

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 06/11/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20/11/2018

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 18/12/2018. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 18/12/2018.

CONCLUSIONS

ExEm Foam Kit, kit de préparation pour produit hyperéchogène

Demandeur : MEDIPHA SANTE (France)

Fabricant : IQ-Medical Ventures (Pays-Bas)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Visualisation de la perméabilité tubaire par échographie dans le cadre d'un bilan d'infertilité.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt diagnostique d'ExEm Foam Kit, - l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence des causes tubaires d'infertilité et de l'impact sur la qualité de vie engendré par les troubles de la fertilité et par la complexité du parcours de soins proposé aux femmes infertiles.
Comparateur retenu :	Hystérosalpingographie
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> Une revue systématique et méta-analyse (Maheux-Lacroix S. <i>et al.</i> 2014) évaluant l'intérêt de l'Hystérosalpingo-Contrast-Sonographie (HyCoSy), échographie endovaginale de contraste utilisant une solution saline ou un produit de contraste, dans le diagnostic d'occlusion tubaire chez la femme infertile : elle a retenu 28 études regroupant 1 551 femmes ; dans ces études

l'HyCoSy était réalisée avec une solution saline (13 études) ou un produit de contraste, ECHOVIST (15 études) ou SONOVUE (1 étude) ; aucune des études prises en compte n'a évalué ExEmFoam Kit.

Données spécifiques

- Une étude observationnelle (Emmanuel et al. 2012) rapportant des données de faisabilité de la technique d'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy) avec ExEmFoam Kit pour l'exploration de la perméabilité tubaire chez 73 femmes,
- Une étude observationnelle transversale (Van Schoubroeck et al. 2013) documentant la performance diagnostique d'HyFoSy avec ExEmFoam Kit par rapport à la technique de référence, coélioscopie-épreuve au bleu de méthylène, chez 20 femmes,
- Deux études prospectives monocentriques randomisées comparant les performances diagnostiques de la technique HyFoSy avec ExEmFoam Kit à la technique HyCoSy avec une solution saline chez respectivement 40 femmes (Piccioni et al. 2016) et 37 femmes (Lim et al. 2015),
- Deux études évaluant la douleur associée à la technique HyFoSy avec ExEmFoam Kit : une étude contrôlée randomisée (Dreyer et al. 2014) comparant l'HyFoSy – ExEmFoam Kit à l'hystérosalpingographie sur un score de douleur mesuré sur une échelle visuelle analogique incluant 40 femmes et une étude observationnelle transversale (Van Schoubroeck et al. 2015) comparant la douleur perçue avec l'HyFoSy – ExEmFoam Kit et une échographie pelvienne endovaginale chez 216 femmes,
- Une étude rétrospective (Tanaka et al. 2018) menée sur 200 femmes, sous la forme d'un questionnaire dont le taux de retour a été de 77,5% et rapportant des données sur la tolérance à 6 mois et sur le taux de grossesses observées dans les suites de l'examen.

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le demandeur.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'acte doit être réalisé par un gynécologue/radiologue pouvant justifier d'une expérience suffisante en échographie pelvienne et ayant reçu une formation pratique à la technique et à l'interprétation des images sonographiques. Le plateau technique nécessite au minimum une table gynécologique et un appareil d'échographie utilisé pour les écho-dopplers pelviens pour l'exploration tubaire. Un équipement 3D est recommandé pour une évaluation anatomique pelvienne globale.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission de données en conditions réelles d'utilisation documentant l'intérêt de l'acte d'exploration d'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy) associé à ExEmFoam Kit dans le parcours de soins d'un bilan d'infertilité : cet intérêt sera apprécié au regard de l'impact sur les examens d'exploration tubaire de référence et les complications recensées.
Population cible :	La population cible d'ExEmFoam Kit ne peut être estimée à partir des données épidémiologiques des causes tubaires d'infertilité. La population rejointe est estimée, à partir de la population rejointe des actes d'hystérosalpingographie, à 69 000 patientes par an au maximum.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèle et référence proposés par le demandeur sont :

- ExEm Foam Kit FK 05

01.2. CONDITIONNEMENT

Kit unitaire, à usage unique, contenant les 3 éléments stériles suivants :

- 1 seringue de 10 ml contenant 5 ml d'ExEm Gel,
- 1 seringue de 10 ml contenant 5 ml d'ExEm Water,
- 1 dispositif de couplage.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Visualisation de la perméabilité tubaire par échographie dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

Les contre-indications spécifiques sont :

- Grossesse avérée ou possible,
- Période entre l'ovulation et la menstruation,
- Infection pelvienne active, maladie sexuellement transmissible ou saignement abondant,
- Allergie à l'un des constituants d'ExEm Gel (hydroxyéthylcellulose, glycérol et eau purifiée).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

- Hystérosalpingographie (HSG).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de ExEm Foam Kit.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

ExEm Gel, ExEm Water et dispositif de couplage : Classe I stérile, déclaration de conformité du fabricant.

03.2. DESCRIPTION

Le kit ExEm Foam est un produit de contraste pour le diagnostic échographique de la perméabilité des trompes de Fallope.

Il comprend les 3 éléments suivants :

- 1 seringue de 10 ml contenant 5 ml d'ExEm Gel : Hydroxyéthylcellulose et glycérol ;
- 1 seringue de 10 ml contenant 5 ml d'ExEm Water : eau purifiée ;
- 1 dispositif de couplage permettant de coupler les 2 seringues afin de réaliser le mélange des 2 liquides : gel et eau.

Ce kit est à usage unique.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

ExEm Foam Kit permet la préparation extemporanée d'une mousse à partir du mélange de gel d'hydroxyéthylcellulose et d'eau purifiée. Il est utilisé pour la réalisation de l'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy).

L'HyFoSy est une évolution de la technique échographique endovaginale de contraste, l'Hystérosalpingo-Contrast-Sonographie (HyCoSy), réalisée soit avec un mélange solution saline +/- eau soit avec des produits de contraste déjà utilisés en échocardiographie (ECHOVIST¹, SONOVUE², OPTISON³). L'acte d'HyCoSy n'est pas inscrit à la CCAM.

Sur le même principe qu'en échocardiographie, les microbulles d'air présentes dans la mousse préparée extemporanément et restant en suspension dans le gel pendant quelques minutes ont pour fonction d'améliorer l'échogénicité des parois tubaires et donc la qualité des images sonographiques. La mousse agit également en tant que séparateur tissulaire et permet l'extension des parois des trompes en vue d'obtenir des images précises.

En pratique, après reconstitution de la mousse, l'HyFoSy est réalisée par perfusion de la mousse, via un cathéter passant par l'orifice cervical et distribuant le contenu dans les trompes de Fallope. La sonde échographique qui accompagne le cathéter permet de visualiser le passage tubaire et la diffusion péritonéale de la mousse établissant, le cas échéant, la perméabilité des trompes. La mousse s'élimine ensuite par voie naturelle au bout de quelques heures.

Accessoires nécessaires : en complément du kit d'ExEmFoam, l'opérateur aura besoin d'un spéculum jetable et d'un cathéter non fourni dans le modèle qui fait l'objet de la demande. Le choix du cathéter est laissé à l'appréciation du médecin. Le cathéter à utiliser est un cathéter standard suffisamment long, fin et souple pour permettre un passage atraumatique du col jusqu'au fond de la cavité utérine ouvert au bout et non sur le côté). En cas de reflux (rare), il peut être nécessaire d'utiliser un cathéter avec bouchon souple d'obstruction cervicale, monté sur le cathéter. Il peut être plus rarement nécessaire d'utiliser une pince de Pozzi en cas de franchissement difficile du col.

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif a été effectuée.

Libellé de l'acte proposé : « Exploration de la perméabilité des trompes utérines par hystérosalpingo-sonographie » avec en note « Exploration de la perméabilité des trompes utérines par hystéro-salpingo-sonographie-mousse [HyFoSy] [Hysterosalpingo-Foam-Sonography] ».

Indication : Diagnostic de perméabilité tubaire dans le cadre du diagnostic d'infertilité.

Description : Visualisation de la perméabilité tubaire par échographie permise par injection de mousse endocavitaire

L'acte diagnostique HyFoSy se fait par voie endovaginale et ne nécessite pas d'anesthésie préalable.

Il correspond à la réalisation d'un écho-doppler pelvien par voie endovaginale après mise en place d'un cathéter intra-utérin (pose d'un spéculum) permettant l'injection dans les trompes

¹ ECHOVIST, suspension de microparticules de galactose, produit de contraste IV indiqué en échocardiographie n'étant plus commercialisé depuis le 04/07/2017

² SONOVUE, microbulles d'hexafluorure de soufre, produit de contraste indiqué en échocardiographie, examen doppler des vaisseaux et échographie des voies urinaires. Produit réservé à la 2ème intention lorsque l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. Des cas graves d'hypersensibilité ont été rapportés.

³ OPTISON, dispersion de perflutréne en solution d'albumine, produit de contraste indiqué en échocardiographie. Produit réservé à la 2ème intention lorsque l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. Des cas d'hypersensibilité sont décrits. Produit non commercialisé en France.

d'un liquide hyperéchogène stable (mousse). Le produit de contraste doit être reconstitué extemporanément.

Ce geste technique se rapproche de l'hystérosonographie au cours de laquelle du sérum physiologique est injecté dans la cavité utérine pour obtenir la distension de celle-ci et un meilleur contraste pour son analyse. Pour l'HyFoSy, qui nécessite une formation, l'injection se fait au fond de la cavité utérine pour visualiser le passage du produit hyperéchogène dans chaque ostium et parties interstitielles des trompes, et permet de suivre leur trajet et vérifier le passage du produit dans la loge ovarienne et la cavité péritonéale.

