

**ETUDE MULTICENTRIQUE PROSPECTIVE
DE L'AMELIORATION DES SYMPTOMES
APRES ABLATION DE L'IMPLANT CONTRACEPTIF ESSURE®**

ETUDE ABLES

Protocole impliquant la personne humaine du 1^{er} hors produit de santé

Version 1 du 06/07/2021

Promoteur : Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur principal: Pr Gautier CHENE
Service de Gynécologie
Groupement Hospitalier Est
Hôpital Femme Mère Enfant
59 boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Tel : 04 72 35 58 70
Fax : 04 27 86 92 67
Email: gautier.chene@chu-lyon.fr

Code promoteur :
Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : [NCTXXXXX](#)
Avis favorable du CPP [XX](#) **le :**
Autorisation de l'ANSM le :

RESUME

TITRE	Etude multicentrique prospective de l'amélioration des symptômes après ablation de l'implant contraceptif Essure® - Etude ABLES
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr Gautier CHENE Service de Gynécologie Groupement Hospitalier Est Hôpital Femme Mère Enfant 59 boulevard Pinel 69677 Bron cedex Tel : 04 72 35 58 70 Fax : 04 27 86 92 67 Email: gautier.chene@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	version n°1 du 06/07/2021
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Les implants contraceptifs ESSURE® ont été retirés du marché français en 2017 (et dans le monde en 2017 et 2018) suite à la constatation chez certaines patientes de symptômes gynécologiques et extra-gynécologiques polymorphes et aspécifiques s'améliorant significativement après l'explantation de ces implants. Près de 220.000 françaises sont porteuses de ces implants et moins de 3% d'entre elles ont été explantées, sachant que l'explantation des implants ESSURE® est recommandée uniquement chez les patientes symptomatiques.</p> <p>Le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) n'est (ne sont) pas encore déterminé(s) mais plusieurs arguments sont en faveur d'une dissémination d'éléments métalliques contenus dans ces implants dont l'accumulation pourrait conduire à des phénomènes inflammatoires et/ou allergiques et/ou auto-immuns.</p> <p>La réalisation d'une étude prospective avec un suivi longitudinal à long terme apparaît indispensable pour évaluer précisément le degré d'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie de ces patientes, déterminer les techniques chirurgicales les plus appropriées, appréhender les mécanismes physiopathologiques qui pourront découler sur la mise en place de traitements spécifiques et de marqueurs pertinents.</p>
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : Evaluer l'amélioration des symptômes des patientes dans les 6 premiers mois suivant l'ablation de l'implant contraceptif Essure® • Objectif(s) secondaire(s) : Evaluer : <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution de la qualité de vie des patientes et surveillance de la survenue de cancers et/ou pathologies autoimmunes au-delà 6 mois avec un suivi bi-annuel sur une durée de 15 ans - la difficulté de réalisation de l'ablation chirurgicale de l'implant contraceptif Essure® - la durée d'intervention - le rapport bénéfice/risque de l'intervention - le relargage et la diffusion <i>in vivo</i> des éléments métalliques constitutifs de l'implant Essure® (titane, nickel, chrome, étain, platine, iridium, molybdène, manganèse, tungstène, argent) par des dosages dans la pièce opératoire, le liquide péritonéal, les urines, le sang, les phanères (cheveux) sur une durée de 2 ans (en comparaison aux concentrations d'une population témoin) - l'impact biologique potentiel de ce relargage par étude de marqueurs biologiques d'atteinte inflammatoire et/ou dysimmunitaire (en comparaison à une population

	<p>témoin)</p> <ul style="list-style-type: none"> - les dysfonctionnements cérébraux fonctionnels (en comparaison à une population témoin) - la résistance biomécanique et thermique à la rupture du dispositif Essure® explanté
<p>MÉTHODOLOGIE / SCHÉMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Etude prospective, multicentrique nationale, comparative avant-après</p>
<p>CRITÈRES DE JUGEMENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : Score d'amélioration des symptômes des patientes évaluée par le questionnaire PGI-I dans les 6 premiers mois suivant l'ablation de l'implant contraceptif Essure® • Critère(s) secondaire(s) : <i>Scores d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Score d'amélioration des symptômes par le questionnaire PGI-I après 6 mois avec une surveillance bi-annuelle sur 15 ans ○ Score de fatigue évalué par le questionnaire MFI-20 en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. ○ Score de douleur évaluée par une EVA et le questionnaire QDSA en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. ○ Évolution des ménorragies évaluée par le score de Higham en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ○ Score de qualité de vie évaluée par les questionnaires SF-12 et FIQ en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. ○ Score de qualité de vie psychologique évalué en termes d'anxiété et de dépression par le questionnaire HADS en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. <i>Chirurgie</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ évaluation par le chirurgien de la difficulté de réalisation de l'ablation (EVA). ○ durée de l'intervention (calculé entre l'incision et la fermeture) en nombre de minutes ○ le rapport bénéfice/risque de l'ablation : score de complications chirurgicales de Clavien-Dindo <i>Biologie (métaux lourds)</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ concentrations de tous éléments métalliques constitutifs des implants Essure® (titane, nickel, chrome, étain, platine, iridium, molybdène, manganèse, tungstène, argent) dans la pièce opératoire et le liquide péritonéal en per-opératoire et dans les urines, le sang en per-opératoire, à 2, 6, 12 mois et 24 mois et au niveau des phanères (cheveux) en per-opératoire et à 6 mois. ○ génotypage HLA DR53 prédictif d'une allergie au nickel. <i>Biologie (marqueurs de l'inflammation)</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide péritonéal et phénotypage lymphocytaire sanguin des lymphocytes T activés ○ évaluation de l'inflammation par analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation (Technologie nanostring®) dans un prélèvement d'anatomopathologie de la pièce opératoire. <i>Imagerie</i> <u>Pour les patientes et témoins sélectionnées pour l'examen d'imagerie IRM-TEP :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Cartographie de l'inflammation cérébrale - Imagerie anatomique cérébrale pour évaluer la présence d'anomalie anatomique cérébrale - Cartographie cérébrale de la connectivité fonctionnelle au repos par IRMf - Cartographie cérébrale de la connectivité structurelle par IRM de diffusion <ul style="list-style-type: none"> - Imagerie de perfusion

	<p>Un examen d'IRM de perfusion réalisée sans produit de contraste par une séquence IRM d'Arterial Spin Labeling (ASL) sera réalisé pour évaluer la présence d'anomalie de perfusion cérébrale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imagerie de susceptibilité magnétique <p>SWI (susceptibilityweightedimaging) : Cette séquence sera utilisée pour détecter d'éventuelles hémorragies.</p> <p><i>Résistance mécanique et thermique à la rupture sur implant explanté</i> La résistance du dispositif Essure® à la rupture en traction et à la rupture thermique sera étudiée pour ses deux parties (partie interne et partie externe) et sera déterminée en fonction de différentes contraintes et interprété au regard de la date de la pose.</p>
<p>POPULATION CIBLE</p>	<p>Cette étude s'adresse à toutes les patientes devant bénéficier d'une ablation de l'implant contraceptif Essure® ainsi qu'à des patientes témoins devant bénéficier d'une chirurgie bénigne avec salpingectomie.</p>
<p>CRITÈRES D'INCLUSION</p>	<p>Les critères d'inclusion de cette étude sont :</p> <p><u>Groupe ESSURE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - femme de plus de 18 ans - patiente porteuse d'au moins un implant Essure® - intervention chirurgicale prévue : ablation de(s) l'implant(s) Essure® - patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé <p><i>Sélection pour l'examen par TEP-IRM :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - si la réponse est « médiocre » ou « mauvaise » à la première question du SF-12 en préopératoire - pas d'hystérectomie - pas de traitement antalgique, ou arrêt du traitement 48h avant l'examen - pas de traitement psychotrope (anxiolytiques, hypnotiques (sommifères), antidépresseurs, stabilisants de l'humeur, neuroleptiques) - patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé <p><u>Groupe Témoin :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Femme âgée de 18 à 65 ans - Intervention chirurgicale bénigne au niveau de la zone pelvienne prévue avec salpingectomie - patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé <p><i>Sélection pour l'examen par TEP-IRM :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - appariement sur l'âge (+/- 5 ans) avec les cas qui auront eu un IRM-TEP - pas de traitement antalgique, ou arrêt du traitement 48h avant l'examen - pas de traitement psychotrope (anxiolytiques, hypnotiques (sommifères), antidépresseurs, stabilisants de l'humeur, neuroleptiques) - patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé
<p>CRITÈRES DE NON INCLUSION</p>	<p><u>Groupe ESSURE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles entraînant un risque inacceptable de complications postopératoires recherchés à l'interrogatoire de la patiente (troubles de la coagulation sanguine, troubles du système immunitaire, maladies évolutives....) - mobilité des membres inférieurs réduite (ne permettant pas le positionnement pour la chirurgie) - incapacité à comprendre les informations données - personne non affiliée à un régime de sécurité sociale, ou privée de liberté, ou sous tutelle.

	<p>Groupe Témoin :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse en cours - Patiente présentant un cancer - Incapacité à comprendre les informations données - Personne non affiliée à un régime de sécurité sociale, ou privée de liberté, ou sous tutelle
NOMBRE DE SUJETS	<p>En nous basant sur l'article de Chene et al. [1] qui montre une amélioration du ressenti chez 58% des patientes à 1 mois après ablation des implants Essure® et chez 65% des patientes à 3 mois, nous faisons l'hypothèse d'observer dans notre étude environ 60% de patientes dont les symptômes se sont améliorés lors de la consultation post-opératoire à 2 mois.</p> <p>Dans ce cas, pour un risque alpha à 5 % et un taux d'erreur de 8 %, le nombre de sujets nécessaires est de 144 patientes.</p> <p>Afin d'obtenir cet effectif, les patientes qui sortiraient d'étude avant l'évaluation du critère principal de jugement à 2 mois seront remplacées. Nous estimons à environ 15% le taux de patientes sortant d'étude prématurément. Le nombre maximal de patientes incluses sera donc de 170.</p> <p>144 patientes pour le groupe ESSURE (dont 20 patientes pour l'examen par TEP-IRM) 144 patientes pour le groupe Témoin (dont 10 patientes pour l'examen par TEP-IRM) Soit un effectif total de 288 patientes.</p>
DURÉE DE L'ÉTUDE	<p>Durée de la période d'inclusion : 36 mois</p> <p>Durée de la participation pour chaque sujet : 15 ans</p> <p>Durée totale de l'étude : 18 ans</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	<p>Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon (Pr G. Chene)</p> <p>CHRU de Brest (Pr P. Merviel)</p> <p>Hôpital de La Conception, Marseille (Pr A. Agostini)</p> <p>Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (Dr P. Crochet)</p> <p>Hôpital Jeanne de Flandres, Lille (Dr G. Giraudet)</p> <p>Hôpital Bicêtre, APHP (Dr P. Capmas et Pr H. Fernandez)</p> <p>Institut Mère Enfant Alix de Champagne, CHU Reims (Pr O. Graesslin)</p>
RETOMBÉES ATTENDUES	<p>L'ablation de l'implant contraceptif Essure® pourrait permettre aux patientes présentant des effets indésirables a priori liés à ce dispositif de voir leurs symptômes améliorés. Cette étude pourrait apporter des éléments explicatifs de l'apparition de ces effets indésirables, mettre en évidence des marqueurs biologiques pertinents, et déboucher sur une prise en charge spécifique. Un suivi clinique à moyen et long terme semble pertinent pour évaluer le risque de néoplasie potentielle lié à l'exposition chronique aux métaux et/ou de survenue de maladie auto-immune.</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASP	Abdomen sans préparation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
EVA	Echelle Visuelle Analogique
HCL	Hospices Civils de Lyon
ICH	International Conference on Harmonisation
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
MR	Méthodologie de Référence
QDSA	Questionnaire de Saint-Antoine
TEP	Tomographie par Emission de Positrons

