

Les prothèses mammaires implantables PIP

État des lieux

Avril 2013

Synthèse

À la suite des signalements d'un chirurgien, de signaux croissants de matériovigilance, et après des échanges infructueux avec la société destinés à expliquer ces anomalies, une inspection de l'Afssaps a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010. Du fait du constat d'écart majeurs par rapport à la réglementation et à la sécurité, par ailleurs transmis au Procureur de la République, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a pris une décision de police sanitaire le 29 mars 2010 ayant pour objet la suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone de cette société. Cette décision a été portée à la connaissance des autorités compétentes européennes et des autres pays dans lesquels ces implants étaient distribués.

Dès le 30 mars 2010, des recommandations de suivi à l'attention des professionnels de santé ainsi que des informations à l'attention des patientes porteuses de ces implants ont été diffusées et régulièrement actualisées par l'Afssaps. En novembre 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'État à la santé ont indiqué, qu'ils souhaitent que l'explantation de prothèses PIP soit proposée aux femmes au cours d'un entretien avec leur chirurgien, même sans signe clinique de détérioration de l'implant.

Le 1^{er} février 2012, l'Afssaps, conjointement avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et sur demande du Ministre en charge de la Santé, a publié le rapport sur l'état des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société PIP⁽¹⁾. L'Agence a ensuite diffusé périodiquement le bilan des signalements d'effets indésirables relatifs aux prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone PIP.

Un bilan à un an des signalements est présenté dans ce deuxième état des lieux. Ce rapport comprend également les données de l'évaluation de la sécurité des prothèses PIP en gel de silicone réalisées en France et à l'étranger.

Sur la base des données disponibles à l'ANSM et notamment des volumes de vente, l'Agence a estimé, qu'à la date de la suspension de leur commercialisation le **30 mars 2010, 30 000 femmes étaient porteuses d'implants mammaires en gel de silicone PIP.**

Les données recueillies par l'ANSM jusqu'en décembre 2012, indiquent que **14 990 femmes ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s)** en gel de silicone PIP entre 2001 et fin décembre 2012. En considérant qu'il existe une sous-notification des incidents de matériovigilance, le nombre de femmes réellement explantées peut être supérieur à celui résultant des cas déclarés à l'Agence.

Au total, **5 048 femmes ont rencontré au moins un dysfonctionnement de leur(s) implant(s) et 2 697 au moins un effet indésirable.** Ces chiffres ne peuvent s'additionner, une même femme pouvant cumuler dysfonctionnement de l'implant et effet indésirable.

Ces explantations sont consécutives à la détection d'un dysfonctionnement de l'implant ou à un signe clinique. Elles peuvent aussi avoir pour origine une décision de la patiente à titre préventif.

(1) Etat des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse, DGS/Afssaps, février 2012 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_complet_PIP_def_01_02_12.pdf

Explantations faisant suite à la détection d'un événement indésirable

Fin décembre 2012, **4 061** femmes ont subi une explantation faisant suite à la détection d'un événement indésirable.

Ces événements sont de deux ordres : un dysfonctionnement de l'implant ou un effet indésirable constaté chez la patiente, une même femme pouvant cumuler les deux types d'événements.

Une rupture avec signe clinique ou détection lors de l'échographie a été déclarée à l'ANSM pour **2 703** femmes, ce qui correspond à un total de **3 263** implants rompus. Les ruptures surviennent dès les premières années d'implantation et plus précocement (en moyenne à **6,3** ans) avec des implants PIP au regard de la durée de vie habituellement observée des implants mammaires qui est de plus de 10 ans.

Un total de **1 726** femmes explantées ont présenté au moins un effet indésirable, cela correspond à **2 276** implants. Ces réactions sont observées avec ou sans déclaration de dysfonctionnement de la prothèse et concernent essentiellement des réactions inflammatoires. Elles surviennent dès les premières années d'implantation (en moyenne à **6,1** ans).

Explantations réalisées à titre préventif

Depuis la décision de police sanitaire de mars 2010 et jusqu'à fin décembre 2012, **10 900** femmes ont subi une explantation préventive (explantation qui fait suite à un souhait de la patiente de retirer les implants PIP, sans qu'un signe clinique ou échographique d'un événement indésirable ait été détecté préalablement).

8 641 (79 %) d'entre elles n'ont pas de défaillance de leur(s) implant(s), ni d'effets indésirables.

2 259 (21 %) femmes ont présenté un événement indésirable. Ces événements indésirables correspondent à un dysfonctionnement de la prothèse (rupture, suintement...) chez 1 603 femmes et/ou un effet indésirable non détecté par les examens précédant l'explantation chez 971 femmes (coque, épanchements...).

Les lésions tumorales observées chez les femmes porteuses d'implants PIP

Un total de 64 cas d'adénocarcinomes mammaires a été déclaré à l'Agence fin décembre 2012 chez les femmes porteuses de prothèses en gel de silicone PIP.

Aucun nouveau cas de lymphome anaplasique à grandes cellules n'a été déclaré chez les femmes porteuses de prothèses en gel de silicone PIP depuis celui de novembre 2011.

Selon les avis formulés par l'Institut national du cancer (INCa) et les experts de la Commission Européenne, les tumeurs déclarées ne sont pas reliées aux caractéristiques des prothèses PIP.



Sommaire

Glossaire et Abréviations	5
Introduction	9
Données de matériovigilance : dysfonctionnements des implants et effets indésirables observés chez les femmes françaises porteuses de prothèses PIP	11
La population de femmes implantées avec des prothèses en gel de silicone PIP	11
Les données de matériovigilance recueillies jusqu'en décembre 2012	13
<i>Les explantations faisant suite à la détection d'un événement indésirable</i>	16
Les ruptures d'implants	17
Les effets indésirables	17
<i>Les explantations préventives depuis avril 2010</i>	18
Nombre total d'explantations préventives	18
Les événements indésirables découverts lors des explantations préventives	20
<i>Les lésions tumorales observées chez les femmes porteuses d'implants PIP</i>	22
Les données toxicologiques disponibles en France sur les gels de silicone PIP	23
Les données internationales	26
Les données de vigilance dans les autres pays	26
<i>Royaume-Uni</i>	26
<i>Australie</i>	27
<i>Discussion et synthèse des données de vigilance françaises et internationales</i>	28
Données toxicologiques internationales	29
<i>Royaume-Uni</i>	29
<i>Australie</i>	30
<i>Discussion et synthèse des données toxicologiques françaises et internationales</i>	31
Conclusion en 2013 et plan d'actions de l'ANSM	32
Annexes	33
Historique des recommandations de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP	33



Glossaire et Abréviations

Coque ou Contracture capsulaire

Formation capsulaire fibreuse autour de l'implant mammaire. La coque ou capsule est une sorte de membrane qui se forme autour d'une matière étrangère afin de l'isoler et de protéger l'organisme. Cette réaction de l'organisme est normale envers un corps étranger. Cependant, la membrane parfois s'épaissit et forme une véritable coque fibreuse : il s'agit d'une contracture capsulaire. La formation de cette contracture est souvent accompagnée d'une gêne, d'une douleur et d'une fermeté excessive des seins. La fréquence de cette complication ne peut être véritablement estimée, puisqu'elle varie en fonction du type, du volume et de la qualité de la prothèse mais également des conditions d'implantation. La contracture capsulaire peut avoir de nombreuses origines.

