

Rapport bénéfice risque du dispositif de stérilisation définitive Essure®

30 mai 2017

Rapport du comité scientifique spécialisé temporaire réuni le 19 avril 2017.

Sylvain Bouquet, Pascal Cohen, Odile Gagneur, France Lert, Jean-Philippe Lucot, Joël Poupon, Thierry Rabilloud, Michel Tournaire

Contexte général

En France, la contraception permanente féminine ou stérilisation médicale concerne plus d'une femme sur 10 après 40 ans (Bajos, 2014). L'utilisation de cette méthode par les femmes est variable dans les pays de développement comparable à la France. Elle est plus fréquemment utilisée dans certains pays européens (Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Danemark par exemple) et en Amérique du Nord (United Nations, 2015). Elle pourrait continuer à augmenter en France pour répondre au souhait et aux besoins des femmes.

La contraception permanente féminine sans motif médical est autorisée en France depuis 2001 et réalisée par deux méthodes principales le dispositif médical Essure et la ligature des trompes ; depuis 2013, la méthode Essure est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en première intention compte tenu de l'amélioration du service médical rendu par rapport à la ligature des trompes (HAS 2013). La méthode par implant a pris une place dominante par rapport à la méthode par ligature depuis 2009.

Haute Autorité de Santé. Méthodes contraceptives. Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles, 2013 (extrait).

Techniques par insertion hystéroscopique d'un micro-implant tubaire. Cette intervention se pratique par voie hystéroscopique et est réalisable sans anesthésie générale.

La stérilisation par la technique ESSURE consiste à provoquer une obstruction progressive des trompes de Fallope par l'insertion de micro-implants.

Un implant ESSURE, micro-ressort en nitinol, est inséré dans chacune des deux trompes de Fallope par voie vaginale. Les fibres de téréphtalate de polyéthylène contenues dans le micro-ressort suscitent une réaction tissulaire naturelle et une fibrose autour et à l'intérieur de l'implant. Ces réactions conduisent à l'occlusion permanente des trompes au bout d'une période de 3 mois suivant la pose.

ESSURE est indiqué chez les femmes majeures en âge de procréer souhaitant une stérilisation tubaire permanente comme moyen de contraception définitive et irréversible

Population concernée :

La HAS a estimé que, parmi les techniques de stérilisation définitive et irréversible, ESSURE peut être proposé en première intention....

Le remboursement par l'assurance maladie tant des actes chirurgicaux que de l'implant lui-même explique sans doute en grande partie la place prise en France par Essure par rapport à des pays de développement comparable en Europe où la contraception permanente féminine est beaucoup plus fréquente (Royaume-Uni, Belgique notamment).

L'alerte des agences sanitaires par les femmes

L'efficacité et la sécurité du dispositif Essure ont été mises en cause récemment aux Etats-Unis, au Canada, aux Pays-Bas et en France suite à des notifications d'événements indésirables incluant des symptômes gynéco-obstétricaux ou des échecs ou complications de la méthode mais également des troubles généraux variés et peu spécifiques. Il s'agit notamment de douleurs, allergies ou réactions d'hypersensibilité, troubles intestinaux, troubles neuro-sensoriels, anxiété, dépression, pathologies auto-immunes, troubles thyroïdiens, faiblesse des membres inférieurs, ou problèmes oto-rhino-laryngologiques. Les agences sanitaires américaine et néerlandaise ont réévalué le bénéfice risque du dispositif médical Essure à la lumière des données disponibles. Ces agences n'ont pas modifié leur décision de mise à disposition d'Essure (rapport FDA, rapport RIVM).

L'association RESIST a été créée en juin 2016 par des femmes ayant reçu l'implant Essure et qui rapportent des troubles sévères. La médiatisation a été importante donnant un vaste écho à leur démarche. Des recours en justice ont été déposés et de nombreux autres seraient en préparation.

La question posée au CSST

C'est dans ce contexte que le CSST (Comité scientifique spécialisé temporaire) indépendant a été nommé par l'Ansm pour apporter un avis sur le rapport bénéfices risques de l'implant Essure et si nécessaire faire de nouvelles recommandations.

Le contexte de l'évaluation

L'approbation d'un dispositif médical passe par le marquage CE accordé par l'organisme notifié d'un des pays de l'UE. Le marquage CE est évalué sur la base du dossier fourni par l'industriel et qui comporte de nombreuses données techniques sur le dispositif et sur sa biocompatibilité (cytotoxicité, sensibilisation, irritation vaginale, génotoxicité, toxicité systémique aiguë et toxicité sub-chronique). Il permet son utilisation dans tous les pays européens. Ce sont les agences nationales de sécurité des produits de santé qui assurent la surveillance des effets indésirables dans le cadre de la matériovigilance.

L'audition publique du 19 avril 2017 a permis d'entendre les informations et l'expérience apportées par l'association RESIST (1200 femmes adhérentes), le point de vue du MPPF (Mouvement Français du Planning Familial) et de l'ANCIC (Association Nationale des Centres d'Information sur la Contraception), l'action et les données rapportées par le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), les données de la matériovigilance et celles issues de l'examen du dossier préclinique actualisé par Bayer pour les agences régulatrices, enfin, les résultats nouveaux et originaux de l'étude épidémiologique réalisée par l'Ansm¹.