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS GENERALES.....	9
1.1.	Titre.....	9
1.2.	Identifiants du projet et historique des mises à jour.....	9
1.3.	Promoteur.....	9
1.4.	Investigateurs.....	10
1.4.1.	<i>Investigateur principal</i>	10
1.4.2.	<i>Investigateurs associés</i>	10
1.5.	Scientifiques associés.....	11
1.6.	Méthodologiste - Biostatisticien.....	12
1.7.	Comités.....	12
1.7.1.	<i>Comité scientifique</i>	12
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	12
2.1	Etat actuel des connaissances - Rationnel.....	12
2.2	Hypothèse de la recherche.....	13
2.3	Population cible.....	13
2.4	Rapport bénéfices/risques.....	13
2.5	Retombées attendues.....	14
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	15
3.1	Objectif principal.....	15
3.2	Objectifs secondaires.....	15
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	15
4.1	Type d'étude.....	15
4.2	Critères de jugement.....	15
4.2.1	<i>Critère de jugement principal</i>	15
4.2.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	16
5	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	20
5.1	Critères d'inclusion.....	20
5.2	Critères de non inclusion.....	21
5.3	Critères de sortie prématurée.....	21
5.4	Modalités de recrutement et faisabilité.....	21
6	ORGANISATION GÉNÉRALE.....	22
6.1	Calendrier de l'étude.....	22
6.2	Schéma général et tableau récapitulatif.....	22
6.3	Déroulement de l'étude.....	24
6.3.1	<i>Visite d'inclusion</i>	24
6.3.2	<i>Intervention chirurgicale</i>	26
6.3.3	<i>Visites de suivi</i>	26
6.3.4	<i>Echantillons biologiques</i>	27
6.3.5	<i>Distinction soins et recherches</i>	27
6.4	Population témoin.....	28
6.5	Règles d'arrêt temporaire ou définitif.....	28
6.6	Collection d'échantillons biologiques.....	29
7	ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ.....	29
7.1	Définitions.....	29
7.1.1	<i>Événement indésirable (EI)</i>	29
7.1.2	<i>Événement ou effet indésirable grave</i>	30
7.1.3	<i>Effet indésirable</i>	30
7.1.4	<i>Effet indésirable inattendu</i>	30
7.1.5	<i>Fait nouveau</i>	30
7.2	Responsabilités de l'investigateur.....	30
7.2.1	<i>Modalités de détection et de recueil des événements indésirables</i>	31
7.2.2	<i>Notification immédiate des Événements indésirables graves (EIG) au promoteur</i>	31
7.2.3	<i>Evaluation de la causalité des EI</i>	32
7.2.4	<i>Restriction des EI/EIG, période de notification des EIG et événements indésirables d'intérêt particulier (EIP)</i>	32
7.3	Responsabilités du promoteur.....	33
7.3.1	<i>Déclaration aux autorités compétentes</i>	33
7.3.2	<i>Description des effets indésirables liés à la recherche (référence de sécurité pour l'évaluation du caractère attendu/inattendu par le promoteur)</i>	33
7.4	Comité de surveillance Indépendant.....	34

8	ASPECTS STATISTIQUES.....	34
8.1	Nombre de sujets nécessaires.....	34
8.2	Méthode statistiques.....	35
8.3	Méthode de prise en compte des données manquantes.....	37
8.4	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse.....	38
8.5	Responsable des analyses.....	38
9	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.....	38
9.1	Accès aux données.....	38
9.2	Documents sources.....	38
9.3	Confidentialité des données.....	39
10	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	39
11	CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	40
11.1	Autorités compétentes.....	40
11.2	Modifications substantielles.....	40
11.3	Information du patient et formulaire de consentement écrit.....	40
11.4	Déclaration de conformité.....	41
11.5	Période d'exclusion.....	41
11.6	Indemnisation des sujets.....	41
12	GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES.....	42
12.1	Cahier d'observation.....	42
12.2	Gestion des données.....	42
12.3	CNIL.....	42
12.4	Archivage.....	42
13	FINANCEMENT ET ASSURANCE.....	43
13.1	Budget de l'étude.....	43
13.2	Assurance.....	43
14	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	44
15	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44

1 **INFORMATIONS GENERALES**

1.1. **Titre**

Etude multicentrique prospective de l'amélioration des symptômes après ablation de l'implant contraceptif Essure® - Etude ABLES

1.2. **Identifiants du projet et historique des mises à jour**

Code promoteur :

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : [NCTXXXXXX](#)

Avis favorable du CPP [XX](#) le :

Autorisation de l'ANSM le :

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
V1	06/07/2021	Rédaction initiale

1.3. **Promoteur**

- *Identité :*

Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 Quai des Célestins
69229 LYON Cedex 02

- *Signature du protocole au nom du Promoteur :*

Alexandre PACHOT, Directeur de la Recherche en Santé
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 52, Fax : 04 72 40 68 69

- *Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :*

Valérie PLATTNER, médecin référent
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 40, Fax : 04 72 11 51 90

- *Responsable de la vigilance des essais au niveau du Promoteur :*

Marina NGUON, pharmacien référent
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche en Santé, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 26, Fax : 04 72 11 51 90

1.4. Investigateurs

1.4.1. *Investigateur principal*

Pr Gautier CHENE
Service de Gynécologie, Groupement Hospitalier Est, Hôpital Femme Mère Enfant
59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
Tel : 04 72 35 58 70
Fax : 04 27 86 92 67
Email: gautier.chene@chu-lyon.fr

1.4.2. *Investigateurs associés*

Pr Olivier GRAESSLIN
Service Gynécologie, Institut Mère Enfant Alix de Champagne, CHU Reims,
45 rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex
Tel : 03 26 78 35 17 ; Fax : 03 26 78 38 39
Mail : ograesslin@chu-reims.fr

Pr Philippe MERVIEL
Service de Gynécologie, CHRU de Brest,
2 avenue Foch, 29200 Brest

Tel
Fax
Mail

Pr Aubert AGOSTINI
Service Gynécologie, Hôpital de La Conception,
147 Bd Baille, 13005 Marseille,

Tel
Fax
Mail

Dr Géraldine GIRAUDET
Service Gynécologie, Hôpital Jeanne de Flandres,
Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex

Tel
Fax
Mail

Dr Perrine CAPMAS et Pr Hervé Fernandez
Service Gynecologie, Hôpital Bicêtre, APHP,
78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicetre

Tel
Fax
Mail

Dr Patrice CROCHET
Service Gynécologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve,
191 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier

Tel
Fax
Mail

1.5. Scientifiques associés

Centre de Biologie :

Dr Muriel BOST et Dr François PARANT
 GHS - Centre de Biologie Sud - UM Pharmacologie - Toxicologie
 Chemin du Grand-Revoyet - 69495 Pierre Benite cedex
 Tel : 04 78 86 38 52 ; Fax 04 78 86 66 54
francois.parant@chu-lyon.fr
muriel.bost@chu-lyon.fr

Ingénieurs de recherche CERMEP :

Nicolas COSTES et Inès MERIDA
 CERMEP- Imagerie du Vivant
 59 Boulevard Pinel - 69677 Bron Cedex
 Tél : 04.72.68.86.34 ; Fax : 04.72.68.86.10
 Email : *costes@cermep.fr*

Radiopharmaciens CERMEP :

Dr Didier LE BARS
 CERMEP- Imagerie du Vivant - 59 Boulevard Pinel - 69677 Bron Cedex
 Tél : 04.72.68.86.03 ; Fax : 04.72.68.86.10
 Email : *lebars@cermep.fr*

Dr Sophie LANCELOT

CERMEP- Imagerie du Vivant - 59 Boulevard Pinel - 69677 Bron Cedex
 Tél : 04.72.68.86.17; Fax : 04.72.68.86.10
 Email : *sophie.lancelot@chu-lyon.fr*

Centre de Recherche en Neurosciences :

Pr Philippe BOULINGUEZ
 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1
 Email : *philippe.boulinguez@univ-lyon1.fr*

Bénédicte BALLANGER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1
 Email : *benedicte.ballanger@cnrs.fr*

Isabelle FAILLENOT

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1
 Email : *isabelle.faillenot@univ-st-etienne.fr*

Laboratoire de Biomécanique :

Dr. Laura DUBUIS
 Département de Mécanique, Bâtiment Oméga, Université Lyon 1,
 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex
 Tel : 04 72 14 23 74
 Email : *laura.dubuis@univ-lyon1.fr*

Bertrand FRECHEDE

Département de Mécanique, Bâtiment Oméga, Université Lyon 1,
 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex
 Tel : 04 72 44 80 93 | 04 78 65 69 00
 Email : *bertrand.frechede@univ-lyon1.fr*

1.6. Méthodologiste - Biostatisticien

Stéphanie MORET
Service de Gynécologie, Groupement Hospitalier Est, Hôpital Femme Mère Enfant
59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
Tel : 04 72 35 58 78
Fax : 04 27 85 67 89
Email: stephanie.moret@chu-lyon.fr

1.7. Comités

1.7.1. Comité scientifique

Le Comité Scientifique est composé de l'investigateur principal, des investigateurs associés, des biologistes et du méthodologiste.

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

Les implants contraceptifs ESSURE® ont été retirés du marché français en 2017 (et dans le monde en 2017 et 2018) suite à la constatation chez certaines patientes de symptômes gynécologiques et extra-gynécologiques polymorphes et aspécifiques s'améliorant significativement après l'explantation de ces implants [1-3]. Près de 220.000 françaises sont porteuses de ces implants et moins de 3% d'entre elles ont été explantées, sachant que l'explantation des implants ESSURE® est recommandée uniquement chez les patientes symptomatiques [4].

Le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) n'est (ne sont) pas encore déterminé(s) mais plusieurs arguments sont en faveur d'une dissémination d'éléments métalliques contenus dans ces implants, dont l'accumulation pourrait conduire à des phénomènes inflammatoires et/ou allergiques et/ou auto-immuns [5, 6].

