)	1837 (2.6)	<0.0001
Antifibrinolytiques	656 (0.6)	246 (0.7)	410 (0.6)	0.004
Fer	2294 (2.2)	732 (2.1)	1562 (2.2)	0.67
Antidépresseurs	9244 (8.8)	3236 (9.5)	6008 (8.4)	<0.0001
Benzodiazépines et apparentés	8548 (8.1)	3144 (9.2)	5404 (7.6)	<0.0001
Hypnotiques	2665 (2.5)	1002 (2.9)	1663 (2.3)	<0.0001
Anxiolytiques	5774 (5.5)	2131 (6.3)	3643 (5.1)	<0.0001
Autres	1135 (1.1)	437 (1.3)	698 (1.0)	<0.0001
Antihistaminiques	7000 (6.6)	2374 (7.0)	4626 (6.5)	0.003
Corticoïdes systémiques	3737 (3.5)	1367 (4.0)	2370 (3.3)	<0.0001
Antithrombotique	1857 (1.8)	553 (1.6)	1304 (1.8)	0.02
Anticoagulants oraux	224 (0.2)	64 (0.2)	160 (0.2)	0.23
Antiagrégants plaquettaires	1103 (1.0)	319 (0.9)	784 (1.1)	0.02
Héparines	574 (0.5)	179 (0.5)	395 (0.6)	0.56
Antihypertenseurs	9937 (9.4)	3119 (9.2)	6818 (9.6)	0.04

### 3.3 Description de la prise en charge de stérilisation à l'inclusion

La stérilisation définitive des femmes incluses a été réalisée dans 831 établissements au total (654 pour le groupe implants Essure® et 814 pour le groupe stérilisation coelioscopique) (Tableau 4).

La pose d'implants Essure® a été réalisée majoritairement dans un établissement public (58.2%). Un acte d'anesthésie a été associé à la pose dans 73.2% des cas globalement, plus souvent dans les établissements privés que dans les établissements publics (81.7% versus 67.1%). Cependant, il n'est pas possible à partir des informations du SNIIRAM de distinguer s'il s'agit d'une sédation/analgésie intraveineuse, d'une anesthésie locale paracervicale, ou d'une anesthésie générale. Dans 98.7% des cas, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® sont sorties de l'hôpital le jour même de la stérilisation (versus 51.7% dans le groupe stérilisation coelioscopique).

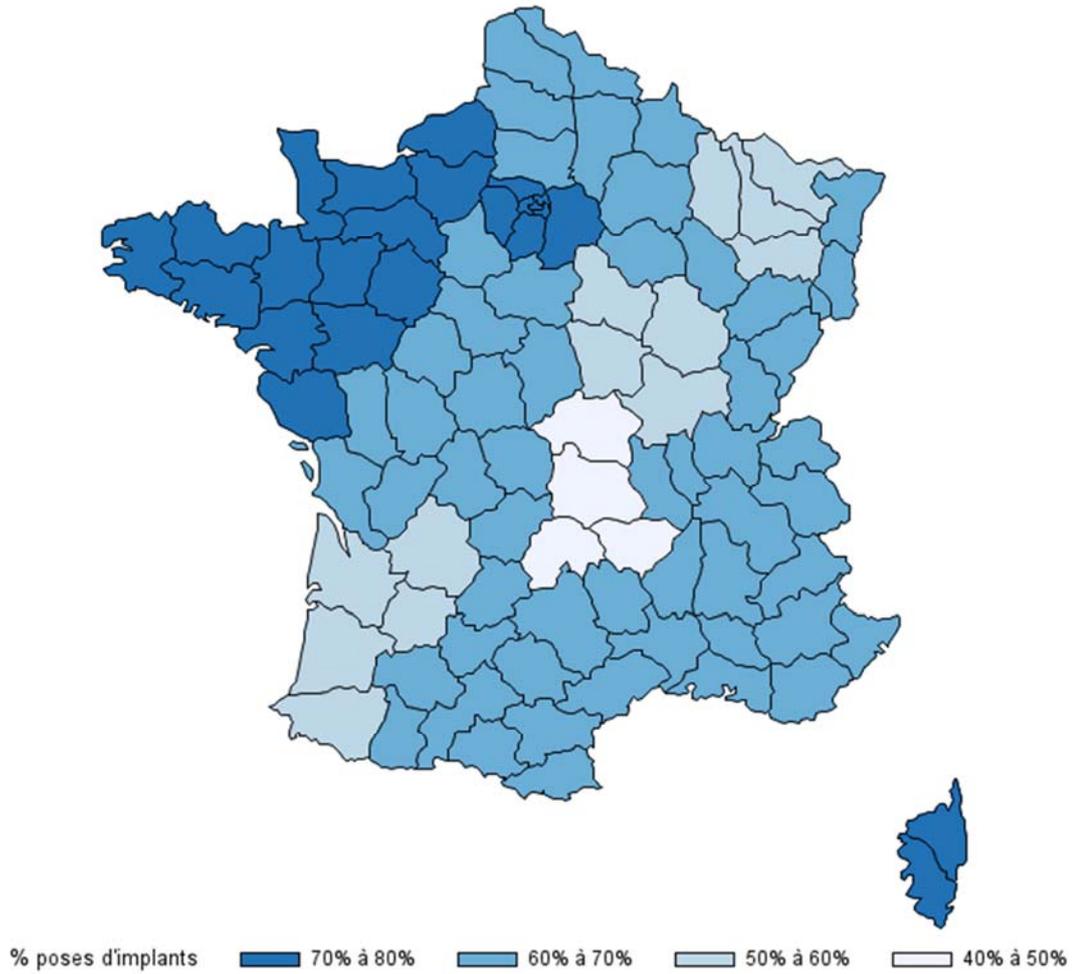
Les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont été prises en charge pour leur stérilisation dans un établissement ayant posé en médiane 60 dispositifs Essure® (en moyenne 79) au cours de l'année précédente. Quand il s'agissait d'un établissement privé, le praticien ayant effectué la stérilisation avait posé en médiane 24 dispositifs Essure® (en moyenne 33) l'année précédente.

La proportion de femmes ayant eu une pose d'implants Essure® diffère selon la région (Figure 7 et Annexe 14). Elle est particulièrement élevée en Bretagne (78.4%), dans les Pays de Loire (76.3%), en Martinique (75.6%), en Normandie (75.0%) et en Ile de France (72.6%); et particulièrement basse en Guadeloupe (41.8%), en Auvergne (43.8%), en Guyane (54.8%), en Aquitaine (58.1%) et en Lorraine (59.4%).

Tableau 4. Description de la prise en charge de stérilisation définitive au moment de l'inclusion

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Nombre d'établissements	831	814	654	
Type d'établissement				
Public	60381 (57.4)	18977 (55.9)	41404 (58.2)	<0.0001
Privé	44782 (42.6)	14997 (44.1)	29785 (41.8)	
Acte d'anesthésie	86072 (81.7)	33876 (99.5)	52196 (73.2)	<0.0001
Durée d'hospitalisation, jours				
Médiane [IQR]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	
Moyenne (ET)	0.19 (0.5)	0.57 (0.7)	0.01 (0.1)	<0.0001
Etendue	0-20	0-20	0-6	
Durée d'hospitalisation, jours				
0	88006 (83.5)	17600 (51.7)	70406 (98.7)	<0.0001
1	15053 (14.3)	14163 (41.6)	890 (1.2)	
>1	2298 (2.2)	2291 (6.7)	7 (0)	
Expérience dans les établissements (dans l'année avant), médiane [IQR]				
Nombre de stérilisations cœlioscopiques	24 [12-42]	31 [17-51]	21 [11-38]	
Nombre de poses d'implants	53 [27-92]	36 [17-67]	60 [33-102]	
Expérience des praticiens dans les établissements privés (dans l'année avant), médiane [IQR]				
Nombre de stérilisations cœlioscopiques	8 [4-14]	11 [6-20]	6 [3-12]	
Nombre de poses d'implants	20 [10-37]	10 [4-21]	24 [13-43]	

Figure 7. Répartition par type de stérilisation définitive en fonction de la région des établissements



### **3.4 Risques de complication médico-chirurgicales au cours de l'hospitalisation pour stérilisation**

Au cours de l'hospitalisation pour la stérilisation, 0.13% des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont eu au moins une complication chirurgicale versus 0.78% dans le groupe stérilisation coelioscopique (Tableau 5). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont un risque 5 fois moins élevé de complications chirurgicales (hémorragie aiguë, atteintes abdominales, parage/évacuation/ablation d'un corps étranger, autres complications) que les femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique (ORa=0.18 ; IC95% : 0.14-0.23) (Tableau 6).

De plus, parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® le risque de complications médicales est 2 fois moins élevé (0.06% versus 0.11% ; ORa=0.51 ; IC95% : 0.30-0.89). Cette différence est principalement expliquée par un risque moindre de choc anesthésique/anaphylactique (0.001% versus 0.01%) et de complications respiratoires (0.003% versus 0.02%).

Par ailleurs, aucun décès n'est survenu durant l'hospitalisation dans les 2 groupes (Tableau 5).

Tableau 5. Nombre de complications survenant lors de l'hospitalisation pour la stérilisation

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Complication chirurgicale</b>	361 (0.34)	265 (0.78)	96 (0.13)	<0.0001
Hémorragie	61 (0.06)	56 (0.16)	5 (0.01)	<0.0001
Atteintes abdominales	147 (0.14)	117 (0.34)	30 (0.04)	<0.0001
Complications liées à la pose d'une prothèse, d'un implant	55 (0.05)	20 (0.06)	35 (0.05)	0.52
Parage, évacuation, ablation d'un corps étranger	44 (0.04)	37 (0.11)	7 (0.01)	<0.0001
Autres complications chirurgicales	81 (0.08)	62 (0.18)	19 (0.03)	<0.0001
<b>Complication médicale</b>	80 (0.08)	39 (0.11)	41 (0.06)	0.002
Infarctus aigu du myocarde ou arrêt cardiaque	13 (0.01)	2 (0.01)	11 (0.02)	0.19
Accident vasculaires cérébral	3 (0.00)	2 (0.01)	1 (0.00)	0.20
Hémorragique	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Ischémique	3 (0.00)	2 (0.01)	1 (0.00)	0.20
Thromboembolie artérielle périphérique	3 (0.00)	2 (0.01)	1 (0.00)	0.20
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire	32 (0.03)	14 (0.04)	18 (0.03)	0.17
Embolie pulmonaire	7 (0.01)	3 (0.01)	4 (0.01)	0.55
Thrombose veineuse profonde	25 (0.02)	11 (0.03)	14 (0.02)	0.21
Choc anesthésique/anaphylactique	6 (0.01)	5 (0.01)	1 (0.00)	0.008
Complications respiratoires	10 (0.01)	8 (0.02)	2 (0.00)	0.001
Infection (sauf abdominale et gynécologique)	17 (0.02)	9 (0.03)	8 (0.01)	0.07
<b>Décès</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	--

Tableau 6. Risque d'événements survenant lors de l'hospitalisation pour stérilisation dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	Total N=105357 (100.0%)	ORa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	ORa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Complication chirurgicale	361 (0.34)	0.17 (0.13-0.22)	<.0001	0.18 (0.14-0.23)	<.0001
Complication médicale	80 (0.08)	0.53 (0.34-0.82)	0.004	0.51 (0.30-0.89)	0.02

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

### 3.5 Examen de contrôle de positionnement des implants Essure® à 3 mois de suivi

Chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure®, 80.3% ont eu au moins un examen de contrôle dans les 2 à 6 mois suivant la pose d'implants (délai médian de 3.0 mois ; IQR : 2.8-3.4) : 62.2% ont eu un ASP, 21.5% une échographie pelvienne, 16.0% une hystérosalpingographie, et 1.0% un scanner pelvien (Tableau 7.1).

Chez celles qui ont eu au moins un examen (n=57 258), lorsque l'on considère le ou les premier(s) examen(s) réalisé(s) entre 2 et 6 mois, 93.7% des femmes ont eu un seul examen (ASP : 69.3%, échographie pelvienne : 12.2%, hystérosalpingographie : 11.8%, scanner pelvien : 0.3%) et 6.3% au moins deux. Les associations d'examens les plus fréquemment réalisés sont : ASP et échographie pelvienne (5.3%), ASP et hystérosalpingographie (0.7%), échographie pelvienne et hystérosalpingographie (0.2%) (Tableau 7.2).

Par rapport aux femmes qui ont eu un examen de contrôle, celles qui n'en ont pas eu (Annexe 15) :

- avaient un niveau socioéconomique moins élevé (CMUC : 10.6% versus 6.4%),
- avaient une moins bonne hygiène de vie (marqueurs d'alcoolisme, de consommation du tabac, et d'abus de substances psychoactives : 1.4% versus 0.8%, 10.1% versus 8.0%, et 0.5% versus 0.2%, respectivement),
- avaient plus souvent un diabète (5.8% versus 4.7%) et un indicateur d'obésité (8.6% versus 7.2%),
- avaient plus d'antécédents de tentatives de suicide (1.1% versus 0.7%),
- avaient moins d'antécédents d'allergie (8.0% versus 9.7%),
- consultaient moins fréquemment un médecin généraliste (nombre moyen de consultations dans l'année précédente : 5.11 versus 5.31) ou un gynécologue (1.45 versus 1.59).

Le pourcentage de réalisation d'un examen de contrôle varie peu selon l'année d'inclusion des femmes (Tableau 7.3).

Par ailleurs, au cours des 6 premiers mois après la stérilisation, au moins 43.4% des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont eu recours à un contraceptif remboursé (30.0% de contraceptif hormonal oral ou intravaginal et 17.6% du dispositif intra-utérin).

Tableau 7. Réalisation d'examen de contrôle du positionnement dans le groupe implants Essure®

Tableau 7.1 Entre 2 et 6 mois après la pose d'implants

	<b>N (%)</b>
	<b>Pose d'implants 71303 (100.0)</b>
<b>Type d'examen</b>	
ASP	44333 (62.2)
Echographie pelvienne	15314 (21.5)
Hystérosalpingographie	11419 (16.0)
Scanner pelvien	718 (1.0)
<b>Au moins un examen listé ci-dessus</b>	<b>57258 (80.3)</b>

Tableau 7.2 Type du 1er examen de contrôle réalisé

	<b>N (%)</b>
	<b>N=57258 (100.0)</b>
ASP	39674 (69.30)
Echographie pelvienne	6980 (12.20)
Hystérosalpingographie	6781 (11.80)
ASP + Echographie pelvienne	3060 (5.30)
ASP + Hystérosalpingographie	388 (0.70)
Scanner pelvien	194 (0.30)
Echographie pelvienne + Hystérosalpingographie	104 (0.20)
ASP + Scanner pelvien	28 (0.05)
Echographie pelvienne + Scanner pelvien	20 (0.03)
ASP + Echographie pelvienne + Hystérosalpingographie	20 (0.03)
Hystérosalpingographie + Scanner pelvien	3 (0.01)
ASP + Echographie pelvienne + Scanner pelvien	6 (0.01)

Tableau 7.3 Pourcentage de réalisation d'un examen de contrôle selon l'année d'inclusion (% en ligne)

	<b>Total N=71 303 (100.0%)</b>	<b>Pas de contrôle N=14 045 (19.7%)</b>	<b>Contrôle N=57 258 (80.3%)</b>
2010	11501	20.0	80.0
2011	11682	20.2	79.8
2012	12744	19.3	80.7
2013	18269	19.7	80.3
2014	17107	19.5	80.5

## 3.6 Risque d'événements gynéco-obstétricaux et non gynéco-obstétricaux à 1 et 3 ans de suivi

### 3.6.1 Evénements gynéco-obstétricaux

#### Comparaisons entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique

A un an de suivi, le risque d'affections tubaires atteint 0.70% dans le groupe implants Essure® et 0.23% dans le groupe stérilisation coelioscopique ; les salpingectomies constituent la majeure partie de ces affections dans les deux groupes (0.62% et 0.23%) (Tableau 8). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales, le risque d'affections tubaires est significativement plus élevé chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® (HRa=2.98 ; IC95% : 2.17-4.10) (Tableau 9). Ce sur-risque persiste à 3 ans mais de façon moins marquée (1.2% versus 0.68% ; HRa=1.79 ; IC95% : 1.47-2.17) (Tableau 10 et Tableau 11).