Comme toutes procédures intra-utérines et de vérification de la perméabilité tubaire, certaines patientes peuvent être victimes de contractions utérines douloureuses, d'une réaction vasovagale, de douleurs abdominales, de pertes de liquides ou des saignements vaginaux légers. La douleur doit être prise en charge conformément au protocole local.

Autres actes associés : HyFoSy est un acte isolé mais peut être associé à une échographie de l'utérus (CCAM JKQJ001 ou ZCQJ002)

Type de prise en charge : Prise en charge sans hospitalisation dans le cadre de l'exploration de la perméabilité tubaire chez la femme infertile, en première intention avant toute prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation, au même titre que l'hystérosalpingographie (HSG), et en lieu et place de celle-ci.

Peut être réalisé en consultation hospitalière ou en cabinet de ville.

Description des actes similaires : actes d'échographie

8.1.2. Actes diagnostiques sur l'appareil urinaire et génital

- L'hystérosonographie (CCAM JKQJ001) est une technique d'échographie, permettant d'analyser la cavité utérine, ses parois et la partie proximale des trompes.
- L'Échographie-doppler du petit bassin [pelvis] féminin, par voie rectale et/ou vaginale [par voie cavitaire] (CCAM ZCQJ002) qui permet également de réaliser une échographie de l'utérus et d'analyser l'ensemble des annexes dont les ovaires et du péritoine.

Description de l'acte comparateur revendiqué : acte de radiologie

8.1.3 Radiographie de l'appareil urinaire et génital

- L'hystérosalpingographie (CCAM JKQH001) (HSG) est un acte d'imagerie, permettant d'observer la cavité utérine et les trompes par l'injection d'un produit de contraste opaque aux rayons X.

Cet acte est associé à l'acte ci-dessous :

19.2.7 Adaptations pour la CCAM transitoire, suppléments, radiologie

- Supplément pour injection intra utérine de produit de contraste radiologique ou de substance médicamenteuse (code YYYY415) : ce code est utilisé en supplément du code hystérosalpingographie (HSG), lorsque la perméabilité tubaire est explorée par HSG (comparateur revendiqué).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Initialement, les premières Hystérosalpingo-Contrast-Sonographies (HyCoSy) ont été réalisées avec un mélange air et sérum physiologique ; ensuite des produits de contraste

déjà indiqués en échocardiographie^{1,2,3} ont été utilisés en vue d'optimiser la qualité des images. L'HyFoSy est une HyCoSy réalisée avec un produit de contraste de type mousse.

En 2014, une revue systématique de Maheux-Lacroix et *al.*⁴ a évalué l'intérêt de l'HyCoSy dans le diagnostic d'occlusion tubaire chez la femme infertile. Cette méta-analyse s'est appuyée sur une revue systématique des études publiées jusqu'au 14 novembre 2012 (c'est-à-dire avant la publication des études sur ExEmFoam) et a retenu 28 études soit 1 551 femmes / 2 740 trompes. L'HyCoSy était réalisée avec une solution saline (13 études) ou un produit de contraste, ECHOVIST (15 études) ou SONOVUE (1 étude). Aucune étude n'a évalué ExEmFOAM Kit. Le plateau technique utilisait l'écho-doppler (13 études) ou la technologie 3D (5 études).

Comparées à la coéloscopie-EB (gold standard), la sensibilité et la spécificité de HyCoSy étaient de 0,92 (IC 95% : 0,82 à 0,96) et 0,95 (IC 95% : 0,90 à 0,97), respectivement.

Les résultats de 9 études (582 femmes et 1055 trompes) comparant HyCoSy et HSG ne rapportent pas de différence significative entre ces 2 techniques en termes de sensibilité et spécificité comparées à la coéloscopie-EB ($p=0,4$). Concernant le consommable utilisé pour l'HyCoSy, l'analyse de sensibilité ne rapporte pas de différence significative entre les produits de contraste des études prises en compte ou une solution saline.

Tableau de synthèse des résultats de l'étude Maheux-Lacroix et *al.* 2014 :

	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
HyCoSy (28 études)	0,92 (0,82 à 0,96)	0,95 (0,90 à 0,97)
Comparaison directe HyCoSy et HSG (9 études) :		
HyCo40 femmesSy	0,95 (0,78 – 0,99)	0,93 (0,89 – 0,96)
HSG	0,94 (0,74 – 0,99)	0,92 (0,87 – 0,95)
Comparaison des consommables utilisés pour HyCoSy (28 études) :		
Solution saline	0,91 (0,82 – 0,96)	0,93 (0,88 – 0,96)
Produits de contraste	0,87 (0,76 – 0,94)	0,92 (0,86 – 0,96)

Au total, d'après les résultats issus de cette méta-analyse, la performance diagnostique de HyCoSy est comparable à HSG dans le diagnostic d'occlusion tubaire. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'intérêt à utiliser un produit de contraste par rapport à une solution saline et que l'HyCoSy peut remplacer l'HSG dans le bilan initial d'infertilité, compte-tenu des avantages de l'HyCoSy sur l'HSG (absence de radiation ionisante et de risque d'allergie à l'iode, visualisation des ovaires et de l'endomètre, performance diagnostique supérieure dans les anomalies de la cavité utérine). A noter, aucune étude relative à ExEmFoam n'était prise en compte dans cette méta-analyse.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur 12 études publiées spécifiques au produit de contraste ExEmFoam associé à la technique d'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy) pour l'examen de la perméabilité des trompes.

⁴ Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron M-E, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. Hum Reprod. 2014; 29(5): 953- 63

Les 7 études suivantes ont été retenues :

	Etude	Type d'étude	Nombre de patientes
Faisabilité	Emmanuel et al. 2012 ⁵	observationnel monocentrique	73
Comparaison à : - Coelioscopie-EB (gold standard) - HyCoSY (avec solution saline)	Van Schoubroeck al. 2013 ⁶	observationnel monocentrique	20
	Lim et al. 2015 ⁷ Piccioni et al. 2016 ⁸	randomisé monocentrique / cross over sélectif randomisé monocentrique avec confirmation par coelioscopie	40 37
Douleur	Dreyer et al. 2014 ⁹	randomisé bicentrique vs HSG	40
	Van Schoubroeck al. 2015 ¹⁰	observationnel	216
Tolérance / Taux grossesses en suite d'examen	Tanaka et al. 2018 ¹¹	Rétrospectif monocentrique	200

Les 5 études suivantes n'ont pas pu être retenues pour les motifs suivants :

– Evaluation d'une version antérieure à ExEmFoam :

L'étude observationnelle Exalto et al. 2007¹² décrit les résultats d'une technique échographique de contraste pour l'exploration tubaire (HyCoSy) utilisant un gel composé d'hydroxyéthylcellulose, de glycérol, d'un anesthésique (lidocaïne) et d'un antiseptique (chlorhexidine). Il s'agit d'une version antérieure à la mousse ExEmFoam. Par ailleurs, le critère d'évaluation retenu, distension de la cavité utérine, est un critère intermédiaire ne permettant pas de documenter les performances diagnostiques de la technique.

– Population d'étude différente de celle revendiquée :

Les études prospectives Dreyer et al. 2013¹³ et Dreyer et al. 2015¹⁴, ainsi que l'étude comparative Zizolfi et al. 2017¹⁵ comparant la technique HyFoSy à l'HSG, avaient pour objectif d'évaluer la technique HyFoSy en tant que test de confirmation de l'occlusion

⁵ Emanuel MH, van Vliet M, Weber M, Exalto N. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. Human Reprod 2012; 27: 114-117

⁶ Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, Timmerman D. The Use of a New Gel Foam for the Evaluation of Tubal Patency. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2013; 75(3): 152-156.

⁷ Lim S, Jung J, Yu S et al. A comparison of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) and hysterosalpingo-contrast sonography with saline medium (HyCoSy) in the assessment of tubal patency. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015. 195:168-172.

⁸ Piccioni MG, Riganelli L, Filippi V, Fuggetta E, Colagiovanni V, Imperiale L, Caccetta J, Panici PB, Porpora MG. Sonohysterosalpingography: Comparison of foam and saline solution. J Clin Ultrasound. 2017 Feb;45(2):67-71. doi: 10.1002/jcu.22412. Epub 2016 Oct 18.

⁹ Dreyer K., Out R., Hompes P. et al. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. Fertility and Sterility, 2014 102(3):821-825

¹⁰ Van Schoubroeck, D., Van den Bosch, T., Ameye, L., Boes, A., D'Hooghe, T. and Timmerman, D. Pain during Fallopian-tube patency testing by hysterosalpingo-foam sonography. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015; 45(3) : 346-350

¹¹ Tanaka, K., Chua, J., Cincotta, R., Ballard, E. and Duncombe, G. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): Tolerability, safety and the occurrence of pregnancy post-procedure. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 58: 114-8

¹² Exalto N, Stappers C, Vanraamsdonk L, Emanuel M.H. Gel instillation sonohysterography: first experience with a new technique. Fertility and Sterility, 2007; 87(1): 152-155.

¹³ Dreyer K., Emanuel MH, Hompes PGA et al. Hysterosalpingofoamsonografie, een nieuwe techniek om proximale occlusie aan te tonen na een Essure-behandeling voor hydrosalpingen, voorafgaande aan ivf. Reproductieve geneeskunde, Gynaecologie en Obstetrie, 2013 : 524-29 et traduction.