Cytotoxicité

Propriété que présente un agent chimique ou biologique d'altérer ou de détruire des cellules.

Dispositif médical (DM)

Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Décision de police sanitaire (DPS)

En cas de risque pour la santé publique résultant de la mise sur le marché ou de l'utilisation d'un produit de santé, l'ANSM peut prendre des mesures de police dans les conditions prévues au code de la santé publique.

Ces décisions de police peuvent concerner :

- ◆ des produits ou des activités soumis à autorisation ou enregistrement. Dans ce cas, les mesures de police (suspension, abrogation, restriction) sont prévues par les dispositions législatives et réglementaires propres à chaque produit ou activité ;
- ◆ des produits ou des activités non soumis à autorisation ou enregistrement (DM, produits cosmétiques par exemple). Dans ce cas, les mesures de police sont prévues par les articles L. 5312-1 et suivants du code de la santé publique.

Ces décisions de police constituent des actes juridiques forts : elles résultent d'un processus d'évaluation scientifique et réglementaire visant à garantir la proportionnalité de la mesure au risque sanitaire. Une procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par la décision est effectuée avant signature de la décision de police sanitaire, sauf en cas d'urgence pour la santé publique. Une décision de police est opposable à l'intéressé dès sa notification et aux tiers dès sa publication, notamment au Journal officiel. Une décision de police peut être levée par une nouvelle décision, c'est-à-dire que l'autorisation antérieurement délivrée peut être restituée ou qu'il peut être mis fin à la suspension ou à l'interdiction, dès résorption des constats ayant motivé la décision de police.

DGS

Direction Générale de la Santé.

Génotoxicité

Une substance génotoxique est à l'origine d'une modification de la structure du génome.

Matériorvigilance

Surveillance des incidents, ou risques d'incidents, résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

Marquage CE

Le marquage CE (« conformité européenne ») atteste que les produits sont conformes aux exigences essentielles des directives applicables et que les produits ont été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans les directives. Le marquage CE est apposé préalablement à la mise sur le marché.

Les 3 acteurs du marquage CE :

- ◆ Fabricant : responsable de la mise sur le marché, il choisit l'organisme notifié et il appose le marquage CE une fois obtenu.
- ◆ Organisme notifié : évalue la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles et délivre le certificat de marquage CE.
- ◆ Autorité compétente :
 - désigne et inspecte les organismes notifiés,
 - surveille le marché,
 - centralise et évalue les données de vigilance,
 - prend les mesures de police sanitaires appropriées.

Les dispositifs autres que ceux sur mesure et ceux destinés à des investigations cliniques mis sur le marché ou mis en service en France doivent être revêtus du marquage CE.

MHRA

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : autorité compétente du Royaume Uni en matière de sécurité des produits de santé.

Nusil

Gel spécialement formulé pour la fabrication des implants mammaires. Ce gel est celui déclaré dans la documentation technique du dossier de marquage CE pour les implants PIP. Il se compose de 2 composants (A) et (B) que le fabricant de prothèse doit mélanger dans une proportion 3A/1B donnée et suivant un protocole fixé par le fournisseur NUSIL. Chacun de ces composants va contenir les éléments réactifs, et notamment un catalyseur à base de platine, qui, une fois en contact, vont enclencher la réaction de polymérisation. Ils contiennent, en outre, une huile non réactive qui restera « piégée » dans le réseau réticulé, formant ainsi un gel.

Perspiration (ou transsudation)

Le phénomène de perspiration (ou transsudation) est une complication mécanique qui consiste en un suintement du silicone à travers la paroi d'une prothèse intacte. Il s'agit d'un phénomène silencieux, non détectable à l'imagerie. De plus, en cas de rupture de l'implant, ce phénomène est masqué par la présence de silicone dans la loge prothétique. Ainsi, la perspiration n'est la plupart du temps détectée que lors d'explantations préventives de prothèses intactes.

Réactions inflammatoires

Réaction du système de défense immunitaire, de manière stéréotypée, à une agression.

Sont considérées comme des réactions inflammatoires :

- ◆ les coques ;
- ◆ les inflammations ou infections ;
- ◆ les épanchements
- ◆ les lymphorées ;
- ◆ les siliconomes ;
- ◆ les adénopathies ;
- ◆ les nécroses ;
- ◆ les indurations ;
- ◆ les nodules.

Rupture de prothèse

D'après la littérature médicale, le terme « dégonflement » de la prothèse est associé aux implants mammaires remplis en sérum physiologique et le terme de rupture concerne les prothèses contenant du gel de silicone. Pourtant, selon les experts, la rupture de l'enveloppe provoque le dégonflement de la prothèse et ce, quel que soit le produit de remplissage. En conséquence, les termes « dégonflement et rupture » sont regroupés sous la même typologie. Il existe plusieurs facteurs favorisant le dégonflement ou la rupture de l'implant, notamment :

- ◆ la texturation de la surface de l'implant qui apporte une rigidité et peut fragiliser l'enveloppe ;
- ◆ le remplissage insuffisant ou excessif de l'implant hors des caractéristiques de la prothèse qui affaiblit ses propriétés mécaniques ;
- ◆ la lésion, même minime de l'enveloppe due à des instruments chirurgicaux ;
- ◆ la réalisation d'activités physiques intenses qui n'est pas indiquée lors du port d'implant mammaire ;
- ◆ lors d'une mammographie par examen de la région aréolaire, une pression excessive exercée sur le sein qui peut être à l'origine de l'ouverture de la valve et provoquer ainsi un épanchement du liquide de remplissage ;
- ◆ un défaut de la soudure ;
- ◆ un traumatisme violent (accident de voiture, par exemple) ;
- ◆ la durée de l'implant, qui est la cause majeure de rupture de la prothèse. En effet, plus l'implant est exposé à une usure importante et à des dommages réguliers, plus son enveloppe est susceptible de rompre. De ce fait, la probabilité de rupture d'un implant mammaire augmente avec sa durée d'implantation. En conséquence, les implants mammaires ne doivent pas être considérés comme des implants définitifs.

La contracture capsulaire ou calcification fibreuse peut abraser l'enveloppe de la prothèse et provoquer ainsi sa rupture.

SCENIHR

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks : comité scientifique de la Commission Européenne.

TGA

Therapeutic Goods Administration : autorité compétente australienne en matière de sécurité des produits de santé.

Transsudation

Cf. Perspiration



Introduction

Les interventions chirurgicales en vue d'augmenter le volume des seins existent depuis les années 1900. Les techniques se sont perfectionnées jusqu'à l'obtention de résultats vraiment encourageants à la fin de la Seconde Guerre mondiale. Plusieurs types d'implants ont été expérimentés au fil des générations. La solution la plus utilisée à ce jour reste les implants avec une membrane en silicone et un remplissage de gel de silicone cohésif. Cette préférence se confirme d'année en année avec l'augmentation du nombre d'implants vendus en gel de silicone. L'avantage de ce type d'implant par rapport aux implants remplis de sérum physiologique est de se rapprocher de la forme et de la densité des seins naturels.