L'association RESIST a présenté sa démarche, rapporté les observations statistiques faites à partir des questionnaires adressés aux femmes s'étant manifestées auprès de l'association suite à la médiatisation dans la presse et via les réseaux sociaux. Ces données portent sur les symptômes ressentis et l'expérience de retrait de l'implant. Des situations individuelles ont aussi été présentées. L'association propose également des pistes d'interprétation du lien entre les troubles non gynécologiques présentés sous une catégorie générique « syndrome inflammatoire et désordres auto-immuns » et l'exposition aux composants de l'implant. L'association a rendu compte des difficultés, variables selon les régions, dans le dialogue avec les gynécologues pour orienter les femmes. L'association demande la suspension du dispositif Essure.

Le MPPF et l'ANCIC qui participent à la promotion et à l'offre de la contraception en France ont rappelé que la contraception permanente fait partie des options ouvertes aux femmes et qui s'est développée plus tard et plus lentement en France que dans d'autres pays, notamment du fait du très faible recours à la vasectomie. La stérilisation par pose de l'implant par les voies naturelles est une option valorisée positivement par les femmes. Dans l'expérience des deux mouvements, le niveau de satisfaction des femmes vis-à-vis d'Essure est très élevé. Les recommandations de la HAS, et le remboursement par l'assurance maladie ont joué un rôle important dans le développement de la méthode. Les deux mouvements observent que les clarifications des recommandations par la HAS ont conduit à une décroissance des problèmes liés au recours à l'implant Essure. Les deux mouvements prennent acte de l'alerte, des cas de femmes présentant des symptômes atypiques et sont attentifs aux publications scientifiques qui porteraient sur le lien entre ces manifestations et l'implant. Ils souhaitent une veille active des publications, une attention au risque de désinformation et une étude à long terme des troubles observés.

¹ 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. Rapport ANSM (K Bouillon, M Bertrand, R Dray-Spira, M Zureik), Avril 2017. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1718a4592e0db6d45f43a88a734b86e.pdf.

Le CNGOF a rappelé ses activités qui portent sur la formation à la pose des implants des gynécobstétriciens, son implication dans l'étude SUCCESSII, la production de recommandations de conduite médicale avant le choix de la méthode et sur les techniques de retrait, ainsi que sa veille scientifique.

Une évaluation dans les conditions de la vraie vie

Réalisée aujourd'hui après près de 15 ans d'utilisation, la réévaluation du rapport bénéfice/risques d'Essure est fondée sur des données « de la vraie vie » qui se différencient des données d'études cliniques qui sélectionnent les centres (souvent des centres particulièrement formés) et les femmes par l'application de critères d'inclusion.

Une première étude avait été réalisée en France sur la base du seul PMSI (qui décrit de façon standardisée et médicalisée les recours hospitaliers) sur la population des femmes stérilisées par chacune des deux techniques entre 2006 et 2009, 39169 par Essure et 70108 par ligature et s'intéressait principalement à l'efficacité contraceptive. Cette étude a confirmé l'efficacité contraceptive supérieure d'Essure avec un risque de grossesse inférieur d'environ 40% par rapport à la ligature (Fernandez, 2014).

L'étude épidémiologique menée par l'ANSM en 2017 sur la base des données anonymisées de l'assurance maladie (SNIIR-AM) pour la période 2010 – 2014 prend en compte l'ensemble des stérilisations par Essure réalisées par tous les professionnels et inclut toutes les femmes sans biais de participation. Elle reflète les conditions de la vie réelle concernant l'expertise des professionnels, le respect des recommandations de pratiques et les facteurs liés aux femmes. Ces informations sont considérées comme exhaustives car les actes médicaux ou les médicaments y sont répertoriés selon des classifications et des nomenclatures standardisées qui permettent la prise en charge par l'Assurance Maladie. Cette étude permet des mesures sur des tailles d'effectifs que les études cliniques ne peuvent pas atteindre. Le groupe contrôle choisi comme le plus pertinent possible est constitué des femmes partageant la même condition (le choix de la contraception permanente) mais sans l'implant (stérilisation coelioscopique). Du point de vue scientifique c'est une méthode classique d'identification des associations entre une exposition et un trouble, qui pour autant ne permet pas de conclure sur les liens de causalité. De plus, l'analyse réalisée tient compte de facteurs qui différencient les femmes ayant reçu chaque méthode : des facteurs médicaux, des indications ou contreindications médicales (par exemple l'obésité ou le diabète sont des indications d'Essure par rapport à la coelioscopie) et des facteurs sociaux qui peuvent affecter l'autonomie dans le choix de la méthode ou la qualité du dialogue avec les médecins. L'étude a porté sur toutes les femmes ayant reçu une contraception permanente entre 2010 et 2014 par l'une des deux méthodes (105 357 femmes dont 71 303 femmes dans le groupe Essure et 34054 dans le groupe ligature) et suivies en médiane 3,3 ans. Dans l'étude, des indicateurs variés ont été étudiés afin d'appréhender la variété des troubles rapportés. Il s'agit d'indicateurs directs des pathologies d'intérêt lorsqu'il s'agit d'entités pathologiques identifiables (troubles thyroïdiens, pathologies autoimmunes) ou d'indicateurs indirects dans le cas contraire (consommations médicamenteuses d'antalgiques, antimigraineux, anti-histaminiques, antidépresseurs et benzodiazépines) ; recours aux soins ; jours d'arrêt de travail).

