

Rapport d'expertise sur 5 documents fournis par la Société Bayer, fournis par la Société d'avocat Lyris et financée par l'association Victimes DMI

A la demande de l'Association Victimes DMI

Le 5/02/2021

1/ Document : 48-Month Interim Postmarket Surveillance Report

An open-label, non randomized, prospective observational cohort study to assess post-procedural outcomes in two cohorts of women who chose to undergo either hysteroscopic sterilization (Essure) or laparoscopic tubal sterilization

Bayer Study 18894

Postmarket Surveillance Application PS 160001

Date of report : 24 Aout 2020

Document de 74 pages

Appréciation générale :

Une étude biaisée :

L'expérience Française que nous avons de plus de cent patientes interrogées, montre que dans la grande majorité des cas, les patientes, ayant présenté des complications, consultent d'autres chirurgiens que celui qui a mis en place l'implant.

L'étude BAY1454032/ 18894, est une étude de cohorte ouverte, non –randomisée, prospective, observationnelle pour apprécier les effets secondaires de deux cohortes de patientes qui ont reçu une méthode de stérilisation, soit par hystérocopie par Implant Essure, soit par ligature de trompe.

On peut constater que 8774 sites de pose d'implants ont été contactés, pour participer à cette étude comparative de cohorte. Seulement 421 soit 5% ont manifesté leur intérêt en répondant à un questionnaire et 359 ont répondu à un deuxième questionnaire de faisabilité. Au bout du processus de sélection seulement 67 centres ont été activés, c'est-à-dire un pourcentage de 67/8774 soit 0,76%. **D'emblée on peut penser qu'un certain nombre de centres qui auraient pu avoir de nombreux effets secondaires ont pu être moins enclins à participer à l'étude.**

Finalement seulement 60 centres ont enrôlés des patients avec une date de départ de l'étude le 3 Mai 2017 avec un enrôlement à la date du point d'évaluation le 31 Décembre 2019. On note 1128 patients inclus dont 340 dans le bras Implants Essure et 788 dans le bras Ligature de trompes.

Aussi le titre de ce rapport qui parle de 48 mois de rapport intérimaire **de surveillance peut être trompeur**. On n'a aucune patiente qui a un recul supérieur à 28 mois.

Or on sait que les effets secondaires apparaissent souvent bien plus tardivement pour atteindre près de 50% à 5 ans de recul après la pose. Dans la dernière étude de notre équipe sur 18 patientes opérées de manière consécutive d'une explantation, la médiane de recul par rapport à la pose de l'implant est de l'ordre de 7 ans.

On comprend mal d'ailleurs pourquoi on n'a pas fait une telle étude rétrospective sur des patientes dont l'implant a été posé depuis plus de 5 ans.

Lors de la Journée du 1^{er} Octobre 2020 organisée par l'ANSM en France, à laquelle nous avons participé, nous avons recommandé une étude rétrospective devant se faire à partir d'un échantillonnage de patientes tirées, au sort à partir d'un recueil de données des Département d'informations médicales d'Hôpitaux ou de cliniques. Ce tirage au sort enlève le biais du recrutement par centre d'implantation, car on sait que **les patientes qui ont des effets secondaires ne reviennent pas le plus souvent dans le centre où l'implantation s'est faite.**

Une étude sans aucun élément statistique et responsable médical

Un élément qui paraît aussi étonnant pour une étude comparative rétrospective entre deux cohortes de malades : c'est l'absence de toute analyse statistique, qui peuvent montrer malgré le biais majeur de sélection, des différences significatives pour certains signes locaux et systémiques.

Nous notons par ailleurs qu'à l'inverse d'autres rapports portant sur la toxicité, il n'y a aucun nom de médecins validant ce rapport qui nous paraît avoir comme but essentiel d'abuser la justice. Il n'y a qu'un nom mentionné : Alicia Lowery Chargé d'affaires chez Bayer. Une explication à cette absence de mention de responsables médicaux, c'est qu'aucun de ceux-ci n'aurait pu valider la conclusion.

Comment peut-on présenter un rapport d'allure et à objectif d'étude médical comparatif sans médecin responsable.

