




**Expertise des données de corrosivité pour dossier
Essure / ESS305**

N° Réf : P1

Le 07 avril 2017



Dossier : Essure / ESS305



M. le Directeur adjoint de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques Thierry Thomas
Affaire suivie par M^mc Lynda Arnaud Boissel
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
Pôle produits dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies
Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM
143/147 Bd Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tel: +33 (0) 155 873 000



Objet : Lettre de mission expertise des données de corrosivité pour dossier Essure.

A l'attention de M. Thierry Thomas,

Suite à la lettre de mission datée du 22 février 2017, dossier Essure / ESS305, je vous prie de bien vouloir trouver ci-dessous une note de synthèse relative à ce dossier, suite à une demande de vos services effectuée hier. Les faits marquants issus d'une lecture attentive sont basés sur les éléments qui m'ont été fournis par vos services.

Je reste à votre entière disposition pour de plus amples renseignements.

Je vous prie d'accepter, Monsieur le Directeur adjoint, mes respectueuses salutations.






Ce document fait suite à la note de synthèse établie à la suite de la demande de l'ANSM, conversation téléphonique du 29 mars 2017 à 09h00 (M^{me} Lynda Arnaud-Boisset, M^{me} Virginie Di-Betta et M^{me} Sophie Dubuc)). Comme une note doit parvenir avant le 30 mars 2017 midi, il a été décidé de rédiger cette synthèse reprenant les observations principales issues de la lecture des documents fournis.

A la suite d'une conversation téléphonique, le 4 avril 2017, il a été demandé de fournir la version finale du rapport le 7 avril 2017.

L'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, via M^{me} Lynda Arnaud-Boisset, a fait appel à mes services en qualité d'expert en corrosion des dispositifs médicaux afin d'expertiser le dossier Essure / ESS305. L'agence m'a fait parvenir sept documents par messagerie électronique sécurisée :

- Une lettre de mission, 1- Lettre de mission_ 
- L'avis de retrait, 2- retrait Essure ;
- Un mode d'emploi, en date du 14 février, visant à recouvrir l'enroulement interne, 3- ANSM Inner Coil Dimensions and Fiber Details (3rev).pdf ;
- Une lettre de réponse de la société Bayer en date du 2 février 2017, 4- Essure – ANSM response Due Feb 2 2017.pdf
- Une lettre de réponse de la société Bayer en date du 7 février 2017, 5- ANSM Request Due Feb 7 2017- updated clean.pdf
- Un protocole de test relatif à la corrosion du dispositif, 6- Attachment 6 VR-0191 Corrosion Susceptibility Test Protocol - Conceptus Essure® pbc Dev.pdf ;
- Un protocole d'évaluation par rayons X de la corrosion du dispositif médical, 7- Attachment 7 VR-0213 CorrosionProperties of Essure Implant - X-ray Exam Study.pdf.

Cette synthèse reprend les principales conclusions issues de la lecture des sept documents envoyés.

Il est à noter que les documents 3-, 4-, 5-, 6- et 7-, manifestement rédigés par la société Bayer et collaborateurs, l'ont été en anglais. Le compte rendu complet, rapport, sera rédigé en Français et en Anglais de façon à communiquer les bonnes informations issues de cette expertise. La conclusion de ce rapport sera aussi rédigée en anglais.

Les principales conclusions seront données document/document.

ANALYSE

Le document intitulé, 1- Lettre de mission [REDACTED], cadre l'objectif de la mission.