La réalisation d'une étude prospective avec un suivi longitudinal à long terme apparaît indispensable pour évaluer précisément le degré d'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie de ces patientes, déterminer les techniques chirurgicales les plus appropriées, appréhender les mécanismes physiopathologiques qui pourront découler sur la mise en place de traitements spécifiques et de marqueurs biologiques pertinents. D'un point de vue chirurgical, il y a un réel risque de fracture des implants quelle que soit le type d'intervention pratiquée [7]: étudier les propriétés biomécaniques des implants en vue de caractériser leur comportement à la rupture mécanique (en cas de traction chirurgicale) mais aussi leur résistance thermique (lors des coagulations chirurgicales) de manière objective semble essentiel pour limiter le risque de fracture et contribuer à informer la patiente quant à la technique chirurgicale proposée pour l'explantation. D'un point de vue biologique, le dosage des éléments métalliques constitutifs des implants ESSURE® et potentiellement toxiques pourront permettre d'objectiver le relargage de ces éléments métalliques dans l'organisme.

L'analyse des cytokines pro-inflammatoires [8], l'analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation (technologie NanoString) et l'analyse de la neuro-inflammation par l'imagerie fonctionnelle (PET et IRM fonctionnelle) [9] devraient permettre d'explorer les mécanismes physiopathologiques potentiels. Enfin un suivi clinique à moyen et long terme semble pertinent pour évaluer le risque de néoplasie potentielle lié à l'exposition chronique aux métaux et/ou de survenue de maladie auto-immune [10, 11]. Cette étude répond à une demande importante de la part des associations de patientes (RESIST et Alerte Contraceptions)

2.2 Hypothèse de la recherche

Notre hypothèse est que l'ablation de l'implant contraceptif Essure® permettrait d'améliorer les symptômes ressentis par les patientes dans les 6 premiers mois après la chirurgie.

2.3 Population cible

Cette étude s'adresse à toutes les patientes devant bénéficier d'une ablation de l'implant contraceptif Essure® ainsi qu'à des patientes témoins devant bénéficier d'une chirurgie bénigne avec salpingectomie.

2.4 Rapport bénéfices/risques

Dans notre étude, l'indication opératoire est posée indépendamment de la participation des patientes à l'étude.

Les contraintes liées à l'étude sont, pour les patientes, de remplir des questionnaires sur l'évolution de leurs symptômes, leur qualité de vie, leur douleur, leurs saignements.

Les patientes devront également se soumettre à des prélèvements sanguins qui peuvent engendrer un hématome ou une douleur au point d'injection, et à des recueils d'urines et de phanères (cheveux) qui ne présentent aucun risque particulier.

Les examens de radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) sont des radiographies simples. Aucune préparation n'est nécessaire. Cet examen est totalement indolore. Les rayons X utilisés sont sans danger du fait des faibles doses utilisées.

Les risques liés à l'intervention chirurgicale sont ceux de toute chirurgie : douleur, inflammation, infection, hémorragie, blessure d'un organe pelvien pendant l'opération, et ne sont pas liés à la mise en place de cette étude.

Le prélèvement de liquide péritonéal et l'analyse de la pièce opératoire sont faits en pratique habituelle et ne présentent aucun risque.

Pour les patientes sélectionnées pour l'examen de IRM-TEP :

L'examen IRM est un examen d'imagerie cérébrale sans injection de produit de contraste. Il est habituellement très bien supporté. Sa réalisation n'expose à aucun risque particulier, en dehors de l'inconfort lié à la passation de l'IRM. En effet, cet examen nécessite l'immobilité de la tête pendant l'IRM dans l'aimant. Pour éviter les mouvements pendant l'examen, les dispositifs de contention de l'IRM peuvent être utilisés. De plus, l'examen d'IRM étant bruyant (80 dB), le sujet portera un casque afin d'atténuer le bruit et lui permettant de communiquer avec l'investigateur. Le sujet dispose d'un système d'appel pour avertir l'expérimentateur de son souhait d'interrompre l'examen.

Le risque lié aux examens en TEP est de deux types. D'une part, celui en relation avec l'exposition aux radiations qui est très limitée, d'autre part le risque lié à l'administration de médicaments. Ici, la PK11195 sera injectée à dose traceuse (c'est-à-dire à une dose au moins 1000 fois inférieure à une dose pharmacologique), ce qui signifie qu'aucun effet pharmacologique ne sera observé lors de l'examen TEP ou consécutivement. L'étude dosimétrie du [¹¹C]PK11195 a déterminé une dose efficace corps-entier de $5,1 \mu\text{Sv.MBq}^{-1}$ [12]. Pour une administration d'environ 300 MBq (5 MBq.kg^{-1}) pour une patiente de 60 kg, la dose efficace totale pourrait alors être estimée à une valeur d'environ 1,5 mSv. Compte-tenu de la voie d'élimination urinaire, les patientes seront invitées à vider leur vessie après l'examen. D'après les données de l'IRSN, un français reçoit au total une dose annuelle moyenne de l'ordre de 4,5 mSv [13]. Cette dose est due à l'exposition à la radioactivité naturelle, à l'exposition médicale et à l'exposition aux radionucléides artificiels. Dans le cadre de cette recherche, les sujets recevront donc 0,3 fois la dose annuelle moyenne. Cette dose se place en deçà des normes des examens de radiologie médicale (de 0,8 à 5 fois la dose annuelle moyenne), c'est-à-dire sans sur-risque significatif [14].

Enfin, l'examen TEP nécessite la mise en place d'un cathéter veineux au niveau d'une veine de l'avant-bras pour permettre l'injection de la préparation radiopharmaceutique. La pose de ce cathéter peut induire un hématome local.

Au vu des éléments rappelés ci-dessus, nous estimons que la réalisation des IRM-TEP dans les conditions de ce protocole, est une procédure sûre, bien tolérée et comportant des risques très limités.

La balance bénéfices/risques de l'étude paraît donc favorable puisque l'ablation de l'implant contraceptif Essure® pourrait présenter des bénéfices sans risque particulier, ou des risques très limités pour les patientes sélectionnées pour les examens par IRM-TEP.

2.5 Retombées attendues

L'ablation de l'implant contraceptif Essure® pourrait permettre aux patientes présentant des effets indésirables a priori liés à ce dispositif de voir leurs symptômes améliorés. Cette étude pourrait apporter des éléments explicatifs de l'apparition de ces effets indésirables.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

Evaluer l'amélioration des symptômes des patientes dans les 6 premiers mois après ablation de l'implant contraceptif Essure®.

3.2 Objectifs secondaires

Evaluer :

- l'amélioration des symptômes des patientes au-delà de 6 mois avec un suivi bi-annuel sur une durée de 15 ans
- l'amélioration de la qualité de vie des patientes à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- l'amélioration de la qualité de vie psychologique des patientes à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- l'amélioration de la fatigue à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- l'amélioration de la douleur à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- l'amélioration des ménorragies à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- la difficulté de réalisation de l'ablation de l'implant contraceptif Essure®
- la durée d'intervention
- le relargage et la diffusion *in vivo* d'éléments métalliques constitutifs de l'implant Essure® par des dosages dans la pièce opératoire, le liquide péritonéal, les urines, le sang, les phanères sur une durée de 2 ans (en comparaison aux concentrations d'une population témoin)
- l'impact biologique potentiel de ce relargage par étude de marqueurs biologiques d'atteinte inflammatoire et/ou dysimmunitaire (en comparaison à une population témoin) et par l'étude des dysfonctionnements cérébraux grâce à l'imagerie fonctionnelle TEP-IRM (en comparaison à une population témoin)
- la résistance mécanique à la rupture ainsi que la résistance thermique du dispositif Essure® explanté (étude biomécanique des Essure prélevés dans le laboratoire de Biomécanique et Mécanique des Chocs)

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, nationale, comparative avant-après.

4.2 Critères de jugement

4.2.1 Critère de jugement principal

Score d'amélioration des symptômes des patientes évaluée par le questionnaire PGI-I dans les 6 mois après l'intervention.

Le questionnaire PGI-I a été développé et validé par Yalcin et al. [15] et Srikrishna et al. [16].

4.2.2 Critères de jugement secondaires

- score d'amélioration des symptômes des patientes évaluée par le questionnaire PGI-I à 2, 6 et 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans

- score de qualité de vie évaluée par les questionnaires SF-12 et FIQ en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans.

Le questionnaire SF-12 est un questionnaire de qualité de vie abrégé avec évaluation de la dimension physique et de la dimension mentale. Il a été développé par Ware et al. [17] à partir du questionnaire SF-36, et validé en français par Gandek et al. [18].

Le questionnaire FIQ est un outil d'évaluation globale multidimensionnelle de la qualité de vie des femmes présentant des symptômes fibromyalgiques. Ce questionnaire a été développé par Burckhardt et al. [19] et validé en français par Perrot et al. [20].

- score de qualité de vie psychologique évalué en termes d'anxiété et de dépression par le questionnaire HADS en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. L'échelle HADS comporte 14 items, 7 se rapportant à l'anxiété et 7 autres à la dimension dépressive. Ce questionnaire a été validé et traduit en français [21].

- score de fatigue évalué par le questionnaire MFI-20 en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans. Ce questionnaire permet de mesurer la fatigue selon 5 dimensions (Fatigue Générale, Fatigue Physique et Mentale, Réduction de la Motivation et des Activités). Ce questionnaire a été développé par Smets et al. [22] et validé en français par Gentile et al. [23].

- score de douleur évaluée par une EVA et le questionnaire QDSA en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans.

L'échelle visuelle analogique (EVA) permet d'évaluer la douleur sur une échelle de 0 (pas de douleur) à 100 mm (douleur insupportable).

Le questionnaire abrégé QDSA (Questionnaire de la Douleur Saint-Antoine) validé en français [24,25] a été élaboré à partir du questionnaire de Mc Gill [26,27]. Dans ce questionnaire, la patiente doit donner une note (de 0 à 4) à chaque mot de la liste pouvant correspondre à la description de sa douleur.

- évolution des ménométrorragies évaluée par le score de Higham en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans

Ce score de Higham et al. [28] permet d'évaluer de façon objective les ménométrorragies. Il est basé sur le nombre de tampons et/ou de serviettes utilisés et sur l'appréciation visuelle de leur imprégnation et, de manière additionnelle, sur l'existence de caillots ou de débordements de la protection périodique utilisée. Durant les règles, il faut noter chaque jour dans le tableau, le nombre de linge (serviette ou tampon) dans la case correspondant à leur degré d'imprégnation en sang. À la fin des règles, la somme des points permet de calculer le score : pour une faible imprégnation en sang, on compte 1 point par linge ; pour une imprégnation modérée, on compte 5 points par linge ; et pour une imprégnation importante, on compte 20 points par linge. Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 ml du sang (définition de la ménorragie).

- évaluation par le chirurgien de la difficulté de réalisation de l'ablation des implants (EVA). L'échelle visuelle analogique (EVA) permet d'évaluer la facilité de réalisation sur une échelle de 0 (très facile) à 100 mm (très difficile).