Une conclusion mensongère

Enfin la conclusion nous paraît indigente et complètement trompeuse :

Summary Page 47 : Résumé : « Généralement, la survenue d'effets secondaires observée à la date du point est consistante avec le profil bénéfice risque des implants Essure et les données historiques de la ligature des trompes. »

Cette conclusion très laconique, qui pourrait abuser quelqu'un qui se contenterait de lire ce très court paragraphe est fausse.

Malgré un biais majeur dans le recrutement on peut conclure que les effets secondaires locaux sont plus fréquents dans le groupe Essure, de même pour certains signes généraux.

Ainsi si on fait des tests statistiques pour comparer les deux cohortes on note des différences significatives entre les deux cohortes pour les effets secondaires en général : $p = 0,05$ (page 16), et pour ceux d'intensité sévère : $p=0,016$. Les douleurs pelviennes sont plus fréquentes dans la cohorte implants Essure : $p=0,004$ page 28. Les effets secondaires portant sur l'aire gynécologique et mammaire sont plus fréquents avec un $p=0,004$. Les maux de têtes sont plus fréquents avec un $p=0,007$. Les symptômes d'allergie et d'hyper sensibilité sont plus fréquents avec $p=0,0008$. Les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents avec $p=0,0019$. Quant à la nécessité d'une nouvelle procédure invasive gynécologique chirurgicale (page 40) la différence est infiniment élevée à 8×10^{-17}

Pour les signes d'arthralgies le p est aussi significatif à $0,005$ (page 24).

Ainsi Il paraît évident de dire au contraire que **les Implants Essure ont une balance bénéfice risque défavorable** dès cette étude qui manque de recul et est biaisée de manière majeure.

Analyses de certains points précis

Page 5 : information générale : aucune information sur le nom de médecins responsables de cette étude clinique

Page 6 Paragraphe 3.1.3 : Points final de l'étude : comparer la proportion de sujet reportant des effets indésirables entre le groupe Essure et le groupe Ligature : pour comparer l'outil statistique est indispensable dans toute étude clinique qui mérite l'attention. Or aucune méthode statistique n'est décrite pour valider la comparaison.

Dans le même paragraphe il y a une multiplication de mesures à partir de très grand nombre de questionnaire : Formulaire -36 ; Echelle de douleur, échelle d'importance de ménorragies, questionnaire fibromyalgie , questionnaire social...

Des éléments tels que caractéristiques des médecins pratiquant la procédure d'implantation ne sont pas explicités... La multiplicité de ces mesures sans outils statistiques, sans choix d'un vrai objectif principal simple confirme le caractère non professionnel et médical de cette étude.

Page 10 : On note que le nombre de personnes qui ont signé le consentement éclairé et qui ne sont pas venues à la visite sont plus nombreuses 55 soit 16,2% dans le groupe Essure que dans le groupe ligature 80 soit 10,2%.

Il est donc légitime de penser que les 280 patientes incluses dans l'étude sont des patientes très sélectionnées : elles n'ont pas consulté d'autres gynécologues pour se faire éventuellement explantées, elles n'ont pas de symptômes très invalidants leur permettant de participer à l'étude de manière active.

Il existe dans le même document BAY 1454032 /1894, une annexe du 24 Aout 2020 avec une série de 20 cas de patientes, toutes ayant été implantées avec Essure, dont 6 se sont retirées de l'étude, rapportant le plus souvent des complications locales et dans certains cas quelques signes systémiques dont l'asthénie, les troubles de la vue, des céphalées. On remarque que 4 patientes ont moins de 30 ans, 22, 24,24 et 28 ce qui semble une indication très précoce. On s'étonne qu'il n'y ait pas dans une telle étude devant comparer deux cohortes aucune observation de patientes ayant eu des problèmes locaux suite à la ligature des trompes. Cela veut dire que ce sont les implants Essure qui donnent essentiellement des incidents

Cela tend à confirmer que dans 20 cas / 280 soit 7% des cas il y a des complications précoces survenant dans les 18 mois au décours de la pose des implants. On est par ailleurs étonné que des évènements indésirables comme la perforation de la trompe soit considérés comme des effets « non-sérieux » (dossier 140150001 page 8/25 et 140250001 page 9/25...