Le document intitulé, 2- retrait Essure, décrit une fiche technique relative au retrait des implants Essure. Ce dernier a été édité par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. (Olivier Graesslin, Israël Nisand (Président élu) et Bernard Hedon (Ancien président)). Dans ce document, il est à noter qu'une confusion existe entre deux acronymes : deux types de polymère sont mentionnés. Il sera bien question, par la suite, du fait suivant : comme mentionné dans le texte (éléments fournis par la société), PET signifie Polyéthylène Téréphtalate et non polyéthylène. La référence suivante pourra être consultée : <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/> ou <http://www.gfp.asso.fr/gfp/missionsactions/juniors>

Le document intitulé, 3- ANSM inner Coil Dimensions and Fiber Details (3rev), donne les réponses de la société aux questions formulées par l'ANSM. Il est mentionné, Inquiry 2, que le matériau est l'acier inoxydable 316L, celui qui constitue la bobine (enroulement) interne. Il est bien précisé, dans la partie 'Fiber' que PET est utilisé pour le PolyEthylene Terephtalate. Les recommandations principales concernent le processus d'enroulement des fibres de PET. Il est bien mentionné, dans ces dernières (au nombre de 33), que l'endommagement, par contact de l'enroulement interne est à proscrire. Notamment dans la phase de serrage avec une pince, l'endommagement de la couche passive de l'acier inoxydable sera difficilement évitable. Il aurait été intéressant de préciser si l'acier inoxydable avait subi des traitements de surface, qui existent, pour le protéger de cet endommagement par contact. D'après les renseignements fournis, il ne l'est pas.

Le document 4 s'intitule ' 4- Essure - ANSM response Due Feb 2 2017'. Des réponses ont été fournies au sujet de la composition des matériaux constituant le dispositif médical. La table 1 donne la composition des matériaux. On notera que l'enroulement externe est en alliage de Nitinol et que l'interne est en acier inoxydable 316L. De plus, la pièce qui permet un ajustement entre les enroulements interne et externe est assurée par une pièce en étain/Argent,

probablement pour des questions de mise en forme, voire de soudabilité. Les certificats matière n'étaient pas à disposition.

Il est à noter qu'un contact, non isolé, entre trois matériaux est créée dans l'implant Essure (partie fixe dans les trompes de Fallope) : acier inoxydable 316L, alliage Nitinol et un alliage étain/argent. Le contact de ces matériaux va impliquer une corrosion galvanique (voir <http://www.cefracor.org/doc/cours-04.pdf>)*.

Une certaine fibrose va alors se créer autour de l'implant suite à la formation de ces produits de corrosion, oxydes métalliques.

N'étant pas médecin, on peut néanmoins raisonnablement penser qu'un liquide physiologique sera présent autour des implants mentionnés. Toutes les conditions seront alors réunies pour que cette corrosion galvanique se produise. Enfin, un gradient de dioxygène pourrait s'établir entre certaines zones de l'implant, voire très localement, en raison de la tortuosité du dispositif, cas typique d'aération différentielle, <http://www.cefracor.org/doc/cours-04.pdf>.

Ensuite, les matériels servant à l'insertion du dispositif médical sont décrits. Au sujet des tests de corrosion, des tests d'intégrité mécanique ont été réalisés. Il est indiqué qu'aucune preuve de corrosion n'a pu être relevée chez 30 patientes après 12 mois. Nous reviendrons sur ce point à la fin du document 6-.

Le document 5 est intitulé '5- ANSM Request Due Feb 7 2017- updated clean'. De nouveaux commentaires ont été apportés par la société Bayer[®] suite au document 4. On note, en complément du document 4 que la teneur relarguée est de 0,14 µg/jour. La teneur est 2000 fois inférieure à l'apport de Nickel par l'alimentation. On aurait pu apprécier quelques références sur le sujet. N'étant pas biologiste, on peut toutefois se poser des questions au sujet de la teneur en Nickel, 6 ans après l'implantation, dans un environnement clos (trompes de Fallope). De plus, après disparition du film passif à la surface des alliages métalliques, ce taux augmentera forcément.

Le document 6 s'intitule '6- Attachment 6 VR-0191 Corrosion Susceptibility Test Protocol - Conceptus Essure[®] pbc Dev'. Les tests ont été menés durant 6 mois.

