

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, 'm' is purple, and the 'm' has a green dot above it.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

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

CSST Essure[®]

ANSM, 19 avril 2017

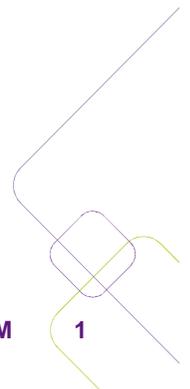


Etude épidémiologique

- ◆ ANSM, Direction Scientifique et de la Stratégie Européenne, Pôle Epidémiologie des produits de santé
 - **Dr K Bouillon, M Bertrand, Dr R Dray-Spira, Dr M Zureik**

- ◆ Experts cliniciens
 - **Dr G Bader**, chirurgien gynécologue
 - **Dr J-P Lucot**, chirurgien gynécologue

Selon les critères des grilles d'analyse de déontologie de l'ANSM, les liens déclarés par ces experts sont compatibles avec leur participation à l'expertise





Objectifs de l'étude

◆ Objectif principal

Comparer la sécurité de la stérilisation par Essure[®] par rapport à la stérilisation coelioscopique

◆ Objectif secondaire

Décrire les pratiques d'utilisation du dispositif Essure[®] en France

- Décrire les caractéristiques des centres et des praticiens utilisant le dispositif Essure[®]
- Estimer le taux de réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des implants Essure[®] après leur mise en place

Méthodes

- ◆ Etude de cohorte comparative
- ◆ Données médico-administratives du SNIIR-AM / PMSI
- ◆ Population d'étude
 - Critères d'inclusion
 - ❖ Femmes affiliées au régime général de la sécurité sociale
 - ❖ Agées de 30 à 54 ans
 - ❖ Première stérilisation définitive par Essure® ou ligature coelioscopique entre janvier 2010 et décembre 2014
- ◆ Suivi
 - A partir de la date de 1^{ère} stérilisation définitive
 - Jusqu'au 31 décembre 2015

Critères de jugement : Sécurité

- ◆ Sécurité immédiate
 - Complications chirurgicales et médicales au cours de l'hospitalisation pour stérilisation

- ◆ Sécurité à 1 an et à 3 ans après la stérilisation
 - Événements gynéco-obstétricaux
 - ❖ Affections gynécologiques (tubaires, utérines)
 - ❖ Nouvelle stérilisation définitive
 - ❖ Grossesses
 - Marqueurs d'allergie, maladies auto-immunes, troubles thyroïdiens
 - Cancer du sein, cancer gynécologique, lymphome non-hodgkinien (à 3 ans)
 - Consommations médicamenteuses
 - ❖ Antalgiques
 - ❖ Antimigraineux
 - ❖ Antidépresseurs
 - ❖ Benzodiazépines
 - Recours aux soins, nombre de jours d'arrêt de travail
 - Tentatives de suicide, décès



Analyses statistiques

- ◆ Description des pratiques selon le type de stérilisation (Essure® vs stérilisation coelioscopique)
- ◆ Comparaison des critères de sécurité entre les deux groupes
 - Modèles de Cox ajustés pour tenir compte des caractéristiques des femmes selon la méthode de stérilisation
 - ❖ Age
 - ❖ Caractéristiques socio-économiques (CMUc, indice de désavantage social)
 - ❖ Marqueurs d'alcoolisme, de consommation tabac, substances psychoactives et d'obésité
 - ❖ Antécédents médicaux : diabète, maladies cardiovasculaires, terrain allergique, tentatives de suicides
 - ❖ Antécédents gynéco-obstétricaux et chirurgicaux
 - ❖ Antécédents de consommation de médicaments (analgésiques, antimigraineux, antidépresseurs, benzodiazépines)



Analyses statistiques

- ◆ Hazard ratio (HR)

$$HR = \frac{\text{Incidence "Essure"}}{\text{Incidence "ligature"}}$$

- ◆ Interprétation

- HR > 1 → Risque plus élevé dans le groupe « Essure »
- HR = 1 → Pas de différence de risque entre les 2 groupes
- HR < 1 → Risque diminué dans le groupe « Essure »