Ces plasties mammaires sont utilisées soit pour procéder à une reconstruction mammaire après mammectomie soit à des fins esthétiques.

La société PIP commercialise des implants contenant des gels de silicone depuis 2001.

À la suite des signalements d'un chirurgien, de signaux croissants de matériovigilance, et après des échanges infructueux avec la société destinés à expliquer ces anomalies, une inspection de l'Afssaps a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010. Du fait du constat d'écarts majeurs par rapport à la réglementation et à la sécurité, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a pris une décision de police sanitaire le 29 mars 2010 ayant pour objet la suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone de cette société.

Dès le 30 mars 2010, des recommandations de suivi à l'attention des professionnels de santé ainsi que des informations à l'attention des patientes porteuses de ces implants ont été diffusées puis régulièrement actualisées par l'Afssaps.

En novembre 2011, le décès d'une patiente ayant porté des implants de la marque PIP des suites d'un lymphome anaplasique mammaire à grandes cellules est signalé à l'Afssaps. Cet événement a un fort impact public attire l'attention des professionnels de santé et des femmes sur les prothèses mammaires PIP, et débouche sur de nombreuses déclarations de matériovigilance souvent rétrospectives.

Le Ministre du travail, de l'emploi et de la santé demande le 7 décembre 2011 au Directeur Général de la Santé et au Directeur Général de l'Afssaps un rapport sur l'état des lieux des contrôles réalisés par les autorités sanitaires sur la société PIP.

La Direction générale de la santé (DGS) saisit l'Institut national du cancer (INCa) pour recueillir son avis sur les possibles risques de lymphome anaplasique du sein et des adénocarcinomes du sein chez les femmes porteuses de prothèse PIP. Dans son avis du 22 décembre 2011, l'INCa a estimé qu'il n'y avait ni sur-risque de lymphome anaplasique à grandes cellules chez les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP en comparaison à des prothèses d'autres marques, ni sur-risque d'adénocarcinome du sein que ce soit par rapport aux autres prothèses mammaires ou à la population générale.

Après avoir pris connaissance de l'avis de l'INCa, le Ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la Secrétaire d'État à la santé ont indiqué le 23 décembre 2011, qu'ils souhaitaient que l'explantation de prothèses PIP soit proposée aux femmes au cours d'un entretien avec leur chirurgien, même sans signe clinique de détérioration de l'implant.

Le 1^{er} février 2012, l'Afssaps, conjointement avec DGS) et sur demande du Ministre en charge de la Santé, a rédigé le rapport sur l'état des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société PIP⁽¹⁾. L'Agence a ensuite diffusé périodiquement le bilan des signalements d'effets indésirables relatifs aux prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone PIP.

Ce nouveau bilan est réalisé 1 an après les dernières recommandations destinées aux femmes porteuses d'implants PIP et 3 ans après le retrait du marché des prothèses PIP.

Il est destiné à partager les informations disponibles en l'état actuel des connaissances sur le sujet et particulièrement avec les femmes porteuses de prothèses et les professionnels de santé.

La première partie de ce rapport est consacrée aux données de matériovigilance relatives aux dysfonctionnements des prothèses et aux effets constatés chez les femmes, rapportés depuis la décision de police sanitaire de l'Agence du 30 mars 2010.

La seconde partie rappelle les données de l'évaluation de la sécurité des prothèses PIP en gel de silicone réalisée par la France.

Enfin, la troisième partie présentera les données disponibles dans les autres pays et les comparera aux données françaises.

La conclusion de ce rapport dresse le plan d'actions secondaires prévues.

(1) Etat des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse, DGS/Afssaps, février 2012 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_complet_PIP_def_01_02_12.pdf

Données de matériovigilance : dysfonctionnements des implants et effets indésirables observés chez les femmes françaises porteuses de prothèses PIP

La population de femmes implantées avec des prothèses en gel de silicone PIP

Deux situations différentes peuvent conduire à l'implantation de prothèses mammaires :

- ◆ un choix esthétique ;
- ◆ ou une situation de reconstruction suite, majoritairement, à un cancer, les reconstructions pour des malformations congénitales restant marginales.

Les femmes porteuses de prothèses mammaires à visée esthétique

D'après le rapport du comité scientifique européen SCENIHR sur la sécurité des implants mammaires en gel de silicone PIP, les femmes porteuses de prothèses mammaires à visée esthétique sont principalement en bonne santé, avec un poids faible à normal et elles ont déjà eu des enfants. Ces femmes fument plus que la moyenne de la population.^[2]

L'âge moyen à la pose est de 32 ans (15-60 ans).

Les femmes porteuses de prothèses mammaires à visée de reconstruction

Les reconstructions dans le cadre d'un cancer peuvent être de deux ordres :

- ◆ reconstruction secondaire suite au traitement ;
- ◆ reconstruction primaire au moment de la mastectomie (y compris dans les cas de mastectomie prophylactique).

L'âge moyen à la pose est de 50 ans (21-72 ans).^[2]

Le rapport du SCENIHR rappelle par ailleurs que les complications après implantation de prothèses mammaires sont plus importantes dans les cohortes de femmes ayant subi une reconstruction que parmi les patientes ayant eu une augmentation mammaire à visée esthétique.^[3]

Ce rapport indique également que les complications sont multifactorielles et peuvent, par exemple, être dues à la technique chirurgicale, à la quantité de tissu disponible, à la laxité du tissu, au traumatisme chirurgical concomitant à la mastectomie dans les cas primaires, et aux lésions tissulaires initiales en cas de chimiothérapie et de radiothérapie dans les cas secondaires.

^[2] The safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants, SCENIHR, version du 1^{er} février 2012.

^[3] Henriksen et al., 2005, Cunningham and McCue 2009, Spear et al., 200

Nombre de femmes implantées en France avec des prothèses en gel de silicone PIP

Les données disponibles à l'ANSM indiquent que 69 383 implants en silicone de la société Poly Implant Prothèse ont été distribués en France entre 2001 et le 30 mars 2010, date à laquelle l'ANSM a suspendu leur commercialisation (tableau I).