En conclusion, ce rapport qui pourrait tromper avocats, victimes et juges se présente comme le rapport d'une étude médicale rétrospective.

En fait ce n'est pas une étude médicale : aucun médecin n'est mentionné. Ce rapport ne reprend aucun critère d'une étude clinique sérieuse en particulier des analyses statistiques indispensables lorsqu'on veut démontrer des différences entre deux cohortes de patients. Enfin le biais est majeur au niveau du recrutement.

La conclusion est trompeuse en laissant entendre que le rapport bénéfice risque reste en faveur de l'implant Essure.

On ne comprend pas qu'un grand laboratoire international comme Bayer puisse valider un tel rapport et le mettre dans le débat contradictoire.

2/ Analyse du rapport Conceptus Summary Report of Essure Micro-Inset Corrosion evaluation

DR 047 Rev 0

Ce rapport date de 2002 et fait l'objet de nombreuses signatures de responsables (5). Il n'y a pas de pagination. Le deuxième page fait état d'un résumé très lapidaire : « Il y a deux risques associés à la corrosion de l'implant Essure : la perte d'intégrité mécanique et le relargage d'ions pendant le processus de corrosion. Les résultats des études de bains et l'évaluation clinique démontre qu'il n'y a pas de perte de fonction liée à une perte d'intégrité mécanique et les essais cliniques montrent que la santé des femmes n'est pas affectée par le relargage d'ions durant le processus de corrosion. »

On peut remarquer d'emblée que les tests de corrosion ont porté sur 6 mois et que les études cliniques ont porté sur une tolérance également de quelques mois. En aucun cas n'a été envisagé le rôle de la corrosion à plus long terme pour un implant destiné à être inséré dans un tissu très vascularisé pour plusieurs dizaines d'année.

La page 2 mentionne aussi une liste de documents associés dont une grande partie ne nous a pas été communiquée. Il est noté page 3 que ces informations ont été soumis à la FDA le 5 Avril 2002. Il est bien rappelé que l'implant est prévu pour être laissé à vie.

La page 4 rappelle la constitution chimique de l'implant. Il est mentionné que la soudure en Etain et Argent, bien que, « pas particulièrement bien connue pour sa résistance à la corrosion », a été utilisée extensivement comme matériel d'implant... Malheureusement en dehors des amalgames dentaires, nous n'avons pas connaissance d'implants avec cet alliage. Le laboratoire Bayer devrait donner des références d'autres implants à vie présentant cet alliage. Une seule publication est mentionnée page 5 : Martin et Al 1996... Or cette publication que nous nous sommes procuré ne mentionne pas la notion d'étain dans les coils utilisés pour traitement d'anévrysmes cérébraux.

Page 6 Paragraphe 5.2 à propos du relargage d'ions il est noté qu'il pourrait y avoir un relargage d'ions Chrome, Etain, et Nickel Le Nickel est le plus concerné du fait des allergies au Nickel... Il n'est pas évoqué le risque de possible transformation de l'étain en organoétain, phénomène connu dans les milieux biologiques alors qu'on sait depuis les années 1950 que l'organoétain est un neurotoxique.

Page 8 : Une figure montre les différents essais tant en bains de sels que sur des données d'essais cliniques mais avec un recul maximum d'un an à 15 mois maximum...

Page 9-10 sont rappelés les résultats des tests de corrosions. La conclusion étant que les relargages de Nickel, Chrome, et étain étaient au **moins 2000 fois inférieure** à la prise quotidienne de ces métaux à partir de l'alimentation et de l'environnement. Nous démontrons dans l'article en cours de soumission que ces chiffres sont faux pour l'étain où l'erreur est d'un ratio de l'ordre de 4000. C'est-à-dire qu'au minimum la prise d'étain dans l'organisme est **double** par rapport à l'apport quotidien.