Le risque d'affections utérines à 1 an est un peu moins élevé dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique (1.30% versus 1.50% ; HRa=0.85 ; IC95% : 0.74-0.98), avec moins d'hystérectomie (0.43% versus 0.81%) et moins d'hémorragie génitale (0.23% versus 0.33%) mais plus de myomectomie (0.22% versus 0.09%). Cette différence persiste à 3 ans (4.2% versus 5.3% ; HRa=0.82 ; IC95% : 0.76-0.88).

Le risque de nouvelle stérilisation à 1 an atteint 4.10% dans le groupe implants Essure® et 0.16% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque significativement plus élevé chez les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® (HRa=26.0 ; IC95% : 17.8-37.9). La nouvelle stérilisation après la pose d'implants Essure® est une seconde pose d'implants Essure® pour 1.50% des femmes et une stérilisation coelioscopique pour 2.70%. Ce sur-risque est également retrouvé à 3 ans de suivi (4.5% versus 0.28% ; HRa=16.6 ; IC95% : 12.5-22.2).

Le risque de grossesse à 1 an atteint 0.24% dans le groupe implants Essure® et 0.41% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque significativement moins élevé dans le groupe implants Essure® (HRa=0.70 ; IC95% : 0.53-0.92). En revanche à 3 ans de suivi, on n'observe plus de différence entre les 2 groupes (0.48% versus 0.57% ; HRa=1.04 ; IC95% : 0.83-1.30).

Au total, le risque d'échec de stérilisation (salpingectomie, nouvelle stérilisation, ou événements obstétricaux) est significativement plus élevé dans le groupe implants Essure® que dans le groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (4.8% versus 0.7% ; HRa=7.11 ; IC95% : 5.92-8.54) et à 3 ans (5.7% versus 1.3% ; HRa=4.66 ; IC95% : 4.06-5.34). Le risque de réintervention (salpingectomie, hystérectomie, endométréctomie/curetage, myomectomie, ou nouvelle stérilisation) est significativement plus élevé pour le groupe implants Essure® à 1 an (5.7% versus 1.8% ; HRa=3.26 ; IC95% : 2.90-3.67) et à 3 ans (9.0% versus 5.8% ; HRa=1.62 ; IC95% : 1.51-1.73).

Par ailleurs, 36 femmes (0.03%) ont eu recours à un acte indiquant un projet de grossesse (« regret ») à 1 an de suivi : 29 femmes (0.04%) dans le groupe implants Essure® et 7 (0.02%) dans le groupe stérilisation cœlioscopique (p=0.10). A 3 ans, 108 femmes (0.10%) étaient concernées par cet acte : 54 femmes (0.08%) dans le groupe implants Essure® et 54 (0.16%) dans le groupe stérilisation cœlioscopique (p<0.0001). Après ajustement, le risque de « regret » dans le groupe implants Essure® était moins élevé que dans le groupe cœlioscopique mais la différence n'était pas significative (HRa=0.69 ; IC95% : 0.43-1.11).

Tableau 8. Nombre d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Affections gynécologiques</b>				
<b>Affections tubaires</b>	<b>580 (0.55)</b>	<b>80 (0.23)</b>	<b>500 (0.70)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Complications liées à la pose d'un implant	75 (0.07)	0 (0.00)	75 (0.11)	<0.0001
Salpingectomie	521 (0.49)	80 (0.23)	441 (0.62)	<0.0001
<b>Affections utérines</b>	<b>1424 (1.40)</b>	<b>510 (1.50)</b>	<b>914 (1.30)</b>	<b>0.005</b>
Hystérectomie	583 (0.55)	275 (0.81)	308 (0.43)	<0.0001
Hémorragie génitale	276 (0.26)	112 (0.33)	164 (0.23)	0.003
Endométrectomie/curetage <sup>1</sup>	723 (0.69)	215 (0.63)	508 (0.71)	0.14
Myomectomie <sup>1</sup>	189 (0.18)	32 (0.09)	157 (0.22)	<0.0001
<b>Nouvelle stérilisation définitive</b>	<b>3011 (2.90)</b>	<b>56 (0.16)</b>	<b>2955 (4.10)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Pose d'implants	1055 (1.00)	5 (0.01)	1050 (1.50)	<0.0001
Stérilisation cœlioscopique	1979 (1.90)	47 (0.14)	1932 (2.70)	<0.0001
Stérilisation tubaire par autres voies d'abord	52 (0.05)	4 (0.01)	48 (0.07)	0.0001
<b>Événements obstétricaux<sup>2</sup></b>	<b>306 (0.29)</b>	<b>138 (0.41)</b>	<b>168 (0.24)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Grossesse extra-utérine	33 (0.03)	20 (0.06)	13 (0.02)	0.0005
Avortement spontané	26 (0.02)	14 (0.04)	12 (0.02)	0.02
Avortement médical	140 (0.13)	56 (0.16)	84 (0.12)	0.05
Autres indicateurs d'avortement	46 (0.04)	17 (0.05)	29 (0.04)	0.50
IVG ville	28 (0.03)	14 (0.04)	14 (0.02)	0.05
Accouchement par voie basse	20 (0.02)	15 (0.04)	5 (0.01)	<0.0001
Accouchement par césarienne	10 (0.01)	3 (0.01)	7 (0.01)	0.88
Autres indicateurs obstétricaux	30 (0.03)	12 (0.04)	18 (0.03)	0.37

<sup>1</sup>Non associée à une salpingectomie ou nouvelle stérilisation définitive.

<sup>2</sup>Les grossesses survenant après une nouvelle stérilisation ou après une réalisation d'un acte de projet de grossesse (PMA etc.) ne sont pas prises en compte.

Tableau 9. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique

	<b>HRa [IC 95%]<sup>1</sup> Essure® vs SC</b>	<b>P</b>	<b>HRa [IC 95%]<sup>2</sup> Essure® vs SC</b>	<b>P</b>
<b>Affections gynécologiques</b>				
<b>Affections tubaires</b>	<b>3.01 (2.38-3.81)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>2.98 (2.17-4.10)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Complications liées à la pose d'un implant	-	-	-	-
Salpingectomie	2.65 (2.09-3.37)	<.0001	2.65 (1.92-3.65)	<.0001
<b>Affections utérines</b>	<b>0.82 (0.73-0.91)</b>	<b>0.0003</b>	<b>0.85 (0.74-0.98)</b>	<b>0.02</b>
Hystérectomie	0.50 (0.43-0.59)	<.0001	0.54 (0.44-0.66)	<.0001
Hémorragie génitale	0.69 (0.54-0.88)	0.003	0.71 (0.52-0.96)	0.03
Endométréctomie/curetage <sup>3</sup>	1.09 (0.93-1.28)	0.27	1.14 (0.93-1.40)	0.22
Myomectomie <sup>3</sup>	2.15 (1.47-3.15)	<.0001	2.14 (1.28-3.59)	0.004
<b>Nouvelle stérilisation définitive</b>	<b>25.63 (19.67-33.38)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>25.99 (17.84-37.86)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>Evénements obstétricaux<sup>4</sup></b>	<b>0.71 (0.57-0.90)</b>	<b>0.004</b>	<b>0.70 (0.53-0.92)</b>	<b>0.02</b>

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>3</sup>Non associée à une salpingectomie ou nouvelle stérilisation définitive.

<sup>4</sup>Les grossesses survenant après une nouvelle stérilisation ou après une réalisation d'un acte de projet de grossesse (PMA etc.) ne sont pas prises en compte.

Tableau 10. Nombre d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Affections gynécologiques</b>				
<b>Affections tubaires</b>	<b>1067 (1.00)</b>	<b>233 (0.68)</b>	<b>834 (1.20)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Complications liées à la pose d'un implant	89 (0.08)	3 (0.01)	86 (0.12)	<0.0001
Salpingectomie	1003 (0.95)	231 (0.68)	772 (1.10)	<0.0001
<b>Affections utérines</b>	<b>4820 (4.60)</b>	<b>1792 (5.30)</b>	<b>3028 (4.20)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Hystérectomie	2331 (2.20)	992 (2.90)	1339 (1.90)	<0.0001
Hémorragie génitale	977 (0.93)	364 (1.10)	613 (0.86)	0.0009
Endométréctomie/curetage <sup>1</sup>	2521 (2.40)	860 (2.50)	1661 (2.30)	0.05
Myomectomie <sup>1</sup>	451 (0.43)	117 (0.34)	334 (0.47)	0.004
<b>Nouvelle stérilisation définitive</b>				
Pose d'implants	1119 (1.10)	7 (0.02)	1112 (1.60)	<0.0001
Stérilisation cœlioscopique	2228 (2.10)	81 (0.24)	2147 (3.00)	<0.0001
Stérilisation tubaire par autres voies d'abord	71 (0.07)	10 (0.03)	61 (0.09)	0.001
<b>Événements obstétricaux<sup>2</sup></b>				
Grossesse extra-utérine	55 (0.05)	36 (0.11)	19 (0.03)	<0.0001
Avortement spontané	50 (0.05)	18 (0.05)	32 (0.04)	0.58
Avortement médical	237 (0.22)	77 (0.23)	160 (0.22)	0.96
Autres indicateurs d'avortement	78 (0.07)	24 (0.07)	54 (0.08)	0.77
IVG ville	42 (0.04)	16 (0.05)	26 (0.04)	0.42
Accouchement par voie basse	56 (0.05)	19 (0.06)	37 (0.05)	0.80
Accouchement par césarienne	27 (0.03)	9 (0.03)	18 (0.03)	0.91
Autres indicateurs obstétricaux	66 (0.06)	23 (0.07)	43 (0.06)	0.66

<sup>1</sup>Non associée à une salpingectomie ou nouvelle stérilisation définitive.

<sup>2</sup>Les grossesses survenant après une nouvelle stérilisation ou après une réalisation d'un acte de projet de grossesse (PMA etc.) ne sont pas prises en compte.

Tableau 11. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique

	<b>HRa [IC 95%]<sup>1</sup> Essure® vs SC</b>	<b>P</b>	<b>HRa [IC 95%]<sup>2</sup> Essure® vs SC</b>	<b>P</b>
<b>Affections gynécologiques</b>				
<b>Affections tubaires</b>	<b>1.75 (1.51-2.03)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>1.79 (1.47-2.17)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Complications liées à la pose d'un implant	13.79 (4.40-43.60)	<.0001	13.12 (2.70-63.20)	0.001
Salpingectomie	1.63 (1.41-1.89)	<.0001	1.68 (1.38-2.04)	<.0001
<b>Affections utérines</b>	<b>0.79 (0.74-0.83)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.82 (0.76-0.88)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Hystérectomie	0.62 (0.57-0.68)	<.0001	0.66 (0.59-0.73)	<.0001
Hémorragie génitale <sup>4</sup>	0.82 (0.72-0.93)	0.003	0.83 (0.70-0.97)	0.02
Endométrectomie/curetage <sup>3</sup>	0.91 (0.84-0.99)	0.03	0.94 (0.85-1.05)	0.29
Myomectomie <sup>3</sup>	1.28 (1.04-1.59)	0.02	1.29 (0.98-1.70)	0.08
<b>Nouvelle stérilisation définitive</b>	<b>16.38 (13.40-20.10)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>16.63 (12.50-22.20)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>Evénements obstétricaux<sup>4</sup></b>	<b>1.03 (0.87-1.24)</b>	<b>0.71</b>	<b>1.04 (0.83-1.30)</b>	<b>0.74</b>

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>3</sup>Non associée à une salpingectomie ou nouvelle stérilisation définitive.

<sup>4</sup>Les grossesses survenant après une nouvelle stérilisation ou après une réalisation d'un acte de projet de grossesse (PMA etc.) ne sont pas prises en compte.

Comparaisons dans le groupe implants Essure® selon la réalisation d'un examen de contrôle de positionnement et le niveau d'expérience des praticiens et des établissements

- Selon la réalisation d'un examen de contrôle de positionnement

Parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure®, celles qui n'ont pas eu d'examen de contrôle ont un risque de grossesse significativement plus élevé à 1 an (HRa=1.49 ; IC95% : 1.01-2.19) (Tableau 12.1) et à 3 ans (HRa=1.70 ; IC95% : 1.33-2.17) (Tableau 12.2) par rapport à celles qui ont eu un examen de contrôle.

Comme attendu, les femmes qui n'ont pas eu d'examen ont moins risque d'affections tubaires (HRa=0.50 ; IC95% : 0.35-0.69), de nouvelles stérilisation (HRa=0.86 ; IC95% : 0.76-0.98), d'échecs (HRa=0.85 ; IC95% : 0.76-0.95), et de réinterventions (HRa=0.83 ; IC95% : 0.75-0.92) à 1 an (Tableau 12.1). Ces différences sont atténuées voire disparaissent à 3 ans de suivi (Tableau 12.2).

Tableau 12. Risque d'événements gynéco-obstétricaux selon la réalisation d'un examen de contrôle de pose d'implants entre 2 et 6 mois dans le groupe implants Essure®

Tableau 12.1 A 1 an de suivi

	Pas de contrôle N=14 045	Contrôle N=57 258	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Pas de contrôle / contrôle	P
Affections tubaires	38 (0.29)	337 (0.60)	0.50 (0.35-0.69)	<.0001
Affections utérines	127 (0.96)	602 (1.10)	0.91 (0.75-1.10)	0.33
Nouvelle stérilisation définitive	289 (2.20)	1453 (2.60)	0.86 (0.76-0.98)	0.02
Evénements obstétricaux	37 (0.28)	93 (0.16)	1.49 (1.01-2.19)	0.04
Echecs	348 (2.60)	1766 (3.10)	0.85 (0.76-0.95)	0.005
Réinterventions	426 (3.20)	2216 (3.90)	0.83 (0.75-0.92)	0.0005

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Tableau 12.2 A 3 ans de suivi

	Pas de contrôle N=14 045	Contrôle N=57 258	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Pas de contrôle / contrôle	P
Affections tubaires	89 (0.67)	615 (1.10)	0.62 (0.50-0.78)	<.0001
Affections utérines	491 (3.70)	2319 (4.10)	0.90 (0.82-1.00)	0.04
Nouvelle stérilisation définitive	389 (2.90)	1628 (2.90)	1.03 (0.92-1.15)	0.61
Evénements obstétricaux	96 (0.72)	209 (0.37)	1.70 (1.33-2.17)	<.0001
Echecs	517 (3.90)	2249 (4.00)	0.98 (0.89-1.08)	0.65
Réinterventions	906 (6.80)	4148 (7.30)	0.93 (0.87-1.00)	0.05

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

- Selon le niveau d'expérience des praticiens et des établissements

Parmi les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® dans les établissements privés (n=29 197), 79% ont été prises en charge par un praticien ayant effectué au moins 12 poses dans l'année précédente (praticien « expérimenté ») et 21% par un praticien peu expérimenté (<12 poses). A 1 an de suivi, par rapport aux femmes qui ont été prises en charge par un praticien « expérimenté », celles qui l'ont été par un praticien « peu expérimenté » ont un risque plus élevé de nouvelle stérilisation (HRa=1.16 ; IC95% : 1.00-1.34) et de grossesse (HRa=1.89 ; IC95% : 1.31-2.72) (Tableau 13.1). Globalement, le risque d'échec de stérilisation à 1 an est plus élevé lorsque le praticien est peu expérimenté (HRa=1.14 ; IC95% : 1.00-1.31). Cette augmentation de risque persiste à 3 ans de suivi (Tableau 13.2).

Cet effet d'expérience est également observé au niveau des établissements mais est modeste par rapport à celui des praticiens (Tableau 14).

Tableau 13. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an selon le nombre de poses d'implants (<12, ≥12) des praticiens dans les établissements privés dans le groupe implants Essure®

Tableau 13.1 A 1 an de suivi

	Total N=29 197 <sup>2</sup>	N (%)		HRa [IC 95%] <sup>1</sup> <12 / ≥12
		< 12 N=6 065	≥ 12 N=23 132	
Affections tubaires	198 (0.68)	39 (0.64)	159 (0.69)	0.93 (0.66-1.33)
Affections utérines	402 (1.40)	82 (1.40)	320 (1.40)	0.96 (0.75-1.22)
Nouvelle stérilisation définitive	1020 (3.50)	236 (3.90)	784 (3.40)	1.16 (1.00-1.34)
Evénements obstétricaux	60 (0.21)	20 (0.33)	40 (0.17)	1.89 (1.31-2.72)
Echecs	1210 (4.10)	277 (4.60)	933 (4.00)	1.14 (1.00-1.31)
Réinterventions	1469 (5.00)	322 (5.30)	1147 (5.00)	1.08 (0.95-1.22)

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et obstétrical, anesthésie.