Les signalements d'effets indésirables au système de matériovigilance de l'Ansm peuvent émaner du fabricant, des professionnels de santé et des usagers. Ce système, dit passif, n'a pas vocation à l'exhaustivité puisque sa mission principale est la vigilance et l'alerte. Au total, les signalements d'effets indésirables ont concerné 1087 femmes sur la période 2003-2017.

Les bénéfices avancés pour la méthode ESSURE sont-ils retrouvés « dans la vraie vie » ?

Les avantages mis en avant pour la méthode Essure par rapport à la méthode par ligature des trompes par la coelioscopie sont d'être « mininvasive » en raison de la pose sous hystérocopie par les voies naturelles sans nécessiter de façon systématique d'anesthésie générale, et d'être réalisée en chirurgie ambulatoire avec reprise immédiate de l'activité dès la fin de l'acte en l'absence d'anesthésie.

La pose d'implant par hystérocopie est à mettre en regard des risques de la coelioscopie qui implique une anesthésie générale. Il existe lors de la mise en place des trocarts des risques de complications majeures telles les plaies intestinales, urologiques ou vasculaires (1,4 pour 1000 selon le registre finlandais, le registre français GYNERISQ estime l'incidence des plaies digestives à 0,5 pour 1000 et des gros vaisseaux à 0,4 pour 1000, Cesaria, 2016). Aucune technique de coelioscopie ne peut se prévaloir d'une totale innocuité (Chapron, 2001, Krishnakumar, 2009).

La pose par hystérocopie est un acte ambulatoire en établissement de santé. La réalisation d'une hystérocopie nécessite un environnement chirurgical avec disponibilité d'un anesthésiste si nécessaire. Selon l'étude épidémiologique de l'ANSM 98,7% des femmes implantées ont quitté l'hôpital le jour même vs. 51,7% pour la ligature.

L'hystérocopie peut être réalisée sans anesthésie. L'étude épidémiologique et les données rapportées dans l'enquête RESIST et dans l'étude de matériovigilance indiquent cependant un recours élevé à l'anesthésie pour la pose d'Essure (environ 50% des femmes parmi les données d'enquête chez les femmes rapportant des effets indésirables). L'étude épidémiologique observe la réalisation fréquente d'actes d'anesthésie (73% vs 100% pour la ligature, sans distinction des types d'actes anesthésiques). Ces actes anesthésiques sont plus fréquents dans les établissements privés (82% vs. 67% dans le secteur public). Dans l'étude menée dans l'Etat de New York entre 2005 et 2013 auprès de 8 048 femmes ayant reçu les implants Essure et 44 272 une ligature, le pourcentage d'anesthésie générale était de 51% (Mao, 2016).

Dans l'étude SUCCESS II, réalisée auprès de 2593 femmes, qui a sélectionné des centres expérimentés, 10% des femmes ont eu une anesthésie générale ce qui indique que l'anesthésie peut être moins fréquente quand l'acte est réalisé par des gynéco-obstétriciens expérimentés. De plus, les praticiens soulignent que la vigilance de la femme pendant l'intervention permet de la réaliser dans de meilleures conditions car la femme peut alerter sur des douleurs signalant des problèmes de pose.

Selon les données de matériovigilance, les incidents peropératoires « mécaniques » signalés représentent plus de la moitié des signalements (n=682/1177) avec des problèmes de largage (201), de rupture (196), de déploiement (81), d'autres difficultés de pose (215) et des douleurs (33).

Comparées à la méthode par ligature, les complications chirurgicales sont 5 fois moins fréquentes avec Essure, les complications médicales 2 fois moins, il n'y a eu aucun décès.

Tableau 1 : Evénements au cours de l'hospitalisation. Etude épidémiologique.

	Ligature N=34 054	Essure N=71 303	P	HR (Essure vs. Ligature)
Complication chirurgicale	0,78 %	0,13 %	<0,0001	0,18 (0,14-0,23)
Complication médicale	0,11 %	0,06 %	0,002	0,51 (0,30-0,89)
Décès	0	0	-	-

Ces résultats sont en ligne avec ceux de l'étude new-yorkaise (Mao,2015).