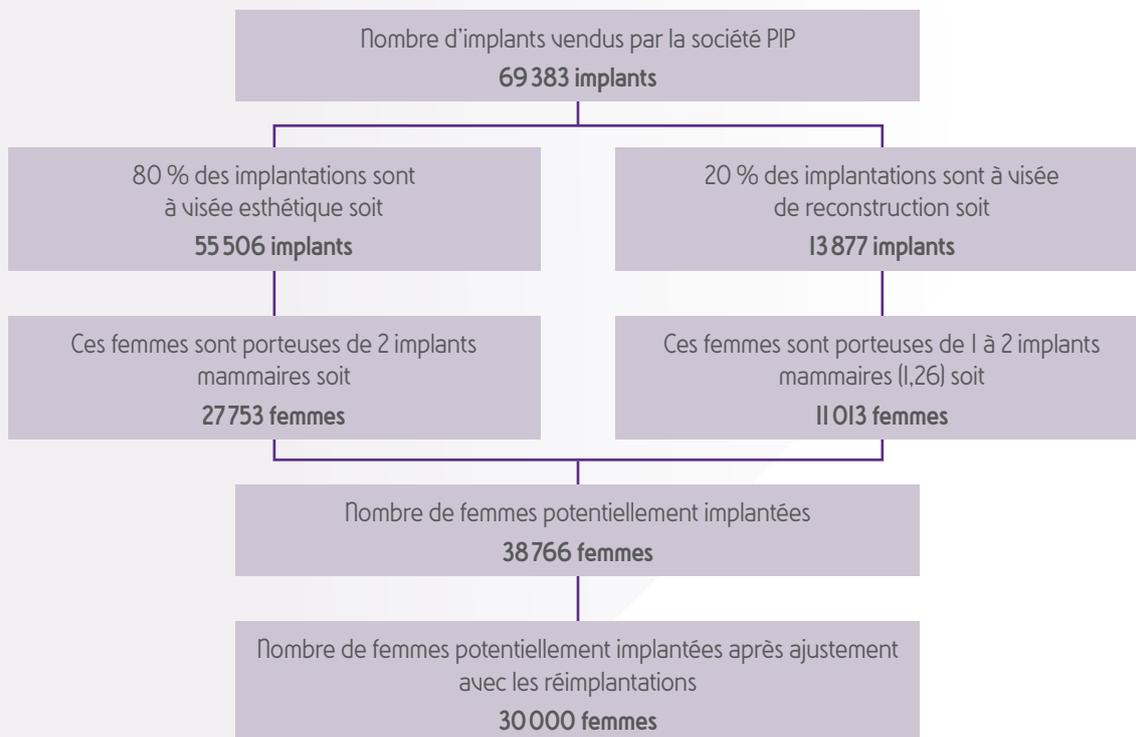
Tableau I : estimation du volume des ventes

Année	Nombre de prothèses vendues
2001	4 572
2002	8 339
2003	9 744
2004	8 996
2005	7 460
2006	7 929
2007	8 042
2008	7 251
2009	5 640
2010	1 410
TOTAL	69 383

Il est estimé que 80 % des poses d'implants mammaires sont à visée esthétique et environ 20 % dans le cadre d'une reconstruction mammaire⁽²⁾.

L'Agence, à partir de ce volume de ventes, a estimé le nombre de femmes porteuses de prothèses mammaires en silicone de la marque PIP en France à environ 30 000 à la date de la suspension de commercialisation, le 30 mars 2010, en effectuant le calcul suivant (figure I).

Figure I : méthode de calcul du nombre de femmes implantées



En extrapolant à partir du volume de vente (69 383), le nombre d'implants destinés à une opération esthétique est estimé à 55 506 (80 %) et le nombre d'implants destinés à une opération de reconstruction à 13 877 (20 %).

Pour l'indication esthétique, le nombre de prothèses implantées par femme est de 2, le nombre de femmes implantées dans cette indication est donc estimé à 27 753.

Dans le cadre d'une reconstruction, le nombre d'implants mammaires varie de 1 à 2, selon les cas et les indications de la pose (cancer unilatéral ou bilatéral, symétrisation ou non, construction pour sous-développement des glandes mammaires...). Les données collectées à l'Agence, dans le cadre de la matériovigilance, indiquent que ce chiffre serait proche de 1,26 implants par femme, ce qui porte le nombre de femmes potentiellement implantées, dans ces indications, avec des implants en silicone de marque PIP, à 11 013.

Le nombre total de femmes potentiellement implantées, toutes indications confondues, depuis 2001, s'élève donc à 38 766. En tenant compte du fait que certaines femmes ont probablement subi une ou plusieurs explantations suivies de réimplantations de prothèses mammaires PIP pendant cette période de 2001 à 2010, l'Agence a donc estimé à environ 30 000 le nombre de femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone PIP à la date de la suspension de leur commercialisation le 30 mars 2010.

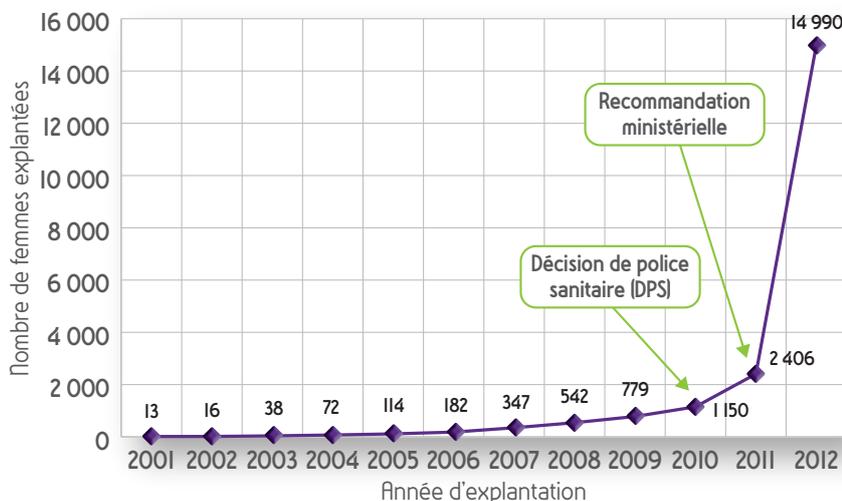
Sur la base des données disponibles à l'ANSM et notamment les volumes de vente, l'Agence estime à 30 000 le nombre de femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone PIP à la date de la suspension de leur commercialisation le 30 mars 2010.

Les données de matériovigilance recueillies jusqu'en décembre 2012

L'annexe résume les différentes étapes des recommandations de suivi des patientes concernées depuis la décision de police sanitaire de mars 2010 suspendant la commercialisation des implants jusqu'aux recommandations du ministère de la Santé de décembre 2011 visant à proposer à toutes les femmes porteuses d'implant PIP une explantation préventive, même sans signe clinique de détérioration de l'implant.

Les données recueillies par l'ANSM (figure 2), indiquent que **14 990 femmes (25 644 implants) ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s) en gel de silicone PIP entre 2001 et fin décembre 2012.**

Figure 2 : signalement du nombre de femmes porteuses d'implants PIP ayant subi une explantation signalée à l'Agence



Comme dans tous les systèmes de vigilance, il existe une sous-notification des incidents de matériovigilance, notamment pour les dispositifs médicaux utilisés dans le domaine de l'esthétique, comme les prothèses mammaires⁽¹⁾. Un important retard à la déclaration des incidents a été observé et de nombreuses déclarations ont ainsi été recueillies de façon rétrospective après la décision de police sanitaire de mars 2010 et spécialement après les retentissements médiatiques de décembre 2011. Cette sous-déclaration des incidents relatifs aux prothèses mammaires avant mars 2010, a pour conséquence une probable sous estimation du nombre de femmes explantées avant cette date. Le nombre de femmes explantées à ce jour peut donc être supérieur à celui présenté, qui correspond aux cas déclarés à l'Agence et inclus dans la base nationale de matériovigilance.

Ces explantations ont lieu soit sur signe d'appel qu'il soit consécutif à un diagnostic clinique ou à de l'imagerie (mammographie et échographie, l'IRM n'étant pas indiquée en première intention), soit sur décision de la patiente à titre préventif.

Les événements indésirables éventuels sont de deux ordres, soit le dysfonctionnement de l'implant soit un effet indésirable constaté chez la patiente, une même femme pouvant cumuler les deux types d'événements.