<sup>2</sup>Donnees manquantes pour 588 femmes.

Tableau 13.2 A 3 ans de suivi

	Total N=29 197 <sup>2</sup>	N (%)		HRa [IC 95%] <sup>1</sup> <12 / ≥12
		< 12 N=6 065	≥ 12 N=23 132	
Affections tubaires	344 (1.20)	78 (1.30)	266 (1.10)	1.07 (0.83-1.37)
Affections utérines	1328 (4.50)	288 (4.70)	1040 (4.50)	0.96 (0.84-1.09)
Nouvelle stérilisation définitive	1109 (3.80)	256 (4.20)	853 (3.70)	1.15 (1.00-1.32)
Evénements obstétricaux	129 (0.44)	44 (0.73)	85 (0.37)	1.89 (1.31-2.72)
Echecs	1463 (5.00)	348 (5.70)	1115 (4.80)	1.18 (1.05-1.33)
Réinterventions	2498 (8.60)	558 (9.20)	1940 (8.40)	1.05 (0.95-1.15)

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et obstétrical, anesthésie.

<sup>2</sup>Donnees manquantes pour 588 femmes.

Tableau 14. Risque d'événements gynéco-obstétricaux survenant à 1 an selon l'expérience de poses d'implants dans les établissements (publics et privés) dans le groupe implants Essure®

Tableau 14.1 A 1 an de suivi

	Total 70 986 <sup>2</sup> (100.0)	N (%)			HRa [IC 95%] <sup>1</sup> <42 / >84	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> 42-84 / >84
		<42 23 503 (33.1)	42-84 23 414 (33.0)	>84 24 069 (33.9)		
Affections tubaires	498 (0.70)	152 (0.65)	160 (0.68)	186 (0.77)	0.84 (0.67-1.04)	0.89 (0.72-1.10)
Affections utérines	913 (1.30)	275 (1.20)	300 (1.30)	338 (1.40)	0.81 (0.69-0.95)	0.90 (0.77-1.06)
Nouvelle stérilisation définitive	2945 (4.10)	1040 (4.40)	917 (3.90)	988 (4.10)	1.09 (1.00-1.19)	0.96 (0.87-1.05)
Evénements obstétricaux	167 (0.24)	68 (0.29)	48 (0.21)	51 (0.21)	1.40 (1.08-1.81)	0.95 (0.64-1.41)
Echecs	3433 (4.80)	1204 (5.10)	1075 (4.60)	1154 (4.80)	1.07 (0.99-1.16)	0.96 (0.88-1.04)
Réinterventions	4019 (5.70)	1360 (5.80)	1273 (5.40)	1386 (5.80)	1.01 (0.93-1.08)	0.94 (0.87-1.02)

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>2</sup>Donnees manquantes pour 317 femmes.

Tableau 14.2 A 3 ans de suivi

	Total 70 986 <sup>2</sup> (100.0)	N (%)			HRa [IC 95%] <sup>1</sup> <42 / >84	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> 42-84 / >84
		<42 23 503 (33.1)	42-84 23 414 (33.0)	>84 24 069 (33.9)		
Affections tubaires	831 (1.20)	266 (1.10)	265 (1.10)	300 (1.20)	0.85 (0.72-1.00)	0.89 (0.75-1.05)
Affections utérines	3015 (4.20)	1009 (4.30)	994 (4.20)	1012 (4.20)	0.90 (0.82-0.98)	0.95 (0.87-1.03)
Nouvelle stérilisation définitive	3217 (4.50)	1158 (4.90)	997 (4.30)	1062 (4.40)	1.12 (1.03-1.21)	0.96 (0.88-1.05)
Evénements obstétricaux	341 (0.48)	144 (0.61)	100 (0.43)	97 (0.40)	1.40 (1.08-1.81)	1.01 (0.77-1.34)
Echecs	4081 (5.70)	1462 (6.20)	1276 (5.40)	1343 (5.60)	1.09 (1.02-1.18)	0.97 (0.90-1.05)
Réinterventions	6415 (9.00)	2221 (9.40)	2052 (8.80)	2142 (8.90)	1.00 (0.94-1.06)	0.95 (0.90-1.01)

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>2</sup>Donnees manquantes pour 317 femmes.

### **3.6.2 Evénements non gynéco-obstétricaux**

#### Allergie

Le risque de survenue d'allergie n'est pas différent globalement entre les groupes implants Essure® et stérilisation coelioscopique à 1 an (13.10% versus 13.80% ; HRa=1.02 ; IC95% : 0.98-1.07) (Tableau 15 et Tableau 16), ni à 3 ans (HRa=1.04 ; IC95% : 0.99-1.10) (Tableau 17 et Tableau 18). Cependant, on observe une différence selon l'existence d'antécédents d'allergie à l'inclusion. En effet, parmi les femmes ayant un terrain allergique à l'inclusion le risque de survenue d'une allergie au cours du suivi est augmenté de 10% dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique (HRa=1.10 à 1 an et à 3 ans), alors que ce risque n'est pas différent lorsque les femmes n'ont pas de terrain allergique (Tableau 19 et Figure 8).

#### Maladies auto-immunes et troubles thyroïdiens

Les risques de maladies auto-immunes (globalement et par type de maladie) et de troubles thyroïdiens ne diffèrent pas entre dans le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique à 1 an ni à 3 ans (HRa=1.00 ; IC95% :0.80-1.25) (Tableau 15 et Tableau 16) et (HRa=1.00 ; IC95% : 0.93-1.06) (Tableau 17 et Tableau 18). On n'observe pas non plus de différence selon l'existence d'antécédent de maladies auto-immunes ou de troubles thyroïdiens (Figure 8).

Tableau 15. Nombre de cas d'allergie, de maladie auto-immune et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Allergie</b>	14064 (13.30)	4691 (13.80)	9373 (13.10)	0.005
Diagnostiquée	38 (0.04)	15 (0.04)	23 (0.03)	0.35
Désensibilisée	66 (0.06)	20 (0.06)	46 (0.06)	0.73
Testée (patch test, prick test, intradermoréaction)	1527 (1.40)	486 (1.40)	1041 (1.50)	0.68
Traitée (antihistaminiques) <sup>1</sup>	13367 (12.70)	4472 (13.10)	8895 (12.50)	0.003
<b>Maladies auto-immunes</b>	<b>591 (0.56)</b>	<b>198 (0.58)</b>	<b>393 (0.55)</b>	<b>0.54</b>
Affections démyélinisantes du système nerveux central	139 (0.13)	47 (0.14)	92 (0.13)	0.71
Syndrome de Guillain Barré	1 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.00)	0.49
Lupus cutané ou systémique	23 (0.02)	8 (0.02)	15 (0.02)	0.80
Sclérodermie localisée ou systémique	11 (0.01)	4 (0.01)	7 (0.01)	0.77
Vascularites	16 (0.02)	4 (0.01)	12 (0.02)	0.53
Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles	67 (0.06)	29 (0.09)	38 (0.05)	0.06
Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite	4 (0.00)	1 (0.00)	3 (0.00)	0.75
Syndrome de Gougerot-Sjögren	18 (0.02)	9 (0.03)	9 (0.01)	0.11
Purpura thrombopénique immunologique	2 (0.00)	1 (0.00)	1 (0.00)	0.59
Mal. inflamm. chroniques de l'intestin	150 (0.14)	43 (0.13)	107 (0.15)	0.34
Maladie cœliaque	3 (0.00)	1 (0.00)	2 (0.00)	0.97
Diabète de type 1	76 (0.07)	19 (0.06)	57 (0.08)	0.17
Pancréatites	16 (0.02)	6 (0.02)	10 (0.01)	0.66
<b>Troubles thyroïdiens</b>	<b>6989 (6.60)</b>	<b>2200 (6.50)</b>	<b>4789 (6.70)</b>	<b>0.12</b>

<sup>1</sup>Avoir eu au moins 2 remboursements dans l'année de suivi.

Tableau 16. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Allergie	0.95 (0.92-0.98)	0.004	1.02 (0.98-1.07)	0.33
Maladie auto-immune	0.97 (0.82-1.15)	0.71	1.00 (0.80-1.25)	0.98
Troubles thyroïdiens	1.01 (0.96-1.06)	0.71	1.00 (0.93-1.06)	0.92

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Tableau 17. Nombre de cas d'allergie, de maladie auto-immune et de troubles thyroïdiens survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Allergie</b>	10758 (10.20)	3555 (10.40)	7203 (10.10)	0.09
Diagnostiquée	107 (0.10)	39 (0.11)	68 (0.10)	0.36
Désensibilisée	109 (0.10)	33 (0.10)	76 (0.11)	0.65
Testée (patch test, prick test, intradermoréaction)	3352 (3.20)	1071 (3.10)	2281 (3.20)	0.64
Traitée (antihistaminiques) <sup>1</sup>	8560 (8.10)	2860 (8.40)	5700 (8.00)	0.03
<b>Maladies auto-immunes</b>	1082 (1.00)	378 (1.10)	704 (0.99)	0.07
Affections démyélinisantes du système nerveux central	218 (0.21)	77 (0.23)	141 (0.20)	0.34
Syndrome de Guillain Barré	6 (0.01)	2 (0.01)	4 (0.01)	0.96
Lupus cutané ou systémique	50 (0.05)	20 (0.06)	30 (0.04)	0.25
Sclérodémie localisée ou systémique	33 (0.03)	10 (0.03)	23 (0.03)	0.80
Vascularites	36 (0.03)	9 (0.03)	27 (0.04)	0.35
Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles	112 (0.11)	45 (0.13)	67 (0.09)	0.08
Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite	8 (0.01)	4 (0.01)	4 (0.01)	0.29
Syndrome de Gougerot-Sjögren	30 (0.03)	16 (0.05)	14 (0.02)	0.01
Purpura thrombopénique immunologique	6 (0.01)	3 (0.01)	3 (0.00)	0.35
Mal. inflamm. chroniques de l'intestin	297 (0.28)	91 (0.27)	206 (0.29)	0.53
Maladie cœliaque	17 (0.02)	7 (0.02)	10 (0.01)	0.44
Diabète de type 1	144 (0.14)	48 (0.14)	96 (0.13)	0.80
Pancréatites	41 (0.04)	18 (0.05)	23 (0.03)	0.11
<b>Troubles thyroïdiens</b>	8083 (7.70)	2591 (7.60)	5492 (7.70)	0.59

<sup>1</sup>Avoir eu au moins 6 remboursements dans les 3 ans de suivi.

Tableau 18. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Allergie	0.97 (0.93-1.01)	0.12	1.04 (0.99-1.10)	0.12
Maladie auto-immune	0.92 (0.81-1.04)	0.20	0.94 (0.80-1.11)	0.48
Troubles thyroïdiens	0.99 (0.94-1.03)	0.58	0.98 (0.92-1.04)	0.56

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Tableau 19. Risque d'allergie du groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'un antécédent du terrain allergique

Tableau 19.1 A 1 an

	ATCD d'allergie			Pas d'ATCD d'allergie		
	Total N=15 463	HRa [IC 95%] <sup>1</sup>	P	Total N=89 894	HRa [IC 95%] <sup>1</sup>	P
Allergie <sup>2</sup>	6504 (42.10)	1.10 (1.03-1.17)	0.004	7560 (8.40)	0.96 (0.91-1.03)	0.26
Diagnostiquée	17 (0.11)	0.69 (0.35-1.39)	0.31	21 (0.02)	0.88 (0.50-1.55)	0.65
Désensibilisée	52 (0.34)	0.90 (0.51-1.58)	0.72	14 (0.02)	1.33 (0.57-3.13)	0.51
Testée	710 (4.60)	1.04 (0.91-1.18)	0.59	817 (0.91)	1.08 (0.97-1.21)	0.16
Traitée <sup>3</sup>	6230 (40.30)	1.10 (1.03-1.19)	0.009	7137 (7.90)	0.97 (0.88-1.07)	0.56

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>2</sup>P interaction=0.001.

<sup>3</sup>Avoir eu au moins 2 remboursements d'antihistaminiques dans l'année.

Tableau 19.2 A 3 ans

	ATCD d'allergie			Pas d'ATCD d'allergie		
	Total N=15 463	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	Total N=89 894	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P
Allergie <sup>2</sup>	5658 (36.60)	1.10 (1.03-1.18)	0.006	5100 (5.70)	0.99 (0.91-1.06)	0.70
Diagnostiquée	40 (0.26)	0.86 (0.39-1.87)	0.70	67 (0.07)	0.85 (0.45-1.62)	0.62
Désensibilisée	72 (0.47)	1.05 (0.57-1.91)	0.89	37 (0.04)	1.50 (0.55-4.11)	0.43
Testée	1355 (8.80)	1.06 (0.93-1.22)	0.38	1997 (2.20)	1.10 (0.97-1.25)	0.12
Traitée <sup>3</sup>	4990 (32.30)	1.11 (1.03-1.19)	0.006	3570 (4.00)	0.93 (0.85-1.02)	0.14

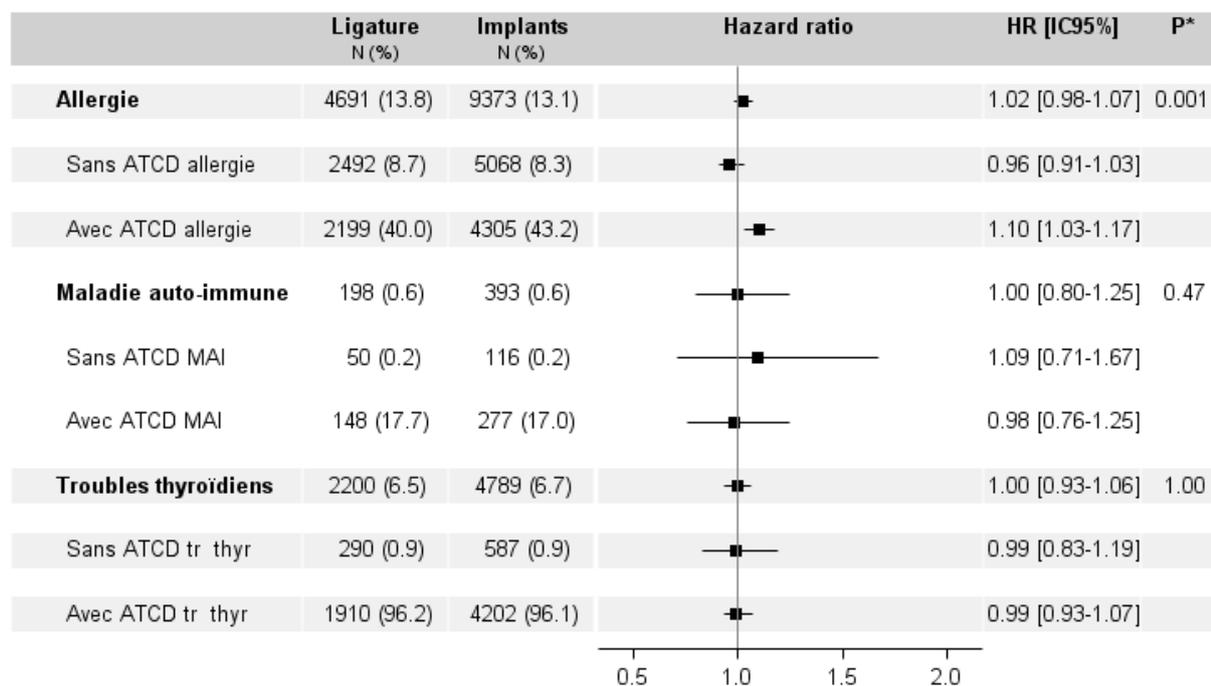
SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

<sup>2</sup>P interaction=0.001.

<sup>3</sup>Avoir eu au moins 6 remboursements d'antihistaminiques dans les 3 ans de suivi.

Figure 8. Risque d'allergie, de maladie auto-immune, et de troubles thyroïdiens survenant à 1 an dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent d'allergie, de maladie auto-immune, ou de troubles thyroïdiens



\*P interaction

## Cancer du sein, cancers gynécologiques, lymphome non-hodgkinien à 3 ans

A 3 ans, le risque de cancer du sein atteint 0.39% dans le groupe implants Essure® et 0.36% dans le groupe stérilisation coelioscopique, soit un risque comparable entre les deux groupes (HRa=1.05 ; IC95% : 0.79-1.38). Il n'y a pas non plus de différence dans le risque de survenue de cancers gynécologiques ou lymphome non-hodgkinien entre les deux groupes.