- durée de l'intervention (calculé entre l'incision et la fermeture) en nombre de minutes

- concentrations des éléments métalliques de l'implant Essure® (titane, nickel, chrome, étain, platine, iridium, molybdène, manganèse, tungstène, argent) :

- dans le liquide péritonéal prélevé de façon habituelle lors de l'intervention,
- dans la pièce opératoire qui est analysée de façon habituelle
- dans les urines en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois et 24 mois
- dans le sang en pré-opératoire et à 2, 6, 12 mois et 24 mois
- dans les phanères (cheveux) en pré-opératoire et à 6 mois : l'analyse des cheveux qui poussent en moyenne de 1 cm par mois permettent de faire un « historique » d'exposition par une analyse segmentaire.

Ces dosages seront réalisés par spectrométrie de masse avec ionisation par plasma induit (ICP-MS).

Les analyses des éléments métalliques dans les différentes matrices seront effectuées au Centre de Biologie du Groupement Hospitalier Sud sous la responsabilité du Dr François Parant et du Dr Muriel Bost.

- concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide péritonéal (VEGF A, IFN gamma, TNF alpha, IL-6, IL-18, IL-10, IL-1ra, sRIL-2, MCP1). Ces dosages seront réalisés par méthode ELISA automatisée Simple Plex™ par un laboratoire disposant de cette technologie et concerneront une partie de la cohorte (50 cas et 50 témoins).

- profil lymphocytaire T activés (CD3 CD4 CD8 exprimant DR) dans le sang réalisé par cytométrie en flux après marquage. Le laboratoire réalisera le profil par marquage direct par anticorps monoclonaux fluorescents Beckman Coulter et mesure volumétrique des valeurs absolues sur appareil AQUIOS. Ce dosage concernera une partie de la cohorte (50 cas et 50 témoins).

- évaluation de l'inflammation par analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation (Technologie nanostring®) dans un prélèvement d'anatomopathologie de la pièce opératoire. Cette analyse sera réalisée sur la plateforme de recherche de transfert en oncologie des Hospices Civils de Lyon (Institut de cancérologie). Ce dosage concernera une partie de la cohorte (50 cas et 50 témoins).

- recherche de l'HLA-DR53 (DRB4*01) associé aux allergies au nickel effectuée au Laboratoire HLA - Etablissement français du sang.

- la résistance du dispositif Essure® à la rupture en traction mais aussi la résistance thermique sera étudiée pour ses deux parties (partie interne et partie externe). Sur la base de l'identification des modes d'endommagement et de rupture observés en clinique, les objectifs de l'étude expérimentale mécanique proposée sont de :

- Caractériser le comportement mécanique de l'implant, en reproduisant expérimentalement des sollicitations mécaniques représentatives de différents modes de rupture observés,
- Déterminer des niveaux de sollicitation mécanique (forces, moments) associés,
- Identifier et quantifier des facteurs d'influence de ces niveaux de sollicitation mécanique.
- niveaux de sollicitation, facteurs intrinsèques (type d'implant, partie de l'implant concernée (PET ou ressort métallique), année de pose, qualification de l'ancrage, ...) et extrinsèques (type d'intervention, sollicitation en traction pure ou combinée avec de la flexion, prise en compte d'un pré-endommagement éventuel par effet thermique du ciseau monopolaire, ...).
- Evaluer la résistance thermique des coils externes, des soudures en étain et des fibres de PET et leur risque de dégradation en fonction de la température utilisée lors des coagulations/sections électriques

Cette analyse de la résistance biomécanique et thermique se fera à l'aide d'une machine de traction spécifique dédiée (capeur d'efforts 6 axes, Caméra rapide) au laboratoire de Biomécanique de l'université Lyon 1 à partir des Essure explantés.

Pour les patientes et témoins sélectionnées pour l'examen d'imagerie IRM-TEP :

Ces examens seront réalisés au CERMEP en pré-opératoire et à 6 mois pour les 20 premières patientes avec Essure® et pour les 10 premières patientes témoins présentant les critères de sélection.

- Cartographie de l'inflammation cérébrale :

Une cartographie du potentiel de liaison (BP_{ND}) du [^{11}C]PK11195 caractéristique de la microglie activée sera établie. Elle permettra une évaluation de la présence de site inflammatoire cérébral et sera corrélée aux différents biomarqueurs.

Réalisées en parallèle de l'examen dynamique TEP, les acquisitions d'IRM suivantes seront réalisées :

- Imagerie anatomique cérébrale :

Un examen d'IRM anatomique de type clinique (T1, T2, FLAIR) sera réalisé pour évaluer la présence d'anomalie anatomique cérébrale. La 3D T1 MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) permettra de construire une cartographie des aires cérébrales de chaque sujet par déformations d'atlas standard d'une base de données sur l'image T1 du sujet. Cette acquisition permettra une normalisation spatiale dans un espace stéréotaxique des acquisitions IRM fonctionnelle de repos et TEP. La 3D FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) permettra la détection des lésions de la substance blanche cérébrale qui apparaissent en hypersignal sur cette séquence.

- Cartographie cérébrale de la connectivité fonctionnelle au repos par IRMf.

Il est possible de caractériser l'état fonctionnel des grands réseaux cérébraux (somatomoteur, attentionnel, exécutif, perceptif, limbique, langagier...) au moyen de l'étude des relations fonctionnelles, à l'état de repos, entre les aires cérébrales qui les constituent [29,30]. Ces analyses sont particulièrement pertinentes pour sonder les dysfonctionnements cérébraux de différentes catégories cliniques par rapport à une population contrôle [31]. Ces analyses peuvent être réalisées au niveau individuel ou pour caractériser une population clinique dans son ensemble. Ici, l'objectif étant de chercher une preuve de concept du lien entre neuroinflammation, dysfonctionnements cérébraux et symptômes cliniques, nous sélectionnerons une sous-catégorie homogène de patientes présentant des troubles cognitifs ciblés et identiques permettant de formuler des prédictions précises quant à la cartographie neuroinflammatoire et la cartographie des anomalies de connectivité fonctionnelle.

Une séquence d'IRM fonctionnelle de repos de 13 minutes sera acquise deux fois. Cette acquisition sera effectuée en multi-coupes axiales en utilisant des séquences traditionnelles en écho de gradient d'une résolution temporelle de 2 secondes. Elle permettra d'établir des cartographies de la connectivité des zones du réseau par défaut et du réseau de la douleur des patientes ESSURE, qui seront comparées aux témoins. Individuellement, la connectivité fonctionnelle des régions mises en évidence par la cartographie de l'inflammation cérébrale sera établie.

- Cartographie cérébrale de la connectivité structurelle par IRM de diffusion

Une séquence de diffusion échoplanar (EPI) axiale (B1000, acquisition dans 64 directions non colinéaires), permettra d'évaluer la connectivité cérébrale structurelle et l'intégrité des principaux faisceaux de matière blanche par la modélisation du tenseur de diffusion et la génération d'une carte

de fraction d'anisotropie. Les fibres de matière blanche pourront également être étudiés par tractographie.

- Imagerie de perfusion

Un examen d'IRM de perfusion réalisée sans produit de contraste par une séquence IRM d'Arterial Spin Labeling (ASL) sera réalisé pour évaluer la présence d'anomalie de perfusion cérébrale.

- Imagerie de susceptibilité magnétique

SWI (susceptibilityweightedimaging) : Cette séquence sera utilisée pour détecter d'éventuelles hémorragies.

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de cette étude sont :

Groupe ESSURE :

- femme de plus de 18 ans
- patiente porteuse d'au moins un implant Essure®
- intervention chirurgicale prévue : ablation de(s) l'implant(s) Essure®
- patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé

Sélection pour l'examen par IRM-TEP :

- si la réponse est « médiocre » ou « mauvaise » à la première question du SF-12 en pré-opératoire
- pas d'hystérectomie
- pas de traitement antalgique, ou arrêt du traitement 48h avant l'examen
- pas de traitement psychotrope (anxiolytiques, hypnotiques (somnifères), antidépresseurs, stabilisants de l'humeur, neuroleptiques)
- patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé

Groupe Témoin :

- femme âgée de 18 à 65 ans
- intervention chirurgicale bénigne au niveau de la zone pelvienne prévue avec salpingectomie
- patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé

Sélection pour l'examen par IRM-TEP :

- appariement sur l'âge (+/- 5 ans) avec les cas qui auront eu un IRM-TEP
- pas de traitement antalgique, ou arrêt du traitement 48h avant l'examen
- pas de traitement psychotrope (anxiolytiques, hypnotiques (somnifères), antidépresseurs, stabilisants de l'humeur, neuroleptiques)
- patiente ayant donné son consentement libre, éclairé et signé

5.2 Critères de non inclusion

Si l'un des critères suivants est présent, la patiente ne pourra pas être incluse dans le protocole :

Groupe ESSURE :

- troubles entraînant un risque inacceptable de complications postopératoires recherchés à l'interrogatoire de la patiente (troubles de la coagulation sanguine, troubles du système immunitaire, maladies évolutives....)
- mobilité des membres inférieurs réduite (ne permettant pas le positionnement pour la chirurgie)
- incapacité à comprendre les informations données
- personne non affiliée à un régime de sécurité sociale, ou privée de liberté, ou sous tutelle.

Groupe Témoin :

- grossesse en cours
- patiente présentant un cancer
- incapacité à comprendre les informations données
- personne non affiliée à un régime de sécurité sociale, ou privée de liberté, ou sous tutelle

5.3 Critères de sortie prématurée

Il est possible que certaines patientes soient sorties d'étude entre l'inclusion et l'évaluation du critère principal dans les 6 mois post-opératoires (patientes ne souhaitant plus d'intervention, ou ne venant pas en consultation de suivi post-opératoire). Ces patientes seront remplacées.

5.4 Modalités de recrutement et faisabilité

Les patientes susceptibles de participer à l'étude seront identifiées dans le cadre de leur suivi médical régulier. L'indication opératoire est posée indépendamment de toute participation à l'étude. Lors de la consultation pré-opératoire habituelle, le chirurgien vérifie que la patiente présente bien tous les critères d'inclusion et lui propose de participer à l'étude.

Sur l'ensemble des 7 services de Gynécologie participants, en moyenne une patiente par mois est demandeuse d'une ablation de l'implant contraceptif Essure®. Pour obtenir l'effectif de 170 patientes (144 inclusions et 15% de patientes à remplacer), il faudrait donc 24 mois. Par sécurité, nous prévoyons une durée d'inclusions de 36 mois pour l'inclusion des patientes et des témoins. Enfin, les deux associations principales de patientes porteuses d'implants ESSURE (RESIST et Alerte Contraception) sont particulièrement motivées par le projet et seront d'une grande aide pour informer leurs adhérentes de cette étude multicentrique.