Les dysfonctionnements des implants

Les dysfonctionnements rapportés sur l'ensemble des prothèses PIP des femmes explantées sont de plusieurs natures (figure 3). Ils concernent **6 644 implants (pour 5 048 femmes) et représentent 7 042 dysfonctionnements**, une même prothèse pouvant en cumuler plusieurs.

Les plus fréquents sont les ruptures (59 % des dysfonctionnements pour 63 % d'implants) et les perspirations de l'implant (25 % des dysfonctionnements pour 26 % d'implants). Ces 2 typologies représentent 85 % des dysfonctionnements des implants PIP.

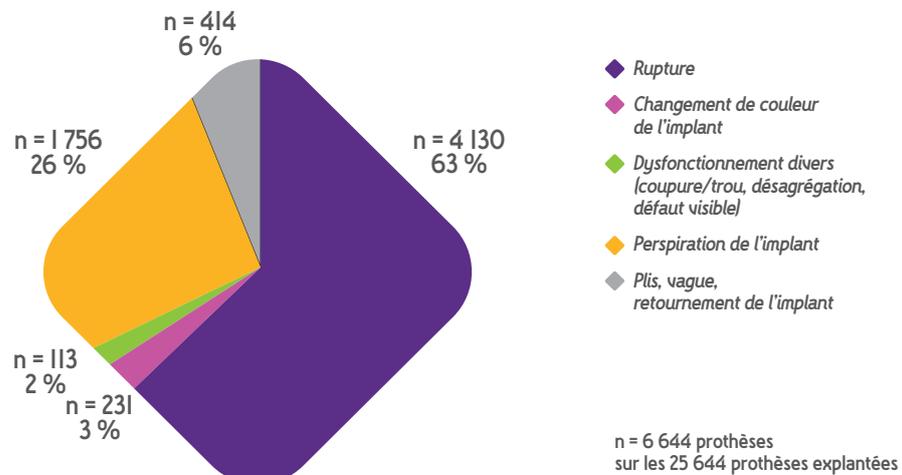
Ces défaillances ne sont pas spécifiques aux implants mammaires PIP (tous les implants mammaires peuvent être concernés par ces anomalies), mais leur fréquence et leur précocité sont plus importantes dans le cas des implants mammaires PIP.

Les autres défaillances regroupent :

- ◆ les plis, « vagues », retournements de l'implant,
- ◆ les changements de couleur de l'implant,
- ◆ les coupures ou les trous,
- ◆ les désagrégations et les défauts visibles.

Le taux d'implants PIP défaillants est à ce jour de 25,9 % (6 644/25 644).

Figure 3 : répartition des dysfonctionnements des implants



Les effets indésirables constatés chez les patientes

Par ailleurs des signalements d'effets indésirables chez les patientes ont été rapportés, associés ou non à une déclaration de dysfonctionnement de l'implant. Il en a été observé un total de **4 257 chez 2 697 femmes** (figure 4). Il s'agit principalement de réactions inflammatoires de différents types. Les cas de cancers rapportés à l'Agence se sont pas comptabilisés dans cette partie et font l'objet d'un paragraphe dédié.

Le taux d'effets indésirables avec des implants PIP, constaté à ce jour, est de 16.6 % (4 257/25 644).

Les coques représentent plus de la moitié des effets indésirables (48 %). La contracture capsulaire ou coque peut avoir de nombreuses origines. L'analyse de la présence de ces coques est rendue difficile par plusieurs facteurs :

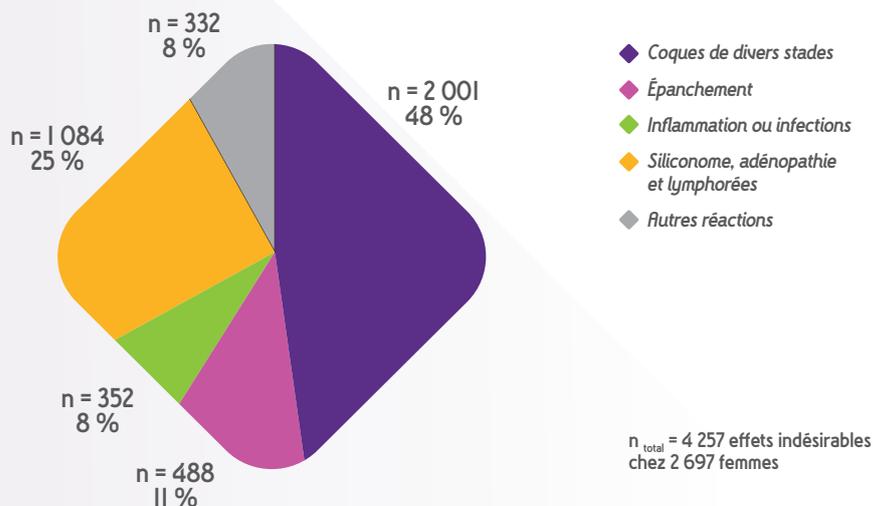
- ◆ notifications par les chirurgiens qui peuvent avoir des différences d'appréciation du stade de la coque ;
- ◆ fréquence de cette complication ne pouvant être véritablement estimée, puisqu'elle varie en fonction du type, du volume et de la qualité de la prothèse mais également des conditions d'implantation ;
- ◆ qualité des implants PIP variable⁽¹⁾.

Les siliconomes, les adénopathies et les lymphorées peuvent avoir comme origine une diffusion de silicone suite à une rupture ou une perspiration des implants. Ces effets représentent 25 % et peuvent se déclarer en l'absence de défaut visible de la prothèse.

Les épanchements représentent le troisième effet le plus courant (11 %). Les origines peuvent être une rupture de l'implant ou une réaction de l'organisme avec sécrétion de liquide lymphatique.

Enfin, les inflammations et les infections représentent 8 % des effets observées chez les femmes.

Figure 4 : répartition des réactions inflammatoires



Depuis 2001 et jusqu'à décembre 2012, un total de 14 990 femmes (25 644 implants) ont subi une explantation de leur(s) prothèse(s) en gel de silicone PIP.

Les événements indésirables éventuels sont de deux ordres, soit le dysfonctionnement de l'implant soit un effet indésirable constaté chez la patiente, une même femme pouvant cumuler les deux types d'événements.

Au total, 5 048 femmes ont rencontré au moins un dysfonctionnement de leur(s) implant(s) et 2 697 au moins un effet indésirable. Ces nombres ne peuvent s'additionner une même femme pouvant cumuler dysfonctionnement de l'implant et effet indésirable.

Il est à ce stade nécessaire de séparer dans la suite de l'analyse de ces données :

- ◆ les explantations consécutives à la découverte d'un dysfonctionnement de l'implant ou à un signe d'appel clinique ;
- ◆ des explantations préventives qui ont été réalisées sans aucun signe d'appel, et qui ont toutefois parfois conduit à la détection d'anomalies.

Toutes les explantations de prothèses mammaires PIP, qu'elles soient préventives ou consécutives à un incident, doivent être signalées à l'ANSM. Toutefois, ces informations sont à l'appréciation du chirurgien déclarant.

Les explantations faisant suite à la détection d'un événement indésirable

Cette partie du rapport concerne les données rapportées à l'Agence relatives à la détection d'un dysfonctionnement de l'implant ou un signe clinique ayant eu pour conséquence l'explantation de prothèses PIP.