Tableau 20. Nombre de cas de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation coelioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Cancer du sein	405 (0.38)	124 (0.36)	281 (0.39)	0.46
Cancer de l'ovaire ou de l'endomètre	15 (0.01)	5 (0.01)	10 (0.01)	0.93
Cancer du col de l'utérus	31 (0.03)	9 (0.03)	22 (0.03)	0.70
Lymphome non-hodgkinien	13 (0.01)	5 (0.01)	8 (0.01)	0.64

Tableau 21. Risque de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Cancer du sein	1.03 (0.83-1.27)	0.78	1.05 (0.79-1.38)	0.75
Cancer de l'ovaire ou de l'endomètre	0.93 (0.32-2.73)	0.90	0.96 (0.24-386)	0.95
Cancer du col de l'utérus	1.17 (0.54-2.54)	0.70	1.15 (0.41-3.19)	0.79
Lymphome non-hodgkinien	0.71 (0.23-2.19)	0.56	0.82 (0.20-3.41)	0.78

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

## Consommations des médicaments

Les consommations d'analgésiques, d'antidépresseurs et de benzodiazépines sont un peu moins élevées dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=0.97 ; IC95% : 0.95-0.99 ; HRa=0.96 ; IC95% : 0.92-1.01 ; HRa=0.93 ; IC95% : 0.89-0.97, respectivement) (Tableau 22 et Tableau 23). Ces différences sont un peu plus prononcées à 3 ans (Tableau 24 et Tableau 25).

La consommation d'antimigraineux est légèrement plus élevée dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (HRa=1.09 ; IC95% : 1.00-1.19) (Tableau 22 et Tableau 23).

Cependant, cette différence n'est plus observée à 3 ans (HRa=1.00 ; IC95% : 0.93-1.07) (Tableau 24 et Tableau 25).

On n'observe pas de différence de risque selon l'existence d'antécédent de consommations d'analgésiques, d'antidépresseurs, de benzodiazépines, ou d'antimigraineux.

Tableau 22. Utilisation de médicaments d'intérêt à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive<sup>1</sup>

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Analgésiques <sup>2</sup>	57530 (54.6)	19096 (56.1)	38434 (53.9)	<0.0001
Opiacés	9666 (9.2)	3370 (9.9)	6296 (8.8)	<0.0001
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	32160 (30.5)	10822 (31.8)	21338 (29.9)	<0.0001
Autres	38817 (36.8)	12889 (37.8)	25928 (36.4)	<0.0001
Antimigraineux	3964 (3.8)	1299 (3.8)	2665 (3.7)	0.54
Antidépresseurs	11622 (11.0)	4039 (11.9)	7583 (10.6)	<0.0001
Benzodiazépines et apparentés	12935 (12.3)	4557 (13.4)	8378 (11.7)	<0.0001

<sup>1</sup>Avoir eu au moins 2 remboursements dans l'année de suivi.

<sup>2</sup>Leur consommation survenant au cours du premier mois de suivi n'est pas prise en compte.

Tableau 23. Risque d'utilisation de médicaments d'intérêt à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Analgésiques	0.95 (0.93-0.97)	<.0001	0.97 (0.95-0.99)	0.004
Antimigraineux	0.96 (0.90-1.03)	0.27	1.09 (1.00-1.19)	0.04
Antidépresseurs	0.87 (0.84-0.90)	<.0001	0.96 (0.92-1.01)	0.11
Benzodiazépines et apparentés	0.85 (0.82-0.88)	<.0001	0.93 (0.89-0.97)	0.002

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Tableau 24. Utilisation de médicaments d'intérêt à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Analgésiques	50607 (48.0)	17379 (51.0)	33228 (46.6)	<0.0001
Opiacés <sup>1,2</sup>	6084 (5.8)	2161 (6.3)	3923 (5.5)	<0.0001
Anti-inflammatoires non stéroïdiens <sup>1,2</sup>	22936 (21.8)	8172 (24.0)	14764 (20.7)	<0.0001
Autres <sup>1,2</sup>	29676 (28.2)	10326 (30.3)	19350 (27.1)	<0.0001
Antimigraineux <sup>3</sup>	6465 (6.1)	2214 (6.5)	4251 (6.0)	0.0006
Antidépresseurs <sup>3</sup>	17832 (16.9)	6272 (18.4)	11560 (16.2)	<0.0001
Benzodiazépines et apparentés <sup>3</sup>	23330 (22.1)	8236 (24.2)	15094 (21.2)	<0.0001

<sup>1</sup>Leur consommation survenant au cours du premier mois de suivi n'est pas prise en compte.

<sup>2</sup>Avoir eu au moins 6 remboursements dans les 3 ans de suivi.

<sup>3</sup>Avoir eu au moins 2 remboursements dans les 3 ans de suivi.

Tableau 25. Risque d'utilisation de médicaments d'intérêt à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

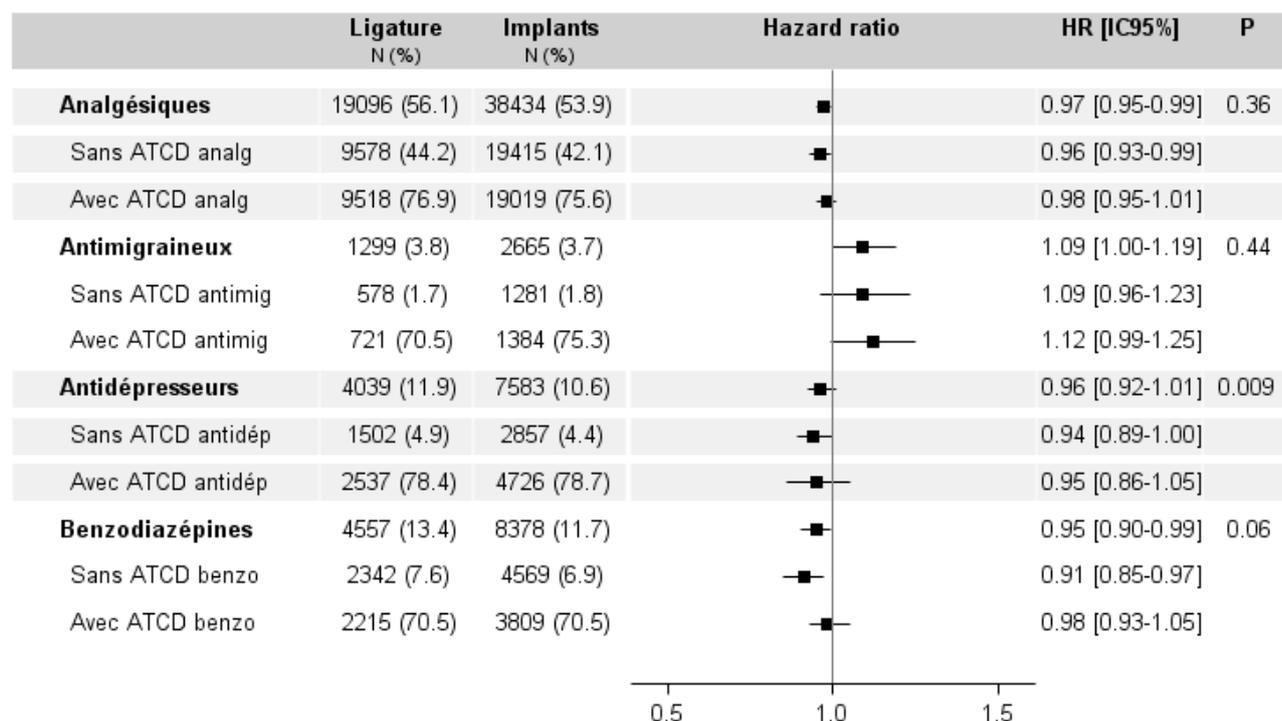
	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Analgésiques	0.89 (0.87-0.90)	<.0001	0.91 (0.89-0.93)	<.0001
Antimigraineux	0.91 (0.87-0.96)	0.0005	1.00 (0.93-1.07)	0.97
Antidépresseurs	0.86 (0.83-0.89)	<.0001	0.92 (0.88-0.96)	<.0001
Benzodiazépines et apparentés	0.85 (0.83-0.87)	<.0001	0.90 (0.87-0.93)	<.0001

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Figure 9. Risque de consommation d'analgésiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs, et de benzodiazépines à 1 an dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent de consommation d'analgésiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs, ou de benzodiazépines



## Recours aux soins et arrêts de travail

Le nombre moyen de consultations médicales (auprès d'un médecin généraliste ou spécialiste, en libéral ou à l'hôpital) est moins élevé dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique à 1 an (8.63 versus 9.11) (Tableau 26) et à 3 ans (20.74 versus 22.39) (Tableau 27).

De plus, les femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® ont un nombre moyen de jours d'arrêt de travail moins élevé que les femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique (à 1 an : 5.9 versus 6.5 ; à 3 ans : 28.3 versus 32.3) (Tableau 26 et Tableau 27).

Tableau 26. Nombre de visites médicales (en ville et à l'hôpital) et de jours d'arrêt de travail à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive

	Moyenne (ET)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation coelioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Nombre de consultations, moyenne (ET)</b>	8.78 (7.8)	9.11 (8.3)	8.63 (7.5)	<0.0001
<b>En libéral</b>				
Médecin généraliste	5.14 (4.9)	5.49 (5.2)	4.97 (4.8)	<0.0001
Gynécologue	0.63 (0.9)	0.61 (0.9)	0.65 (0.9)	<0.0001
Dermatologue	0.20 (0.6)	0.20 (0.6)	0.21 (0.6)	0.025
Endocrinologue	0.00 (0.0)	0.00 (0.0)	0.00 (0.0)	--
Neurologue	0.04 (0.4)	0.04 (0.4)	0.03 (0.4)	0.024
ORL	0.05 (0.3)	0.05 (0.3)	0.04 (0.3)	0.024
Pneumologue	0.01 (0.2)	0.01 (0.2)	0.01 (0.2)	0.96
Autre spécialiste	1.49 (3.5)	1.59 (3.9)	1.45 (3.3)	<0.0001
<b>Consultations externes hospitalières<sup>1</sup></b>	1.21 (2.0)	1.12 (2.0)	1.26 (2.1)	<0.0001
<b>Nombre de jours d'arrêt de travail</b>	6.10 (25.1)	6.50 (26.0)	5.90 (24.6)	0.0004

<sup>1</sup>La spécialité des médecins n'est pas connue.

Tableau 27. Nombre de visites médicales (en ville et à l'hôpital) et de jours d'arrêt de travail à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	Moyenne (ET)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
<b>Nombre de consultations, moyenne (ET)</b>	21.27 (18.9)	22.39 (20.2)	20.74 (18.2)	<0.0001
<b>En libéral</b>				
Médecin généraliste	12.75 (11.8)	13.59 (12.5)	12.34 (11.1)	<0.0001
Gynécologue	1.32 (1.6)	1.29 (1.6)	1.33 (1.6)	<0.0001
Dermatologue	0.49 (1.1)	0.47 (1.1)	0.50 (1.2)	<0.0001
Endocrinologue	0.00 (0.0)	0.00 (0.0)	0.00 (0.0)	--
Neurologue	0.11 (0.9)	0.12 (0.9)	0.10 (0.9)	0.002
ORL	0.12 (0.5)	0.13 (0.5)	0.12 (0.5)	0.003
Pneumologue	0.03 (0.4)	0.03 (0.4)	0.04 (0.4)	0.61
Autre spécialiste	3.84 (8.0)	4.08 (8.7)	3.72 (7.6)	<0.0001
<b>Consultations externes hospitalières<sup>1</sup></b>	2.61 (4.3)	2.67 (4.4)	2.58 (4.2)	0.001
<b>Nombre de jours d'arrêt de travail</b>	29.70 (90.8)	32.30 (95.8)	28.30 (88.1)	<0.0001

<sup>1</sup>La spécialité des médecins n'est pas connue.

### Tentative de suicide et décès

Au cours du suivi, 830 femmes (0.79%) ont fait une tentative de suicide et 173 (0.16%) sont décédées au total. Le risque de tentative de suicide ne diffère pas entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation cœlioscopique à 1 an (HRa=0.81 ; IC95% : 0.59-1.11) (Tableau 28 et Tableau 29), et à 3 ans il est un peu moins élevé dans le groupe implants Essure® (HRa=0.80 ; IC95% : 0.66-0.97) (Tableau 30 et Tableau 31). Le risque de décès ne diffère pas entre les deux groupes à 1 an ni à 3 ans (HRa=1.28 ; IC95% : 0.48-3.41 et HRa=1.12 ; IC95% : 0.66-1.90, respectivement).

Tableau 28. Nombre de cas de tentative de suicide et de décès survenant à 1 an de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Tentative de suicide	243 (0.23)	99 (0.29)	144 (0.20)	0.005
Décès	34 (0.03)	10 (0.03)	24 (0.03)	0.72

Tableau 29. Risque de tentative de suicide et de décès survenant à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Tentative de suicide	0.69 (0.54-0.90)	0.005	0.81 (0.59-1.11)	0.18
Décès	1.10 (0.52-2.30)	0.81	1.28 (0.48-3.41)	0.62

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Tableau 30. Nombre de cas de tentative de suicide et de décès survenant à 3 ans de suivi selon le type de stérilisation définitive

	N (%)			P
	Total 105357 (100.0)	Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)	Pose d'implants 71303 (67.7)	
Tentative de suicide	662 (0.63)	270 (0.79)	392 (0.55)	<0.0001
Décès	111 (0.11)	34 (0.10)	77 (0.11)	0.70

Tableau 31. Risque de tentative de suicide et de décès survenant à 3 ans de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation cœlioscopique

	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	HRa [IC 95%] <sup>2</sup> Essure® vs SC	P
Tentative de suicide	0.71 (0.61-0.83)	<.0001	0.80 (0.66-0.97)	0.03
Décès	1.06 (0.71-1.59)	0.78	1.12 (0.66-1.90)	0.67

SC pour stérilisation cœlioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge.

<sup>2</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

### **3.6.3 Analyses selon l'âge et les antécédents à l'inclusion**

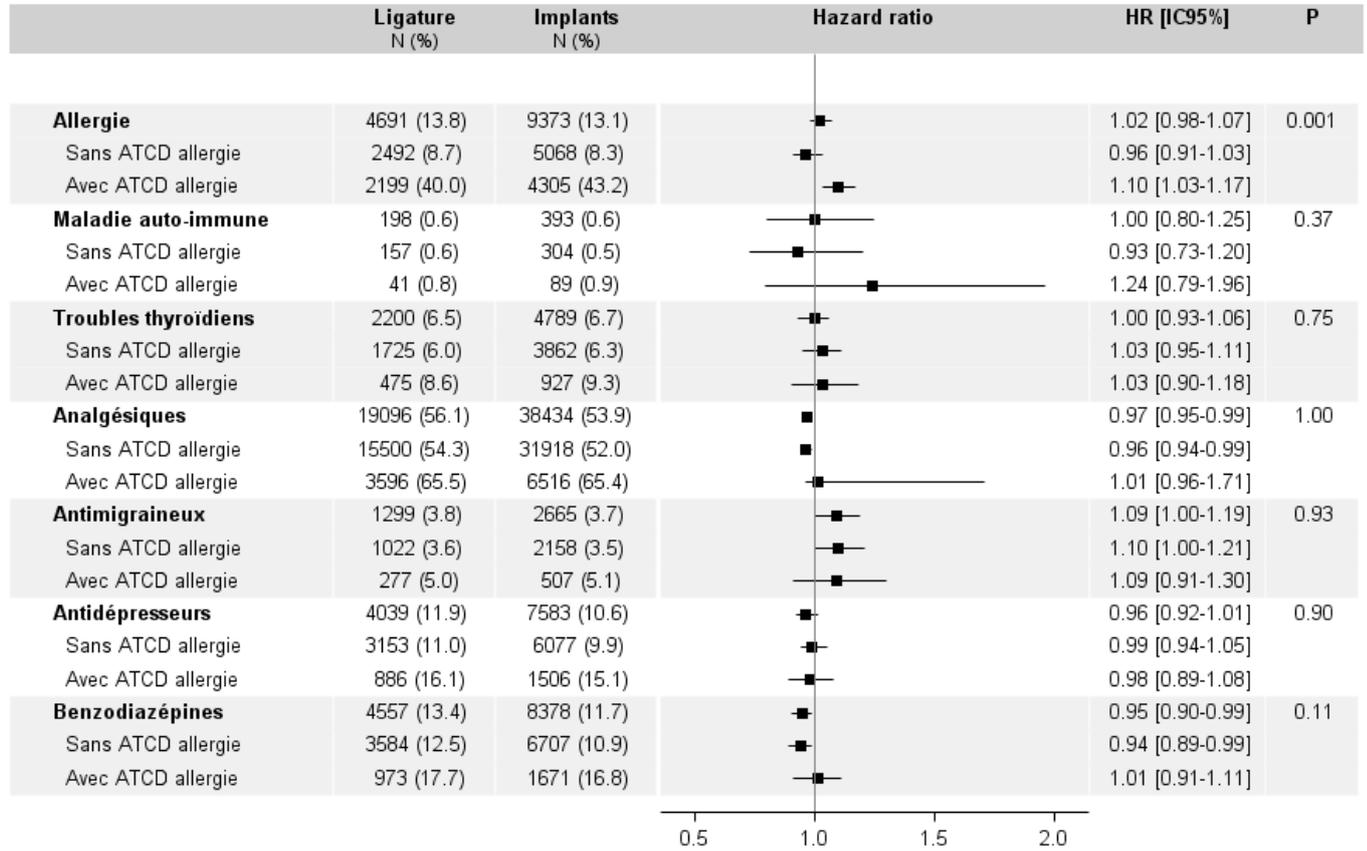
Pour l'ensemble des événements étudiés, les différences de risques entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique sont du même ordre de grandeur quelle que soit la catégorie d'âge des femmes à l'inclusion (<40, 40-45, >45 ans) (Annexe 16).