Page 10 : concernant l'étude histologique : il n'est pas mentionné d'étude en MEB-EDX. On a dans nos dossiers une étude chez la truie où a été mis en évidence des particules d'allure minérale dans la paroi, mais aucune analyse complémentaire par MEB-EDX n'a été réalisée qui aurait pu montrer de nombreuses particules d'étain. La conclusion est une absence de pertes mécaniques (il y a cependant dans certains cas la présence d'implants dans le péritoine probablement par perforation. S'il y en a au

moins 2, cela fait un taux de 2/17 soit plus de l'ordre de 10%...). Par ailleurs si le recul maximum est de 103 semaines, il y a aussi des reculs de quelques semaines et la médiane de recul est certainement inférieure à un an.

Page 12 : l'étude radiologique portant sur 30 femmes ne montre pas de cassure dans les 12-15 mois après l'intervention. Mais qu'en est-il à vie alors qu'on sait que la plus grande corrosion se situe sur la soudure en Etain-Argent

Page 13 : Une revue clinique sur 650 femmes ne met pas en évidence d'effets adverse potentiellement liés à une allergie au Nickel pour des patientes suivies de 3 à 27 mois. Il n'est pas mentionné d'études sur d'autres effets cliniques adverses.

Page 14 : Conclusions : Il n'est pas noté de perte d'intégrité mécanique : nous pensons que le recul est insuffisant. La deuxième conclusion est l'absence de relargage de produits de corrosion dangereux : nous avons démontré l'erreur majeure de mesure du risque étain.

3/ Analyse de la pièce : susceptibilité à la corrosion Rapport à 6 mois VR-0191.PV.Rev 2

On retrouve des études déjà signalées dans la pièce précédente.

Nous confirmons qu'il y a une erreur majeure de calcul de la part du concepteur de l'implant. Il est affirmé que le relargage de Nickel et d'étain est au moins 2000 fois inférieur à la prise quotidienne de ces éléments dans la nourriture et l'eau.

Nous confirmons qu'il y a deux erreurs dans ce calcul : la prise quotidienne journalière a été confondu avec la dose d'apparition de toxicité qui en 2004 était considéré comme de l'ordre de 100 000 µg alors qu'elle est de l'ordre de 0,5 g soit 500 µg soit une erreur de 200. De même il faut comparer pour ce dispositif mis dans un organe très vascularisé, que le relargage d'étain n'a pas à subir un passage de la barrière digestive. Or l'étain minéral absorbée par la bouche est dans sa très grande majorité rejeté dans les selles et on estime que de l'ordre de 5% pénètre dans l'organisme. Ce qui fait une baisse de 20 fois la dose ; La sous-estimation de l'arrivée d'étain dans l'organisme est donc de 200x20 soit 4000. Il est donc possible que lors d'une corrosion de 25 µg/j la dose arrivant dans l'organisme soit deux fois supérieur à la dose quotidienne habituelle au lieu de 2000 fois inférieure.

Par ailleurs comment expliquer qu'on passe d'une corrosion à 3 mois de 25 à 50% de la soudure à une corrosion à 6 mois de 100% de la soudure comme signalé dans ce document.

Enfin un certain nombre de dosages réalisés par la Société Dosage Scientific montre une différence majeure et constante du relargage d'étain parfois plus de 200 fois supérieur au relargage de Nickel.

4/ Analyse du rapport : Risk analysis and report ESS305 ESSURE SYSTEM RR-03305

Il est mentionné le système Essure ESS305. Il serait intéressant d'avoir un récapitulatif par Bayer des différents systèmes commercialisés et des modifications apportées à chaque système et les raisons pour lesquelles plusieurs modifications ont pu être réalisées.

Page 2 : il est bien précisé dans le paragraphe 1.1.2 que le processus n'est pas prévu pour être réversible. On peut s'étonner de l'extrême jeunesse de certaines patientes âgées de moins de 30 ans.

Page 3 :

Paragraphe 1.1.5 : il est bien précisé que l'implant est mis à vie mais qu'il suffit que l'intégrité mécanique soit maintenue pendant au moins six mois pour aboutir à une occlusion de la trompe. Il n'est pas pris en compte pour ce dispositif à vie l'impact d'une corrosion persistante potentielle de la soudure dont le relargage d'éléments étain est connu comme deux cent fois supérieur au relargage de Nickel.