Le contrôle à 3 mois du placement d'Essure repose sur des techniques diverses (ASP, échographie pelvienne, hystérosalpingographie, scanner) et est réalisé dans 80% des cas (étude épidémiologique). Seule l'hystérosalpingographie permet de vérifier l'obstruction des trompes par la fibrose, les autres méthodes vérifient le bon positionnement par un croisement de critères. Acte douloureux et irradiant l'hystérosalpingographie est d'usage limité et n'apparaît pas comme une méthode à recommander de façon systématique. Depuis l'arrêté de juin 2016, l'échographie 3D doit être privilégiée. Le contrôle, quand il est favorable, permet de confirmer à la femme l'arrêt des autres méthodes de contraception. Les événements obstétricaux sont augmentés lorsque le contrôle n'a pas été fait (HR: 1,40, IC95% 1,01-2,19). Pour mémoire, aucun contrôle systématique n'est prévu pour les femmes ayant recours à la ligature.

Conclusion 1 : Le comité considère que Essure est une méthode mini-invasive par hystérocopie, réalisée en ambulatoire, et dans la majorité des cas, sans anesthésie avec une préparation adéquate de la femme et par un praticien formé et expérimenté. Dans ces conditions, la contraception par l'implant Essure présente un bénéfice par rapport à la méthode par ligature. Le recours à l'anesthésie peut-être réduit. Le contrôle à 3 mois est recommandé et doit être proposé de façon active.

Les complications gynécologiques sont-elles plus fréquentes lors d'une contraception permanente par l'implant Essure ?

Les complications gynécologiques recouvrent des événements survenant après la première intervention pour stérilisation, notamment la nécessité d'une deuxième stérilisation liée à l'échec de la première tentative (difficultés lors de la pose : ostium non visible, impossibilité de cathétériser la trompe, spasme, etc.) et des complications attribuables à la pose de l'implant (migration, perforation de la trompe), et tous les autres problèmes gynéco-obstétricaux pouvant survenir chez les femmes avec ou sans stérilisation : douleurs pelviennes et autres pathologies gynécologiques.

Parmi les 1139 signalements chez 1087 femmes parvenus à l'Ansm avant le 3 février 2017, les incidents mécaniques postopératoires sont au nombre de 138 (81 migrations, 70 lésions d'un organe pelvien et 6 ruptures) et les autres problèmes gynécologiques au nombre de 249 se répartissent en douleurs pelviennes (199) et règles abondantes et saignements en dehors des règles (158).

Selon l'enquête épidémiologique, dans l'année suivant la stérilisation, les événements obstétricaux (grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, IVG et autres) sont rares 0,24% pour le groupe Essure vs. 0,41% dans le groupe ligature soit un HR de 0,70 (IC95% 0,53-0,92). L'efficacité contraceptive Essure est de 99%.

La première année, les affections tubaires sont plus fréquentes dans le groupe Essure (0,70% vs. 0,23% soit un HRa de 2,98 IC95% : 2,17 à 4,10) ; il s'agit principalement de salpingectomies qui

peuvent correspondre à une nouvelle stérilisation, à la prise en charge d'une complication liée à la stérilisation initiale, ou à une autre pathologie tubaire. Les nouvelles interventions chirurgicales qui englobent les restérilisations et les interventions sur les trompes ou l'utérus restent différentes sur les 3 premières années, 9% parmi les femmes du groupe Essure vs 5,8% parmi celles du groupe ligature ; toutefois la différence est liée principalement aux événements tubaires de la première année et aux échecs de la première tentative de pose d'Essure.

Dans la population des femmes ayant reçu Essure, les événements obstétricaux de la première année sont un peu plus fréquents lorsque le praticien avait réalisé moins de 12 procédures dans l'année avec un HR de 1,89 (IC95% : 1,31-2,72), signalant l'importance de la formation et de l'entraînement.

Au cours de la discussion, les représentantes de l'association RESIST ont fait état de situations rapportées par les femmes de migration de l'implant dans la cavité abdominale, de cassure, d'implants retirés fortement détériorés. Selon les gynécologues obstétriciens du CSST, la détérioration de l'implant lors de la pose est peu probable puisque l'implant est libéré lors du retrait du cathéter d'insertion, une fois le cathéter installé, la fibrose se produit à l'intérieur et autour de l'implant, et les cassures à ce stade ne sont pas connues des professionnels. Il reste les erreurs de la pose (l'implant n'est pas dans la trompe ou la détériore) qui, elles, existent avec une très faible fréquence.

Sur la base de l'étude épidémiologique, il n'y a pas plus de consultations médicales, d'exams complémentaires, de consommations d'antifibrinolytiques, de consommations d'antalgiques etc dans le groupe Essure comparé au groupe coelioscopie (voir tableau 4). Ces données ne sont pas en faveur d'une augmentation des symptômes gynécologiques (douleurs pelviennes, saignements) liée aux implants Essure.

Tableau 2 : Complications gynécologiques pendant la première année. Etude épidémiologique.