¹⁴ Dreyer K, Hompes PG, Mijatovic V. Diagnostic accuracy of hysterosalpingo-foam-sonography to confirm tubal occlusion after Essure® placement as treatment for hydrosalpinges. Reprod Biomed Online. 2015 Apr;30(4):421-5.

¹⁵ Zizolfi B, Lazzeri L, Franchini M, Di Spizio Sardo A, Nappi C, Piccione E, Exacoustos C. One-step 3D-TV-hysterosalpingo-foam-sonography (3D-TV-HyFoSy) confirmation test for Essure® follow-up: a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jan 9. doi: 10.1002/uog.17398.

proximale des trompes par le dispositif ESSURE¹⁶. La population d'étude ne correspond pas aux femmes en situation d'infertilité qui font l'objet de la demande. Dans ces 3 études, le dispositif ESSURE obstrue les trompes en position proximale empêchant le produit de contraste de franchir les trompes. Ainsi, les résultats de ces études ne peuvent être transposés à l'évaluation de la visualisation de la perméabilité de l'intégralité des trompes dans le cadre d'un bilan d'infertilité⁴.

– Absence de données cliniques :

La publication Exalto et al. 2014¹⁷ est un avis d'auteur, émis par le concepteur de la technique, sur les données de tolérance d'ExEmFoam. Elle ne documente pas en termes de données cliniques l'intérêt du produit ExEmFoam associé à la technique HyFoSy.

Les études retenues évaluent les performances diagnostiques et la tolérance d'ExEmFoam Kit associé à la technique d'échographie de contraste HyFoSy pour le diagnostic de perméabilité tubaire dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

L'évaluation de la perméabilité tubaire a pour objet d'exclure une occlusion tubaire. La visualisation de la perméabilité tubaire repose sur la visualisation échographique du flux de produit de contraste dans les trompes et de sa diffusion péritonéale. Dans les études suivantes considérées, l'examen est considéré comme positif lorsque la perméabilité est visualisée. La visualisation de la perméabilité est préférée à la recherche d'une occlusion car de fausses occlusions (dus à des spasmes, œdèmes ou bouchons muqueux, caillots de sang ou des difficultés techniques) sont susceptibles d'induire des faux négatifs. En l'absence de visualisation de la perméabilité, la réalisation d'un test de contrôle par une autre technique est nécessaire.

Données de faisabilité

Étude Emmanuel et al. 2012

Il s'agit des premiers cas d'exploration de la perméabilité tubaire par HyFoSy décrits par le concepteur de la technique et financés par le fabricant d'ExEmfoam Kit.

L'examen était réalisé à l'aide d'un cathéter sans ballonnet et le volume de mousse injectée était de 20 ml.

Parmi les 73 patientes examinées, la procédure a pu se dérouler correctement dans 67 cas (92% de succès technique). Les 6 échecs de remplissage de la cavité utérine ont été liés à une occlusion cervicale (n=5) ou à une fuite cervicale (n=1).

L'HyFoSy a permis de visualiser la perméabilité tubaire pour 57 femmes (57/73 ; 78%).

En cas de difficulté à visualiser la perméabilité tubaire (une ou 2 trompes) par HyFoSy (n=10 patientes), une HSG de contrôle était réalisée et a permis de :

- confirmer l'occlusion tubaire dans 5 cas (5/73 ; 7%),
- détecter une discordance entre HyFoSy et HSG dans 5 autres cas (7%).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Une réaction vaso-vagale a été décrite pour 5 patientes (5/73 ; 7%). Par ailleurs, dans les suites de l'examen, une grossesse spontanée a été décrite chez 14 patientes (14/73 ; 19%) dans un délai moyen de 3 mois (2-12).

Ainsi, l'étude exploratoire Emmanuel et al. 2012 menée sur 73 patientes rapporte un taux de succès procédural de 92%. Dans 78% des cas, l'HyFoSy a permis d'éviter une HSG pour diagnostiquer la perméabilité tubaire.

¹⁶ESSURE était indiqué dans la stérilisation tubaire par voie hystéroscopique ou utilisé dans le traitement de l'hydrosalpinx en amont d'une procédure de fécondation in vitro, le dispositif ESSURE a été retiré du marché français en septembre 2017.

¹⁷ Exalto N, Stassen M, Emanuel M. Safety aspects and side-effects of ExEm-gel and foam for uterine cavity distension and tubal patency testing. Reproductive BioMedicine Online 2014. 29(5): 534-540.

Comparaison à la technique de référence (cœlioscopie-EB)

Etude Van Schoubroeck et al. 2013

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique transversale conduite sur 20 patientes (soit 40 trompes) dont l'objectif était de tester la faisabilité de la technique HyFoSy, ainsi que sa fiabilité à évaluer la perméabilité tubaire, en comparaison de la technique de référence par cœlioscopie avec épreuve au bleu de méthylène (cœlioscopie-EB).

La procédure HyFoSy a été réalisée sous anesthésie générale (ce qui ne correspond pas à la mise en œuvre habituelle de l'examen) par 2 opérateurs et le produit ExEmFoam (10 ml) a été instillé via un cathéter à ballonnet (Foley pédiatrique). Chaque patiente a ensuite été prise en charge par un chirurgien spécialisé en fertilité pour l'examen par cœlioscopie-EB. En termes de faisabilité, la procédure HyFoSy a été réalisée avec succès chez les 20 patientes (taux de succès procédural 100%).

L'examen par HyFoSy a détecté 4 trompes non perméables parmi les 40 trompes explorées (3 obstructions proximales et 1 obstruction distale). Le contrôle par cœlioscopie a rapporté une fiabilité de 100% (concordance totale).

Les auteurs soulignent la technicité du geste et notamment l'instillation de la mousse par petites quantités afin de contrôler la pression intra-utérine.

Ainsi, l'étude de Van Schoubroeck et al. 2013 conduite sur 20 patientes rapporte un taux de succès procédural de 100% et une concordance de 100% avec la cœlioscopie-EB.

Les limites de cette étude sont sa nature observationnelle et son faible effectif ne permettant pas une comparaison statistique. Le caractère invasif de la technique de référence et son indication à la 2^{ème} intention peuvent pondérer ces limites.

Comparaison à la technique HyCoSy

Étude Lim et al. 2015

Cette étude prospective monocentrique randomisée en cross-over sélectif (c'est-à-dire que lorsque le 1^{er} test par HyFoSy n'avait pas permis de conclure à la perméabilité, une exploration par un 2^{ème} test par HyCoSy était réalisé et réciproquement pour le groupe contrôle) avait pour objectif principal de comparer les performances diagnostiques et l'efficacité de deux produits de contraste échographique pour l'exploration tubaire : la mousse ExEmFoam (c'est-à-dire la technique HyFoSy) (n=20) versus une solution saline (c'est-à-dire la technique HyCoSy classique) (n=20) (cf. résumé tabulé en annexe).

Des critères échographiques ont été utilisés pour estimer la fiabilité du diagnostic selon 4 situations : perméabilité tubaire totale, perméabilité au minimum proximale suggérée, occlusion tubaire suggérée, difficulté technique empêchant le diagnostic.

La performance diagnostique a été évaluée par la proportion de trompes perméables diagnostiquées dès le 1^{er} test (perméabilité totale et perméabilité proximale au minimum) et la proportion de trompes classées comme potentiellement obstruées ou non examinables lors du 1^{er} test puis reclassées perméables au 2^{ème} test.

L'efficacité a été définie par la proportion de patientes ayant nécessité un 2^{ème} test.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Performance diagnostique	Groupe HyFoSy (n=40 trompes)	Groupe HyCoSy (n=40 trompes)	p
Proportion de trompes perméables diagnostiquées au 1 ^{er} test	28/40 (70%)	16/40 (40%)	< 0.05
Proportion de trompes diagnostiquées comme potentiellement obstruées ou non examinables au 1 ^{er} test puis reclassées perméables au 2 ^{ème} test avec l'autre technique	HyFoSy (n=12 trompes)	HyCoSy (n=24 trompes)	<0,05
	1/12 (8,3%)	10/24 (41,7%)	
Efficacité	HyFoSy (n=20 patientes)	HyCoSy (n=20 patientes)	p
Proportion de patientes nécessitant un 2 ^{ème} test	9/20 (45%)	16/20 (80%)	<0,05

Dans cette étude, les patientes du groupe contrôle HyCoSy ont d'avantage nécessité la réalisation d'un 2^{ème} test que celle du groupe HyFoSy (80,0% vs 45,0%, $p<0,05$). Le reclassement en trompes perméables lors du 2^{ème} test a été plus fréquent dans le groupe HyCoSy que dans le groupe HyFoSy (41,7% vs 8,3%, $p<0,05$).

La proportion de trompes classées perméables à l'issue des 2 tests n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (HyCoSy : 26/40 (65%) vs HyFoSy : 29/40 (72,5%) p non significatif).

Il n'est pas rapporté de différence en termes de douleur.

Ainsi, cette étude en cross-over sélectif rapporte que l'HyFoSy réalisé avec ExEmFoam Kit serait un examen plus performant et efficace pour détecter la perméabilité tubaire en première intention que l'HyCoSy réalisé avec la solution saline.

En l'absence de comparateur standard de référence pour le diagnostic de perméabilité, cette étude ne permet pas de déterminer la sensibilité ni la spécificité de la technique.