Résultats



Population d'étude

- ◆ Effectif total : **105 357 femmes**
 - **71 303** (67.7%) avec Essure®
 - **34 057** (32.3%) avec stérilisation coelioscopique (« ligature »)
- ◆ Durée de suivi dans l'étude
 - Moyenne : 3.3 ans



Caractéristiques des femmes à l'inclusion

- ◆ Femmes du groupe Essure® par rapport au groupe ligature
 - Plus âgées (âge moyen : 41.5 vs 40.8 ans)
 - Niveau socioéconomique plus élevé (CMUC : 7.2% vs 10.0%)
 - Antécédents médicaux
 - ❖ Plus de diabète (4.9% vs 4.6%) et d'obésité
 - ❖ Moins de terrain allergique (9.3% vs 11.1%)
 - Antécédents gynéco-obstétricaux et contraception
 - ❖ Moins d'affections gynécologiques dans les 5 ans précédents
 - ❖ Moins de grossesses dans l'année précédente
 - ❖ Plus de contraceptifs hormonaux oraux, moins de DIU
 - Moins de consommation de médicaments
 - ❖ Antalgiques (35.0% vs 36.0%)
 - ❖ Antimigraineux (2.6% vs 3.0%)
 - ❖ Antidépresseurs (8.4% vs 9.5%)
 - ❖ Benzodiazépines (7.6% vs 9.2%)

Caractéristiques de la stérilisation

	LIGATURE N=34 054	ESSURE® N=71 303	P
Nombre d'établissements	814	654	
Type d'établissement, %			<0.0001
Public	55.9	58.2	
Privé	44.1	41.8	
Acte anesthésie, %	99.5	73.2	<.0001
Durée d'hospitalisation (jours), %			
0	51.7	98.7	<.0001
1	41.6	1.3	
>1	6.7	0.0	
Expérience des praticiens (privé) dans l'année précédente			
Dispositifs Essure® (nb médian)	10	24	

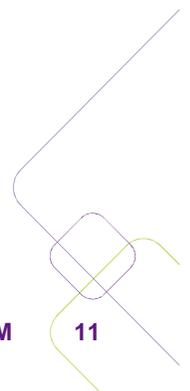


Examen de contrôle dans le groupe Essure®

Type d'examen	N=71 303
ASP	44 333 (62.2%)
Echographie pelvienne	15 314 (21.5%)
Hystérosalpingographie	11 419 (16.0%)
Scanner pelvien	718 (1.0%)
Au moins un examen listé ci-dessus	57 258 (80.3%)

ASP : radiographie de l'abdomen sans préparation

Délai médian après la stérilisation : 3 mois





Risques de complications médico-chirurgicales au cours de l'hospitalisation pour stérilisation

Événements survenant au cours de l'hospitalisation pour stérilisation

	N (%)		P
	LIGATURE 34 054	ESSURE® 71 303	
Complication chirurgicale, n (%)	265 (0.78%)	96 (0.13%)	<0.0001
Hémorragie	56 (0.16%)	5 (0.01%)	
Atteintes abdominales	117 (0.34%)	30 (0.04%)	
Complications liées à la pose d'une prothèse, d'un implant	20 (0.06%)	35 (0.05%)	
Parage, évacuation, ablation d'un corps étranger	37 (0.11%)	7 (0.01%)	
Autres complications chirurgicales	62 (0.18%)	19 (0.03%)	
Complication médicale, n (%)	39 (0.11%)	41 (0.06%)	0.002
Infarctus aigu du myocarde ou arrêt cardiaque	2 (0.01%)	11 (0.02%)	
Accident vasculaires cérébral	2 (0.01%)	1 (0.00%)	
Thromboembolie artérielle périphérique	2 (0.01%)	1 (0.00%)	
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire	14 (0.04%)	18 (0.03%)	
Choc anesthésique/anaphylactique	5 (0.01%)	1 (0.00%)	
Complications respiratoires	8 (0.02%)	2 (0.00%)	
Infection (sauf abdominale et gynécologique)	9 (0.03%)	8 (0.01%)	
Décès, n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	