À fin décembre 2012, **4 061 femmes ont subi une explantation sur signe d'appel**. Deux focus seront présentés au regard des durées d'implantation : l'un sur les ruptures, principal dysfonctionnement des implants, et l'autre sur les effets indésirables. Le nombre de femmes présentant une rupture ne peut se cumuler avec le nombre de femmes avec une réaction inflammatoire, certaines femmes ayant plusieurs événements indésirables.

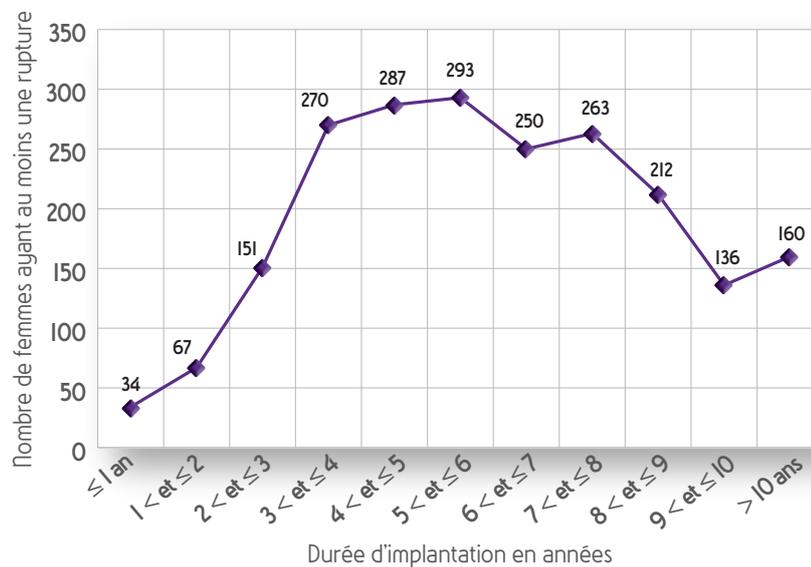
Les ruptures d'implants

Une rupture de prothèse PIP avec signe d'appel clinique ou détection lors de l'échographie a été déclarée à l'ANSM pour **2 703 femmes, ce qui correspond à un total de 3 263 implants rompus**, certaines femmes ayant eu plusieurs prothèses rompues.

Des ruptures ont été détectées, quelle que soit la durée d'implantation de la prothèse et en particulier dès les premières années d'implantation. Il est communément admis que les implants mammaires ont une durée de vie habituellement observée de 10 ans et plus. Les ruptures détectées pour les implants mammaires PIP **surviennent en moyenne à 6,3 ans (médiane à 5,9)**, donc plus précocement.

Les ruptures (figure 5) ont été analysées au regard de la durée d'implantation pour les femmes ayant eu au moins une rupture d'implant, et pour lesquels l'information sur la durée était disponible (soit 2 123 sur 2 703)⁽⁴⁾.

Figure 5 : répartition du nombre de femmes ayant eu au moins une rupture



Les effets indésirables

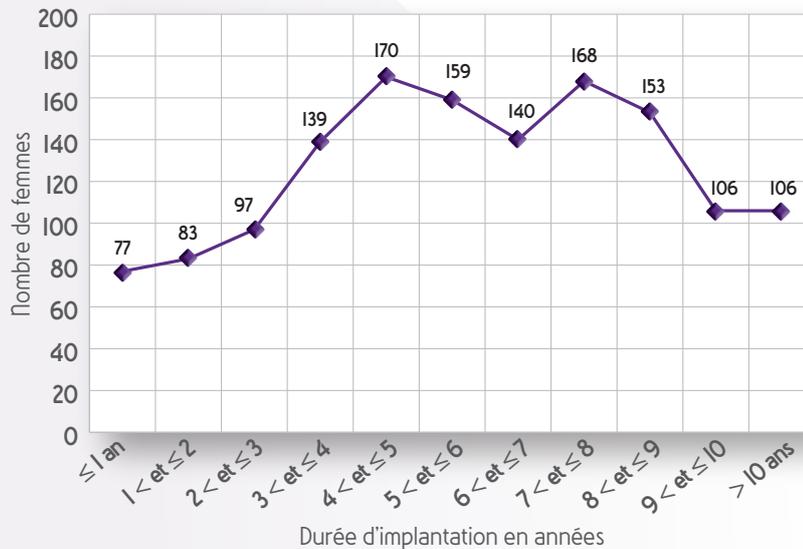
Il a été signalé à l'ANSM, **un total de 1 726 femmes explantées sur signe d'appel et qui ont présenté au moins un effet indésirable ; cela correspond à 2 276 implants**. Ces réactions sont observées avec ou sans déclaration de dysfonctionnement de la prothèse et concernent essentiellement des réactions inflammatoires.

Ces effets ont été détectés quelle que soit la durée d'implantation de la prothèse. Cependant ils surviennent dès les premières années d'implantation et **en moyenne à 6,1 ans (médiane à 5,9)**.

Les effets (figure 6) ont été analysés au regard de la durée d'implantation (soit 1 398 sur 1 726).

(4) Toutes les déclarations faites à l'Agence ne mentionnent pas systématiquement les dates d'implantation et d'explantation pour chaque prothèse, ces deux dates étant nécessaires pour calculer la durée d'implantation.

Figure 6 : répartition du nombre de femmes ayant eu au moins un effet indésirable



À fin décembre 2012 4 061 femmes ont subi une explantation sur signe d'appel.

Une rupture de prothèse PIP avec signe d'appel clinique ou détection lors de l'échographie a été déclarée à l'ANSM pour 2 703 femmes, ce qui correspond à un total de 3 263 implants rompus, certaines femmes ayant eu plusieurs prothèses rompues.

Il a été signalé à l'ANSM, un total de 1 726 femmes explantées sur signe d'appel et qui ont présenté au moins un effet indésirable ; cela correspond à 2 276 implants. Ces réactions sont observées avec ou sans déclaration de dysfonctionnement de la prothèse.

Les explantations préventives depuis avril 2010

Nombre total d'explantations préventives

Comme déjà évoqué, sont considérées comme des explantations préventives, les explantations qui font suite à un souhait de la patiente de retirer les implants PIP, sans qu'un signe clinique ou échographique d'un événement indésirable soit détecté préalablement.

Avant la décision de police sanitaire (DPS) de mars 2010, 29 signalements font état d'explantations préventives. Elles n'ont pas été comptabilisées dans la suite de ce paragraphe qui ne vise que les explantations préventives consécutives à la DPS. Elles ont été rapportées sur l'année 2009 par la société PIP et aucun événement indésirable associé n'a été déclaré.