	Ligature N=34 054	Essure N=71 303	P	HR (Essure vs. Ligature)
Affections tubaires	0,23 %	0,70% dont 0,11% liées à la pose de l'implant	<0,0001	2,98 (2,17-4,10)
Affections utérines	1,50 %	1,30 %	0,005	0,85 (0,74-0,98)
Evénements obstétricaux	0,41 %	0,24 %	<0,0001	0,70 (0,53-0,92)

Conclusion 2 : Le CSST considère que les femmes doivent être informées avant leur décision :

- des possibles difficultés de pose et d'un possible échec dans 4 à 5% des cas, principalement la première année, amenant à une ré-intervention pour stérilisation soit par Essure soit par la ligature sous coelioscopie, si la femme le souhaite.
- de la survenue de complications tubaires dans moins de 1% des cas, plus fréquentes qu'avec la ligature
- de la survenue de complications utérines dans 1,3%, moins fréquentes qu'avec la ligature
- de la survenue possible de douleurs pelviennes, de règles douloureuses ou de règles abondantes après la pose d'Essure comme avec la ligature, ces symptômes pouvant être liés à l'arrêt de la contraception hormonale et à l'âge.

Les manifestations extra-gynécologiques sont-elles attribuables à ESSURE ?

Les manifestations extra-gynécologiques signalées dans le cadre de la matériovigilance représentent 25% des 1137 signalements (281 incidents rapportés parmi les 1087 femmes ayant fait l'objet d'un signalement). Les manifestations extra-gynécologiques sont rapportées dans de très fortes proportions par des femmes ayant répondu au questionnaire de l'association RESIST.

Selon les données de matériovigilance, avec le recul existant depuis le début d'utilisation d'Essure en 2002, le nombre des manifestations extra-gynécologiques est très faible eu égard au nombre de femmes ayant reçu l'implant Essure: 1087 femmes concernées en regard de celui des femmes ayant reçu un implant Essure : près de 200 000 depuis 2002 (chiffres imprécis avant le remboursement en 2006) dont 140 102 entre 2005 et 2016. Les signalements ou des plaintes extra-gynécologiques rapportés en France sont proches par leur fréquence et leurs caractéristiques de ceux rapportés aux Pays-Bas et aux Etats-Unis. Il faut cependant se garder de calculer des fréquences car le système de surveillance est un système « passif » qui peut sous-estimer la survenue des événements.

Les tableaux cliniques rapportés aussi bien dans les signalements à l'Ansm que par les femmes de l'association RESIST comportent des symptômes très divers (fatigue, douleurs musculaires et articulaires, perte de mémoire, dépression, troubles ORL, allergies etc.), parfois très intenses, souvent associés et apparus après la pose de l'implant Essure. Ils apparaissent dans la première année dans leur immense majorité, toutefois le délai d'apparition manque pour 28% des dossiers selon l'étude menée par le service de matériovigilance de l'Ansm.

Selon l'étude menée par RESIST, chez les femmes ayant eu un retrait du dispositif, les symptômes se sont améliorés dans deux tiers environ des cas ou ont disparu pour les autres de façon souvent rapide après le retrait de l'implant.

Pour explorer l'association possible avec l'implant Essure, l'étude épidémiologique a comparé les femmes exposées à l'implant et les femmes non exposées pour un ensemble d'événements rendant compte potentiellement d'effets indésirables, et sur leur impact sur l'état de santé en termes de consommation de soins.

Les maladies auto-immunes (13 pathologies considérées séparément et ensemble), les troubles thyroïdiens, les allergies, les cancers ont fait l'objet d'une analyse spécifique. Ces analyses sont complétées par la mesure et la comparaison des consommations d'antalgiques, d'antimigraineux, d'antidépresseurs et de benzodiazépines ; enfin pour apprécier la morbidité générale et l'état de santé, le nombre de visites chez les médecins généralistes et spécialistes, le nombre de jours d'arrêt de travail, les tentatives de suicide et les décès ont été étudiés.

Tableau 3 : Maladies auto-immunes, troubles thyroïdiens, marqueurs d'allergie survenant dans la première année. Etude épidémiologique.

	Ligature N=34 054	Essure N=71 303	P	HR (Essure vs. Ligature)
Maladies auto-immunes	0,5 8 %	0,55 %	0,54	1,00 (0,80-1,25)
Troubles thyroïdiens	6,50 %	6,70 %	0,12	1,00 (0,93-1,06)
Manifestations allergiques chez les femmes <u>avec</u> <u>antécédent</u>	40,0 %	43,2 %	0,0001	1,10 (1,03-1,17)
Manifestations allergiques chez les femmes <u>sans</u> <u>antécédent</u>	8,7 %	8,3 %	0,02	0,96 (0,91-1,03)

Les résultats à 3 ans ne retrouvent pas de différence entre les deux méthodes de contraception permanente, à l'exception d'une fréquence accrue des marqueurs d'allergie chez les femmes ayant reçu Essure dans le sous groupe de femmes ayant des marqueurs d'allergie avant la stérilisation (16% des femmes ayant eu une ligature, 14% dans le groupe avec Essure). Dans ce groupe, l'excès de risque est de 10% alors qu'il n'y a pas de différence au sein des femmes sans antécédent d'allergie. L'allergie au nickel présent dans la composition du nitinol est connue, et pourrait expliquer ces constatations, mais les données actuelles ne permettent pas de conclure. Par ailleurs, il n'existe pas de test complètement fiable de l'allergie au nickel.