Comme indiqué dans le paragraphe 6.2, l'étude menée ne permet pas d'étudier les effets des produits de corrosion sur le corps humain. Dans le paragraphe 7.2, il est mentionné que les échantillons ont été nettoyés avant les analyses et observations, quid des produits de corrosion ?

Grâce à la table 2, des ions Chrome, probablement Cr III (Chrome trivalent) ou Cr VI (Chrome hexavalent), ont pu être mesurés. La toxicité, envers les ions Chrome, est avérée être fonction des patients.

Au sujet de la mesure de la concentration en ions Ni, etc., il n'est pas indiqué si les solutions ont été acidifiées avant l'analyse chimique. Un complément d'informations pourra être apporté par la suite.

Au paragraphe 9.3, il est bien stipulé 'comme attendu, les soudures (jonctions métalliques) montrent des signes de corrosion...'. Les produits de corrosion formés viennent confirmer les assertions formulées lors de l'analyse du document 6-, paragraphe précédent. Une des phrases qui peut prétendre à être contestée est : 'This is an acceptable level of solder corrosion, because it did not result in the loss of mechanical integrity' *One might wonder: what is the threshold related to the level? In Physics, corrosion is drastically different from mechanics. What about corrosion products allergism, related to every patient?* Assimiler la corrosion et l'intégrité mécanique n'a pas vraiment de sens physique. Les mécanismes sont totalement différents. Dans un tout autre domaine, on peut penser au naufrage du Titanic. On pourrait penser que la rupture du bateau a été due aux chocs avec un iceberg. On me l'avait raconté ainsi, quand j'étais petit. Etait-ce un problème mécanique, de tenue mécanique ? La cause est métallurgique, i.e. le comportement de la matière en fonction de sa composition dans un milieu (un environnement). L'acier utilisé, en raison de la température des eaux, s'est vu passer d'un comportement ductile (à température ambiante) à un comportement fragile (aux températures des eaux froides).

<https://campus.mines-douai.fr/mod/resource/view.php?id=3539>

<http://cecs.wright.edu/~rsrin/Courses/Egr190-191/Brittle-EGR191.pdf>

Il a ainsi cassé comme du verre lorsque sa limite d'élasticité a été dépassée.

Dans le cas qui nous intéresse, il n'a pas été reporté de rupture. En revanche, l'origine des problèmes est due à une autre cause physique que la mécanique, tenue mécanique. Il est à noter, de plus, que toutes les conditions sont réunies pour une dégradation par corrosion, comme décrit au fil du document. La mécanique, tenue des structures, n'est qu'une partie infime de la problématique de tels matériaux dans le corps humain, i.e. dans un liquide physiologique.

Tout en parcourant l'annexe 2, il convient de préciser que la dissolution du métal se produit à un endroit de la surface métallique. Une acidification du milieu se produit alors et la précipitation des oxydes métalliques intervient à environ quelques millimètres de l'endroit où la corrosion s'est produite. Ainsi, mesurer la concentration, en solution, ne reflète pas l'influence des produits de corrosion formés localement.

A partir de la page 54, N°67 des pages du Notebook fourni, il est bien précisé que les échantillons sont nettoyés avec de l'alcool entre chaque analyse. On peut se demander comment les produits de corrosion, i.e. les oxydes formés dans leur globalité, ont été considérés.

Page 81, le critère d'acceptation n°2 correspond à l'intégrité mécanique du dispositif même s'il y a de la corrosion après 3 mois. On peut penser à la suite de l'examen de ce document que la durée de trois mois pouvait être trop courte aux regards de la durée d'utilisation pour une patiente.

Le document 7 porte le titre : '7- Attachment 7 VR-0213 CorrosionProperties of Essure Implant - X-ray Exam Study'

Dans la partie 1.0, à partir de radiographies X, aucune preuve de corrosion n'a été observée 'no evidence of corrosion was observed' (élément du rapport fourni). On peut se demander sur quels éléments se sont basés les auteurs pour affirmer ce fait. Par radiographie X, à part des trous ou des défaillances de matériaux (rupture), il est impossible de déceler des traces de corrosion. Les études fournies datent des années 2000.