L'étude repose sur l'hypothèse que les 2 groupes de patientes sont homogènes et comparables en termes de proportion de trompes réellement obstruées ou perméables et que, si une différence est observée, elle pourra être attribuée à la performance du test diagnostique. La randomisation et l'absence de différence significative sur les caractéristiques des patientes à l'inclusion doivent théoriquement garantir ces conditions. On peut noter toutefois une tendance à présenter une infertilité plus ancienne dans le groupe HyFoSy (1,0 [0,6-2,6] an vs 2,0 [1,0-3,4] ans).

Les autres limites de cette étude sont :

- l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires,
- l'effectif faible de patientes évaluées dans chaque groupe,
- l'absence de période de wash-out entre les 2 tests,
- un 2ème test en cross-over sélectif, limité aux cas d'occlusion potentielle ou difficulté technique.

Comparaison à la technique HyCoSy, avec confirmation par la technique de référence

Etude Piccioni et al. 2016

Cette étude prospective monocentrique randomisée avait pour objectif de comparer les 2 techniques échographiques de contraste pour l'exploration tubaire réalisée soit avec la mousse ExEmFoam (c'est-à-dire la technique HyFoSy) ($n=18$), soit avec une solution saline (c'est-à-dire la technique HyCoSy classique) ($n=19$). Ensuite, un test de confirmation par coelioscopie-EB (gold standard) a été réalisé pour chaque patiente.

Les 2 groupes testés étaient comparables en termes d'âge, d'index de masse corporelle, d'ancienneté et de cause de l'infertilité. Les résultats en termes de sensibilité, spécificité et concordance avec la coelioscopie-EB sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	sensibilité	spécificité	Concordance avec coelioscopie-EB
HyFoSy $n=18$	87,5%	100%	94,4% [72,36-99,99]
HyCoSy $n=19$	50%	66,6%	57,9% [36,2-76,9]

Ainsi, cette étude rapporte, sur un effectif faible, des résultats favorables à l'HyFoSy réalisé avec ExEmFoam par rapport à l'HyCoSy avec un taux de concordance avec la technique de référence de plus de 94%. On peut toutefois s'interroger sur la représentativité de la population considérée dans la mesure où les résultats en termes de sensibilité et de spécificité du groupe contrôle, HyCoSy, de respectivement 50% et 66,6%, sont très inférieurs à ceux rapportés dans la méta-analyse Maheux-Lacroix et al. 2014 (supérieurs à 90%).

Evaluation de la douleur lors de l'exploration tubaire par HyFoSy

Étude Dreyer et al. 2014

Cette étude prospective contrôlée bicentrique randomisée avait pour objectif principal de comparer la douleur, évaluée sur une échelle visuelle analogique graduée de 1 à 10 cm, entre les techniques HyFoSy (n=20) et HSG (n=20) (cf. résumé tabulé en annexe). La durée de la procédure et la quantité de produit de contraste utilisé ont également été évaluées en tant que critères secondaires.

Les patientes n'ont reçu aucune prémédication avant l'examen. L'HyFoSy était réalisé par un gynécologue et à l'aide d'un cathéter sans ballonnet. Le volume de mousse (10 ml au total) était injecté à débit lent (100 ml/heure).

Sur les 39 patientes évaluées, l'évaluation du critère principal étant manquant pour une patiente, le score EVA moyen de la douleur était significativement plus faible dans le groupe HyFoSy que dans le groupe HSG (1,7 vs 3,7, $p<0,01$). La durée de la procédure était significativement plus courte par HyFoSy (5 min. vs 12,5 min, $p<0,01$). Il n'est pas rapporté de différence sur la quantité de produit utilisé entre les 2 groupes (5,8 ml vs 8,3 ml).

Score de douleur	HyFoSy n=19	HSG n=20	p
Score EVA moyen [interquartile]	1,7 [2,1]	3,7 [4,2]	< 0,01

L'examen HyFoSy a permis de conclure à la perméabilité tubaire dans 17 cas sur 19. Il n'était pas conclusif pour 2 patientes (fuite cervicale et impossibilité de remplir les trompes) et un examen supplémentaire par HSG a été nécessaire pour chacune.

Il n'a pas été rapporté de complications hémorragiques ou infectieuses dans les 2 groupes.

Etude Van Schoubroeck et al. 2015

Cette étude observationnelle transversale avait pour objectif d'évaluer le niveau de douleur perçue lors de la technique HyFoSy. La douleur a été comparée à celle ressentie lors d'un examen gynécologique classique, l'échographie transvaginale, réalisé en amont dans le cadre de l'exploration de la réserve ovarienne et de la cavité utérine. Ces 2 examens n'ont pas la même place dans la stratégie diagnostique, l'échographie transvaginale ne permettant pas l'exploration de la perméabilité tubaire. Les 2 examens ont été réalisés en suivant lors du même rendez-vous. A l'issue de chaque examen, les patientes ont rempli un questionnaire visant à recueillir le niveau d'inconfort (neutre, désagréable mais indolore, désagréable mais douleur supportable, vraiment douloureux) et le score de douleur (échelle visuelle analogique cotée de 0 à 10).

Les 216 patientes ont reçu 400mg d'ibuprofène une heure avant. L'examen HyFoSy était réalisé par une équipe de 2 gynécologues expérimentés et à l'aide d'un cathéter à ballonnet (Foley pédiatrique). Le volume de mousse (20 ml au total) était injecté par petites quantités (0,5 à 1 ml max.).

Sur les 432 trompes évaluées, l'HyFoSy a permis de détecter la perméabilité dans 85% des cas.

Les patientes ont rapporté un score douleur moyen mesuré sur EVA de 3,6 [IC95% :3,0-4,0] en HyFoSy et de 1,5 [IC95%:1,2-1,7] en échographie transvaginale.

Sur les 214 patientes ayant rempli le questionnaire, près de la moitié des patientes (48%) ont trouvé l'HyFoSy indolore tandis que 17 patientes (8%) ont ressenti la technique HyFoSy comme vraiment douloureuse. Un tiers des patientes (64/214) a rapporté le même niveau d'inconfort ou de douleur pour les deux techniques.

Tableau de synthèse des résultats de l'étude Van Schoubroeck et al. 2015 :

Score de douleur	HyFoSy	Echographie transvaginale	
Score EVA moyen [IC95%]	3,6 [3,0-4,0]	1,5 [1,2-1,7]	
Niveau d'inconfort et de douleur ressentis	HyFoSy*	Echographie transvaginale*	Niveau d'inconfort ou de douleur identiques entre les 2 techniques*
neutre	24	104	19
Désagréable, indolore	78	103	41
Désagréable, douleur supportable	95	7	4
vraiment douloureux	17	0	0
<i>Total</i>	<i>214 patientes</i>	<i>214 patientes</i>	<i>64 patientes</i>

* en nombre de patientes

Ainsi, l'étude comparative randomisée Dreyer *et al.* 2014 rapporte, sur un faible effectif de patientes, l'intérêt de HyFoSy sur HSG en termes de douleur et de temps d'examen.

L'étude observationnelle Van Schoubroeck *et al.* 2015 (214 patientes) rapporte un score moyen de douleur ressentie en HyFoSy supérieur à celui ressenti lors d'une échographie transvaginale classique ainsi qu'à celui de l'étude Dreyer *et al.* 2014 (3,6 vs 1,7 sur une échelle visuelle analogique 0-10). La douleur ressentie reste modérée (3,6 sur une échelle de 0 à 10).

L'imputabilité de l'effet sur ce paramètre est néanmoins plurifactoriel, les facteurs qui peuvent influencer l'intensité de la douleur étant le type de cathéter utilisé (avec ou sans ballonnet), la prémédication, le volume de mousse injecté (10 ml dans l'étude Dreyer *et al.* 2014 vs 20 ml dans l'étude Van Schoubroeck *et al.* 2015), l'expérience et le nombre d'opérateurs.

Données de tolérance

Etude Tanaka et al. 2018

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique décrivant les complications rapportées par 200 femmes ayant subi un examen HyFoSy et recueillis sur la base d'un questionnaire adressé via le médecin référent. Cette étude documente également l'occurrence des grossesses spontanées ou assistées médicalement, observées dans les 6 mois suivant l'examen.

L'examen HyFoSY était pratiqué à l'aide d'un cathéter à ballonnet pour l'instillation de 20 ml de produit de contraste ExEmFoam.

Sur les 200 femmes suivies, l'étude recense 4 échecs de procédure portant le succès procédural à 98% (difficulté à insérer le cathéter n=2, inconfort sévère n=1, malaise vagal n=1). Une perméabilité tubaire a été détectée chez 142 femmes en bilatéral (91,6%) et chez 9 femmes en unilatéral (5,8%).

Sur les 155 questionnaires renseignés (taux de retour d'informations de 77,5%), aucun n'a rapporté de complications post-procédure.

Sur les 111 femmes suivies au moins 6 mois, 24 des 59 patientes (40,7%) ayant bénéficié d'une assistance médicale à la procréation (AMP) et 24 des 52 (46,2%) sans AMP ont déclaré une grossesse dans les 6 mois suivant l'examen.

Ainsi, cette série rétrospective de 200 cas rapporte un succès procédural de 98%, la capacité à conclure à la perméabilité dans 91,6% des cas et l'absence de complications post-procédure. Elle suggère également que l'examen améliorerait la survenue de grossesses spontanées ou médicalement assistées sans que cela ne puisse à ce stade être significativement montré.