Événements au cours de l'hospitalisation : Essure® vs. ligature

	HR* [IC 95%] Essure® vs. ligature	P
Complication chirurgicale	0.18 (0.14-0.23)	<.0001
Complication médicale	0.51 (0.30-0.89)	0.02

*Approximation par l'odds-ratio

Dans le groupe «Essure® » par rapport au groupe « ligature »

- 5 fois moins de complications chirurgicales
- 2 fois moins de complications médicales



Risques d'événements gynéco-obstétricaux à 1 an et 3 ans après la stérilisation

Evénements gynéco-obstétricaux au cours de la 1^{ère} année

	N (%)		P
	LIGATURE 34 054	ESSURE® 71 303	
Affections gynécologiques			
Affections tubaires, n (%)	80 (0.23%)	500 (0.70%)	<0.0001
Complications liées à la pose d'un implant, %	(0.00%)	(0.11%)	
Salpingectomie, %	(0.23%)	(0.62%)	
Affections utérines, n (%)	510 (1.50%)	914 (1.30%)	0.005
Hystérectomie, %	(0.81%)	(0.43%)	
Hémorragie génitale, %	(0.33%)	(0.23%)	
Endométrectomie/curetage, %	(0.63%)	(0.71%)	
Myomectomie, %	(0.09%)	(0.22%)	
Nouvelle stérilisation définitive, n (%)	56 (0.16%)	2955 (4.10%)	<0.0001
Stérilisation hystéroscopique, %	(0.01%)	(1.50%)	
Ligature par coelioscopie, %	(0.14%)	(2.70%)	
Ligature autres voies d'abord, %	(0.01%)	(0.07%)	
Evénements obstétricaux, n (%)	138 (0.41%)	168 (0.24%)	<0.0001
Grossesse extra-utérine, %	(0.06%)	(0.02%)	
Avortement/fausse couche spontanée (hôpital), %	(0.26%)	(0.18%)	
IVG ville, %	(0.04%)	(0.02%)	
Accouchement, %	(0.05%)	(0.02%)	
Autres événements obstétricaux, %	(0.04%)	(0.03%)	

Événements gynéco-obstétricaux : Essure[®] vs. ligature

A 1 an

A 3 ans

	HR [IC 95%] Essure [®] vs. ligature	P	HR [IC 95%] Essure [®] vs. ligature	P
Affections gynécologiques				
Affections tubaires	2.98 (2.17-4.10)	<.0001	1.79 (1.47-2.17)	<.0001
Affections utérines	0.85 (0.74-0.98)	0.02	0.82 (0.76-0.88)	<.0001
Nouvelle stérilisation	26.0 (17.8-37.9)	<.0001	16.6 (12.5-22.2)	<.0001
Événements obstétricaux	0.70 (0.53-0.92)	0.01	1.04 (0.83-1.30)	0.74

Echec (salpingectomie ou nouvelle stérilisation ou grossesse)

- A 1 an : 4.8% vs 0.7% ; Risque plus élevé pour Essure[®]
- A 3 ans : 5.7% vs 1.3% ; Risque plus élevé pour Essure[®]

Réintervention (sur les trompes ou l'utérus ou pour une nouvelle stérilisation)

- A 1 an : 5.7% vs 1.8% ; Risque plus élevé pour Essure[®]
- A 3 ans : 9.0% vs 5.8% ; Risque plus élevé pour Essure[®]

Groupe Essure® : événements gynéco-obstétricaux à 1 an selon les pratiques de stérilisation

◆ Selon la réalisation d'un examen de contrôle de pose

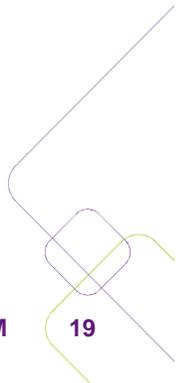
	N (%)		HR [IC 95%]
	Pas de contrôle N=14 045	Contrôle N=57 258	Pas de contrôle / contrôle
Événements obstétricaux	37 (0.28%)	93 (0.16%)	1.49 (1.01-2.19)