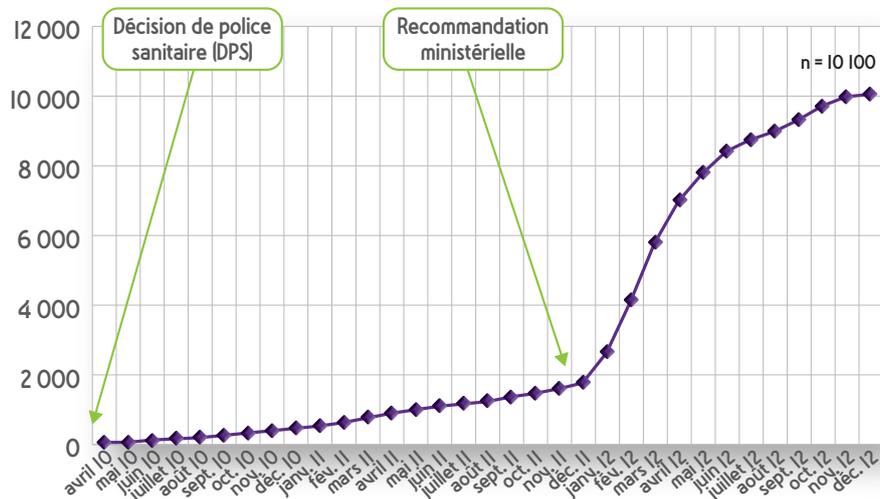
D'avril 2010 à décembre 2012, l'Agence a enregistré **10 900 déclarations d'explantations préventives** dont 10 100 avec des dates d'explantation renseignées par le déclarant (figure 7).

Le nombre d'explantations préventives signalées dans les 21 premiers mois suivant la DPS est assez faible (1 743). En décembre 2011, le ministère de la Santé a actualisé les recommandations de prise en charge des femmes porteuses de prothèses PIP, afin notamment que soit proposée à toutes les femmes porteuses

d'implant PIP, une explantation préventive même sans signe clinique de détérioration de l'implant^(1,5). Le nombre d'explantations préventives a alors commencé à augmenter de façon exponentielle. En effet, le nombre d'explantations préventives rapportées à l'Agence a concerné 4 114 femmes dès février 2012, soit une augmentation de 136 % sur une période de 2 mois. Le rythme des explantations a continué à s'accroître de manière considérable durant le début de l'année 2012. En juin 2012, il a été rapporté que 8 445 femmes avaient subi une explantation, soit le double du nombre de femmes explantées à fin février de la même année.

Depuis l'été 2012, la fréquence de ces explantations s'est ralenti mais l'évolution reste constante avec, à fin décembre 2012, un total de 10 900 patientes explantées de manière préventive dont 10 100 avec une date d'explantation connue.

Figure 7 : évolution mensuelle en cumul du nombre de femmes ayant été explantées préventivement d'avril 2010 à fin décembre 2012



Les signalements d'explantations préventives ont permis d'observer que sur les 10 900 opérations réalisées :

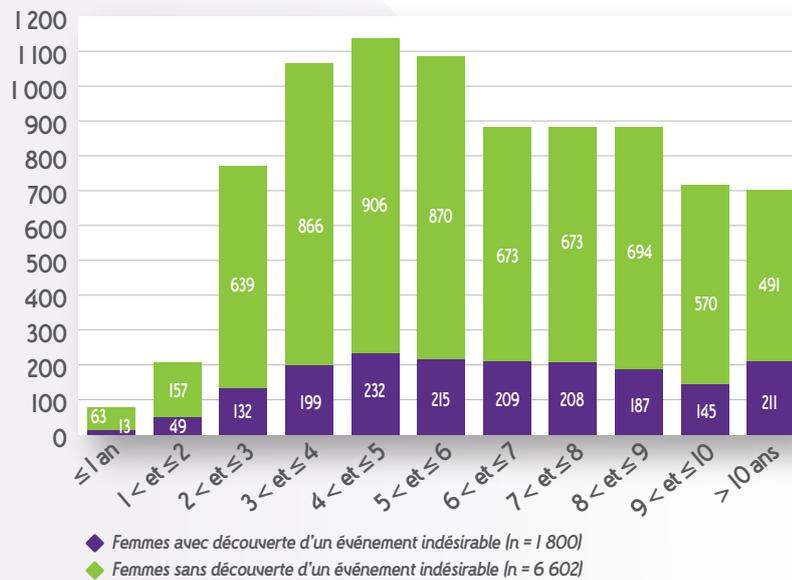
- ◆ 8 641 (79 %) femmes n'avaient pas de défaillance de leur(s) implant(s), ni d'effets indésirables ;
- ◆ 2 259 (21 %) femmes avaient un événement indésirable.

Les explantations préventives (figure 8) ont été analysées au regard de la durée d'implantation (disponible pour 8 402 femmes⁽⁴⁾ :

- ◆ durée connue d'implantation pour 6 602 femmes sur les 8 641 femmes explantées sans événements indésirables ;
- ◆ durée connue d'implantation pour 1 800 femmes sur les 2 259 femmes avec un événement indésirable.

(5) <http://www.sante.gouv.fr/actualisation-des-recommandations-pour-les-femmes-porteuses-de-protheses-mammaires-poly-implant-prothese-pip.html>

Figure 8 : récapitulatif des explantations préventives en fonction de la durée d'implantation



En moyenne, les explantations préventives sans événement indésirable ont eu lieu après 6,25 ans d'implantation, avec une médiane à 6,1 ans. Il est à noter que ces durées permettent de donner un ordre de grandeur sur la durée d'implantation des prothèses PIP sans pour autant permettre de juger de leur fiabilité, puisque les explantations sont préventives (donc sans signe d'appel clinique) et ne révèlent pas toujours d'événement indésirable.

Sur les 10 900 femmes ayant subi une explantation préventive (explantations qui font suite à un souhait de la patiente de retirer les implants PIP, sans qu'un signe clinique ou échographique d'un événement indésirable soit détecté préalablement), il s'est avéré que 8 641 (79 %) femmes n'avaient pas de défaillance de leur(s) implant(s), ni d'effets indésirables et que 2 259 (21 %) femmes avaient un événement indésirable.

Les événements indésirables découverts lors des explantations préventives

Dans 21 % des cas lors de l'explantation préventive (soit 2 259 femmes), il y a eu découverte d'un dysfonctionnement de la prothèse (rupture, suintement...) et/ou d'un effet indésirable non détecté par les examens précédant cette intervention.

La date réelle de survenue de ces différents événements observés à la suite de l'intervention n'est cependant pas estimable, puisqu'il s'agit d'explantations préventives. Ainsi, l'événement a pu être silencieux pendant plusieurs années. Plusieurs événements indésirables peuvent avoir été découverts lors de l'explantation.

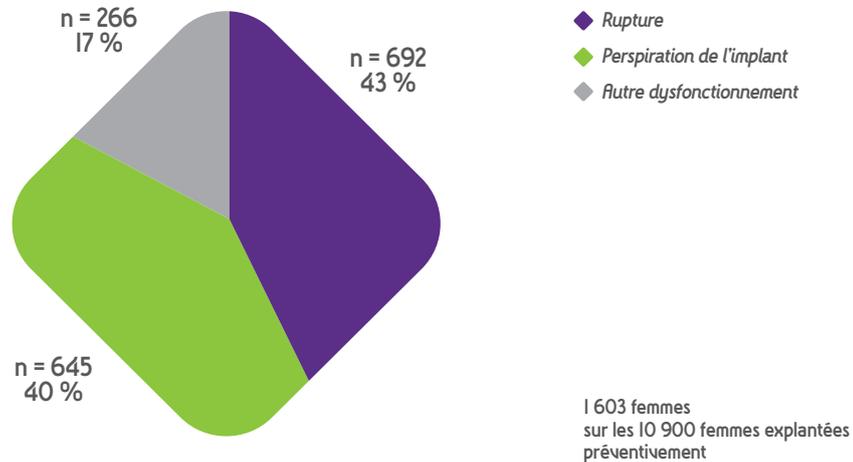
Dysfonctionnements de l'implant

Ces interventions ont permis de découvrir les dysfonctionnements suivants chez les femmes concernées :

- ◆ 692 femmes ayant au moins une de rupture de prothèse,
- ◆ 645 femmes ayant au moins un cas de perspiration,

- ◆ 266 femmes ayant au moins un autre dysfonctionnement (modification de la couleur du gel, rotation de l'implant dans la loge, désagrégation de l'implant).