Tableau de synthèse des caractéristiques techniques des études spécifiques fournies

	Etude	Méthodologie	Patientes / trompes	Plateau technique	Sonde	Volume injecté (ml)	Prémédication	Durée procédure
Faisabilité	Emmanuel 2012	observationnelle monocentrique	73/np		sans ballonnet	20		
Comparaison à : Coelioscopie-EB (gold standard)	Van Schoubroeck 2013	observationnelle monocentrique	20/40	Anesthésie générale 2 opérateurs	ballonnet (Foley pédiatrique)	10		
HyCoSY (avec solution saline)	Lim 2015	prospective monocentrique randomisée	HyFoSy : 20/40 vs HyCoSy : 20/40	2 investigateurs + 1 échographiste Sonde 3D	sans ballonnet	20	. Antibioprophylaxie en cas d'antécédent d'infection pelvienne, d'occlusion ou d'hydrosalpinx démontré . Analgésie post-procédure si besoin	
	Piccioni 2016	prospective monocentrique randomisée	HyFoSy : 18/np vs HyCoSy : 19/np		Sans ballonnet	20		
Douleur	Dreyer 2014	Prospective bicentrique randomisée	HyFoSy : 20/np vs HSG : 20/np		sans ballonnet	10 à 100ml/h	aucune	HyFoSy : 5 min HyCoSy : 12,5 min
	Van Schoubroeck 2015	observationnelle transversale	216/432	2 opérateurs	ballonnet (Foley pédiatrique)	20 ml par petites quantités (0,5 à 1 ml max.)	400 mg ibuprofène	
Tolérance / Taux grossesses en suite d'examen	Tanaka 2018	rétrospective monocentrique (questionnaire)	200/np		ballonnet	20		

Tableau de synthèse des résultats des études spécifiques fournies

Etude	Méthodologie	Patientes / trompes	Succès procédural	Performance diagnostique ¹⁸	Sensibilité Spécificité Concordance			Tolérance	Grossesse en suite d'examen
					Par rapport à la coelioscopie-EB				
Emmanuel 2012	observationnelle monocentrique	73/np	67/73 92%	57/73 78%				Malaise vagal 5/73 7%	14/73 9%
Van Schoubroeck 2013	observationnelle monocentrique	20/40	20/20 100%				100%		
Lim 2015	prospective monocentrique randomisée	HyFoSy : 20/40 vs HyCoSy : 20/40		HyFoSy : 28/40 70% HyCoSy : 16/40 40%				Pas de différence en termes de douleur	
Piccioni 2016	prospective monocentrique randomisée	HyFoSy : 18/np vs HyCoSy : 19/np			HyFoSy : 87,5% HyCoSy : 50%	HyFoSy : 100% HyCoSy : 66,6%	HyFoSy : 94,4% HyCoSy : 57,9%		
Dreyer 2014	prospective bicentrique randomisée	HyFoSy : 20/np vs HSG : 20/np		17/19 89,5%				Douleur EVA HyFoSy : 1,7 HSG : 3,7 p<0,01	
Van Schoubroeck 2015	observationnelle transversale	216/432		85%				Douleur EVA HyFoSy : 3,6 échographie transvaginale : 1,5	
Tanaka 2018	rétrospective monocentrique (questionnaire)	200	196/200 98%	142/200 91,6%				Sur 155 questionnaires retournés (77,5%) aucune complication post-procédure	48/111 43,6% avec ou sans AMP

¹⁸ Performance diagnostique définie comme la capacité à conclure à la perméabilité tubaire d'emblée permettant d'éviter une HSG

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, depuis la commercialisation à l'international d'ExEmFoam Kit en 2011 (début de commercialisation en 2014 en France), 13 incidents de matériovigilance ont été rapportés jusqu'au 1^{er} octobre 2018, soit une incidence de 0,0042%.

Les incidents ont été classés comme suit :

- Les cas de douleurs abdominales (n=6), de réactions vasovagales (n=3) et de maladie inflammatoire pelvienne (n=1) sont des événements connus et liés aux examens de la cavité utérine et des trompes ;
- Un cas de salpingite avec abcès tubo-ovarien a été classé comme étant lié à une infection préexistante et aurait dû faire l'objet d'une contre-indication ;
- Un cas de dysrythmie le lendemain de l'examen n'a pas été relié ni à la procédure ni à ExEmFoam ;
- un cas de réaction allergique (rougeur et éruption cutanée) a été attribué à l'hydroxyéthylcellulose d'ExEmFoam.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les données disponibles, malgré leurs limites d'interprétation, sont convergentes.

Des données multicentriques permettant de confirmer l'intérêt diagnostique de l'examen HyFoSy avec le kit ExEmFoam au regard de l'impact sur le parcours de soins des femmes infertiles restent manquantes. Ces données pourraient également documenter la tolérance. Une recherche systématique des complications notamment infectieuses devrait être mise en œuvre.

Par ailleurs, l'impact de ce mode d'exploration de la perméabilité tubaire en termes de qualité de vie des patientes n'est pas documenté.

Au total, la demande repose sur 7 études principalement monocentriques évaluant spécifiquement ExEmFoam Kit associé à la technique HyFoSy dans la détection de la perméabilité tubaire. Il s'agit 4 études observationnelles et 3 études randomisées de faible effectif, soit au total 567 patientes ayant reçu ExEmFoam et examinées en HyFoSy.

Trois études documentent le succès procédural de l'HyFoSy avec ExEmFoam compris entre 92 et 100%.

En termes de performance diagnostique, seules 2 études de faible effectif (étude Van Schoubroeck et al. 2013 et étude Piccioni et al. 2016) (20 et 18 patientes) rapportent des données en termes de sensibilité, spécificité et concordance par rapport à la technique de référence, la coelioscopie-EB. Sur la base de ces 2 études, les résultats sont favorables à l'HyFoSy (sensibilité : 87,5%, spécificité : 100% et concordance avec coelioscopie-EB entre 94 et 100%). Cinq études rapportent une capacité à visualiser d'emblée la perméabilité tubaire, permettant d'éviter une HSG, comprise entre 70 et 91,6%.

Aucune étude ne compare directement l'HyFoSy à l'hystérosalpingographie (HSG), le comparateur revendiqué. La méta-analyse de Maheux-Lacroix et al. 2014 a montré que les performances diagnostiques de l'HyCoSy (avec solution saline ou produit de contraste hors ExEmFoam) étaient néanmoins comparables à HSG. Deux études comparent la technique HyFoSy réalisée avec ExEmFoam Kit à l'HyCoSy. L'HyFoSy apparaît être un examen plus efficace et performant en première intention (proportion de patientes nécessitant un 2ème

test : HyFoSy : 45%, HyCoSy : 80%, $p < 0,05$) (Etude Lim et al, 2015 et étude Piccioni et al. 2016).

En termes de douleur, 2 études rapportent des scores EVA compris entre 1,7 et 3,6 sur une échelle de 10. L'étude Dreyer montre la supériorité de l'HyFoSy sur l'HSG sur ce critère.

Les facteurs qui semblent influencer l'intensité de la douleur sont le type de cathéter utilisé (avec ou sans ballonnet), la prémédication, le volume de mousse injecté, l'expérience et le nombre d'opérateurs.

Les études analysées ne rapportent pas de complications post-procédurales autres que des réactions vaso-vagales.

Les études cliniques documentant la performance diagnostique d'ExEm Foam Kit restent d'un niveau méthodologique faible : monocentriques pour la plupart, petits effectifs, description sommaire des groupes de patientes considérées, notamment. Les résultats des différentes études sont néanmoins convergents en termes de performance diagnostique et de tolérance.

L'ensemble des études souligne la technicité du geste et la nécessité d'une formation préalable.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Dès la première consultation médicale pour infertilité, le bilan étiologique de l'infertilité féminine repose en première intention sur les dosages hormonaux et une échographie pelvienne endovaginale afin d'évaluer la réserve ovarienne et rechercher des causes ovariennes et utérines. L'exploration tubaire à la recherche d'une obstruction est également un préalable à la prise en charge de l'infertilité.

Les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF, 2010¹⁹) et du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2013²⁰) distinguent deux méthodes d'exploration de la perméabilité tubaire :

- l'hystérosalpingographie (HSG) qui est l'examen d'imagerie recommandé en première intention car « c'est un test fiable, moins invasif et plus efficace que la coelioscopie »²⁰ et qu'il « réalise le meilleur compromis innocuité/efficacité »¹⁹. Il est indiqué en l'absence de suspicion de pathologie tubo-pelvienne. Il s'agit d'un examen radiologique avec produit de contraste permettant d'explorer la cavité utérine et les trompes de Fallope. Cet examen est une source d'exposition aux rayonnements ionisants ; il est susceptible d'entraîner des allergies et peut être relativement douloureux.
- la coelioscopie avec épreuve de perméabilité au bleu de méthylène (coelioscopie-EB). Le colorant ne passe pas dans la cavité péritonéale en cas d'obstruction. C'est le test de référence. Cette méthode d'exploration laparoscopique est relativement invasive et nécessite une anesthésie générale. Elle n'est recommandée qu'en cas de suspicion de pathologie tubo-pelvienne (antécédents d'appendicite compliquée, de chirurgie pelvienne, de maladie inflammatoire pelvienne, clinique évocatrice d'endométriose, séropositivité pour *Chlamydia* ou présence d'hydrosalpinx). Elle permet d'explorer dans le même temps une pathologie tubaire et pelvienne et, si besoin, de réaliser un geste thérapeutique simultané.