Page 4 Paragraphe 1.5 Il y a une check list de questions à répondre oui ou non.

La question 1.5.12 demande s'il y a production d'énergie ou de substances : nous ne sommes pas d'accord avec le non : il y a une production importante d'étain qui se corrode.

La question 1.5.12 : Est-ce que l'implant influence l'environnement. Il a été répondu non. Or cette corrosion de l'étain lié à l'implant est susceptible de donner des taux élevés d'étain dans le sang mais aussi de Nickel et pour l'étain il est probable qu'il puisse y avoir une transformation de l'étain élément en organo-étain neurotoxique connu.

Page 8 question 2.2 dans les hasards biologiques la nature chimique aurait dû être discutée. De même dans le point 2.2.8 nous pensons que la composition chimique de la soudure était dangereuse du fait de la corrosion majeure, on ne peut répondre non, si on considère la possible transformation de l'étain minéral en organo-étain d'autant qu'on admet au point 2.2.17 la possible dégradation. Et au point 2.5.15 une insuffisance d'avertissements d'effets secondaires. Et point 2.6.1, page 10 de possibles erreurs de jugements.

Page 11 : concernant les mesures de réduction des risques, il est important de remarquer que nous ne savons pas à quelle date a été fait ce document. Notamment il parle d'absence d'effets toxicologiques sur des lapins implants dans le muscle para vertébral pendant 26 semaines. Or on sait qu'une expérimentation sur des truies a montré la diffusion de particules dans la paroi des trompes sans identification de la nature chimique. Par ailleurs il est mentionné au point 2a une efficacité pour éviter les grossesses à 5 ans à 99,8 % sans connaître l'étude en référence.

Page 12 : nous réfutons complètement le paragraphe 3.0 concernant la corrosion de l'insert. Il est noté que le relargage d'ions dangereux est 2000 fois inférieur à la prise quotidienne. Pour l'étain il peut atteindre un doublement, car il y a une erreur d'estimation de la prise quotidienne de 200 et de 20 du

passage d'étain dans le sang du fait de l'absence de barrière digestive. Soit une erreur d'estimation de 4000...

Pages 13 à 18 : RAS

Page 19 : Summary

Nous n'avons pas trouvé à quoi correspond FMEA dans l'appellation Design FMEA bien que nous pensons qu'il s'agit de diverses appréciations liées à la sécurité de l'implant. On parle de p value probablement à partir d'autres documents dont certains relèvent de plaintes entre Juin 2014 et Mars 2016. Le résumé dit qu'on continue à s'assurer de manière statistique qu'un rapport bénéfice risque reste favorable en faveur du dispositif Essure. L'adjonction en page 20 d'une série de 27 documents en référence dont le DR -3020 portant sur le Design FMEA, nous rend difficile l'analyse critique du résumé de ce document dans la mesure où nous n'avons pas à disposition l'ensemble de ces documents.

5/ Analyse du document Conceptus : Propriétés de corrosion de l'implant Essure : évaluation des données d'analyses radiologiques Pièce 5

Ce document est signé par six participants entre Février et Décembre 2002. Le document que nous devons analyser est incomplet car s'arrête à la page 28 sur 51 pages.

Page 2 : le résumé signale que 30 femmes ont fait l'objet d'une étude phase 2 et d'études « pivot » pour évaluer l'intégrité mécanique de l'implant durant les 12-15 mois qui suivent l'implantation. Aucune corrosion n'a été observée et dans tous les 30 cas l'intégrité mécanique et structurel de l'implant a été maintenu.

Etude portant sur les femmes implantées après Février 2000 , les implants précédant ayant d'autres marqueurs radio opaques.

On remarque la grande fréquence lors de la dernière radiographie d'une mauvaise visibilité du ressort externe environ 2/3 des cas.

Pas de remarque particulière sur le reste du rapport jusqu'à la page 28.

CONCLUSIONS :

Ces cinq documents dont certains sont incomplets, réalisés à des moments variables, confirment notre opinion.