De même, pour l'ensemble des événements étudiés, les différences de risques entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation coelioscopique sont du même ordre de grandeur selon qu'à l'inclusion les femmes aient ou non des antécédents gynécologiques (Annexe 17) ou médicaux (maladies auto-immunes et troubles thyroïdiens) (Figure 8) et selon qu'elles consomment ou non des antalgiques, des antimigraineux, des antidépresseurs ou des benzodiazépines (Figure 9). Notamment, les différences entre les deux groupes dans les risques d'événements gynéco-obstétricaux, de maladies auto-immunes, de troubles thyroïdiens, et de consommations médicamenteuses sont du même ordre de grandeur selon que les femmes aient des antécédents d'allergie ou pas (Figure 10).

### **3.6.4 Analyses avec une durée de suivi plus longue**

Les résultats des analyses sur le risque d'événements gynéco-obstétricaux et non gynéco-obstétricaux prenant en compte l'ensemble du suivi jusqu'en décembre 2015 chez toutes les femmes incluses d'une part et chez les femmes qui avaient une durée de suivi d'au moins 4 ans (incluses entre 2010 et 2011) d'autre part sont similaires à ceux obtenus avec une durée de suivi limitée à 3 ans.

Figure 10. Risque d'événements d'intérêt à 1 an du groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent d'allergie



## 4 Discussion

### 4.1 Résumé des résultats

Cette étude, qui porte sur plus de 100 000 femmes ayant eu une première stérilisation par implants Essure® ou stérilisation coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014 en France et suivies pendant 3.3 ans en moyenne après la stérilisation, apporte des informations détaillées et originales sur la sécurité du dispositif Essure®. Notamment, il s'agit de la première étude comparative s'étant intéressée au risque d'événements de santé généraux, les études antérieures s'étant intéressées uniquement aux risques d'ordre gynéco-obstétrical.

Les complications médico-chirurgicales immédiates de la pose d'implants Essure® apparaissent rares et moins fréquentes qu'avec la stérilisation coelioscopique.

Sur le plan gynéco-obstétrical, les résultats mettent en évidence un taux global d'échec de stérilisation de l'ordre de 5% avec les implants Essure®, plus élevé qu'avec la stérilisation coelioscopique. Cette différence est liée à un risque plus élevé de nouvelle stérilisation et, dans une moindre mesure, de salpingectomie au décours de la pose d'implants Essure®. En revanche, le risque de grossesse n'est pas plus élevé après stérilisation par implants Essure®. Le taux global de réintervention (chirurgie gynécologique ou intervention pour une nouvelle stérilisation), qui atteint presque 6% l'année suivant la pose d'implants Essure®, est également plus élevé qu'avec la stérilisation coelioscopique. Cependant, le risque d'hystérectomie est moindre parmi les femmes ayant eu une stérilisation par Essure®.

Le contrôle de la position des implants Essure® 3 mois après leur pose a été effectué chez 80% des femmes de l'étude. Les résultats mettent en évidence l'intérêt de la réalisation d'un examen de contrôle à 3 mois pour limiter le risque de grossesse et l'importance du niveau d'expérience des praticiens pour limiter le risque d'échec de stérilisation en cas de stérilisation par Essure®.

Sur le plan général, les résultats montrent que parmi les femmes qui avaient un terrain allergique pré-existant au moment de la stérilisation, le risque d'allergie est augmenté de 10% après la pose d'implants Essure® par rapport à la stérilisation coelioscopique. Une telle augmentation de risque parmi les femmes qui avaient un terrain allergique n'est pas retrouvée pour les autres indicateurs de santé étudiés. Parmi les femmes sans terrain allergique pré-existant, le risque d'allergie au cours du suivi ne diffère pas selon la méthode de stérilisation.

Le dispositif Essure® n'apparaît pas associé à l'augmentation du risque des autres indicateurs de santé étudiés. Les risques de maladies auto-immunes, de troubles thyroïdiens, de cancer et de décès ne diffèrent pas selon la méthode de stérilisation utilisée. Les niveaux de consommation d'analgésiques, d'antidépresseurs et de benzodiazépines, le risque de tentative de suicide, le niveau de recours aux soins et

le nombre de jours d'arrêt de travail au cours du suivi sont moins élevés parmi les femmes ayant eu une pose d'implants Essure® que chez celles ayant eu une stérilisation coelioscopique. Ces résultats sont retrouvés quels que soient l'âge et les antécédents gynécologiques et médicaux des femmes.

## 4.2 Comparaison avec la littérature

Il existe 3 études épidémiologiques comparant les risques gynéco-obstétricaux entre les femmes qui ont eu une pose d'implants et celles qui ont eu une stérilisation coelioscopique publiées entre 2014 et 2016 qui permettent de mettre en perspective nos résultats sur le risque d'événements gynéco-obstétricaux.<sup>2-4</sup> Le profil de femmes incluses dans notre étude est similaire à celui des femmes incluses dans l'étude de Perkins et al utilisant une base de données américaine à l'échelle nationale :<sup>3</sup> les femmes qui ont eu une pose d'implants sont plus âgées, ont un niveau socio-économique élevé, avec moins de morbidités alors que celles incluses dans l'étude new-yorkaise<sup>2</sup> sont plus âgées mais ont un niveau socio-économique moins favorisé et avec plus de morbidités. L'ensemble de nos résultats concernant les événements gynéco-obstétricaux sont consistants avec ceux de la littérature. Comparées aux femmes qui ont eu une stérilisation coelioscopique, celles qui ont eu une pose d'implants : 1) avaient eu moins de complications chirurgicales et médicales immédiates suite à la stérilisation ;<sup>2</sup> 2) avaient un risque de nouvelle stérilisation 10 à 33 fois plus élevé, le pourcentage de nouvelle stérilisation à 1 an variant entre 2.4% et 7.2% ;<sup>2,3</sup> 3) avaient un risque de grossesse plus élevé dans l'étude de Perkins et al. (HR=1.20),<sup>3</sup> moins élevé dans l'étude de Fernandez et al. (HR=0.62)<sup>4</sup> et comparable dans l'étude de Mao et al.<sup>2</sup>, le pourcentage de grossesse à 1 an variant entre 0.4% et 1.2% ; 4) avaient moins de risque de grossesse si le contrôle de positionnement des implants est réalisé à 3 mois (HR=0.90) ;<sup>3</sup> et 5) avaient un risque d'hystérectomie moins élevé (HR=0.65).<sup>3</sup>

Le risque de nouvelle stérilisation ou de salpingectomie est déjà bien identifié depuis la publication des résultats d'études de phases II<sup>5</sup> et III<sup>6</sup> en 2003, conduites chez des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure®. Ce risque survenant suite à un mauvais positionnement de l'implant, à son expulsion, ou une perforation tubaire ou utérine variait entre 4.0 et 4.5%. Dans notre étude, le risque de nouvelle stérilisation était de 4.1% à 1 an de suivi. Ce risque est aussi bien décrit dans les études de cohortes de femmes prise en charge pour la stérilisation par implants Essure® dans les établissements publics et privés.<sup>7-10</sup>

Comme Perkins et al,<sup>3</sup> nous avons trouvé un risque d'hystérectomie moins élevé dans le groupe implants Essure® par rapport au groupe stérilisation coelioscopique après ajustement sur les facteurs connus d'hystérectomie (fibromes et hémorragie génitale)<sup>11-14</sup> (HRa=0.54 à 1 an et 0.66 à 3 ans). Nous n'avons pas trouvé d'éléments expliquant cette diminution de risque dans le groupe implants Essure®. Cependant, il existe plusieurs études montrant une augmentation de risque d'hystérectomies chez les femmes ayant une stérilisation coelioscopique en comparaison aux femmes de même âge sans antécédent de stérilisation.<sup>15-18</sup>

Le taux du contrôle de la position des implants était de 97% dans les études de Grosdemouge et al<sup>8</sup> et de Povedano et al<sup>9</sup> alors qu'il était de 66% dans l'étude américaine de Perkins et al<sup>3</sup> et de 80% dans notre étude.

Dans notre étude, l'acte d'anesthésie était rapporté chez 73% des femmes qui ont eu les implants Essure® mais il n'était pas possible de distinguer s'il s'agissait d'une sédation ou analgésie intraveineuse, d'une anesthésie locale paracervicale ou d'une anesthésie générale. Ce taux différait selon que la pose avait été effectuée dans un établissement public (67%) ou privé (82%). La pratique d'anesthésie semble être hétérogène selon les centres ou praticiens. Dans l'étude new-yorkaise, l'anesthésie générale était réalisée chez 50.6% des femmes.<sup>2</sup> Dans les centres expérimentés en France,<sup>8</sup> l'anesthésie générale était pratiquée chez 19% des femmes, l'anesthésie locale 7%, la sédation intraveineuse 26% entre 2004 et 2006. Dans un centre expérimenté en Espagne, l'anesthésie locale était pratiquée chez 51% des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® entre 2003 et 2005<sup>7</sup> alors que ce pourcentage était de 11% entre 2003 et 2010.<sup>9</sup>

### 4.3 Forces de l'étude

Notre étude est la première étude comparative de grande taille où l'effectif du groupe implants Essure® dépasse celui de stérilisation coelioscopique et la première à s'être intéressée au risque d'événements de santé généraux. Nous avons étudié un grand nombre d'indicateurs de santé définis non seulement à partir des données d'hospitalisation mais aussi à partir des données de consommations de soins de ville (médicaments, consultations médicales) et d'arrêts de travail dont les sources d'informations sont indépendantes. L'ensemble de ces données converge vers la même conclusion : l'utilisation des implants Essure® n'est pas associée à plus de risque d'événements non gynéco-obstétricaux. Etant donné la taille importante de la population d'étude (plus de 100 000 femmes incluses), cette étude avait la puissance statistique suffisante pour pouvoir détecter des différences de faible ampleur entre les groupes de comparaison (de l'ordre de 0.5% ou moins), renforçant ainsi la validité de cette conclusion.

Les analyses ont été restreintes aux femmes appartenant au régime général (afin d'avoir l'exhaustivité des données notamment sur le décès et les ALD) et dont le motif principal de prise en charge était la stérilisation définitive (d'où l'exclusion des femmes pour lesquelles la stérilisation avait été effectuée de façon concomitante à un événement obstétrical, un cancer ou une chirurgie). Compte tenu du faible nombre de femmes concernées par les critères de non-inclusion, notre population d'étude représente la majorité des femmes qui ont recours à la stérilisation par implants Essure® ou par stérilisation coelioscopique en France. Par conséquent, nos résultats sont généralisables à l'ensemble de ces femmes.

Grâce à ce caractère représentatif de l'étude, les résultats fournissent une description des caractéristiques des femmes qui ont eu recours à la stérilisation par implants Essure® ou par stérilisation coelioscopique en France et de leur mode de prise en charge dans les établissements.

De plus, l'hétérogénéité de la population incluse a permis de mettre en évidence l'importance de la réalisation d'un examen de contrôle à 3 mois ainsi que l'expérience des praticiens dans la diminution de risque de ces événements dans le groupe implants Essure®.

#### **4.4 Limites de l'étude**

Du fait de la nature observationnelle de cette étude, les deux groupes de comparaison différaient sensiblement sur certaines caractéristiques à l'inclusion (caractéristiques socio-économiques, diabète, obésité, antécédents gynécologiques notamment).

Afin de prendre en compte ces différences, les analyses ont été ajustées sur de nombreux facteurs de confusion tels que les indicateurs socio-économiques, les comorbidités et les comédications, et un score de propension a été utilisé pour tenir compte au mieux des différences entre les deux groupes. Il est à noter que les différentes stratégies d'ajustement ont peu modifié les hazard ratios. Cependant, comme dans toute étude observationnelle on ne peut exclure un phénomène de confusion résiduelle.

Etant donné la nature médico-administrative des bases de données utilisées, plusieurs informations cliniques ne peuvent pas être captées telles que le succès de pose bilatérale des implants, les causes d'échec de pose, la réalisation d'une anesthésie générale, le succès de l'occlusion tubaire observée sur l'examen de contrôle, les causes de salpingectomie ou d'hystérectomie. De telles informations permettraient de mieux comprendre les résultats observés. Malgré ces limites, ces bases de données comportent également des avantages. En effet, les données qui les composent recueillies dans une logique économique (suivi et enregistrement des remboursements notamment ceux des médicaments, des examens complémentaires, des consultations et des soins concernant les données du SNIIRAM, et allocation d'un budget selon les activités des établissements hospitaliers concernant les données du PMSI), sont exhaustives et donc non sujettes à donner lieu à d'éventuels biais différentiels lorsque l'on compare différents groupes de traitement. Les données du SNIIRAM et du PMSI ont permis la réalisation de plusieurs études déjà publiées dans des revues internationales<sup>19-28</sup> et ainsi fait la preuve qu'elles constituent un outil important et utile en pharmaco-épidémiologie.

#### **4.5 Conclusion**

Cette étude ne fournit pas d'argument en faveur d'un risque globalement augmenté d'atteintes générales en lien avec le dispositif de stérilisation Essure®. Cependant, elle suggère un sur-risque d'allergie après la pose d'implants Essure® en cas de terrain allergique pré-existant.

Par ailleurs, les résultats confirment les données existantes concernant la sécurité immédiate et les risques d'échec et de réintervention du dispositif de stérilisation Essure®. De plus, ils montrent l'intérêt de la réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants Essure® et du niveau d'expérience des praticiens pour limiter ces risques.

## 5 Références

1. Dhruva SS, Ross JS, Garipey AM. Revisiting Essure--Toward Safe and Effective Sterilization. *N Engl J Med.* 2015;373:e17.
2. Mao J, Pfeifer S, Schlegel P, Sedrakyan A. Safety and efficacy of hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: an observational cohort study. *BMJ.* 2015;351:h5162.
3. Perkins RB, Morgan JR, Awosogba TP, Ramanadhan S, Paasche-Orlow MK. Gynecologic Outcomes After Hysteroscopic and Laparoscopic Sterilization Procedures. *Obstet Gynecol.* 2016;128:843–852.
4. Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;180:133–137.
5. Kerin JF, Cooper JM, Price T, Herendael BJV, Cayuela-Font E, Cher D, Carignan CS. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: results of a multicentre Phase II study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003;18:1223–1230.
6. Cooper JM, Carignan CS, Cher D, Kerin JF, Selective Tubal Occlusion Procedure 2000 Investigators Group. Microinsert nonincisional hysteroscopic sterilization. *Obstet Gynecol.* 2003;102:59–67.
7. Miño M, Arjona J, Cordón J, Pelegrin B, Povedano B, Chacon E. Success rate and patient satisfaction with the Essure™ sterilisation in an outpatient setting: a prospective study of 857 women. *Bjog Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114:763–766.
8. Grosdemouge I, Engrand J-B, Dhainault C, Marchand F, Martigny H, Thevenot J, Villefranque V, Lopes P, Panel P. [Essure implants for tubal sterilisation in France]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37:389–395.
9. Povedano B, Arjona JE, Velasco E, Monserrat JA, Lorente J, Castelo-Branco C. Complications of hysteroscopic Essure® sterilisation: report on 4306 procedures performed in a single centre. *Bjog Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119:795–799.
10. Ríos-Castillo JE, Velasco E, Arjona-Berral JE, Jordán JAM, Povedano-Cañizares B, Castelo-Branco C. Efficacy of Essure hysteroscopic sterilization – 5 years follow up of 1200 women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:580–582.
11. Debodinance P. [Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and postoperative events]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2001;30:151–159.
12. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu Y-S, Neugut AI, Hershman DL. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122:233–241.
13. Parazzini F, Ricci E, Bulfoni G, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M, Frigerio L. Hysterectomy rates for benign conditions are declining in Lombardy, Italy: 1996-2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:107–113.
14. Yusuf F, Leeder S, Wilson A. Recent estimates of the incidence of hysterectomy in New South Wales and trends over the past 30 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56:420–425.
15. Templeton AA, Cole S. Hysterectomy following sterilization. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89:845–848.