Des méthodes échographiques d'exploration de la perméabilité tubaire sont également utilisées :

- L'hystérosonographie. Cet examen échographique avec injection de sérum physiologique permet d'analyser la cavité utérine, ses parois et la partie proximale des trompes uniquement.

¹⁹ CNGOF 2010, Recommandations pour la pratique clinique : La prise en charge du couple infertile

²⁰ NICE, 2013, Fertility : assessment and treatment for people with fertility problems, clinical guideline [CG156] NICE, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence

- L'Hystérosalpingo-Contrast-Sonographie (HyCoSy). Il s'agit d'une échographie de contraste, avec perfusion d'une solution saline et d'air ou d'un produit de contraste utilisé en échocardiographie (ECHOVIST¹, SONOVUE², OPTISON³) permettant d'analyser la cavité utérine, ses parois et les trompes. Une méta-analyse réalisée en 2014 a montré que ses performances diagnostiques étaient comparables à celle de l'HSG⁴. C'est une alternative recommandée par le NICE²⁰ lorsque les compétences techniques sont disponibles. Toutefois, la disponibilité des produits de contraste utilisés est limitée et cet acte n'est pas inscrit à la CCAM.
- L'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy) est une évolution de la technique d'échographie de contraste avec perfusion de la mousse ExEmFoam visant à optimiser la qualité des images sonographiques.

Par rapport à l'HSG, les méthodes d'exploration échographique ont l'avantage de permettre une exploration de l'utérus et des ovaires dans le même temps que l'exploration tubaire. Au préalable, l'évaluation échographique pelvienne peut permettre le dépistage d'une salpingite ou d'un hydrosalpinx, principales causes de complications infectieuses, qui contre-indiqueraient l'exploration de la perméabilité tubaire. Néanmoins, au même titre que toute procédure intra-utérine, le risque infectieux ne peut être écarté.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations professionnelles spécifiques précisant la place de ce type d'explorations dans la stratégie diagnostique. La commission considère que l'HyFoSy pourrait être proposée en première intention, en l'absence de suspicion de pathologie tubo-pelvienne, à la place de l'hystérosalpingographie. Toutefois, dans les cas où l'exploration par ultrasons est plus complexe, tels qu'un abdomen multi-opéré et multi-adhérentiel ou un utérus polymyomateux, l'HyFoSy serait d'interprétation difficile et l'hystérosalpingographie resterait plus utile.

Au vu des données, la Commission estime qu'ExEmFoam Kit a un intérêt dans la stratégie diagnostique de perméabilité tubaire dans le cadre d'un bilan d'infertilité, en première intention en tant qu'alternative à l'hystérosalpingographie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt diagnostique à ExEmFoam Kit dans la visualisation de la perméabilité tubaire par échographie dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

La Commission s'est appuyée sur un faisceau d'arguments favorables issus des études documentant la performance diagnostique qui restent néanmoins d'un niveau méthodologique faible. En tant qu'alternative à l'hystérosalpingographie, elle a pris en compte les avantages liés à l'absence d'exposition aux rayons X, aux produits iodés et à la réalisation de cet acte dans un environnement échographique participant à la simplification du parcours de soins.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini l'infertilité par l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception.

En 2012, les principales causes d'infertilité féminine sont l'insuffisance ovarienne débutante, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, la sténose tubaire bilatérale et les causes utérines comme les polypes et les fibromes utérins²¹.

²¹ Rapport INSERM et Agence de biomédecine. Les troubles de la fertilité, état des connaissances et pistes pour la recherche. Rapport remis au parlement le 18 décembre 2012. https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_TroublesFertilete_2012.pdf

Les causes obstructives, sténose tubaire bilatérale ou adhérences pelviennes, sont le plus souvent la conséquence d'une infection gynécologique haute (salpingite à *Chlamydiae Trachomatis*) La pathologie peut être proximale ou distale, absolue ou relative, uni ou bilatérale. Les lésions distales obstructives peuvent être à l'origine d'un hydrosalpinx. Cette accumulation liquidienne dans la trompe diminue la probabilité de réussite d'une tentative de fécondation in vitro.

L'impact psycho-social de l'incapacité reproductive est important. Elle peut être à l'origine de situations de souffrance émotionnelle et perturber la vie personnelle, sociale et professionnelle.

La complexité du parcours de soins qui est proposé aux couples infertiles peut avoir un retentissement sur leur vie personnelle, sociale et professionnelle.

L'infertilité et le parcours de soins pour son exploration peuvent être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'infertilité est un motif de consultation très fréquent : selon le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), un couple sur cinq sera ou a été amené à consulter pour ce motif. En France, la prévalence de l'infertilité est de l'ordre de 15% des couples. Il existe une cause féminine dans 40 à 60% des cas.

Les obstacles tubaires seraient en cause chez 12 à 33% des couples infertiles^{22,23,24}.

04.2.3. IMPACT

ExEmFoam Kit répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence des causes tubaires d'infertilité et de l'impact sur la qualité de vie engendré par les troubles de la fertilité et par la complexité du parcours de soins proposé aux femmes infertiles, ExEmFoam Kit a un intérêt de santé publique dans le diagnostic de la perméabilité tubaire dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante : visualisation de la perméabilité tubaire par échographie dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

²² Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for life birth among untreated infertile couples. Fertil Steril 1995;64:22-28

²³ Snick HK, Snics TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997; 12:1582-88

²⁴ Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):551-66. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.006.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La Commission a retenu la technicité du geste et la nécessité d'une formation préalable.

L'acte doit être réalisé par un gynécologue/radiologue pouvant justifier d'une expérience suffisante en échographie pelvienne et ayant reçu une formation pratique à la technique et à l'interprétation des images sonographiques.

Le plateau technique nécessite au minimum une table gynécologique et un appareil d'échographie utilisé pour les écho-dopplers pelviens pour l'exploration tubaire. Un équipement 3D est recommandé pour une évaluation anatomique pelvienne globale.

La description complète de l'acte HyFoSy associé à ExEmFoam Kit est disponible au chapitre 03.4 Acte associé.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

En tant qu'examen d'imagerie recommandé en première intention pour l'exploration de la perméabilité tubaire, la Commission a retenu l'hystérosalpingographie (HSG) comme comparateur.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Sur les performances diagnostiques, la comparaison entre la technique HyFoSy associée à ExEmFoam Kit et l'HSG s'appuie sur un raisonnement indirect reposant :

- d'une part, sur la méta-analyse de Maheux-Lacroix *et al.* 2014 qui a montré que les performances diagnostiques de l'HyCoSy (avec solution saline ou produit de contraste hors ExEmFoam) étaient comparables à l'HSG,
- d'autre part, sur deux études de faible qualité méthodologique (Etude Lim *et al.*, 2015 et étude Piccioni *et al.* 2016) qui ont conclu que les performances diagnostiques de la technique HyFoSy réalisée avec ExEmFoam Kit (capacité à conclure d'emblée à la perméabilité tubaire) sont supérieures à celle de la technique HyCoSy (échographie de contraste avec solution saline).

Sur le critère douleur, l'étude randomisée comparative Dreyer *et al.* 2014 a rapporté un score EVA moyen de la douleur significativement plus faible dans le groupe HyFoSy – ExEmFoam Kit que dans le groupe HSG (1,7 vs 3,7, $p < 0,01$).

En tant qu'alternative à l'HSG, la technique HyFoSy associée à ExEmFoam Kit permet d'éviter l'exposition aux rayons X, et aux produits iodés, source potentielle d'allergies. D'autre part, en tant que technique échographique, l'HyFoSy associée à ExEmFoam Kit s'inscrit plus aisément dans le parcours de soins que l'examen radiologique d'hystérosalpingographie.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'hystérosalpingographie.
--

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission de données en conditions réelles d'utilisation documentant l'intérêt de l'acte d'exploration d'Hystérosalpingo-Foam-Sonographie (HyFoSy) associé à ExEmFoam Kit dans le parcours de soins d'un bilan d'infertilité : cet intérêt sera apprécié au regard de l'impact sur les examens d'exploration tubaire de référence et les complications recensées.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible susceptible de bénéficier d'ExEmFoam Kit dans le cadre d'un examen par Hystérosalpingo-Foam-Sonographie est l'ensemble des femmes consultant pour troubles de la fertilité et auxquelles sont prescrites un bilan d'infertilité.

L'infertilité féminine ayant souvent un caractère multifactoriel, l'exploration tubaire fait partie intégrante d'un bilan d'infertilité complet. Les données épidémiologiques des causes tubaires d'infertilité ne peuvent être exploitées.

L'HyFoSy associé à ExEmFoam Kit pouvant être proposée en 1^{ère} intention à la place de l'HSG, la population rejointe d'ExEmFoam Kit peut être approchée par l'estimation annuelle du nombre de femmes ayant eu un acte d'exploration par HSG.

Les données de l'Assurance Maladie – prestations CCAM²⁵ – tout régime, France entière - relatives aux codes pour l'acte technique d'hystérosalpingographie et pour le supplément pour injection intra-utérine de produit de contraste radiologique ou de substance médicamenteuse dans le secteur public et libéral rapportent entre 66 000 et 69 000 actes d'hystérosalpingographie annuels.

Code	Libellé des actes	Nombre d'actes réalisés en 2016	Nombre d'actes réalisés en 2017
JKQH001	Hystérosalpingographie	69233	66 701
YYYY415	Supplément pour injection intra utérine de produit de contraste radiologique ou de substance médicamenteuse	66114	63 832

Selon les experts, les cas où l'HyFoSy ne pourrait pas se substituer à l'HSG sont les situations où l'exploration par ultrasons est plus complexe, en raison d'un abdomen multi-opéré et multi-adhérentiel ou d'un utérus polymyomateux ; ces situations restent relativement rares.