◆ Selon l'expérience des praticiens (établissements privés)

	N (%)		HR [IC 95%]
	< 12/an N=6 065	≥ 12/an N=23 132	<12 / ≥12/an
Echec	277 (4.6%)	933 (4.0%)	1.14 (1.00-1.31)
Réintervention	322 (5.3%)	1147 (5.0%)	1.08 (0.95-1.22)



Risques d'événements non gynéco-obstétricaux à 1 an et 3 ans après la stérilisation



Maladies auto-immunes et troubles thyroïdiens

A 1 an	N (%)		P
	LIGATURE 34 054 (32,3)	ESSURE® 71 303 (67,7)	
Maladie auto-immune, n (%)	198 (0.58)	393 (0.55)	0.54
Affections démyélinisantes du SNC	47 (0.14)	92 (0.13)	
Syndrome de Guillain Barré	0 (0.00)	1 (0.00)	
Lupus cutané ou systémique	8 (0.02)	15 (0.02)	
Sclérodémie localisée ou systémique	4 (0.01)	7 (0.01)	
Vascularites	4 (0.01)	12 (0.02)	
Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles	29 (0.09)	38 (0.05)	
Myosite ou Polymyosite ou dermatomyosite	1 (0.00)	3 (0.00)	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	9 (0.03)	9 (0.01)	
Purpura thrombopénique immunologique	1 (0.00)	1 (0.00)	
Mal. Inflamm. Chroniques de l'intestin	43 (0.13)	107 (0.15)	
Maladie coeliaque	1 (0.00)	2 (0.00)	
Diabète de type 1	19 (0.06)	57 (0.08)	
Pancréatites	6 (0.02)	10 (0.01)	
Troubles thyroïdiens, n (%)	2 200 (6.50)	4 789 (6.70)	0.12

◆ Essure® vs. ligature

	A 1 an		A 3 ans	
	HR [IC 95%] Essure® vs. ligature	P	HR [IC 95%] Essure® vs. ligature	P
Maladie auto-immune	1.00 (0.80-1.25)	0.98	0.94 (0.80-1.11)	0.48
Troubles thyroïdiens	1.00 (0.93-1.06)	0.92	0.98 (0.92-1.04)	0.56

Marqueurs d'allergie

Selon les antécédents de terrain allergique

<u>A 1 an</u>	ATCD d'allergie			Aucun ATCD d'allergie		
	LIGATURE (N=5 493)	ESSURE® (N=9 970)	P	LIGATURE (N=28 561)	ESSURE® (N=61 333)	P
Allergie	2 199 (40.0)	4 305 (43.2)	0.0001	2 492 (8.7)	5 068 (8.3)	0.02

◆ Essure® vs. ligature

	ATCD d'allergie		Aucun ATCD d'allergie	
	HR [IC 95%] Essure® vs. ligature	P	HR [IC 95%] Essure® vs. ligature	P
Allergie à 1 an	1.10 (1.03-1.17)	0.004	0.96 (0.91-1.03)	0.26
Allergie à 3 ans	1.10 (1.03-1.18)	0.006	0.99 (0.91-1.06)	0.70



Cancers dans les 3 ans suivant la stérilisation

	N (%)		P
	LIGATURE 34 054	ESSURE® 71 303	
Cancer du sein	124 (0.36)	281 (0.39)	0.46
Cancer de l'ovaire ou de l'endomètre	5 (0.01)	10 (0.01)	0.93
Cancer du col de l'utérus	9 (0.03)	22 (0.03)	0.70
Lymphome non-hodgkinien	5 (0.01)	8 (0.01)	0.64