6 ORGANISATION GÉNÉRALE

6.1 Calendrier de l'étude

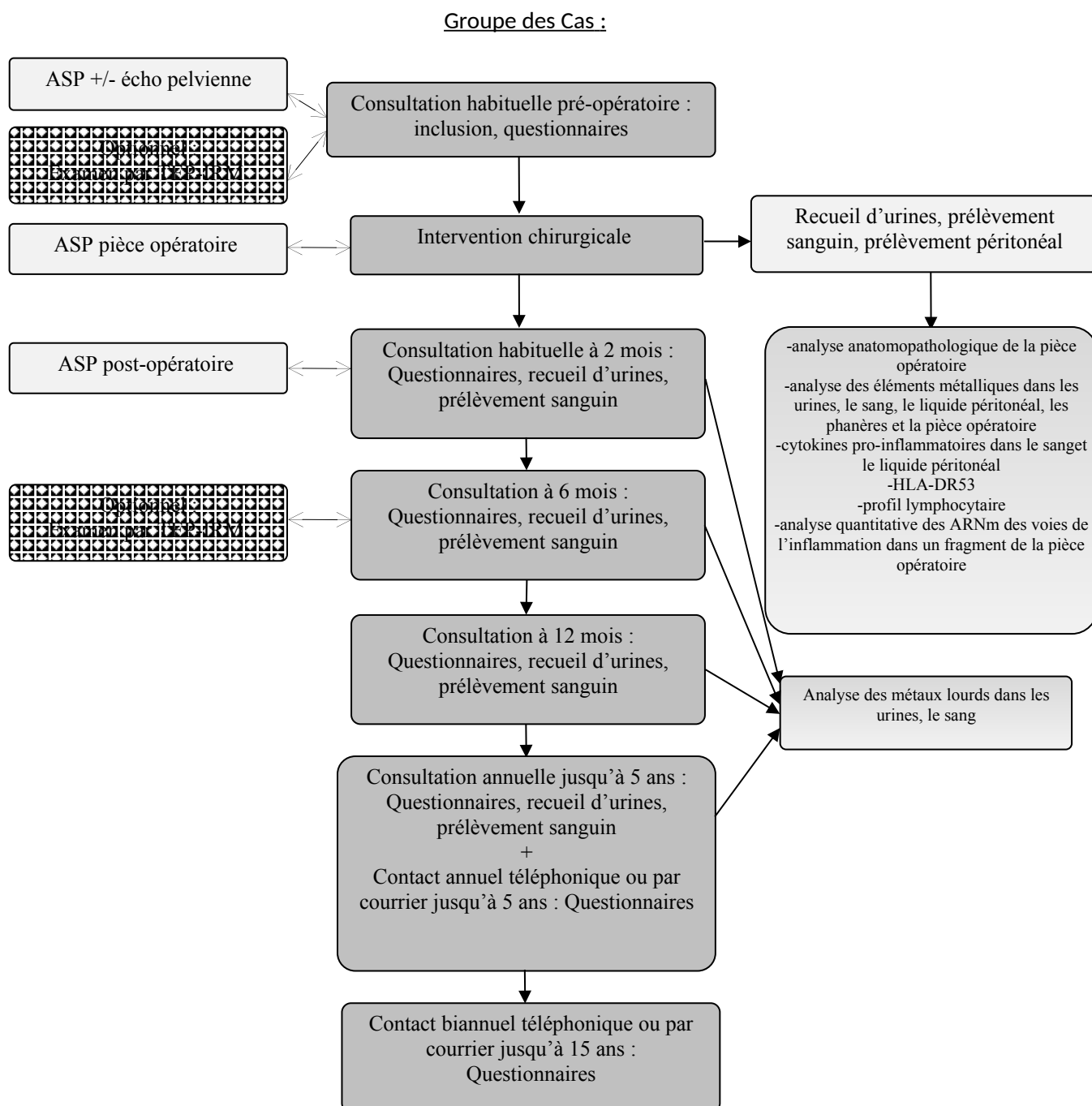
Durée de la période d'inclusion :36 mois

Durée de la participation pour chaque patiente : 15 ans

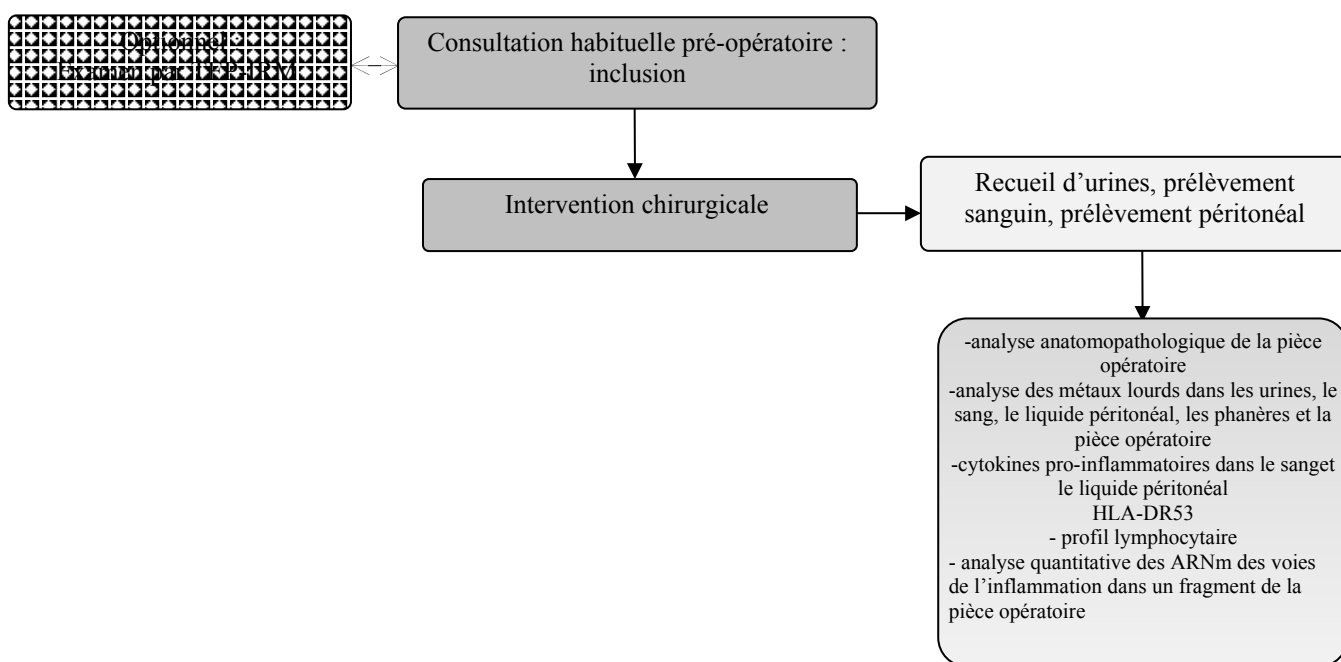
Durée totale de l'étude : 18 ans

Début des inclusions : 1^{er} trimestre 2022

6.2 Schéma général et tableau récapitulatif



Groupe des Témoins :



ETAPES	V1 Consultation pré- opératoire	V2 Hospitalisatio n	V3 Consultatio n de suivi	V4 Consultatio ns de suivi	V5 Suivi par téléphone, mail, courrier
Actions	Moment J-90 à J-15	J0	M2 +/- 15 j	M6 +/- 1 m M12 +/- 2 m M24 +/- 2 m M36 +/- 2 m M48 +/- 2 m M60 +/- 3 m	M12,5 +/- 2 m M24,5 +/- 2 m M36,5 +/- 2 m M48,5 +/- 2 m M60,5 +/- 3 m A6et A6,5 +/- 3 m A7 et A7,5 +/- 3 m A8 et A8,5 +/- 3 m A9 et A9,5 +/- 3 m A10 et A10,5 +/- 3 m A11 et A11,5 +/- 3 m A12 et A12,5 +/- 3 m A13 et A13,5 +/- 3 m A14 et A14,5 +/- 3 m A15 +/- 3 m
Information et recueil consentement éclairé	X*				
Fiche d'inclusion	X*				
Antécédents	X				
Examen clinique habituel	X	X	X	X	
ASP	X	X	X		
IRM-TEP	X*			X* (à M6)	
Analyses biologiques		X*	X*	X* (à M6, M12 et M24)	
Intervention chirurgicale		X			
Questionnaires	X*		X*	X*	X*
Recherche des événements indésirables			X*	X*	X*

* : fait spécifiquement pour l'étude

6.3 Déroulement de l'étude

6.3.1 Visite d'inclusion

Les patientes susceptibles de participer à l'étude seront identifiées dans le cadre de leur suivi médical régulier. La consultation pré-opératoire permet de poser l'indication opératoire, indépendamment de toute participation à l'étude. Cette visite, comme toute consultation pré-opératoire habituelle, comprendra :

- un interrogatoire prenant en compte l'ensemble des données anamnestiques pertinentes,
- un examen clinique rigoureux
- récupération des résultats des examens éventuellement réalisés (échographie pelvienne, ASP). Si des tests d'allergie aux métaux sont réalisés avant l'intervention, les résultats seront collectés dans le cahier d'observation.

Cette visite est réalisée entre 15 jours et 3 mois avant l'intervention, en fonction de la programmation de l'intervention au bloc opératoire. Lors de la consultation pré-opératoire, le chirurgien vérifie que la patiente présente bien tous les critères d'inclusion. Il informe la patiente de l'existence de cette étude. Il lui donne toute explication nécessaire à la bonne compréhension de l'étude et lui remet une notice d'information écrite. Si la patiente accepte de participer à l'étude, la patiente et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement. L'un est conservé par la patiente, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude.

La patiente peut donner sa réponse dans le délai entre la consultation et l'intervention, afin de bénéficier d'un délai de réflexion.

La patiente remplit le questionnaire pré-opératoire avant son intervention.

Si l'examen ASP n'a pas été réalisé, l'investigateur fournit une ordonnance à la patiente pour effectuer cet examen avant l'intervention chirurgicale.

En cas de refus de la patiente de participer à l'étude, la procédure chirurgicale ne sera pas modifiée.

Pour les patientes sélectionnées pour l'examen IRM-TEP :

Si la patiente accepte de participer à l'étude avec un examen IRM-TEP, la patiente et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement spécifique pour cet examen. L'un est conservé par la patiente, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude.

Les patientes seront soumises à deux acquisitions IRM-TEP (en pré-opératoire et à 6 mois) dans les locaux du CERMEP, plateforme habilitée à pratiquer des examens de recherche chez l'Homme. La durée de chaque acquisition sera d'environ 2 heures. A leur arrivée, les participantes seront accueillies par les manipulateurs en électroradiographie (MER) du CERMEP. Un cathéter veineux sera posé dans une veine du bras droit ou gauche. Les participantes seront installées dans l'imageur hybride IRM-TEP. L'injection de la [¹¹C]PK11195 aura lieu dans la salle de l'acquisition IRM-TEP. L'enregistrement des données de neuroimagerie fonctionnelle commencera immédiatement après l'injection intraveineuse de [¹¹C]PK11195 et durera pendant 70 minutes dans un état de repos.

A l'issue de l'examen, le cathéter veineux sera retiré et la visite sera terminée.

L'IRM pourra servir à identifier une éventuelle lésion cérébrale asymptomatique et dans une telle éventualité, les sujets seront prévenus par un des investigateurs de l'existence de cette anomalie.