16. Kjer JJ, Knudsen L. Hysterectomy subsequent to laparoscopic sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;35:63–68.
17. Stergachis A, Shy KK, Grothaus LC, Wagner EH, Hecht JA, Anderson G, Normand EH, Raboud J. Tubal sterilization and the long-term risk of hysterectomy. *JAMA.* 1990;264:2893–2898.
18. Goldhaber MK, Armstrong MA, Golditch IM, Sheehe PR, Petitti DB, Friedman GD. Long-term risk of hysterectomy among 80,007 sterilized and comparison women at Kaiser Permanente, 1971-1987. *Am J Epidemiol.* 1993;138:508–521.
19. Beziz D, Colas S, Collin C, Dray-Spira R, Zureik M. Association between Exposure to Benzodiazepines and Related Drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A Population-Based Cohort Study of 246,940 Patients. *Plos One.* 2016;11:e0155783.
20. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P, 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.* 2015;2:e150–e159.
21. Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, Ducimetière P, Dray-Spira R, Zureik M. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
22. Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship : A Population-Based Study. *Jama Surg.* 2015;150:979–988.
23. Colas S, Allalou A, Poichotte A, Piriou P, Dray-Spira R, Zureik M. Exchangeable Femoral Neck (Dual-Modular) THA Prostheses Have Poorer Survivorship Than Other Designs: A Nationwide Cohort of 324,108 Patients. *Clin Orthop.* 2017;
24. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:37–49.
25. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015;132:1252–1260.
26. Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:526–533.
27. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment: a case-only design study of 27,540 retinal detachments. *Jama Ophthalmol.* in press;
28. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P-O, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2002.

## 6 Annexes

### Annexe 1. Définition des complications survenant lors de l'hospitalisation pour la stérilisation définitive

	Code CIM-10 / CCAM	Libellé
<b>Complication chirurgicale</b>		
<b>Hémorragie</b>		
	D62	Anémie posthémorragique aiguë
	K661	Hémopéritoine
	N836	Hématosalpinx
	N837	Hématome du ligament large
	R571	Choc hypovolémique
	T810	Hémorragie et hématome compliquant un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs
	Z513	Séance de transfusion de produit sanguin labile
	FELF011	Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume inférieur à une demimasse sanguine
	FELF006	Transfusion de produit sanguin labile non érythrocytaire
	FELF003	Administration intraveineuse simultanée de deux des produits sanguins suivants: plasma frais congelé, plaquettes, facteur antihémophilique, fibrinogène, antithrombine III pour suppléance de coagulopathie, par 24 heures
	FELF004	Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume supérieur à une demimasse sanguine chez l'adulte ou à 40 millilitres par kilogramme [ml/kg] chez le nouveau-né en moins de 24 heures
	FELF001	Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume supérieur à une demimasse sanguine, au cours d'une intervention sous anesthésie générale ou locorégionale
<b>Atteintes abdominales</b>		
	K430	Événtration post-opératoire, avec occlusion sans gangrène
	K431	Événtration post-opératoire, avec gangrène
	K432	Événtration post-opératoire, sans occlusion ni gangrène
	K566	Occlusions intestinales, autres et sans précision
	K631	Perforation de l'intestin
	K65	Péritonite
	K91	Atteintes de l'appareil digestif après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs
	N998	Autres affections de l'appareil génito-urinaire après un acte à visée diagnostique et thérapeutique
	N999	Affection de l'appareil génito-urinaire après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, sans précision
	S30	Lésion traumatique superficielle de l'abdomen, des lombes et du bassin
	S36	Lésion traumatique d'organes intra-abdominaux
	S37	Lésion traumatique des organes pelviens et urinaires
	T812	Perforation et déchirure accidentelles au cours d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs
	T813	Désunion d'une plaie opératoire, non classée ailleurs
	T815	Adhérences, occlusion, perforation
	T816	Péritonite aseptique et chimique
<b>Complications liées à la pose d'une prothèse, d'un implant</b>		
	T834	Complication mécanique d'autres prothèses, implants et greffes de l'appareil génital
	T836	Infection et réaction inflammatoire dues à une prothèse, un implant et une greffe de l'appareil génital
	T838	Autres complications de prothèses, implants et greffes de l'appareil génito-urinaire
	T839	Complication d'une prothèse, d'un implant et d'une greffe de l'appareil génito-urinaire, sans précision
<b>Parage, évacuation, ablation d'un corps étranger</b>		
	QZJA012	Parage et/ou suture de plaie profonde de la peau et des tissus mous de 3 cm à 10 cm de grand axe, en dehors de la face et de la main

	Code CIM-10 / CCAM	Libellé
	QZJA011	Évacuation de collection profonde de la peau et des tissus mous, par abord direct
	QZGA003	Ablation d'un corps étranger profond des tissus mous, en dehors du visage et des mains
<b>Autres complications chirurgicales</b>		
	T817	Complications vasculaires consécutives à un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs (embolie gazeuse)
	T818	Autres complications d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs (fistule post-procédurale persistante, emphysème sous-cutané, la non-cicatrisation de la plaie chirurgicale)
	T819	Complication non précisée d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique
	T884	Échec ou difficulté d'intubation
<b>Complication médicale</b>		
Infarctus aigu du myocarde et arrêt cardiaque		
	I20	Angine de poitrine
	I21	Infarctus aigu du myocarde
	I24	Autres cardiopathies ischémiques aiguës
	I460	Arrêt cardiaque réanimé avec succès
	I461	Mort cardiaque subite, décrite ainsi
	I469	Arrêt cardiaque, sans précision
Accidents vasculaires cérébraux		
	I609	Hémorragie sous-arachnoïdienne, sans précision
	I619	Hémorragie intracérébrale, sans précision
	I620	Hémorragie sous-durale (aiguë) (non traumatique)
	I621	Hémorragie extradurale non traumatique
	I629	Hémorragie intracrânienne, sans précision
	I63 (sans I636)	Infarctus cérébral (sans Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène)
Thromboembolie artérielle périphérique	I74	Embolie et thrombose artérielles
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire		
	I26	Embolie pulmonaire
	I801	Phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale
	I802	Phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds (des membres inférieurs)
	I803	Phlébite et thrombophlébite des membres inférieurs, sans précision
	I808	Phlébite et thrombophlébite d'autres localisations
	I809	Phlébite et thrombophlébite de localisation non précisée
	I81	Thrombose de la veine porte
	I82	Autres embolies et thromboses veineuses
Choc (sauf hypovolémique et septique)		
	R570	Choc cardiogénique
	R578	Autres chocs
	R579	Choc, sans précision (insuffisance circulatoire périphérique SAI)
	T782	Choc anaphylactique, sans précision
	T811	Choc pendant ou après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classé ailleurs
	T882	Choc anesthésique
	T886	Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
<b>Complications respiratoires</b>		
	J15	Pneumopathies bactériennes, non classées ailleurs
	J18	Pneumopathie à micro-organisme non précisé
	J81	Œdème pulmonaire
	J90	Épanchement pleural, non classé ailleurs
	J958	Autres troubles respiratoires après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs
	J960	Insuffisance respiratoire aiguë
	J981	Collapsus pulmonaire
Infection (sauf abdominale et gynécologique)		
	A40	Sepsis à streptocoques
	A41	Autres sepsis
	A49	Infection bactérienne, siège non précisé

	<b>Code CIM-10 / CCAM</b>	<b>Libellé</b>
	B95	Streptocoques et staphylocoques, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
	L022	Abcès cutané, furoncle et anthrax du tronc
	L029	Abcès cutané, furoncle et anthrax, sans précision
	L089	Infection localisée de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, sans précision
	M600	Myosite infectieuse
	R50	Fièvre d'origine inconnue
	R572	Choc septique
	T814	Infection après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classée ailleurs (abcès, sepsis)

Annexe 2. Définition des événements gynéco-obstétricaux

	<b>Codes CIM-10 CCAM Prestation IVG</b>	<b>Libellé</b>
<b>Affections tubaires</b>		
Complications liées à la pose d'une prothèse, d'un implant		
	T834	Complication mécanique d'autres prothèses, implants et greffes de l'appareil génital
	T836	Infection et réaction inflammatoire dues à une prothèse, un implant et une greffe de l'appareil génital
	T838	Autres complications de prothèses, implants et greffes de l'appareil génito-urinaire
	T839	Complication d'une prothèse, d'un implant et d'une greffe de l'appareil génito-urinaire, sans précision
Salpingectomie		
	JJFA004	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par laparotomie
	JJFA007	Salpingectomie totale, par laparotomie
	JJFA050	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par abord vaginal
	JJFC006	Salpingectomie totale, par coelioscopie
	JJFC010	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par coelioscopie
<b>Affections utérines</b>		
<b>Hystérectomie</b>		
	JKFA001	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension], par laparotomie
	JKFA002	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphies antérieure et postérieure, par abord vaginal
	JKFA004	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et suspension postérieure du dôme du vagin, par laparotomie
	JKFA005	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par abord vaginal
	JKFA006	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par coelioscopie et par abord vaginal
	JKFA007	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorraphies antérieure et postérieure, par abord vaginal
	JKFA012	Hystérectomie subtotale avec suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension] et cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
	JKFA013	Hystérectomie totale avec suspension postérieure du dôme du vagin, par laparotomie
	JKFA014	Hystérectomie subtotale avec suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension], par laparotomie
	JKFA015	Hystérectomie totale, par laparotomie
	JKFA018	Hystérectomie totale, par coelioscopie et par abord vaginal
	JKFA020	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par coelioscopie et par abord vaginal
	JKFA021	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorraphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
	JKFA023	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par abord vaginal
	JKFA024	Hystérectomie subtotale, par laparotomie
	JKFA025	Hystérectomie totale avec colpopérinéorraphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
	JKFA026	Hystérectomie totale, par abord vaginal
	JKFA027	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par laparotomie
	JKFA028	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
	JKFA029	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension] et cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
	JKFA032	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
	JKFC002	Hystérectomie subtotale, par coelioscopie
	JKFC003	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par coelioscopie
	JKFC005	Hystérectomie totale, par coelioscopie
	JKFC006	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par coelioscopie
	JNFA001	Hystérectomie pour complications obstétricales, par laparotomie
Hémorragie génitale haute	N92	Ménorragie, polyménorrhée et métrorragie

Endométréctomie/curetage		
	JKNE001	Abrasion de la muqueuse de l'utérus [Endométréctomie], par hystérocopie
	JKND001	Destruction de la muqueuse utérine par thermocontact, par voie vaginale
	JKQE001	Hystérocopie avec curetage de la cavité de l'utérus
	JKGD002	Curetage de la cavité de l'utérus à visée thérapeutique
	JKGD003	Curetage de la cavité de l'utérus à visée diagnostique
Myomectomie		
	JKFA016	Myomectomie unique de l'utérus, par laparotomie
	JKFA022	Myomectomie multiple de l'utérus, par laparotomie
	JKFA033	Myomectomie de l'utérus, par abord vaginal
	JKFC001	Myomectomie de l'utérus avec hystérotomie, par coelioscopie
	JKFC004	Myomectomie de l'utérus sans hystérotomie, par coelioscopie
	JKFE002	Résection de myome de l'utérus, par hystérocopie
<b>Nouvelle stérilisation définitive</b>		
	JJPE001	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines par insertion de dispositif intratubaire, par hystérocopie (ESSURE®)
	JJPC003	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par coelioscopie
	JJPA003	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par laparotomie
	JJPA004	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par abord vaginal
	JJPC004	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par pélyscopie [culdoscopie] [coelioscopie transvaginale]
<b>Événements obstétricaux</b>		
Grossesse extra-utérine		
	O00	Grossesse extra-utérine
	JQGA001	Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie
	JJFA001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
	JJFC001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
	JJJA002	Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
	JJJC002	Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
	JJLJ001	Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
	JJPA001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
	JJPC001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
Avortement spontané	O03	Avortement spontané
Avortement médical	O04	Avortement médical
Autres indicateurs d'avortement		
	O01	Môle hydatiforme
	O02	Autres produits anormaux de la conception
	O05	Autres formes d'avortement
	O06	Avortement, sans précision
	O07	Echec d'une tentative d'avortement
	O08	Complications consécutives à un avortement, une grossesse extra-utérine et molaire
	JNJD001	Évacuation d'un utérus gravide, au 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème semaine d'aménorrhée
	JNJD002	Évacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
	JNJP001	Évacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse
	JNMD001	Révision de la cavité de l'utérus après avortement
IVG ville (DCIR, prestation)		
	2415	Médicaments : Mifégyne®
	2416	Médicaments: Prostaglandines
	2420	Forfait intervention durée ≤12 heures privé
	2422	Forfait pour IVG médicamenteuse
	3329	Forfait médicaments IVG ville
Accouchement par voie basse		
	O80	Accouchement unique et spontané
	O81	Accouchement unique par forceps et ventouse
	O83	Autres accouchements uniques avec assistance
	JQGD001	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare

	JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
	JQGD003	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
	JQGD004	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
	JQGD005	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
	JQGD006	Extraction instrumentale au détroit inférieur sur présentation céphalique
	JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
	JQGD008	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
	JQGD009	Extraction instrumentale au détroit moyen sur présentation céphalique
	JQGD010	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
	JQGD011	Extraction instrumentale sur tête dernière, au cours d'un accouchement par le siège
	JQGD012	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
	JQGD013	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
	JQGD014	Extraction sélective de fœtus au cours d'une grossesse multiple
Accouchement par césarienne		
	O82	Accouchement unique par césarienne
	O84	Accouchements multiples
	JQGA002	Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
	JQGA003	Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
	JQGA004	Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
	JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal
Autres indicateurs de gestité		
	O10-O16	Oedème, protéinurie et hypertension au cours de la grossesse, de l'accouchement et de la puerpéralité
	O20-O29	Autres affections maternelles liées principalement à la grossesse
	O30-O48	Soins maternels liés au fœtus et à la cavité amniotique, et problèmes possibles posés par l'accouchement
	O60-O75	Complications du travail et de l'accouchement
	O85-O92	Complications principalement liées à la puerpéralité
	O95-O99	Autres problèmes obstétricaux, non classés ailleurs
	Z321	Grossesse confirmée
	Z33	Grossesse constatée fortuitement
	Z34	Surveillance d'une grossesse normale
	Z35	Surveillance d'une grossesse à haut risque
	Z37	Résultat de l'accouchement
	Z39	Soins et examens du post-partum
	Tous	
<b>Actes associés à un projet de grossesse</b>		
	Z310	Tuboplastie ou vasoplastie après stérilisation
	Z311	Insémination artificielle
	Z312	Fécondation in vitro
	Z313	Autres méthodes de fécondation assistée
	JJCA001	Salpingonéostomie ou fimbrioplastie, par laparotomie
	JJCA003	Anastomose tubotubaire unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
	JJCC001	Salpingonéostomie ou fimbrioplastie, par coelioscopie
	JJCC004	Anastomose tubotubaire unilatérale ou bilatérale, par coelioscopie
	JJFJ001	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie transvaginale avec guidage échographique
	JJLJ002	Cathétérisme rétrograde unilatéral ou bilatéral de la trompe utérine, par voie vaginale avec guidage échographique
	JJLE001	Cathétérisme rétrograde unilatéral ou bilatéral de la trompe utérine, par hystéroscopie
	JSED001	Transfert intra-utérin d'embryon, par voie vaginale
	JSLD001	Insémination artificielle intra-utérine