Jusqu'à la page 40, tous les rapports de suivi par Rayons X correspondants aux patientes suivies, sont fournis.

Page 41, le protocole d'étude intitulé 'les propriétés de corrosion de l'implant Essure' est fourni. L'objectif de ce travail correspond à évaluer l'intégrité mécanique. Vu l'image fournie page 45, il apparaît impossible de déterminer des signes de corrosion. Il est même raisonnable d'affirmer que c'est impossible.

Page 51, il est bien indiqué par les auteurs que la qualité des clichés provenant de radiographies X était inégale. L'effet de la corrosion est considéré comme une rupture totale du dispositif médical. Aucun lien sérieux ne peut être effectué entre les observations réalisées et d'éventuelles analyses de produits de corrosion, *in vivo*.

* : Cefracor : Centre FRANçais de l'antiCORrosion

CONCLUSIONS et PERSPECTIVES

De cette analyse, quatre conclusions clef peuvent être extraites :

- 1- Les moyens expérimentaux utilisés ne permettent pas de caractériser sérieusement la formation de produits de corrosion, analyses radiographies X pratiquées (imagerie). Il est à noter que certaines remarques, documents 6- & 7-, du compte rendu évoquent cet état de fait, société Bayer^(c). Il aurait été judicieux de prendre des mesures, au niveau de la production, à ce moment de l'étude.
- 2- L'assemblage des matériaux est un cas typique de corrosion galvanique. Il est à noter que parmi les 150 pages du dossier envoyé, une phrase le stipule, voir l'étude ci-dessus. Elle vient bien des auteurs de l'étude menée par la société Bayer^(c).
- 3- Il est à noter que l'assimilation de l'intégrité mécanique à la résistance à la corrosion du dispositif médical n'est pas opportune, notamment sur des durées supérieures à un an. Les mécanismes physiques sont complètement différents.
- 4- Les documents scientifiques fournis établissent la formation de produits de corrosion. Comme chaque individu possède des réactions inflammatoires différentes face à ces produits, la sensibilité aux oxydes métalliques sera ainsi hétérogène. Cette observation est à l'origine de la grande étendue observée lors de l'étude épidémiologique en cours.

Les suites à envisager pourraient être une analyse, en termes de matériaux, de dispositifs médicaux implantés afin de caractériser les produits de corrosion se formant *in vivo*. Des tests de corrosion 'statique' pourraient être envisagés afin de compléter l'étude fournie d'une durée maximale de 180 jours. Une année d'études pourrait permettre de réaliser cette dernière.

CONCLUSIONS and OUTLOOKS

From this analysis four key conclusions may be established:

- 1- The experimental investigations do not allow to evidently characterizing some corrosion products, i.e. the imaging Xrays analyses. It is worth noting that some points, 6- & 7- documents, have been raised by the authors
- 2-Some materials assemblies are a typical case of galvanic corrosion. It is worth noting that, amongst 150 pages of available documents, one sentence does highlight that point, see above.
- 3- It is worth noting that predicting the corrosion lifetime thanks mechanical integrity is not consistent. One might wonder about the problem beyond one year of lifetime related to this medical device. The physical (physics) mechanisms drastically are different.
- 4-Thanks to documents some scientific clues are provided about corrosion products generation. Every patient is unique about inflammatory reactions. The sensibility to metallic oxides will be heterogeneous, i.e. patient dependent. As a matter of fact this is the origin of the huge diversity of patient's reactions. Some epidemiological studies are in progress.

Further investigations might be, about materials related to some explanted devices in order to characterize *in vivo* corrosion products. Some corrosion tests, static conditions, might be investigated in order to complete the available study, more than 180 days of corrosion tests. One year related to studying might be sufficient in order to get some information. Finally some *in vivo* tests might be investigated if they have been not managed, no available documents on that point.