6.3.2 *Intervention chirurgicale*

Dans le cadre de l'étude, le recueil d'urines (10 mL), une mèche de cheveux et les prélèvements sanguins (1 tube K2 spécial Eléments traces 5 mL, 1 tube EDTA 5 mL pour l'HLA-DR53, 1 tube EDTA 5 mL pour le profil lymphocytaire) sont réalisés le jour de l'intervention.

L'intervention se déroule conformément aux pratiques habituelles en suivant les recommandations CNGOF des bonnes pratiques cliniques d'explantation des implants Essure[4].

La facilité de réalisation de la technique et la durée de l'intervention sont recueillies. Selon la pratique habituelle, un prélèvement de liquide péritonéal est réalisé (volume optimal : 5 mL).

Pour l'étude, afin de vérifier si la totalité des implants a été retiré, un examen ASP est réalisé sur la pièce opératoire, et une ordonnance est remise à la patiente pour la réalisation d'un examen ASP à faire avant la consultation à 2 mois (recommandations CNGOF des bonnes pratiques cliniques[4]).

Les échantillons congelés seront envoyés au Centre de Biologie du Groupement Hospitalier Sud.

6.3.3 *Visites de suivi*

Selon la pratique habituelle, les patientes sont revues en consultation environ 2 mois après l'intervention. Pour l'étude, les patientes remplissent alors les questionnaires. L'investigateur récupère le résultat de l'examen ASP post-opératoire.

Dans le cadre de l'étude, un recueil d'urines (10 mL) et un prélèvement sanguin (1 tube K2 spécial Eléments traces 5 mL) sont réalisés.

De façon habituelle, une consultation est prévue à 6 mois, puis à 12 mois, et ensuite chaque année jusqu'à 5 ans après l'intervention. Pour l'étude, à chaque visite, les patientes remplissent les questionnaires et un recueil d'urines (10 mL) et un prélèvement sanguin (1 tube K2 spécial Eléments traces 5 mL) sont réalisés. Une mèche de cheveux sera prélevée à 6 mois.

Pour les patientes sélectionnées pour l'examen IRM-TEP, la deuxième acquisition aura lieu à 6 mois.

Dans le cadre de l'étude, les patientes seront également contactées chaque année à 6 mois d'intervalle avec la consultation annuelle jusqu'à 5 ans après l'intervention par le centre de coordination de l'étude par téléphone, mail ou courrier postal (selon le choix de la patiente) afin de remplir les questionnaires.

Enfin, pour l'étude, entre 5 et 15 ans après l'intervention, la patiente sera contactée 2 fois par an par le centre de coordination de l'étude par téléphone, mail ou courrier postal (selon le choix de la patiente) afin de remplir les questionnaires. Ce suivi permettra également de déceler l'apparition de pathologies cancéreuses ou auto-immunes.

La visite de fin de recherche sera le dernier contact avec la patiente.

6.3.4 **Echantillons biologiques**

Quantités et conditions de recueil

Pièces opératoires (trompes) pour dosages des éléments métalliques et analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation

Liquide péritonéal :

- poudrier (1 mL minimum) pour analyses des éléments traces métalliques
- 1 tube sec sans additif 3mL pour analyses des cytokines

Prélèvement sanguins :

- 1 tube K2 spécial Eléments traces 5 mL
- 1 tube EDTA 5 mL pour génotypage HLA-DR53
- 1 tube EDTA 5 mL pour le profil lymphocytaire

Prélèvement urinaire (poudrier de 10 mL) pour dosages des éléments métalliques

Mèche de cheveux

Laboratoires

- *Dosages des éléments métalliques (trompes, liquide péritonéal, sang, cheveux et urines) : Centre de Biologie du Groupement Hospitalier Sud*
- *Dosages des cytokines (liquide péritonéal) : Centre de Biologie du Groupement Hospitalier Sud ou laboratoire disposant de la technique ELISA automatisée Simple Plex™*
- *Profil lymphocytaire (sang) : Immunologie (Hôpital Edouard Herriot) ou laboratoire disposant de la technique par cytométrie en flux après marquage direct par anticorps monoclonaux fluorescents Beckman Coulter et mesure volumétrique des valeurs absolues sur appareil AQUIOS*
- *Analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation (Technologie nanostring®) (trompes) : plateforme de recherche de transfert en oncologie des Hospices Civils de Lyon (Institut de cancérologie)*
- *Recherche de l'HLA-DR53 (DRB4*01) (sang) : Laboratoire HLA - Etablissement français du sang*

6.3.5 **Distinction soins et recherches**

Procédures effectuées au cours de la recherche	Procédures effectuées dans le cadre du soin	Procédures ajoutées du fait de la recherche
--	---	---

Consultation pré-opératoire	x	
Intervention chirurgicale	x	
Consultation 2 mois	x	
Consultation 6, 12 mois, et jusqu'à 5 ans	x	
Contact entre 1 et 15 ans		X
ASP	x	
Prélèvements sang		X
Recueil d'urines		X
Prélèvement cheveux		X
Prélèvement liquide péritonéal	x	
Analyse pièce opératoire	x	
Questionnaires		X
IRM-TEP		X

6.4 Population témoin

Une population témoin sera recrutée sur la même période que les inclusions de patientes avec Essure[®], au sein des mêmes services de gynécologie.

Les patientes susceptibles de participer à l'étude en tant que témoin seront identifiées dans le cadre de leur suivi médical régulier. La consultation pré-opératoire permet de poser l'indication opératoire, indépendamment de toute participation à l'étude. Le chirurgien vérifie que la patiente présente bien tous les critères d'inclusion. Il informe la patiente de l'existence de cette étude et lui donne toute explication nécessaire à la bonne compréhension de l'étude. Il lui remet une notice d'information écrite. Si la patiente accepte de participer à l'étude, la patiente et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement. L'un est conservé par la patiente, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude.

La patiente peut donner sa réponse dans le délai entre la consultation et l'intervention, afin de bénéficier d'un délai de réflexion.

Dans le cadre de l'étude, un recueil d'urines (5 mL), une mèche de cheveux et 3 prélèvements sanguins (3 x 5 mL) sont réalisés le jour de l'intervention.

L'intervention se déroule conformément aux pratiques habituelles.

Selon la pratique habituelle, un prélèvement de liquide péritonéal est réalisé (volume optimal : 2 mL).

Pour les patientes sélectionnées pour l'examen IRM-TEP :

Si la patiente accepte de participer à l'étude avec un examen IRM-TEP, la patiente et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement spécifique pour cet examen. L'un est conservé par la patiente, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude.

Le déroulement de l'examen d'IRM-TEP est identique à celui du groupe de patientes.

6.5 Règles d'arrêt temporaire ou définitif

- Arrêt de participation d'une personne à la recherche :

Les sujets pourront demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. Les patientes ayant signé un consentement pour l'examen par TEP-IRM pourront retirer leur consentement à n'importe quel moment et pourront, si elles le souhaitent, continuer à participer à l'étude sans faire l'examen IRM-TEP. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet en particulier en cas d'événements indésirables graves.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne et afin de recueillir si possible la raison de la perte de vue.

En cas de sortie prématurée, les données recueillies jusqu'à la date de sortie seront analysées.

Les patientes qui sortiraient d'étude avant l'évaluation du critère principal à 2 mois post-opératoires seront remplacées.

- Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil de la stratégie. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives à la méthode d'investigation, au vu desquels les objectifs de l'étude ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude.

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur sans délai à l'ANSM et au CPP.

6.6 Collection d'échantillons biologiques

Les quantités d'échantillons biologiques restantes après analyse seront conservées au Centre de Biologie du Groupement Hospitalier Sud sous la responsabilité du Dr François Parant et du Dr Muriel Bost. Ces échantillons seront disponibles pour d'éventuelles expertises ultérieures.

7 ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

7.1 Définitions

Selon l'article R1123-46 du code de la santé publique

7.1.1 **Événement indésirable (EI)**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche.

7.1.2 **Événement ou effet indésirable grave**

Tout événement ou effet indésirable :

- qui entraîne la **mort** ; ou
- qui **met en danger la vie de la personne** qui se prête à la recherche ; ou
- qui nécessite une **hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation** ; ou
- qui provoque une **incapacité ou un handicap importants ou durables** ; ou
- qui se traduit par une **anomalie ou une malformation congénitale** ; ou
- tout **autre événement médical important** ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus :
 - o mais pouvant être considéré comme « **potentiellement grave** » notamment certaines anomalies biologiques ;
 - o ou **événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur** ;
 - o ou encore **un événement nécessitant une intervention médicale** pour prévenir une des caractéristiques/conséquences mentionnés ci-dessus

L'expression " mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité.

Se référer au paragraphe 8.2.4 pour les événements indésirables graves ne nécessitant pas une notification immédiate au promoteur.

7.1.3 **Effet indésirable**

Toute réaction nocive et non désirée due à la recherche impliquant une personne humaine dans sa globalité.

7.1.4 **Effet indésirable inattendu**

Effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur.

7.1.5 **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

7.2 **Responsabilités de l'investigateur**

7.2.1 **Modalités de détection et de recueil des événements indésirables**

De la première visite (inclusion J0) jusqu'à la fin de l'étude et jusqu'à leur résolution, tous les événements indésirables, sauf ceux ne nécessitant pas un recueil mentionnés au paragraphe 8.2.4, doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués, dans le cahier d'observation. Les événements suivants ne sont pas considérés comme des événements indésirables (ils ne sont donc pas à collecter dans le CRF) :

- Admission pour raisons sociale ou administrative ;
- Hospitalisation prédéfinie par le protocole ;
- Passage en hôpital de jour programmé dans le cadre du suivi de la pathologie étudiée ou d'une maladie intercurrente déjà connue à l'inclusion ;

L'intensité des événements indésirables sera déterminée de la façon suivante :

- légère (grade 1) : pas d'interférence sur l'activité au quotidien du patient ;
- modérée (grade 2) : interférence modérée sur l'activité quotidienne du patient mais encore acceptable ;
- sévère (grade 3) : interférence importante sur l'activité quotidienne du patient et inacceptable ;
- menace du pronostic vital (grade 4) ;
- décès (grade 5).

Une autre échelle sera également utilisée dans cette étude pour déterminer l'intensité des complications chirurgicales : l'échelle de Clavien-Dindo [32].

Tous les événements indésirables doivent être gradés. Tous les événements indésirables d'intensité sévère, menace du pronostic vital et décès (grade supérieur ou égal à 3, ou IIIb selon l'échelle de ClavienDindo) sont considérés comme GRAVE et doivent être notifiés sans délai au promoteur [sauf s'ils sont décrits dans le paragraphe 8.2.4 comme ne devant pas faire l'objet d'une notification sans délai auprès du promoteur].

7.2.2 **Notification immédiate des Événements indésirables graves (EIG) au promoteur**

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai et au plus tard dans les 24 heures à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification sans délai (paragraphe 8.2.4).

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport et doit être suivie par un ou des rapport(s) complémentaire(s) détaillé(s) dans les 8 jours suivant la première notification.