La stratégie diagnostique d'exploration tubaire repose actuellement sur l'HSG en première intention, en l'absence de suspicion de pathologie tubo-pelvienne et sur la coelioscopie-EB en cas de suspicion de pathologie tubo-pelvienne. Le recours à l'une ou l'autre des 2 techniques peut varier selon les équipes. Ainsi, on peut considérer que l'estimation de la population rejointe d'ExEmFoam Kit par la population rejointe de l'HSG est une estimation haute.

Au total, la population cible d'ExEmFoam Kit ne peut être estimée à partir des données épidémiologiques des causes tubaires d'infertilité. La population rejointe est estimée, à partir de la population rejointe des actes d'hystérosalpingographie, à 69 000 patientes par an au maximum.

²⁵ <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-techniques-de-la-ccam.php>

Référence	Lim S., Jung J., Yu S. et al. A comparison of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) and hysterosalpingo-contrast sonography with saline medium (HyCoSy) in the assessment of tubal patency European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015. 195:168-172.
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée randomisée, en cross-over sélectif, en simple aveugle (la patiente n'a pas connaissance du test réalisé)
Date et durée de l'étude	Inclusion d'avril à décembre 2014
Objectif de l'étude	Comparer la performance diagnostique et l'efficacité d'ExEm Foam (technique HyFoSy) par rapport la solution saline (technique HyCoSy) comme produit de contraste pour l'hystérosalpingo-sonographie de contraste chez les patientes infertiles
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - femme infertile - Indication d'examen de la perméabilité des trompes après examen par gynécologue Critères d'exclusion : - Age inférieur à l'âge légal pour le consentement soit 21 ans - Infection pelvienne active - Saignement utérin actif (dont les menstruations) - Refus de participer au cross-over - Incapacité à signer le formulaire de consentement éclairé
Cadre et lieu de l'étude	1 centre à Singapour
Techniques / Produits étudiés	- HyFoSy (Hystérosalpingo-Foam-Sonographie) avec ExEm Foam 20ml, à l'aide d'un cathéter cervical sans ballonnet - HyCoSy (Hystérosalpingo-Contrast-Sonographie) avec une solution saline (NaCl 0,9%) 20ml, à l'aide d'un cathéter à ballonnet Examen réalisé entre le 6^{ème} et 12^{ème} jour du cycle menstruel Prophylaxie antibiotique, en cas d'antécédent d'infection pelvienne, en cas d'occlusion ou d'hydrosalpinx démontré Analgésique post-procédure en cas de besoin
Critères de jugement	<u>Critères prédéterminés du degré de certitude de la perméabilité tubaire :</u> La perméabilité tubaire et la qualité de la visualisation sont classées selon les 4 situations suivantes : 1. Perméabilité tubaire totale (proximale et distale) prouvée par un flux de produit de contraste sur toute la longueur de la trompe et un écoulement péritonéal ou au niveau du pavillon 2. Perméabilité au minimum proximale suggérée par un flux de produit de contraste dans la partie proximale (paracornual) sans visualisation de l'écoulement péritonéal ni au niveau du pavillon 3. Occlusion tubaire suggérée par remplissage de la cavité endométriale sans visualisation de la partie proximale 4. difficulté technique empêchant l'examen : absence de remplissage de la cavité endométriale due à un reflux du produit de contraste, impossibilité à introduire ou maintenir le cathéter pour le remplissage de la cavité endométriale ⇒ Le diagnostic de perméabilité d'une trompe est posé lors des cas 1 et 2 <u>Etude en cross-over sélectif :</u> un 2^{ème} test est réalisé immédiatement après le 1^{er} examen uniquement

	lorsqu'au moins une trompe était diagnostiquée comme potentiellement obstruée (cas 3) ou non examinable (cas 4) ; pas de 2^{ème} test si les 2 trompes sont diagnostiquées perméables dès le 1^{er} examen (cas 1 et 2). - Performance du test diagnostique mesuré par : • Proportion de trompes perméables diagnostiquées au 1^{er} test • Proportion de trompes diagnostiquées comme potentiellement obstruées ou non examinables lors du 1^{er} test puis reclassées perméables au 2^{ème} test - Efficacité du test diagnostique : • Proportion de patientes ayant nécessité un 2^{ème} test (cross-over) - Score douleur : évalué sur échelle visuelle analogique à la fin de l'examen - Recueil des complications à 2 semaines et à 1 mois Chaque examen était réalisé par 2 investigateurs et un échographiste (GE Voluson E8 ultrasound system (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) équipé d'une sonde endovaginale 3D 6-12 MHz)																								
Taille de l'échantillon	Pas de calcul a priori du nombre de sujets nécessaire 40 femmes participantes sur les 51 femmes prises en charge sur la période dans le centre (78,4% de participation) ⇒ soit 80 trompes de Fallope																								
Méthode de randomisation	Liste de randomisation générée par ordinateur																								
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Niveau de significativité : 0,05 Variables quantitatives : test de Mann-Whitney U Variables qualitatives : test exact de Fischer ou test de Chi2																								
RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	Groupe HyFoSy : 20 femmes soit 40 tubes Groupe HyCoSy : 20 femmes soit 40 tubes																								
Durée du suivi	NA																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>HyFoSy (n=20)</th><th>HyCoSy (n=20)</th><th>p</th></tr><tr><td>Age moyen (ans)</td><td>31,0 (29,0 – 31,8)</td><td>32,0 (29,3 – 37,0)</td><td>0,17</td></tr><tr><td>Durée de l'infertilité (année)</td><td>2,0 (1,0-3,4)</td><td>1,0 (0,6-2,6)</td><td>0,09</td></tr><tr><td>Type d'infertilité : - primaire - secondaire</td><td>16/20 4/20</td><td>15/20 5/20</td><td>1,00</td></tr><tr><td>Origine : - chinoise - malaisienne - indienne - autre</td><td>11/20 (55%) 4/20 (20%) 1/20 (5%) 4/20 (20%)</td><td>11/20 (55%) 0/20 4/20 (20%) 5/20 (25%)</td><td>1,00 0,11 0,34 1,00</td></tr><tr><td>Facteurs de risque d'occlusion (antécédent d'occlusion, chirurgie tubaire, grossesse ectopique, infection pelvienne, hydrosalpinx, endométriose)</td><td>3/20 (15%)</td><td>3/20 (15%)</td><td>1,00</td></tr></table>	Caractéristiques	HyFoSy (n=20)	HyCoSy (n=20)	p	Age moyen (ans)	31,0 (29,0 – 31,8)	32,0 (29,3 – 37,0)	0,17	Durée de l'infertilité (année)	2,0 (1,0-3,4)	1,0 (0,6-2,6)	0,09	Type d'infertilité : - primaire - secondaire	16/20 4/20	15/20 5/20	1,00	Origine : - chinoise - malaisienne - indienne - autre	11/20 (55%) 4/20 (20%) 1/20 (5%) 4/20 (20%)	11/20 (55%) 0/20 4/20 (20%) 5/20 (25%)	1,00 0,11 0,34 1,00	Facteurs de risque d'occlusion (antécédent d'occlusion, chirurgie tubaire, grossesse ectopique, infection pelvienne, hydrosalpinx, endométriose)	3/20 (15%)	3/20 (15%)	1,00
	Caractéristiques	HyFoSy (n=20)	HyCoSy (n=20)	p																					
	Age moyen (ans)	31,0 (29,0 – 31,8)	32,0 (29,3 – 37,0)	0,17																					
	Durée de l'infertilité (année)	2,0 (1,0-3,4)	1,0 (0,6-2,6)	0,09																					
	Type d'infertilité : - primaire - secondaire	16/20 4/20	15/20 5/20	1,00																					
	Origine : - chinoise - malaisienne - indienne - autre	11/20 (55%) 4/20 (20%) 1/20 (5%) 4/20 (20%)	11/20 (55%) 0/20 4/20 (20%) 5/20 (25%)	1,00 0,11 0,34 1,00																					
	Facteurs de risque d'occlusion (antécédent d'occlusion, chirurgie tubaire, grossesse ectopique, infection pelvienne, hydrosalpinx, endométriose)	3/20 (15%)	3/20 (15%)	1,00																					
	IQ : interquartile																								
Pas de différence significative entre les 2 groupes sur les critères considérés																									

	rapportée.
Commentaires	En l'absence de comparateur standard de référence pour le diagnostic de perméabilité, cette étude ne permet pas de déterminer la sensibilité ni la spécificité de la technique. L'étude repose sur l'hypothèse que les 2 groupes de patientes sont homogènes et comparables en termes de proportion de trompes réellement obstruées ou perméables. Ainsi, si une différence est observée, elle pourra être attribuée à la performance du test diagnostique. La randomisation et l'absence de différence significative sur les caractéristiques des patientes à l'inclusion doivent théoriquement garantir ces conditions. On peut noter toutefois une tendance à présenter une infertilité plus ancienne dans le groupe HyFoSy (1,0 [0,6-2,6] an vs 2,0 [1,0-3,4] ans). Les autres limites de cette étude sont : - l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, - l'effectif faible de patientes évaluées dans chaque groupe, - l'absence de période de wash-out entre les 2 tests, - un 2ème test en cross-over sélectif, limité aux cas d'occlusion potentielle ou difficulté technique.