Il n'existe non plus aucune différence dans la survenue des cancers (sein, ovaire et endomètre, col de l'utérus et lymphome non-hodgkinien).

Tableau 4: Indicateurs d'état de santé à un an. Etude épidémiologique.

	Ligature N=34 054	Essure N=71 303	P	HR (Essure vs. Ligature)
Analgésiques (opiacés, AINS, autres)	56,1 %	53,9 %	<0,0001	0,97 (0,95-0,99)
Antimigraineux	3,80 %	3,70 %	0,54	1,09 (1,00-1,19)
Antidépresseurs	11,9 %	10,6 %	<0,0001	0,96 (0,92-1,01)
Benzodiazépines	13,4 %	11,7 %	<0,0001	0,93 (0,89-0,97)
Nombre moyen de visites de médecin	9,1 consultations	8,6 consultations	<0,0001	-
Nombre moyen de jours d'arrêt de travail	6,5 jours	5,9 jours	0,0004	
Tentatives de suicide	0,29 %	0,20 %	0,005	0,81 (0,59-1,11)
Décès	0,03 %	0,03 %	0,72	1,28 (0,48-3,41)

Parmi les indicateurs de santé générale mesurés à un an, il n'existe pas de différence entre les deux populations et quand ces différences existent pour les médicaments analgésiques et les benzodiazépines, les consultations médicales et les arrêts de travail, elles sont faibles et à l'avantage du groupe Essure. Le recours au soin peut être considéré comme un marqueur d'atteinte de l'état de santé. Parmi les 100 femmes enquêtées à la suite d'un signalement par l'Ansm, seule une infime minorité n'a consulté ni généraliste, ni spécialistes.

Il n'existe donc pas dans l'étude épidémiologique de signal de troubles en excès chez les femmes exposées.

Le CSST considère cependant que les tableaux cliniques signalés ou rapportés, même rares, ne doivent pas être ignorés et a discuté les mécanismes possibles d'un lien entre les manifestations rapportées et l'implant. Les manifestations extra-gynécologiques ont un spectre clinique très large et l'intensité et le retentissement général semblent particulièrement importants.

Cette symptomatologie fonctionnelle, qui associe à des degrés divers de la fatigue chronique, des troubles du sommeil, de la concentration et de la mémoire, des troubles digestifs, des manifestations ORL, des douleurs diffuses musculaires et peut-être articulaires allant parfois jusqu'à une faiblesse musculaire diffuse, et des manifestations cutanées sous forme d'éruptions ou de plaques prurigineuses a également été signalée aux Pays-Bas et aux Etats Unis.

Même si les données biologiques et d'imagerie, qui ont probablement été effectuées pour l'exploration de ces symptômes, ne sont pas disponibles, le fait que chez la majorité de ces femmes tout ou partie de cette symptomatologie ait régressé après le retrait du dispositif est un élément de poids qui plaide en faveur du rôle étiologique de l'implantation du dispositif sans pouvoir toutefois en établir la preuve.

Une telle symptomatologie fonctionnelle a déjà été signalée dans des situations cliniques variées comme le syndrome de fatigue chronique (Reid, 2000, Afari, 2003), la myofasciite à macrophages (Gherardi, 1998, Rigolet, 2014), le syndrome de la guerre du Golfe (White, 2016) et encore d'autres symptômes comme le syndrome systémique d'allergie au nickel décrits par les allergologues italiens (Ricciardi, 2014) et les symptômes systémiques et auto-immuns chez les femmes porteuses d'implants mammaires au silicone (Solomon, 1994, Kappel, 2014).

Shoenfeld a tenté de rapprocher ces symptômes sous la forme d'un syndrome dit « Autoimmune or auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA) » qui sous-entend des mécanismes auto-inflammatoires et/ou auto-immuns assez variés, sans pouvoir en préciser de façon uniciste les mécanismes intimes et complets (Shoenfeld, 2011).

Après une exposition à certaines substances ou métaux comme par exemple l'oxyde d'aluminium (adjuvant connu de nombreux vaccins), le nickel (contenu dans certains alliages, et présent en particulier dans le dispositif Essure) ou le silicone des prothèses mammaires, les sujets présentant un tel syndrome semblent partager une réponse immunitaire inhabituelle par son intensité et sa durée et qui pourrait être sous-tendue par une susceptibilité génétique.

Enfin, même si quelques études ont montré que l'aluminium par exemple pouvait être retrouvé bien à distance du site d'administration, en particulier dans certaines zones cérébrales (Khan, 2013), beaucoup de données étiopathogéniques manquent ou sont encore controversées.