L'investigateur valide le formulaire de notification d'EIG, le date, et l'envoie par mail à drci.eig-vigilance@chu-lyon.fr, dès lors qu'il a les 4 éléments minimum pour notifier un EIG :

- Un notificateur
- Un sujet
- Un(e) produit/procédure expérimental(e) (si applicable)
- Un événement indésirable

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement (grâce aux copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents, sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire le numéro et le code du patient), le diagnostic médical et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et et la (les) procédure(s) expérimentale(s).

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai, et informer le promoteur en envoyant par mail à drci.eig-vigilance@chu-lyon.fr ou par fax au 04 72 11 51 90 le formulaire de notification d'EIG signé et daté. Il doit préciser dans l'objet du mail « NOM DE L'ETUDE-Critère de gravité*-N°centre-patient ».

*à remplir fonction du critère de gravité sélectionné dans le formulaire de notification d'EIG

7.2.3 Evaluation de la causalité des EI

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec la recherche. Le lien de causalité est binaire (raisonnablement relié / non relié).

7.2.4 Restriction des EI/EIG, période de notification des EIG et événements indésirables d'intérêt particulier (EIP)

L'investigateur doit notifier sans délai au promoteur les événements indésirables graves :

- DES L'INCLUSION DU PATIENT (date de signature du 1^{er} consentement)
- Jusqu'à LA FIN DE PARTICIPATION DU PATIENT
- Sans limite de durée pour les événements indésirables graves reliés à la recherche.

Compte tenu de la réalisation de l'étude à faible risque pour le patient, des restrictions de notification d'EIG au secteur vigilance des essais cliniques sont mises en place.

Période de participation	<u>Restriction des événements dans le CRF (pas de collecte dans le CRF, ni d'envoi de formulaire de notification d'EIG au promoteur)</u>	<u>Restriction des notifications d'EIG au promoteur (collecte uniquement dans le CRF au plus tard à la fin de participation à l'étude, pas d'envoi de formulaire de notification d'EIG au promoteur)</u>	<u>Evénements d'intérêt particulier : A notifier immédiatement au promoteur en EIG</u>
De l'inclusion à la fin de participation	- Douleur post-opératoire soulagée par des antalgiques de palier I	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la maladie étudiée sans aggravation par rapport à l'inclusion : asthénie, céphalées, douleurs pelviennes, douleurs articulaires, troubles de mémoire ou de concentration, trouble du langage, trouble du sommeil, angoisse, dépression, trouble de l'humeur... - Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche ; - Admission aux urgences de moins de 24 heures (non liée au traitement) - Evénement indésirable de grade <IIIb selon la classification de Clavien-Dindo 	

7.3 Responsabilités du promoteur

7.3.1 Déclaration aux autorités compétentes

Le Promoteur déclarera à l'ANSM:

- en cas de mise en jeu du pronostic vital ou de décès du sujet : toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus sans délai à compter du jour où le promoteur en a connaissance et les informations complémentaires pertinentes devant être soumises sous forme de rapport de suivi dans un délai de 8 jours dès réception du suivi.
- pour tous les autres effets indésirables graves inattendus : au plus tard dans un délai de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a connaissance, et les informations complémentaires pertinentes devant être soumises sous forme d'un rapport de suivi dans un nouveau délai de 8 jours dès réception du suivi.

Selon l'article R1123-59 du CSP, le promoteur déclarera :

- à l'ANSM, au CPP et au directeur général de l'ARS, les faits nouveaux sans délai à compter du jour où le promoteur en a connaissance, 8 jours dès connaissance d'une nouvelle information de sécurité pertinente pour les suivis.

Il établira un également rapport annuel de sécurité (RAS) qui sera transmis à l'ANSM et au CPP sous

un délai de 60 jours après la date anniversaire de l'étude.

7.3.2 Description des effets indésirables liés à la recherche (référence de sécurité pour l'évaluation du caractère attendu/inattendu par le promoteur)

- Risques liés au prélèvement sanguin : hématome, douleur au point d'injection
- Risques liés à l'intervention chirurgicale : douleur, inflammation, infection, hémorragie, blessure d'un organe pelvien.

Description des événements indésirables reliés à la maladie étudiée :

Les événements indésirables les plus fréquents sont : asthénie, céphalées, douleurs pelviennes, douleurs articulaires, troubles de mémoire ou de concentration, trouble du langage, trouble du sommeil, angoisse, dépression, trouble de l'humeur.

Ces événements indésirables seront considérés comme reliés à la maladie étudiée et non au traitement expérimental.

7.4 Comité de surveillance Indépendant

Au regard de la nature de l'intervention et du faible risque de survenue d'événements indésirables graves liés à la recherche, aucun comité de surveillance indépendant n'est prévu dans le cadre de cette étude.

8 ASPECTS STATISTIQUES

8.1 Nombre de sujets nécessaires

En nous basant sur l'article de Chene et al. [1] qui montre une amélioration du ressenti chez 58% des patientes à 1 mois après ablation des implants Essure® et chez 65% des patientes à 3 mois, nous faisons l'hypothèse d'observer dans notre étude environ 60% de patientes dont les symptômes se sont améliorés lors de la consultation post-opératoire à 2 mois.

Dans ce cas, pour un risque alpha à 5 % et un taux d'erreur de 8 %, le nombre de sujets nécessaires est de 144 patientes.

Afin d'obtenir cet effectif, les patientes qui sortiraient d'étude avant l'évaluation du critère principal de jugement à 2 mois seront remplacées. Nous estimons à environ 15% le taux de patientes sortant d'étude prématurément. Le nombre maximal de patientes incluses sera donc de 170.

144 patientes seront également incluses dans le groupe témoin, soit au total 288 patientes dans l'étude.

Une période d'inclusion de 36 mois permettra l'inclusion du nombre de patientes prévues.

Justification du nombre de patientes pour l'IRM-TEP.

L'étude IRM-TEP est une étude prospective pour laquelle les résultats d'imagerie représentent un objectif secondaire visant à décrire la concomitance d'effets indésirables à la présence du dispositif ESSURE. N'ayant pas d'hypothèse quantitative sur cet effet, nous ne pouvons établir de calcul formel de la puissance statistique. Des références peuvent être recherchées parmi les études publiées dans des domaines connexes. Pour une étude relatant la recherche de site de neuro-inflammation chez des patients souffrant de fibromyalgie, une population de 11 patients et 11 contrôles ont été inclus [33]. Dans une seconde étude, un échantillon de 9 patientes et 10 sujets sains ont été inclus pour la recherche de site de neuroinflammation en corrélation avec des syndromes de fatigue chronique ou encéphalomyélite myalgique [34]. Dans notre étude, avec un échantillon de 20 patientes et 10 témoins, nous serons en mesure de documenter et publier des résultats sur la présence d'affection neuronale de type inflammatoire concomitant avec les troubles étudiés.

8.2 Méthode statistiques

Tous les tests effectués pour l'analyse de cette étude se feront avec un degré de signification statistique de 5%.

Caractéristiques pré-opératoires :

Les caractéristiques pré-opératoires seront décrites par leur moyenne et leur écart type pour les caractéristiques quantitatives continues et par un tableau de fréquence pour les caractéristiques qualitatives.

Analyse du critère de jugement principal :

La moyenne du score d'amélioration des symptômes PGI-I à 2 mois sera calculée.

Analyse des critères de jugement secondaires :

Seront calculés :

- la moyenne du score d'amélioration des symptômes PGI-I à 6 et 12 mois, puis deux fois par an jusqu'à 15 ans
- la moyenne du score de qualité de vie SF-12 à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution du score SF-12 en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.
- la moyenne du score FIQ à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries

appariées; l'évolution du score FIQ en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

- la moyenne des scores HADS à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution des scores HADS en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

Les scores HADS de dépression et d'anxiété peuvent être dichotomisés à un seuil supérieur à 11 points sur 21 pour définir le pourcentage de patientes dépressives d'une part et anxieuses d'autre part [21]. Ces pourcentages seront comparés avant et après intervention avec un test de Mc Nemar.

- la moyenne du score MFI-20 à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution du score MFI-20 en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

- la moyenne du score EVA de douleur à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution du score EVA de douleur en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

- la moyenne du score de douleur QDSA à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution du score QDSA en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

- la moyenne du score de Higham à 2, 6 et 12 mois puis deux fois par an jusqu'à 15 ans ; les moyennes des scores avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées; l'évolution du score de Higham en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées.

- la moyenne du score de facilité de réalisation (EVA)

- la moyenne de la durée opératoire ;

- les moyennes de concentration des éléments métalliques dans le liquide péritonéal dans la pièce opératoire

- les moyennes de concentration des éléments métalliques en pré-opératoire et à 2, 6, 12 et 24 mois dans les urines et dans le sang. Pour les phanères, moyennes de concentration des éléments métalliques en pré-opératoire et à 6 mois; ces moyennes avant et après intervention seront comparées en utilisant le test t de Student pour séries appariées ; l'évolution de ces moyennes en fonction du temps sera étudié par un modèle à effets mixtes pour données répétées

- les moyennes de concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide péritonéal

- recherche de l'HLA-DR53 (DRB4*01) associé aux allergies au nickel : seront calculées les fréquences de l'HLA-DR53 dans le groupe « patientes » vs « témoins »

- évaluation de l'inflammation par analyse quantitative des ARNm des voies de l'inflammation (Technologie nanostring®) dans un prélèvement d'anatomopathologie de la pièce opératoire : analyse quantitative simultanée d'un grand nombre de cibles nucléiques (ARNm)

- analyse des données d'imagerie IRM-TEP en pré-opératoire et à 6 mois :

Les analyses statistiques paramétriques des résultats des tests ou valeurs régionales des paramètres issus de l'imagerie seront réalisées à l'aide du logiciel R studio. La normalité de la distribution des données sera vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Une correction de Bonferroni sera réalisée pour corriger pour les comparaisons multiples. Les analyses statistiques paramétriques réalisées voxel à voxel seront menées avec le logiciel du logiciel SPM (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

- Premièrement, les images paramétriques de BPnd des patientes seront comparées voxel à voxel aux images paramétriques du groupe témoin. La différence de fixation spécifique du radioligand [¹¹C]PK11195 au niveau des régions du réseau par défaut permettra de déterminer les régions dans lesquelles il existe une neuroinflammation dans le groupe de patientes. Ces régions seront identifiées comme les régions d'intérêt avec une neuroinflammation (régions « NI »).
- Deuxièmement, afin d'évaluer le lien entre la neuroinflammation et les altérations de connectivité fonctionnelle, une carte de connectivité de chaque région NI sera calculée avec la méthode de décomposition en ICA et la méthode « seed-based », de manière individuelle pour chaque patiente. Les analyses pourront être effectuées avec la CONN Toolbox (Matlab, SPM). Ces cartes seront ensuite comparées entre les groupes patientes et témoins. Enfin, des régressions linéaires seront effectuées entre le signal de connectivité fonctionnelle et les images de BPnd du [¹¹C]PK11195 dans chaque région NI chez les patientes.
- Troisièmement, le lien entre la neuroinflammation et les hypersignaux de la substance blanche sera examiné à la fois de manière globale dans le cerveau entier et dans les régions NI chez les patientes, à l'aide d'une mesure automatisée du volume des lésions de la substance blanche, et des régions de révélant une activation microgliale par la TEP anormale.
- Quatrièmement, les liens entre l'activation microgliale et les paramètres systémiques seront examinés au moyen de régressions linéaires entre BPnd du PK11195 dans les régions NI et les mesures périphériques.