### Annexe 3. Définition d'allergie

	<b>Codes CIM-10 CCAM ATC</b>	<b>Libellé</b>
<b>Allergie</b>		
Diagnostiquée		
	J384	Oedème du larynx
	T782	Choc anaphylactique, sans précision
	T783	Oedème angioneurotique
	L23	Dermite allergique de contact
	L500	Urticaire allergique
	T784	Allergie, sans précision
Désensibilisée		
	FGLB001	Séance d'injection d'extrait allergénique à concentration donnée pour désensibilisation spécifique, par voie souscutanée ( <b>désensibilisation</b> )
	FGLB002	Injection d'extrait allergénique à concentration croissante par voie souscutanée, jusqu'à obtention de la dose d'entretien pour désensibilisation spécifique par méthode semiaccélérée ou accélérée ( <b>désensibilisation</b> )
	FGLB004	Séance d'injection ou d'ingestion d'un médicament à concentration croissante pour accoutumance ( <b>désensibilisation</b> )
Testée		
	FGRP003	Test allergologique épicutané en chambre close [ <b>Patch test</b> ] par tests orientés
	FGRP005	Test allergologique épicutané en chambre close [ <b>Patch test</b> ] par batterie standard et tests orientés
	FGRP007	Test allergologique épicutané en chambre close [ <b>Patch test</b> ] par batterie standard et/ou batterie complémentaire
	FGRB003	Test allergologique par piqûre épidermique avec des substances administrées à concentration fixe ( <b>Prick-test</b> )
	FGRB004	Test allergologique par piqûre épidermique avec des aliments natifs ( <b>Prick-test</b> )
	FGRB001	Test allergologique par injection intradermique de plusieurs substances administrées à concentration croissante avec au moins 2 dilutions ( <b>intradermoréaction</b> )
	FGRB002	Test allergologique par injection intradermique d'une substance administrée à concentration croissante ( <b>intradermoréaction</b> )
	FGRB005	Test allergologique par injection intradermique de substances administrées à concentration fixe ( <b>intradermoréaction</b> )
Traitée		
<i>Antihistaminique systémique</i>		
	R06A	Antihistaminiques à usage systémique

#### Annexe 4. Définition de maladies auto-immunes

	<b>Code CIM-10 CCAM ATC</b>	<b>Libellé</b>
Affections démyélinisantes du système nerveux central		
	G35	Sclérose en plaques
	H46	Névrite optique
	G040	Encéphalite aigüe disséminée
	G360	Neuromyérite optique [devic]
	G368	Autres affections démyélinisantes aiguës disséminées précisées
	G369	Affection démyélinisante aiguë disséminée, sans précision
	G373	Myélite transverse aig.
	G378	Autres affections démyélinisantes précisées du système nerveux central
	G379	Affection démyélinisante du système nerveux central, sans précision
Syndrome de Guillain Barré		
	G610	Syndrome de Guillain-Barre
Lupus cutané ou systémique		
	L930	Lupus érythémateux (chronique)
	L931	Lupus érythémateux cutané subaigu
	L932	Autres lupus érythémateux localisés
	M320	Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
	M321	Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
	M328	Autres formes de lupus érythémateux disséminé
	M329	Lupus érythémateux disséminé, sans précision
	M321	Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
	M328	Autres formes de lupus érythémateux disséminé
	M329	Lupus érythémateux disséminé, sans précision
Sclérodémie localisée ou systémique		
	L940	Sclérodémie localisée
	L941	Sclérodémie linéaire
	L942	Calcinose cutanée
	L943	Sclérodactylie
	L948	Autres affections localisées précisées du tissu conjonctif
	L949	Affection localisée du tissu conjonctif, sans précision (interdit dp)
	M340	Sclérose systémique progressive
	M341	Syndrome CREST
	M348	Autres formes de sclérose systémique
	M349	Sclérose systémique, sans précision
Vascularites		
	D690	Purpura allergique
	M352	Syndrome de Behcet
	M303	Syndrome adéno-cutanéomuqueux [kawasaki]
	L950	Vascularite livédoïde
	L958	Autres vascularites limitées à la peau
	L959	Vascularite limitée à la peau, sans précision
	I775	Nécrose d'une artère
	I776	Artérite, sans précision
	I778	Autres atteintes précisées des artères et artérioles
	I779	Atteinte des artères et artérioles, sans précision (interdit en dp)
	M300	Périartérite noueuse
	M301	Périartérite avec atteinte pulmonaire [churg-strauss]
	M302	Périartérite juvénile
	M308	Autres affections apparentées à la périartérite noueuse
	M310	Angéite d'hypersensibilité
	M313	Granulomatose de wegener
	M314	Syndrome de la crosse aortique [takayasu]
	M315	Artérite à cellules géantes avec polymyalgie rhumatismale
	M316	Autres artérites à cellules géantes
	M317	Micropolyangéite microscopique
	M318	Autres vasculopathies nécrosantes précisées
	M319	Vasculopathie nécrosante, sans précision
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles		
	M05	Polyarthrite rhumatoïde séropositive

	M06	Autres polyarthrites rhumatoïdes
	M080	Polyarthrite rhumatoïde juvénile
	M082	Polyarthrite juvénile avec début systémique
	M083	Polyarthrite juvénile (séronégative)
	M084	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile
	M088	Autres polyarthrites juvéniles
	M089	Polyarthrite juvénile, sans précision
Spondylarthrite ankylosante		
	M45	Spondylarthrite ankylosante
Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite		
	M601	Myosite interstitielle
	M608	Autres myosites
	M609	Myosite, sans précision
	M330	Dermatomyosite juvénile
	M331	Autres dermatomyosites
	M332	Polymyosite
	M339	Dermatopolymyosite, sans précision
Syndrome de Gougerot-Sjögren		
	M350	Syndrome de Gougerot-Sjögren
Purpura thrombopénique immunologique		
	D693	Purpura thrombopénique idiopathique
Mal. inflamm. chroniques de l'intestin		
	K50	Maladie de Crohn
	K51	Recto-colite hémorragique
Maladie coeliaque		
	K900	Maladie coeliaque
Diabète de type 1		
	E10	Diabète sucré insulino-dépendant
Pancréatites		
	K850	pancréatite aiguë idiopathique
	K853	pancréatite aiguë médicamenteuse
	K858	autres pancréatites aiguës
	K859	pancréatite aiguë, sans précision

Annexe 5. Définition de troubles thyroïdiens

	<b>Codes CIM-10 ATC</b>	<b>Libellé</b>
CIM-10		
	E05	Thyreotoxicose
	E06	Thyroidite
ATC		
	H03AA01	Lévothyroxine sodique
	H03AA02	Liothyronine sodique
	H03AA03	Associations de lévothyroxine et liothyronine
	H03BA02	Propylthiouracile
	H03BA03	Benzylthiouracile
	H03BB01	Carbimazole
	H03BB02	Thiamazole

Annexe 6. Définition de cancer du sein, de cancer gynécologique et de lymphome non-hodgkinien

	<b>Code CIM-10</b>	<b>Libellé</b>
Cancer du sein		
	C50	Tumeur maligne du sein
	D05	Carcinome in situ du sein
Cancer gynécologique		
	C51	Tumeur maligne de la vulve
	C52	Tumeur maligne du vagin
	C53	Tumeur maligne du col de l'utérus
	C54	Tumeur maligne du corps de l'utérus
	C55	Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée
	C56	Tumeur maligne de l'ovaire
	C57	Tumeur maligne des organes génitaux de la femme, autres et non précisés
	C58	Tumeur maligne du placenta
	D06	Carcinome in situ du col de l'utérus
	D07	Carcinome in situ d'organes génitaux, autres et non précisés
Lymphome non-hodgkinien		
	C82	Lymphome folliculaire
	C83	Lymphome non folliculaire
	C84	Lymphomes à cellules T/NK matures
	C85	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
	C86	Autres types précisés de lymphomes à cellules T/NK
	C880	Macroglobulinémie de Waldenström
	C884	Lymphome de la zone marginale à cellules B des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses [lymphome MALT]
	C915	Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T à HTLV-1
	C963	Lymphome histiocyttaire vrai
	L412	Papulose lymphomatoïde

Annexe 7. Consommation de médicaments

	Code ATC	Libellé
Analgésiques	N02A	Opiacés
	N02B	Autres analgésiques et antipyrétiques
	M01A	Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
Antimigraineux		
	N02C	Antimigraineux
Antidépresseurs		
	N06A	Antidépresseurs
Benzodiazépines et apparentés		
	N05CD02	Nitrazepam
	N05CD03	Flunitrazepam
	N05CD04	Estazolam
	N05CD06	Lormetazepam
	N05CD07	Temazepam
	N05CD08	Midazolam
	N05CD11	Loprazolam
	N05CF01	Zopiclone
	N05CF02	Zolpidem
	N05BA01	Diazepam
	N05BA04	Oxazepam
	N05BA05	Clorazepate dipotassique
	N05BA06	Lorazepam
	N05BA08	Bromazepam
	N05BA09	Clobazam
	N05BA11	Prazepam
	N05BA12	Alprazolam
	N05BA16	Nordazepam
	N05BA18	Ethyl loflazepate
N05BA21	Clotiazepam	
	M03BX07	Tetrazepam
	N03AE01	Clonazepam
Traitement oral estroprogestatif ou progestatif		
	G03AA	Progestatifs et estrogènes en association fixe
	G03AB	Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle
	G03AC	Progestatifs

## Annexe 8. Arrêt de travail

	<b>Code prestation</b>	<b>Libellé</b>
Arrêt de travail	6011	Carence -
	6012	Carence +
	6110	IJ normales + 6 mois
	6111	IJ normales -3 mois
	6112	IJ normales +3 mois
	6113	IJ réduites -3 mois
	6114	IJ réduites +3 mois
	6115	IJ majorées -3 mois
	6116	IJ majorées +3 mois
	6117	IJ partielles, perte de salaire -3 mois
	6118	IJ partielles, perte de salaire +3 mois
	6119	IJ majorées + 6 mois
	6120	Indemnité temporaire d'inaptitude (AT/MP)
	6131	IJ normales pour cure thermale
	6132	IJ majorées pour cure thermale
	6133	IJ réduites pour cure thermale

IJ pour indemnités journalières

## Annexe 9. Définition de tentative de suicide

	<b>Code CIM-10</b>	<b>Libellé</b>
Tentative de suicide		
	Diagnostic principal : S00 à T98	Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes
	et	
	Diagnostic associé : X60 à X84	Lésions auto-infligées

Source : Haguenoer et al, 2008 ([www.sante-centre.fr](http://www.sante-centre.fr))

Annexe 10. Définition d'hygiène de vie dans les 5 ans précédant l'inclusion

	<b>Codes CIM-10 ATC</b>	<b>Libellé</b>
Indicateur d'alcoolisme		
	N07BB01	Disulfirame
	N07BB02	Calcium carbimide
	N07BB03	Acamprosate
	N07BB04	Naltrexone
	N07BB05	Nalméfène
	F10	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
	K70	Maladie alcoolique du foie
	T51	Effet toxique de l'alcool
	E244	Pseudosyndrome de Cushing dû à l'alcool
	G312	Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool
	G621	Polynévrite alcoolique
	G721	Myopathie alcoolique
	I426	Myocardiopathie alcoolique
	K292	Gastrite alcoolique
	K860	Pancréatite chronique alcoolique
	T510	Ethanol
	T519	Alcool, sans précision
	Z502	Sevrage d'alcool
	Z714	Conseil et surveillance pour alcoolisme
	Z721	Consommation d'alcool
Indicateur de consommation de tabac		
	N06AX12	Bupropion
	N07BA	Médicaments utilisés en cas de dépendance à la nicotine
	F17	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac
	Z716	Conseil pour tabagisme
	Z720	Usage du tabac
Substances psychoactives		
	N07BC	Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde
	F11	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés
	F12	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de dérivés du cannabis
	F13	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques
	F14	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de cocaïne
	F15	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine
	F16	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes
	F18	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de solvants volatils
	F19	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives
	X42	Intoxication accidentelle par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs
	Z503	Rééducation des drogués et après abus de médicaments
	Z715	Conseil et surveillance pour toxicomanie et pharmacodépendance
	Z722	Difficultés liées à l'utilisation de drogues
	Z864	Antécédents personnels d'abus de substances psycho-actives

Annexe 11. Définition d'antécédents généraux dans les 5 ans précédant l'inclusion

	<b>Codes GHM CIM-10 ATC</b>	<b>Libellé</b>
Chirurgie abdominale		
	06C	Affections du tube digestif
	07C	Affections du système hépatobiliaire et du pancréas
	11C	Affections du rein et des voies urinaires
	26C01S	Interventions pour traumatismes multiples graves, avec CMAS
	26C02Z	Interventions pour traumatismes multiples graves, sans CMAS
Maladies de l'appareil circulatoire		
	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire
Diabète		
	A10	Médicaments utilisés en cas de diabète
	E10	Diabète insulino-dépendant
	E11	Diabète non insulino-dépendant
Indicateur d'obésité		
	A08AB01	Orlistat
	A08AX01	Rimonabant
	A10B	Médicament réduisant la glycémie, autres que les insulines
	E11	Diabète non insulino-dépendant
	E65-E68	Obésité et autres excès d'apport
	Z683	Body mass index (BMI) 30-39
	Z684	Body mass index (BMI) 40 or greater
Terrain allergique		
Diagnostiqué	J30	Rhinite allergique et vasomotrice
	J384	Oedème du larynx
	J45	Asthme
	J46	Etat de mal asthmatique
	J67	Pneumopathie par hypersensibilité aux poussières organiques
	K522	Gastro-entérite et colite allergiques et alimentaires
	L20	Dermite atopique
	L23	Dermite allergique de contact
	L27	Dermite due à des substances prises par voie interne
	L500	Urticaire allergique
	T780	Choc anaphylactique dû à une intolérance alimentaire
	T781	Autres réactions d'intolérance alimentaire, non classées ailleurs
	T782	Choc anaphylactique, sans précision
	T783	Oedème angioneurotique
	T784	Allergie, sans précision
	T886	Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
	Z015	Tests cutanés de diagnostic et de sensibilisation
	Z516	Désensibilisation aux allergènes
	Z88	Antécédents personnels d'allergie à des médicaments et des substances biologiques
	Z910	Antécédents personnels d'allergie, autre qu'à des médicaments et des substances biologiques
Désensibilisé		Voir Annexe 3
Testé		Voir Annexe 3
Traité		Voir Annexe 3
Tentative de suicide		Voir Annexe 9

Annexe 12. Définition d'antécédents gynécologiques et obstétricaux dans les 5 ans précédant l'inclusion

	<b>Codes GHM CIM-10 ATC</b>	<b>Libellé</b>
Chirurgie gynécologique		
	13C	Affections de l'appareil génital féminin
Affection inflammatoire de l'appareil génital		
	13M05	Infections de l'utérus et de ses annexes
	13M06	Autres infections de l'appareil génital féminin
	N70	Salpingite et ovarite
	N71	Affections inflammatoires de l'utérus, à l'exclusion du col
	N72	Affections inflammatoires du col de l'utérus
	N73	Autres affections inflammatoires pelviennes de la femme
	N74	Affections inflammatoires pelviennes de la femme, au cours de maladies classées ailleurs
	N75	Affection de la glande de Bartholin
	N76	Autres inflammations du vagin et de la vulve
	N77	Ulcération et inflammation vulvo-vaginales au cours de maladies classées ailleurs
Affection non-inflammatoire de l'appareil génital		
	N80	Endométriose
	N81	Prolapsus génital
	N82	Fistules de l'appareil génital de la femme
	N83	Affections non inflammatoires de l'ovaire, de la trompe de Fallope et du ligament large
	N84	Polype de l'appareil génital de la femme
	N85	Autres affections non inflammatoires de l'utérus, sauf le col
	N856	Synéchie utérine
	N86	Erosion et ectropion du col de l'utérus
	N87	Dysplasie du col de l'utérus
	N88	Autres affections non inflammatoires du col de l'utérus
	N89	Autres affections non inflammatoires du vagin
	N90	Autres affections non inflammatoires de la vulve et du périnée
	N91	Aménorrhée, oligoménorrhée et hypoménorrhée
	N92	Ménorragie, polyménorrhée et métrorragie
	N93	Autres saignements anormaux de l'utérus et du vagin
	N94	Douleurs et autres affections des organes génitaux de la femme et du cycle menstruel
	N95	Troubles de la ménopause et autres troubles de la péri-ménopause
Malformation de l'utérus		
	Q511	Utérus double avec duplication du col et du vagin
	Q512	Autres duplications de l'utérus
	Q513	Utérus bicorne
	Q514	Utérus unicorne
	Q517	Fistule congénitale utéro-digestive et utéro-urinaire
	Q518	Autres malformations congénitales de l'utérus et du col de l'utérus
	Q519	Malformation congénitale de l'utérus et du col de l'utérus, sans précision
Fibrome utérin		
	D25	Léiomyome de l'utérus
	JKFA016	Myomectomie unique de l'utérus, par laparotomie
	JKFA022	Myomectomie multiple de l'utérus, par laparotomie
	JKFA033	Myomectomie de l'utérus, par abord vaginal
	JKFC001	Myomectomie de l'utérus avec hystérotomie, par coelioscopie
	JKFC004	Myomectomie de l'utérus sans hystérotomie, par coelioscopie
	JKFE002	Réséction de myome de l'utérus, par hystéroscopie
Antécédents obstétricaux		Voir Annexe 2