Des recherches expérimentales très récentes chez l'animal explorent des mécanismes possibles par lesquels des événements inflammatoires pourraient survenir à distance du site d'un implant. En effet, certains modes d'activation (appelés mode inflammasome) de certaines cellules immunitaires (les macrophages) peuvent conduire ces cellules à s'activer puis à quitter le site premier de l'inflammation (Li, 2014). Ces macrophages peuvent ensuite être retrouvés à d'autres endroits de l'organisme (Eidi, 2015). Or le nickel, présent dans les implants Essure, est capable de déclencher cette activation de l'inflammasome (Li & Zhong, 2014, Cao 2016). Ce mécanisme présuppose cependant que du nickel se détache de façon appréciable des implants par corrosion, ce qui pourrait s'avérer variable d'un implant à l'autre. Il est toutefois important de préciser que les éventuelles conséquences de la présence de ces macrophages à distance du site initial sont encore totalement inconnues à ce jour, et pourraient aussi dépendre de facteurs individuels (génétiques ou de mode de vie) et/ou de pathologies concomitantes. De même, l'action des fibres courtes de PET sur les macrophages est inconnue à ce jour.

Il faut ajouter que la petitesse de l'implant (45,5 mg) et l'absence de friction rend très peu probable un relargage massif des métaux qui le constituent et donc une augmentation mesurable des concentrations sanguines. A fortiori, une toxicité systémique est extrêmement peu probable si l'on considère qu'on n'en observe pas pour d'autres implants métalliques (prothèses totales de hanche à couple de friction métal/métal par exemple) pour lesquels le relargage métallique peut, parfois, être très important.

Conclusion 3. Le CSST considère :

- que le nombre de manifestations extra-gynécologiques dans les signalements d'effets indésirables rapportés est très faible ;

- que les pathologies susceptibles d'expliquer les symptômes extra-gynécologiques et les signes d'atteinte générale de la santé ne sont pas en excès parmi les femmes ayant reçu l'implant Essure comme le montre l'étude épidémiologique dont la puissance permet de détecter des écarts de l'ordre de 0,5% ;
- qu'il n'existe pas à ce jour de bases scientifiques par des mécanismes établis soutenant l'hypothèse d'un lien entre ces manifestations et l'implant Essure ;

- que l'augmentation de fréquence des phénomènes allergiques constatée après pose d'Essure chez les femmes ayant préalablement un terrain allergique devrait inciter à ne pas recourir à cette méthode de stérilisation chez ces femmes.

Dans quels cas considérer le retrait de l'implant Essure ?

Les signalements rapportés et la très large médiatisation des plaintes peuvent générer de l'inquiétude chez les femmes ayant reçu un implant Essure, entraîner des demandes de retrait qui n'auraient pas de nécessité médicale au niveau individuel, et ce faisant, générer des risques propres à l'intervention par coelioscopie. Cette question est essentielle vis-à-vis d'une population de femmes jeunes et en bonne santé.

Les femmes présentant des symptômes doivent consulter leur médecin pour ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente. En l'absence d'un tel diagnostic, l'intérêt d'un retrait peut être envisagé entre la femme concernée et le médecin.

Le retrait ne peut que très rarement être réalisé par hystéroscopie (possible en cas d'implantation très récente et de position favorable de l'implant), et l'est habituellement par coelioscopie sous anesthésie générale. Le retrait de l'implant nécessite une salpingectomie. Du fait du positionnement de l'implant à la jonction de la trompe et de l'utérus, l'acte est reconnu comme nécessitant une technicité particulière, et doit donc être réalisé par un gynéco-obstétricien expérimenté pour cet acte afin d'éviter les cassures et la persistance de débris dans la cavité péritonéale comme signalé par l'association RESIST. L'indication d'une hystérectomie associée devra être discutée avec la femme en fonction, entre autres, de pathologies utérines associées (adénomyose, fibrome, etc). Il n'y a pas de données scientifiques permettant de recommander la technique de cornuectomie.

Conclusion 4 : Le CSST considère que la survenue de symptômes extra-gynécologiques chez les femmes porteuses d'un implant Essure doit être évaluée et faire l'objet d'un signalement systématique à l'Ansm. Les professionnels de santé, en particulier les médecins généralistes, les gynécologues et les sages-femmes doivent en être informés. Pour l'immense majorité des femmes qui ne présentent pas de symptômes, il n'y a aucun argument à ce jour pour conseiller le retrait.

Faut-il de nouvelles études ?

L'étude épidémiologique a apporté des éléments originaux par rapport aux études cliniques qui ne portaient jusque-là que sur des effectifs de taille réduite, sur les problèmes de la sphère gynécologique ou pour les autres troubles, sur les seuls signalements d'effets indésirables (étude néerlandaise basée sur une enquête par Internet lancée après une émission télévisée par les autorités néerlandaises, RIVM, 2016). Ses résultats sont donc robustes eu égard à la taille des effectifs étudiés. Les résultats sont dans la ligne de ceux rapportés dans la littérature notamment sur les avantages et les risques respectifs de la méthode Essure et de la méthode par ligature sous coelioscopie, ainsi que sur les complications opératoires, l'efficacité contraceptive et les troubles de la sphère gynécologique. L'étude épidémiologique apporte surtout des éléments nouveaux sur certaines pathologies susceptibles de rendre compte des troubles rapportés, et sur la santé générale mesurée par plusieurs indicateurs.