Référence	Dreyer K., Out R., Hompes P. et al. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. Fertility and Sterility, 2014 102(3):821-825
Type de l'étude	Etude prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion de janvier 2013 à septembre 2013
Objectif de l'étude	Evaluer la douleur durant l'examen de perméabilité des trompes réalisé par HyFoSy par rapport à l'hystérosalpingographie (HSG)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Age : de 18 à 41 ans - Indication d'examen de la perméabilité des trompes selon les recommandations néerlandaises (NVOG) Critères d'exclusion : - Risque élevé de pathologie tubaire (infections à Chlamydia, maladie inflammatoire pelvienne, péritonite) - Allergie à l'iode - Incapacité ou refus de signer le formulaire de consentement éclairé
Cadre et lieu de l'étude	2 centres aux Pays-Bas
Techniques / Produits étudiés	- HyFoSy (Hystérosalpingo-Foam-Sonographie) avec ExEm Foam 10cc, instillation à 100 cc/heure à l'aide d'un cathéter cervical sans ballonnet - HSG (hystérosalpingographie) avec TELEBRIX HYSTERO ou LIPIODOL ULTRA FLUID 10cc, instillation à 100 cc/heure à l'aide d'un hystérophore (canule métallique) Absence de prémédication avant la procédure
Critères de jugement principal	• Score de la douleur évalué sur une échelle visuelle analogique (EVA 1 – 10 cm) durant l'examen de perméabilité des trompes
Critères de jugement secondaires	• Durée de la procédure • Quantité de produit de contraste utilisée
Taille de l'échantillon	<u>Hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :</u> - Estimation de la déviation standard des scores de douleur évalués par EVA à partir des résultats d'une étude précédente : 2,0 cm - Puissance de 80% - Intervalle de confiance bilatéral à 95% - risque alpha 5% - Valeurs d'EVA moyen attendues : 2 cm pour HyFoSy et 4 cm pour HSG - Estimation des pertes de vue : 15% Nombre de sujets nécessaires : n=20 patientes par bras.
Méthode de randomisation	Liste de randomisation générée par ordinateur
Méthode d'analyse des résultats	Prévu en analyse en intention de traiter – résultats fournis en per-protocole Niveau de significativité : 0,05 Variables continues (score douleur VAS, durée, quantité) : test de Mann-Whitney U Variables discontinues : test de Fischer ou test de Fisher-Freeman-Halton
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Groupe HyFoSy : 19 + 1 exclusion pour critère principal manquant Groupe HSG : 20

Durée du suivi	NA																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>HyFoSy (n=19)</th><th>HSG (n=20)</th></tr><tr><td>Age moyen (ans) (IQ)</td><td>33,0 (6,0)</td><td>31,5 (10,0)</td></tr><tr><td>IMC (kg/m2) (IQ)</td><td>20,8 (4,6)</td><td>21,7 (6,2)</td></tr><tr><td>Durée de l'infertilité (mois) (IQ)</td><td>15,1 (9,9)</td><td>15,2 (6,8)</td></tr><tr><td>Type d'infertilité : - primaire - secondaire</td><td>12/19 7/19</td><td>17/20 3/20</td></tr><tr><td>FSH (U/L) (IQ)</td><td>6,0 (2,3)</td><td>6,2 (3,2)</td></tr><tr><td>Prescripteur : - généraliste - gynécologue - aucun (propre initiative du patient)</td><td>16/19 2/19 1/19</td><td>18/20 1/20 1/20</td></tr><tr><td>Antécédents : - aucun - gastro-intestinaux - gynécologiques - dermatologiques - autres</td><td>14/19 1/19 2/19 1/19 1/19</td><td>14/20 2/20 3/20 0/20 1/20</td></tr><tr><td>Origine : - caucasienne - autre</td><td>16/19 3/19</td><td>17/20 3/20</td></tr><tr><td>Assistance médicale à la procréation : - aucune - insémination</td><td>17/19 2/19</td><td>20/20 0/20</td></tr></table>	Caractéristiques	HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)	Age moyen (ans) (IQ)	33,0 (6,0)	31,5 (10,0)	IMC (kg/m2) (IQ)	20,8 (4,6)	21,7 (6,2)	Durée de l'infertilité (mois) (IQ)	15,1 (9,9)	15,2 (6,8)	Type d'infertilité : - primaire - secondaire	12/19 7/19	17/20 3/20	FSH (U/L) (IQ)	6,0 (2,3)	6,2 (3,2)	Prescripteur : - généraliste - gynécologue - aucun (propre initiative du patient)	16/19 2/19 1/19	18/20 1/20 1/20	Antécédents : - aucun - gastro-intestinaux - gynécologiques - dermatologiques - autres	14/19 1/19 2/19 1/19 1/19	14/20 2/20 3/20 0/20 1/20	Origine : - caucasienne - autre	16/19 3/19	17/20 3/20	Assistance médicale à la procréation : - aucune - insémination	17/19 2/19	20/20 0/20		
	Caractéristiques	HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)																														
	Age moyen (ans) (IQ)	33,0 (6,0)	31,5 (10,0)																														
	IMC (kg/m2) (IQ)	20,8 (4,6)	21,7 (6,2)																														
	Durée de l'infertilité (mois) (IQ)	15,1 (9,9)	15,2 (6,8)																														
	Type d'infertilité : - primaire - secondaire	12/19 7/19	17/20 3/20																														
	FSH (U/L) (IQ)	6,0 (2,3)	6,2 (3,2)																														
	Prescripteur : - généraliste - gynécologue - aucun (propre initiative du patient)	16/19 2/19 1/19	18/20 1/20 1/20																														
	Antécédents : - aucun - gastro-intestinaux - gynécologiques - dermatologiques - autres	14/19 1/19 2/19 1/19 1/19	14/20 2/20 3/20 0/20 1/20																														
	Origine : - caucasienne - autre	16/19 3/19	17/20 3/20																														
	Assistance médicale à la procréation : - aucune - insémination	17/19 2/19	20/20 0/20																														
	IQ : interquartile																																
	Pas de différence entre les 2 groupes sur les critères considérés																																
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux																																	
	<table><tr><th></th><th>HyFoSy (n=19)</th><th>HSG (n=20)</th><th>p</th></tr><tr><td>Score EVA moyen (IQ)</td><td>1,7 (2,1)</td><td>3,7 (4,2)</td><td>< 0,01</td></tr></table>		HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)	p	Score EVA moyen (IQ)	1,7 (2,1)	3,7 (4,2)	< 0,01																								
	HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)	p																														
Score EVA moyen (IQ)	1,7 (2,1)	3,7 (4,2)	< 0,01																														
IQ : interquartile																																	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table><tr><th></th><th>HyFoSy (n=19)</th><th>HSG (n=20)</th><th>p</th></tr><tr><td>Durée de la procédure (min) (IQ)</td><td>5,0 (3,0)</td><td>12,5 (16,0)</td><td>< 0,01</td></tr><tr><td>volume de produit de contraste utilisé (ml) (IQ)</td><td>5,8 (4,6)</td><td>8,3 (7,8)</td><td>0,10</td></tr></table>		HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)	p	Durée de la procédure (min) (IQ)	5,0 (3,0)	12,5 (16,0)	< 0,01	volume de produit de contraste utilisé (ml) (IQ)	5,8 (4,6)	8,3 (7,8)	0,10																				
		HyFoSy (n=19)	HSG (n=20)	p																													
	Durée de la procédure (min) (IQ)	5,0 (3,0)	12,5 (16,0)	< 0,01																													
	volume de produit de contraste utilisé (ml) (IQ)	5,8 (4,6)	8,3 (7,8)	0,10																													
	<table><tr><th></th><th>HyFoSy (n=19*)</th><th>HSG (n=20)</th></tr><tr><td>Conclusion : - perméabilité des 2 trompes - occlusion proximale unilatérale - occlusion proximale bilatérale - autre</td><td>17/19 2/19 0/19 0/19</td><td>17/20 1/20 1/20 1/20</td></tr></table>		HyFoSy (n=19*)	HSG (n=20)	Conclusion : - perméabilité des 2 trompes - occlusion proximale unilatérale - occlusion proximale bilatérale - autre	17/19 2/19 0/19 0/19	17/20 1/20 1/20 1/20																										
	HyFoSy (n=19*)	HSG (n=20)																															
Conclusion : - perméabilité des 2 trompes - occlusion proximale unilatérale - occlusion proximale bilatérale - autre	17/19 2/19 0/19 0/19	17/20 1/20 1/20 1/20																															
*Pour 2 patientes du groupe HyFoSy, un examen supplémentaire par HSG a été nécessaire car l'examen par HyFoSy n'était pas conclusif.																																	
Motif de l'échec : - fuite cervicale ne permettant pas une pression utérine suffisante, - incapacité à remplir les trompes.																																	
Effets indésirables	Aucune complication de type saignement ou infection suite à l'examen n'a été constatée.																																
Commentaires	- le comparateur retenu (HSG) n'est pas le gold standard (chromoperturbation, épreuve de perméabilité au bleu) mais c'est la technique recommandée en pratique courante en l'absence de comorbidités (pathologies tubo-pelviennes)																																

	- faible effectif dans chaque groupe, étude bicentrique - l'analyse n'est pas réalisée en ITT car une patiente du groupe HyFoSy a été exclue en l'absence d'évaluation du critère principal - l'utilisation d'un cathéter sans ballonnet peut expliquer le score moyen douleur sur EVA particulièrement faible pour HyFoSy dans cette étude
--	---