Nos résultats publiés et en cours de publications sur les analyses minéralogiques par MEB-EDX des tissus de trompes et de cornes utérines et des implants retirés ont, dès le premier cas étudié, fait évoquer un dysfonctionnement de la soudure avec une corrosion majeure sans commune mesure avec les autres parties de l'implant.

Si on utilise un protocole anatomopathologique programmé, on identifie pour toutes les patientes opérées des granulomes et plus rarement de la fibrose avec présence systématique de particules d'étain en grande majorité associé à ces lésions inflammatoires et fibrosantes.

Les signes locaux de douleur spontanées et aux rapports sexuels, hémorragies sont certainement liés dans leur plus grande partie à cette atteinte inflammatoire dont la douleur est un symptôme reconnu

On pourrait parler d'un accident toxicologique prévisible.

Concernant les signes systémiques très similaires aux signes systémiques des victimes d'intoxication en organo-étain, nous avons évoqué l'hypothèse que la plupart soient liés à une transformation de l'étain minéral en organoétain. En effet le relargage d'ions étain les incite à s'associer avec des molécules organiques dans le corps humain pour créer de l'organoétain.

De prochaines études de recherches d'organoétain dans le sang et dans les tissus devraient permettre de confirmer cette hypothèse.

Nous affirmons donc qu'il y a eu **erreur des concepteurs de l'implant quant aux estimations sur la dangerosité du relargage d'étain** qui avait été constaté comme important dans les études précliniques de corrosion de 2004. Il semble qu'à aucun moment les toxicologues de la société Conceptus mais aussi de la FDA, de l'HAS et de l'ABSM n'aient évoqué cette possibilité de transformation de l'étain en organoétain, neurotoxique connu comme très dangereux depuis le scandale du Stalinon en France survenu en 1952. Ce mécanisme de transformation de métal toxique dans les écosystèmes et l'organisme humain est connu pour le mercure et était connu pour l'organoétain dans les milieux biologiques par l'action également du microbiote. (cf article soumis)

Il est possible que la survenue d'infections ait pu aggraver ces transformations.

Une autre remarque nous paraît nécessaire concernant le rapport de la pièce 12 élaboré récemment.

On retient un certain sérieux des analyses, tant biologiques, qu'animales et cliniques pré commercialisation, faites par la Société Conceptus, malgré l'erreur majeure d'appréciation sur le risque étain.

Par contre le document de la pièce analysée dans le paragraphe 1/ nous paraît un document qui se veut un aspect médical, mais qui n'est pas médical. Ce travail essaye de tromper le juge manifestement et n'est pas digne de scientifiques d'un grand laboratoire tel que Bayer. Il nous paraît plus dicté par le souhait de nier l'évidence. Il n'y a aucun médecin responsable, il n'y a aucune analyse statistique, le recrutement est biaisé de manière majeure. Cette attitude nous paraît relever d'une tromperie volontaire. Comment peut-on oser conclure au maintien du rapport bénéfique risque favorable de



**MINAPATH
DEVELOPPEMENT**

Tél : 06 37 39 97 47
Mobile : 06 27 33 34 53
E-mail : mvincent@minapath.com

**INSAVALOR CEI2
56 Boulevard Niels Bohr
CS52132
69603 Villeurbanne Cedex**

l'implant quand on lit les 20 cas d'accidents sévères (dont quatre chez des jeunes femmes de moins de 30 ans, une à 22 ans et deux à 24 ans...) et qu'il y a manifestement des différences de signes locaux malgré un recul très faible et un choix très biaisé des groupes comparatifs ??

La société Bayer devrait arrêter de dire que ce n'est pas pour une raison de défectuosité de l'implant que sa commercialisation a été interrompue.

Remarque sur les conflits d'intérêt :

Le Dr Michel Vincent est créateur de la Société Minapath, dont les statuts actuels sont agréés selon l'économie sociale et solidaire et l'avis d'expertise donné est dans le cadre de cette société.

Il est aussi expert médical auprès de la cour d'appel de Lyon mais essentiellement pour des expertises pneumologique et cancérologique. Les 18 patientes de l'article en cours de soumission n'ont pas été clientes du Dr M Vincent en tant qu'expert médical