La large utilisation d'Essure (plus de 200 000 femmes), l'existence de signalements d'effets indésirables sévères, la force de la médiatisation de l'alerte, le bénéfice d'une pose par les voies naturelles et les risques du retrait, imposent de maintenir une vigilance scientifique pour continuer à renforcer la sécurité des femmes et des professionnels de santé.

Conclusion 5. Pour compléter la connaissance des effets indésirables atypiques rares, le CSST considère souhaitable :

- de poursuivre l'élucidation des mécanismes possibles, par exemple sur la base d'une analyse des implants et des trompes après les retraits
- de maintenir la surveillance renforcée

- d'identifier s'il existe des outils (cliniques, immuno-histologique, génétique, épidémiologique) qui pourraient caractériser ces tableaux cliniques, en mesurer la fréquence et les résultats de la prise en charge.

De façon unanime, le CSST a conclu que :

- les données de la littérature, de la surveillance et les résultats de l'étude épidémiologique ne remettaient pas en cause la balance bénéfice-risque favorable de l'implant Essure.
- que de nouvelles conditions en termes de réglementation n'étaient pas nécessaires au regard des connaissances scientifiques actuelles.
- qu'une information indépendante devait être apportée aux femmes envisageant la contraception permanente, sur l'ensemble des méthodes de contraception et en particulier sur les avantages et les risques de ces deux méthodes de contraception permanente féminine afin de leur permettre une décision éclairée.

Références

Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160 : 221-236.

Bajos, N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C et l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *Population et Sociétés*, 2014, 511.

Cao Z, Fang Y, Lu Y, Qian F, Ma Q, He M, Pi H, Yu Z, Zhou Z. Exposure to nickel oxide nanoparticles induces pulmonary inflammation through NLRP3 inflammasome activation in rats. *Int J Nanomedicine*. 2016 Jul 22;11:3331-46.

Cesarioa E, Crocheta P, Boyer de Latourb,F-X., Eglin G, DeRochambeaud, B. Agostini A*et le Grouped'experts GynesrisqPlaies digestives à l'insertion des trocarts en coelioscopie. Analyse de la base de données de retour d'expérience de Gynerisq. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2016, 45, 1083—1090.

Chapron C, Pierre F, Querleu D, Dubuisson JB. Complications of laparoscopy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001 ;29:605-12. Review.

Department of health and human services. Public Health Service. Brief summary of the obstetrics and gynecology devices panel of the medical advisory committee meeting- September 24, 2015.

Eidi H, David MO, Crépeaux G, Henry L, Joshi V, Berger MH, Sennour M, Cadusseau J, Gherardi RK, Curmi PA. Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition. *BMC Med*. 2015 J;13:144.

Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* 1998; 352: 347–52

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.

Haute Autorité de Santé, 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf

Kappel R, Cohen Tervaert J, Pruijn G. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) due to silicone implant incompatibility syndrome in three sisters. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 256–8.

- Khan Z, Combadiere C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med* 2013;11: 99-116.
- Krishnakumar S, Tambe P. Entry complications in laparoscopic surgery. *J Gynecol Endosc Surg.* 2009 ;1:4-11.
- Li X, Zhang Y, Xia M, Gulbins E, Boini KM, Li PL. Activation of Nlrp3 inflammasomes enhances macrophage lipid-deposition and migration: implication of a novel role of inflammasome in atherogenesis. *PLoS One.* 2014 ;9:e87552.
- Li X & Zhong F. Nickel induces interleukin-1 β secretion via the NLRP3-ASC-caspase-1 pathway. *Inflammation.* 2014 ;37:457-66.
- 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.
- 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.
- Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2000; 320 : 292-6.
- Ricciardi L, Arena A, Arena E, Zambit M, Ingrassia A, Valent G et al.: Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four italian allergy units. *Int J Immunopathol Pharm* 2014 ; 1, 131-6.
- Rigolet M, Aouizerate J, Couette M, Rangunathan-Thangarajah N, Aoun-Sebaiti M, Gherardi RK, Cadusseau J, Authier FJ. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol.* 2014; 5: 230-6.
- RIVM. Analysis of complaints in the Netherlands on Essure. Health problems following a non surgical sterilization procedure for women. Report letter 2016-0061.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' autoimmune/auto inflammatory syndrome induced by adjuvant. *J Autoimmun* 2011; 36: 4-8.
- Solomon G, Espinoza L, Silverman S. Breast implants and connective-tissue diseases. *N Engl J Med.* 1994; 331:1231.
- United Nations, 2015. Trends-World-Contraceptive-Use-2015 updated20160 Available at: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf> [Accessed January 31, 2017].
- White R, Steele L, O'Callaghan J, Sullivan K, Binns J, Golomb B et al. Recent research on Gulf War illness and other health problems in veterans of the 1991 Gulf War: Effects of toxicant exposures during deployment. *Cortex* 2016;; 74: 449–475.