Annexe 13. Consommation de médicaments dans les 6 mois avant l'inclusion

	<b>Codes ATC CCAM CIM-10 LPP</b>	<b>Libellé</b>
Contraceptif hormonal à usage systémique et intravaginal		
	G02BB01	Anneau vaginal avec progestérone et estrogène
	G03AA	Progestatifs et estrogènes en association fixe
	G03AB	Progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle
	G03AC	Progestatifs
	QZGA001	Ablation de plusieurs dispositifs d'expansion de la peau ou de plusieurs implants souscutanés définitifs
	QZGA002	Ablation ou changement d'implant pharmacologique souscutané
	QZGA003	Ablation d'un corps étranger profond des tissus mous, en dehors du visage et des mains
	QZGA004	Ablation d'un corps étranger superficiel de la peau, en dehors du visage et des mains
	QZGA006	Ablation de plusieurs corps étrangers profonds de la peau et des tissus mous, en dehors du visage et des mains
	QZGA007	Ablation de plusieurs corps étrangers superficiels de la peau, en dehors du visage et des mains
	QZGA008	Ablation d'un dispositif d'expansion de la peau ou d'un implant souscutané définitif
	QZGA010	Ablation d'un système diffuseur ou d'une pompe souscutané implanté
Contraceptifs intrautérins dans les 5 ans précédant l'inclusion		
	G02BA01	Dispositif intra-utérin en plastique
	G02BA02	Dispositif intra-utérin en plastique avec du cuivre
	G02BA03	Dispositif intra-utérin en plastique avec des progestatifs
	JKLD001	Pose d'un dispositif intra-utérin
	Z301	Mise en place d'un dispositif contraceptif (intra-utérin)
	Z305	Surveillance d'un dispositif contraceptif
	T833	Complication mécanique d'un dispositif intra-utérin contraceptif
	1101938	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MULTILAN, CU 375 SL
	1103848	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, 7 MED, TT 380
	1106752	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MONA LISA NV, MONA LISA CUT-380A
	1111760	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MULTILAN, CU 250 STANDARD
	1120717	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, 7 MED, NT 380, SHORT OU STANDARD
	1121125	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MONA LISA NV, MONA LISA CU375-RO
	1122283	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, 7 MED, UT S 380 SHORT
	1125749	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, THERAMEX, SERTALIA
	1128370	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, 7 MED, UT N 380 STANDARD
	1132519	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MONA LISA NV, MONA LISA NT CU380
	1132531	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, SHERING SA, NOVA T
	1134760	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, PRODIMED, GYNELLE 375
	1135890	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, CONTREL, GYNEFIX
	1146770	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, SHERING SA, NOVA T 380
	1152960	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MULTILAN, CU 375 STANDARD
	1158536	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, AU CUIVRE

	1167363	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MULTILAN, CU 250 SHORT
	1171407	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, MONA LISA NV, MONA LISA CU375 SL RO
	1173062	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, JANSSEN-CILAG, GYNE T 200
	1187615	Objet contraceptif, stérilet avec inserteur, JANSSEN-CILAG, GYNE T 380
Antalgiques		Voir Annexe 7
Antimigraineux		Voir Annexe 7
Antidépresseurs		Voir Annexe 7
Benzodiazépines et apparentés		Voir Annexe 7
Antihistaminiques		Voir Annexe 3
Corticoides systémiques		
	H02AB01	Betamethasone
	H02AB02	Dexamethasone
	H02AB04	Methylprednisolone
	H02AB06	<u>Prednisolone</u>
	H02AB07	Prednisone
	H02AB08	Triamcinolone
	H02AB09	Hydrocortisone
Antifibrinolytiques		
	B02AA01	Acide aminocaproïque
	B02AA02	Acide tranexamique
	B02AA03	Acide aminométhylbenzoïque
Fer		
Fer bivalent, préparations orales		
	B03AA01	Sulfate ferreux
	B03AA02	Fumarate ferreux
	B03AA03	Gluconate ferreux
	B03AA04	Carbonate ferreux
	B03AA05	Chlorure ferreux
	B03AA06	Succinate ferreux
	B03AA07	Sulfate ferreux
	B03AA08	Tartrate ferreux
	B03AA09	Aspartate ferreux
	B03AA10	Ascorbate ferreux
	B03AA11	Iodure ferreux
Fer trivalent, préparations orales		
	B03AB01	Citrate de fer sodique
	B03AB02	Oxyde de fer sucré
	B03AB03	Édétate de fer sodique
	B03AB04	Hydroxyde ferrique
	B03AB05	Complexe oxyde ferrique - polymaltose
	B03AB06	Citrate ferrique
	B03AB07	Complexe fer - chondroïtine sulfate
	B03AB08	Acétyl transferrine ferrique
	B03AB09	Protéinosuccinylate ferrique
Fer en association avec l'acide folique		
	B03AD01	Complexe d'acides aminés ferreux
	B03AD02	Fumarate ferreux
	B03AD03	Sulfate ferreux
	B03AD04	Complexe oxyde ferrique - polymaltose
Fer dans d'autres associations		
	B03AE01	Fer, vitamine B12 et acide folique
	B03AE02	Fer, polyvitamines et acide folique
	B03AE03	Fer et polyvitamines
	B03AE04	Fer, polyvitamines et minéraux
	B03AE10	Associations diverses à base de fer
Antithrombotique		
Anticoagulants oraux		
	B01AA03	Warfarine
	B01AA07	Acénocoumarol
	B01AA12	Fluindione

	B01AE07	Dabigatran etexilate
	B01AF01	Rivaroxaban
	B01AF02	Apixaban
Antiagrégants plaquettaires		
	B01AC04	Clopidogrel
	B01AC05	Ticlopidine
	B01AC06	Acide acétylsalicylique
	B01AC07	Dipyridamole
	B01AC22	Prasugrel
	B01AC24	Ticagrelor
	B01AC30	Combinaisons
Héparines		
	B01AB	Groupe de l'héparine
	B01AX05	Fondaparinux
Antihypertenseurs		Algorithme de la CNAMTS ( <a href="http://www.ameli.fr">www.ameli.fr</a> )

Annexe 14. Répartition par type de stérilisation définitive en fonction de la région des établissements (% en ligne)

	<b>Total 105357 (100.0)</b>	<b>Stérilisation cœlioscopique 34054 (32.3)</b>	<b>Pose d'implants 71303 (67.7)</b>
Rhône Alpes	10845	35.5	64.5
Ile de France	9947	27.4	72.6
Pays de Loire	9576	23.7	76.3
Nord Pas de Calais	7674	32	68
Normandie	7408	25	75
Aquitaine	7028	41.9	58.1
Provence Alpes Cote d'Azur	6473	31.9	68.1
Lorraine	5580	40.6	59.4
Bretagne	5547	21.6	78.4
Midi Pyrénées	4421	32.9	67.1
Languedoc Roussillon	3945	31.8	68.2
Centre	3427	33.3	66.7
Poitou Charentes	3333	31.7	68.3
Alsace	2858	30.3	69.7
Bourgogne	2832	40.1	59.9
Franche Comté	2714	36.4	63.6
Picardie	2698	34	66
Auvergne	2684	56.2	43.8
Champagne Ardennes	2051	36.4	63.6
La Réunion	1760	29	71
Limousin	1538	34.8	65.2
Martinique	578	24.4	75.6
Corse	214	29	71
Guyane	124	45.2	54.8
Guadeloupe	98	58.2	41.8
Mayotte	4	100	0

Annexe 15. Caractéristiques des femmes qui ont eu une pose d'implants Essure® selon la réalisation d'un examen de contrôle à 3 mois

	N (%)			P
	Total N=71 303 (100.0%)	Pas de contrôle N=14 045 (19.7%)	Contrôle N=57 258 (80.3%)	
Age, moyenne (ET)	41.54 (3.5)	41.36 (3.7)	41.58 (3.5)	<0.0001
Age en classes				
[30 - 40[	18114 (25.4)	3940 (28.1)	14174 (24.8)	<0.0001
[40 - 42[	16565 (23.2)	3130 (22.3)	13435 (23.5)	
[42 - 45[	22220 (31.2)	4182 (29.8)	18038 (31.5)	
≥ 45	14404 (20.2)	2793 (19.9)	11611 (20.3)	
Indice de défavorisation				
Q1 (+ favorisée)	9972 (14.8)	1806 (13.9)	8166 (15.1)	0.0002
Q2	14164 (21.1)	2710 (20.8)	11454 (21.1)	
Q3	14551 (21.6)	2756 (21.2)	11795 (21.7)	
Q4	14867 (22.1)	3002 (23.1)	11865 (21.9)	
Q5 (- favorisée)	13699 (20.4)	2741 (21.1)	10958 (20.2)	
CMUC	5140 (7.2)	1491 (10.6)	3649 (6.4)	<0.0001
Indicateur d'alcoolisme	646 (0.9)	197 (1.4)	449 (0.8)	<0.0001
Indicateur de consommation de tabac	6024 (8.4)	1425 (10.1)	4599 (8.0)	<0.0001
Abus de substances psychoactives	207 (0.3)	69 (0.5)	138 (0.2)	<0.0001
Tentatives de suicide	567 (0.8)	159 (1.1)	408 (0.7)	<0.0001
Maladie appareil circulatoire	5762 (8.1)	1168 (8.3)	4594 (8.0)	0.25
Diabète	3492 (4.9)	809 (5.8)	2683 (4.7)	<0.0001
Indicateur de l'obésité	5361 (7.5)	1213 (8.6)	4148 (7.2)	<0.0001
Terrain allergique	6689 (9.4)	1125 (8.0)	5564 (9.7)	<0.0001
Maladie auto-immune	1625 (2.3)	320 (2.3)	1305 (2.3)	1.00
Troubles thyroïdiens	4373 (6.1)	779 (5.5)	3594 (6.3)	0.001
Cancer non-gynécologique	402 (0.6)	75 (0.5)	327 (0.6)	0.60
Nb de consultations médicales (dans l'année), moyenne (ET)				
Médecins généralistes	5.27 (4.9)	5.11 (5.0)	5.31 (4.8)	<0.0001
Gynécologues	1.56 (1.5)	1.45 (1.5)	1.59 (1.5)	<0.0001
Arrêt de travail (nombre de jours/an)				
0	36786 (51.6)	7375 (52.5)	29411 (51.4)	<0.0001
1-3	11628 (16.3)	2081 (14.8)	9547 (16.7)	
4-6	4951 (6.9)	907 (6.5)	4044 (7.1)	
7-30	12234 (17.2)	2445 (17.4)	9789 (17.1)	
31-91	4248 (6.0)	929 (6.6)	3319 (5.8)	
>91	1456 (2.0)	308 (2.2)	1148 (2.0)	

Annexe 16. Risque d'événements d'intérêt à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'âge

Annexe 16.1 Evénements gynéco-obstétricaux

	< 40 ans		40– 45 ans		> 45 ans		P interaction
	Total N=29 909	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	Total N=62 675	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	Total N=12 773	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	
Affections tubaires	162 (0.54)	2.18 (1.44-3.31)	345 (0.55)	3.74 (2.24-6.24)	73 (0.57)	3.74 (1.16-12.06)	0.11
Affections utérines	334 (1.10)	0.75 (0.59-0.95)	796 (1.30)	0.86 (0.70-1.05)	294 (2.30)	1.04 (0.73-1.49)	0.06
Nouvelle stérilisation	753 (2.50)	14.00 (8.90-21.90)	1884 (3.00)	33.30 (17.50-63.30)	374 (2.90)	32.70 (7.50-142.40)	0.06
Evénements obstétricaux	181 (0.61)	0.65 (0.47-0.89)	121 (0.19)	0.75 (0.45-1.23)	4 (0.03)	1.09 (0.04-26.90)	0.50
Echecs	999 (3.30)	4.23 (3.42-5.24)	2251 (3.60)	10.50 (7.60-14.40)	431 (3.40)	14.00 (5.90-33.20)	<0.0001
Réinterventions	1144 (3.80)	2.94 (2.46-3.50)	2823 (4.50)	3.61 (3.03-4.30)	666 (5.20)	2.76 (1.97-3.85)	0.09

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Annexe 16.2 Evénements non gynéco-obstétricaux

	< 40 ans		40– 45 ans		> 45 ans		P interaction
	Total N=29 909	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	Total N=62 675	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	Total N=12 773	HRa [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	
Allergie	4061 (13.60)	0.95 (0.88-1.02)	8242 (13.20)	0.99 (0.93-1.05)	1761 (13.80)	0.95 (0.83-1.10)	0.27
Maladie autoimmune	195 (0.65)	0.79 (0.58-1.09)	328 (0.52)	1.20 (0.86-1.69)	68 (0.53)	0.98 (0.47-2.01)	0.22
Troubles thyroïdiens	1690 (5.70)	1.01 (0.90-1.13)	4234 (6.80)	1.03 (0.94-1.12)	1065 (8.30)	0.86 (0.71-1.04)	0.31
Analgésiques	16820 (56.20)	1.00 (0.97-1.04)	33494 (53.40)	0.95 (0.92-0.98)	7216 (56.50)	0.99 (0.92-1.07)	0.84
Antidépresseurs	2932 (9.80)	0.97 (0.89-1.05)	6946 (11.10)	0.95 (0.89-1.02)	1744 (13.70)	1.00 (0.86-1.15)	0.98
Benzodiazépines	3356 (11.20)	0.92 (0.85-0.99)	7671 (12.20)	0.96 (0.90-1.02)	1908 (14.90)	0.99 (0.87-1.14)	0.40
Antimigraineux	1032 (3.50)	1.18 (1.02-1.36)	2370 (3.80)	1.05 (0.93-1.18)	562 (4.40)	1.16 (0.90-1.51)	0.52
Tentative de suicide	75 (0.25)	0.69 (0.42-1.12)	140 (0.22)	0.91 (0.57-1.44)	28 (0.22)	0.91 (0.32-2.61)	0.61
Décès	6 (0.02)	0.87 (0.13-5.64)	24 (0.04)	1.44 (0.41-5.13)	4 (0.03)	1.30 (0.04-43.18)	0.78

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.

Annexe 17. Risque d'événements gynéco-obstétricaux à 1 an de suivi dans le groupe implants Essure® comparé au groupe stérilisation coelioscopique selon l'existence d'antécédent gynécologique

	ATCD gynécologiques			Pas d'ATCD gynécologique			P interaction
	Total N=19 183	HR [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	Total N=86 174	HR [IC 95%] <sup>1</sup> Essure® vs SC	P	
Affections tubaires	108 (0.56)	1.70 (1.01-2.86)	0.05	472 (0.55)	3.70 (2.47-5.55)	<.0001	0.02
Affections utérines	286 (1.50)	0.77 (0.59-1.02)	0.07	1138 (1.30)	0.87 (0.74-1.03)	0.10	0.34
Nouvelle stérilisation	484 (2.50)	16.77 (8.51-33.05)	<.0001	2527 (2.90)	25.03 (16.04-39.05)	<.0001	0.38
Evénements obstétricaux	82 (0.43)	0.76 (0.46-1.28)	0.30	224 (0.26)	0.68 (0.49-0.95)	0.02	0.60
Echecs	630 (3.30)	5.18 (3.73-7.19)	<.0001	3051 (3.50)	7.81 (6.28-9.71)	<.0001	0.05
Réinterventions	816 (4.30)	2.54 (2.04-3.16)	<.0001	3817 (4.40)	3.50 (3.05-4.02)	<.0001	0.02

SC pour stérilisation coelioscopique.

<sup>1</sup>Ajusté sur âge, score de propension des caractéristiques socio-démographiques, médications, et antécédents médical, chirurgical et gynéco-obstétrical.