Consommations médicamenteuses

<u>A 1 an</u>	%		P
	LIGATURE 34 054	ESSURE® 71 303	
Analgésiques	56.1 %	53.9 %	<0.0001
Opiacés	9.9 %	8.8 %	<0.0001
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	31.8 %	29.9 %	<0.0001
Autres	37.8 %	36.4 %	<0.0001
Antimigraineux	3.8 %	3.7 %	0.54
Antidépresseurs	11.9 %	10.6 %	<0.0001
Benzodiazépines et apparentés	13.4 %	11.7 %	<0.0001

Recours aux soins et arrêts de travail

A 1 an

A 3 ans

	LIGATURE	ESSURE®	P	LIGATURE	ESSURE®	P
Nombre de consultations, moyenne	9.1	8.6	<0.0001	22.4	20.7	<0.0001
Arrêt de travail (nombre de j./an), %						
0	82.0	82.1	<0.0001	62.4	63.5	<0.0001
1-6	4.8	4.9		14.5	15.1	
7-30	7.6	7.9		13.9	13.5	
>30	5.7	5.1		9.1	7.8	

Tentative de suicide, décès

A 1 an	N (%)		P
	LIGATURE 34 054	ESSURE® 71 303	
Tentative de suicide	99 (0.29)	144 (0.20)	0.005
Décès	10 (0.03)	24 (0.03)	0.72

◆ Essure® vs ligature

	A 1 an		A 3 ans	
	HR [IC 95%]	P	HR [IC 95%]	P
Tentative de suicide	0.81 (0.59-1.11)	0.18	0.80 (0.66-0.97)	0.03
Décès	1.28 (0.48-3.41)	0.62	1.12 (0.66-1.90)	0.67

Synthèse des résultats

- ◆ Complications médico-chirurgicales immédiates
 - Moins de complications avec Essure®
 - Mais : utilisation fréquente de l'anesthésie pour la pose d'Essure®

- ◆ Evénements gynéco-obstétricaux
 - Essure® associé à :
 - ❖ Plus d'échec
 - Plus de nouvelle stérilisation
 - Plus de salpingectomie
 - Grossesse : moins la 1^{ère} année mais autant après 3 ans
 - ❖ Plus de réintervention
 - ❖ Moins d'affections utérines
 - Données concordantes avec la littérature

- ◆ Importance des pratiques sur la sécurité et l'efficacité d' Essure®
 - Contrôle associé à
 - ❖ Moins de grossesses
 - Niveau d'expérience du praticien associé au taux d'échec

Synthèse des résultats (suite)

◆ Événements non gynéco-obstétricaux

- Allergie
 - ❖ Risque augmenté avec Essure[®] si terrain allergique préexistant
 - ❖ Pas d'autre risque spécifique identifié en cas de terrain allergique
- Maladies auto-immunes, troubles thyroïdiens, cancer, consommations médicamenteuses, recours aux soins, arrêts de travail, tentatives de suicides et décès
 - ❖ Risque comparable ou moins élevé avec Essure[®]
- Pas de différence selon l'âge ou les antécédents



Conclusion

- ◆ Confirmation des données existantes sur la tolérance immédiate et les risques d'échec et de réintervention d'Essure®
 - Mise en évidence de l'intérêt
 - ❖ du contrôle pour éviter les grossesses
 - ❖ du niveau d'expérience des praticiens pour limiter ces risques

- ◆ Pas d'argument en faveur d'un risque globalement augmenté d'affections générales avec Essure®
 - Mais mise en évidence d'un risque d'allergie en cas de terrain allergique pré-existant

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

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^{1,2} et 1 française³) 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 interrégimes 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.⁴⁻¹⁴

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 ; endométrectomie/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 plus souvent un contraceptif hormonal oral ou intravaginal remboursé (13.4% versus 13.0%) 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/analésie 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 cœlioscopique. 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 cœlioscopique (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 Événements gynéco-obstétricaux

Comparaisons entre le groupe implants Essure® et le groupe stérilisation cœlioscopique

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 cœlioscopique ; 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 cœlioscopique (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 cœlioscopique, 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 cœlioscopique 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 cœlioscopique, 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 cœlioscopique 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 cœlioscopique. 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 Kirchgesner 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 Ophthalmol*. 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.