- résistance biomécanique et thermique de l'implant : analyse descriptive et analytique en fonction du type de contrainte proposé

8.3 Méthode de prise en compte des données manquantes

Les données manquantes seront inutilisées dans l'analyse statistique. Les valeurs manquantes seront dénombrées mais ne seront pas incluses dans le dénominateur du calcul des fréquences.

La fréquence des données manquantes du critère de jugement principal et leurs causes seront listées.

La méthode d'imputation des données manquantes du critère de jugement principal par remplacement par la moyenne sera utilisée.

8.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

8.5 Responsable des analyses

Mme Stéphanie Moret (chargée d'étude, service gynécologie, HFME, HCL) sera chargée de réaliser les analyses statistiques à l'aide du logiciel SAS (SAS Studio 3.6; SAS Institute Inc.).

9 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

9.1 Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ;

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

9.2 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Les documents sources de cette étude sont tous les éléments du dossier médical de la patiente, les résultats des analyses biologiques, immunologiques et anatomopathologiques, les résultats des examens ASP et IRM-TEP, ainsi que les questionnaires remplis par la patiente.

9.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant le personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codées.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seules la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets, le centre d'inclusion, et le groupe Essure ou témoin.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein de la DRCI des Hospices Civils de Lyon et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant pourront être revus en fonction du niveau de monitoring adapté à l'étude et déterminé conformément aux POS du Promoteur:

- consentement éclairé
- respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources
- gestion des traitements expérimentaux
- déclaration des événements indésirables graves.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit adressé à l'investigateur du centre visité et à la structure de coordination de la recherche.

D'autre part, Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

11 CONSIDERATIONS ETHIQUES

11.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes *XX (Préciser le numéro du CPP désigné après avis)*.

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'ANSM. Une demande d'autorisation d'étude sera également adressée par le promoteur à l'ANSM.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation d'étude de l'ANSM.

11.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire.

11.3 Information du patient et formulaire de consentement écrit

Les patientes seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information remis à la patiente.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la patiente sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise à la patiente, l'investigateur en conservera l'original.

11.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux bonnes pratiques cliniques françaises et internationales actuellement en vigueur,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

11.5 Période d'exclusion

Une patiente participant à cette étude ne peut participer simultanément à une autre recherche interventionnelle en lien avec la sphère gynécologique, ceci afin de ne pas entraîner de biais pour l'analyse de l'étude. La participation simultanée à une recherche non interventionnelle n'est pas interdite.

Aucune période d'exclusion n'est définie (période pendant laquelle la patiente ne peut participer à un autre protocole de recherche clinique après la fin de l'étude ou après son arrêt prématuré).

Pour les patientes ayant participé à l'étude IRM-TEP, une période d'exclusion réglementaire de 1 an pour toute participation à une étude de recherche impliquant des rayonnements ionisants devra être respectée.

11.6 Indemnisation des sujets

Il n'est pas prévu d'indemniser les patientes qui accepteront de participer à l'étude. L'objet de la recherche étant en rapport avec l'état pathologique des sujets, l'inscription au fichier national des Volontaires se prêtant à une Recherche Biomédicale (VRB) n'est pas requise.

Les patientes sélectionnées pour l'examen IRM-TEP verront tous leurs frais de déplacement pour se rendre à cet examen remboursés et les patientes témoins pour l'examen IRM-TEP percevront une indemnité de 100 euros. Du fait de l'indemnisation, la participation de ces témoins à cet essai clinique sera enregistrée sur le fichier national des Volontaires se prêtant à une recherche Biomédicale (VRB).

12 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

12.1 Cahier d'observation

Le cahier d'observation ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Les autres données relatives à la patiente et nécessaires à son suivi en dehors de l'étude, seront colligées dans son dossier médical.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

12.2 Gestion des données

La saisie simple des données sera réalisée par une personne du centre de coordination à l'aide d'un masque de saisie informatique et anonymisé généré à l'aide du logiciel ACCESS®. Cette base de données sera protégée par un mot de passe.

Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur, le méthodologiste, et le statisticien.

Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le centre de coordination de l'étude (gel des données brutes sous forme de tables SAS).

L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir sur le serveur sécurisé des Hospices Civils de Lyon. Les données seront archivées sur disque dur et clé USB.

12.3 CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

12.4 Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur et des investigateurs associés au niveau de chaque centre pendant 25 ans :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaire d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le Promoteur est également responsable d'organiser la conservation des analyses statistiques et du rapport final de l'étude pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

13 FINANCEMENT ET ASSURANCE

13.1 Budget de l'étude

Les frais liés à cette recherche sont les suivants :

- Examens relatifs au protocole : analyses biologiques, examens par IRM-TEP
- Logistique : transports des prélèvements, déplacements et indemnités des patientes pour l'examen IRM-TEP, déplacements pour les visites de monitoring dans les centres
- Recrutement de personnel : chargée d'études, technicien de laboratoire
- Contrôle qualité par un ARC mandaté par le promoteur
- Assurance de la recherche
- Vigilance
- Gestion des données : saisie des données, analyse statistique
- Frais divers : présentation dans des congrès, traduction de l'article, publication de l'article, papeterie, ...

Préciser la source de financement : PHRC National

13.2 Assurance

Le promoteur a souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le contrat d'assurance a été souscrit avant le démarrage de l'étude auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, sous le numéro *XXXXXX (à compléter par la DRCI)*.

14 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

L'étude sera enregistrée sur un registre des essais cliniques en libre accès (clinicaltrials.gov) avant l'inclusion du 1^{er} patient.

15 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Chene G, Cerruto E, Moret S, Lebaill-Carval K, Chabert P, Mellier G, Nohuz E, Lamblin G, Clark TJ. Quality of life after laparoscopic_removal_of_Essure sterilization devices. Eur J ObstetGynecolReprod Biol X 2019; 3: 100054.

[2] Miquel L, Crochet P, Francini S, Compan C, Boubli L, Agostini A. Laparoscopic_Essure_Device_Removal_by En Bloc Salpingectomy-Cornuectomy with Intraoperative X-Ray Checking: A Retrospective Cohort Study. J Minim Invasive Gynecol 2020; 27:697-703.

[3] Maassen LW, van Gastel DM, Haveman I, Bongers MY, Veersema S. Removal_of_Essure_Sterilization Devices: A Retrospective Cohort Study in the Netherlands. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26: 1056-1062.

- [4] CNGOF guidelines: Fiche technique sur le retrait des deviceEssure.
<http://www.cngof.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique/implant-Essure-infos-professionnelles/496-device-Essure®>
- [5] Parant F, Bost M, Nohuz E, Prost J, Cerruto E, Moret S, Maurin J, Chene G. Potential release of toxic metal elements from Essure device in symptomatic patients: First results of the French Ablimco cohort. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2020; 252 :434-438.
- [6] Catinon M, Roux E, Auroux A, Balter V, Fellah C, Trunfio-Sfarghiu AM, Sournies G, Vincent M. Identification of inorganic particles resulting from degradation of ESSURE® implants: Study of 10 cases. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2020 Apr 19; 250:162-170.
- [7]Chene G, Cerruto E, Merviel P, Agostini A, Crochet P, Giraudet G, Capmas P, Fernandez H, Graesslin O. Surgical techniques for the removal of Essuremicroinserts: a literature review on current practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021; 1-9
- [8] Summer B, Stander S, Thomas P. Cytokine patterns in vitro, in particular IL-5/IL-8 ratio, to detect patients with nickel contact allergy. *J eurAcadDermatVenerol* 2018; 1542-48
- [9] Jacobs AH, Tavitian B. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 1393-1415
- [10] Wagner P, Olsson H, Ranstam J, Robertsson O, Zheng MH, Lidgren L. Metal-on-metal joint bearings and hematopoieticmalignancy. *Acta Orthop* 2012 ; 83 : 553-8
- [11] US Food and Drug Administration. Biologicalresponses to metal implants. SilverSpring, MD: FDA; 2019. Availableat: <https://wayback.archive-it.org/7993/20191212150415/https://www.fda.gov/media/131150/download>
- [12] Hirvonen et al. *Eur J Nucl Med Mol Image.* 2010.37:606-612
- [13]http://www.irsn.fr/FR/connaissances/faq/Pages/Quelle_est_la_dose_annuelle_moyenne_de_radioactivite_recue_en_France.aspx
- [14]http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf
- [15] [Yalcin I](#), Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J ObstetGynecol*2003Jul ; 189(1) : 98-101.
- [16] Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Validation of the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) for urogenital prolapse. *Int Urogynecol J* 2010 ; 21 : 523-8
- [17] Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey : construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996 ; 34(3) : 220-33
- [18]Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier Je, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey of nine countries : results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998 Nov ; 51(11) : 1171-8
- [19]Burckhardt CS., Clark SR., Bennett RM.The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*1991 May;18(5):728-33.

- [20] Perrot S., Dumont D., Guillemin F., Pouchot J., Coste J., French Group for Quality of Life Research. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol* 2003 May;30(5):1054-9
- [21] Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- [22] Smets E.M.A., Garssen B., Bonke B., Dehaes J.C.J.M., "The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Psychometric properties of an instrument to assess fatigue", *Journal of Psychosomatic Research*, 1995;39:315-25
- [23] Gentile S., Delarozière J.C., Favre F., Sambuc R., San Marco J.L., "Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20)", *European Journal of Cancer Care*, 2003;12, 58-64.
- [24] Boureau F, Luu M, Doubrère JF, Gay C. Élaboration d'un questionnaire d'autoévaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le Mc Gill Pain Questionnaire de Melzack. *Thérapie* 1984; 39: 119-29.
- [25] Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992; 50: 59-65.
- [26] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
- [27] Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7
- [28] Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J ObstetGynaecol* 1990; 97: 734-9.
- [29] Raichle M.E. (2011) The Restless Brain. *Brain Connect.* 1(1), 3-12
- [30] Mantini D., Corbetta M., Romani G.L., Orban G.A., Vanduffel W. Evolutionarily Novel Functional Networks in the Human Brain? *J. Neurosci.* 2013;33(8): 3259-3275
- [31] Zhang D., Raichle M.E. Disease and the brain's dark energy. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6(1): 15-28
- [32] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13
- [33] Albrecht, D. S., Forsberg, A., Sandström, A., Bergan, C., Kadetoff, D., Protsenko, E., et al. Brain glial activation in fibromyalgia – A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behavior and Immunity* 2019;75:72-83.
- [34] Nakatomi, Y., Mizuno, K., Ishii, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., et al. (2014). Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55(6):945-950.