Figure 9 : nombre de femmes concernées par un dysfonctionnement rencontrés lors de l'explantation préventive



Effets indésirables constatés chez les patientes

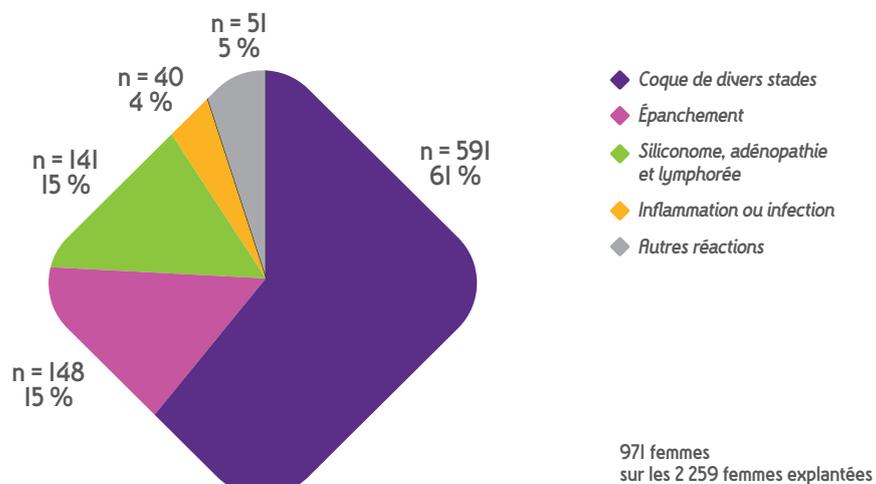
Par ailleurs, un effet indésirable associé (n = 353) ou non (n = 618) à une déclaration de dysfonctionnement de l'implant a été constaté chez 971 femmes.

Les coques représentent la majorité des effets indésirables observés chez les patientes avec 61 % des effets.

Les épanchements représentent le second effet le plus courant après les coques.

Les lésions ou signes cliniques au niveau du système lymphatique (les lymphorrhées, les adénopathies) et les siliconomes représentent le 3^e effet, le plus courant chez les femmes.

Figure 10 : effets découverts lors de l'explantation des prothèses mammaires



Les événements (dysfonctionnements d'implants et effets indésirables), rencontrés lors de l'explantation préventive, ont été découverts en moyenne à 6,7 ans (médiane = 6,3) après la pose de l'implant. Cependant, cette durée médiane n'est qu'indicative, des anomalies infra-cliniques ayant pu apparaître plus tôt dans l'histoire de la patiente.

Au total dans 21 % des cas d'explantation préventives (soit 2259 femmes), il y a eu découverte d'un dysfonctionnement de la prothèse (rupture, suintement...) chez 1603 femmes et/ou d'un effet indésirable non détecté par les examens précédant cette intervention, chez 971 femmes.

Les lésions tumorales observées chez les femmes porteuses d'implants PIP

Selon les avis formulés par l'INCa⁽⁶⁾ et les experts de la Commission Européenne⁽²⁾, les tumeurs déclarées ne sont pas reliées aux particularités des prothèses PIP.

Un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été enregistré en novembre 2011. Son signalement a été à l'origine de l'analyse⁽⁶⁾, ayant conduit à l'actualisation des recommandations de décembre 2011. L'Agence n'a pas eu connaissance de nouveaux cas avec des prothèses PIP en gel de silicone.

Un total de 64 cas d'adénocarcinomes mammaires a été signalé à l'Agence à fin décembre 2012 chez les femmes porteuses de prothèses en gel de silicone PIP. Ces lésions tumorales sont observées quel que soit le contexte de l'implantation (esthétique ou reconstruction).

(6) Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP: avis du groupe d'experts INCa décembre 2011.

« Les données disponibles aujourd'hui permettent de conclure à l'absence de sur-risque d'adénocarcinome mammaire chez les femmes porteuses d'implants en comparaison avec la population générale. Il n'existe pas de données à ce jour pour conclure à un sur-risque d'adénocarcinome mammaire spécifique à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants ».

« Il n'existe pas de données à ce jour pour conclure à un sur-risque des lymphomes anaplasiques à grandes cellules spécifique à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants ».



Les données toxicologiques disponibles en France sur les gels de silicone PIP

Les données présentées sont le résultat des tests et analyses réalisés par la France et détaillés dans le rapport publié en février 2012 conjointement par l'Afssaps et la DGS⁽¹⁾. Les données des autres pays seront discutées dans la troisième partie de cet état des lieux.

L'Agence a réalisé et fait réaliser, conjointement avec les autorités judiciaires, des analyses sur des implants prélevés dans les locaux de la société PIP. Ces différentes analyses ont été effectuées entre juin et début septembre 2010, selon les normes applicables aux prothèses mammaires. Elles avaient pour objectifs, à la fois de caractériser les matières premières utilisées, les mélanges constituant les gels de remplissage, de déterminer la résistance des prothèses et enfin d'évaluer la tolérance des tissus biologiques au contact du gel de remplissage. Ce dernier point a été complété par une seconde série de tests biologiques réalisés début 2011.

Analyses physicochimiques et tests mécaniques

- ◆ Identification des matières premières utilisées pour la fabrication des gels de remplissage :
 - détermination de la moyenne numérique de la masse molaire et de l'indice de dispersion des polymères réalisée par chromatographie liquide haute pression (CLHP) ;
 - identification et dosage des silicones de faible masse molaire réalisés par chromatographie en phase gazeuse et détection massique (CG/SM) par rapport à des étalons de référence.
- ◆ Étude du relargage du silicone par la prothèse :
 - relargage de silicone réalisé par spectrométrie d'émission en accord avec la norme NF/EN/ISO 14607/2009 ;
 - détermination de la transsudation (cf. norme ASTM F703/2007), permettant de suivre le gain de masse du disque de silicone traduisant le suintement de la prothèse analysée sur un délai de huit semaines.
- ◆ Caractérisation des propriétés mécaniques réalisée suivant la norme NF EN ISO 14607, à partir des résultats des essais suivants :
 - essai de rémanence à la traction ;
 - essai de résistance à la fatigue ;
 - essai d'allongement à la rupture ;
 - essai de rupture statique (pas de critère de performance indiqué dans la norme).

Études toxicologiques sur les produits finis

Les tests de tolérance des tissus biologiques au contact du gel de remplissage réalisés conformément à la norme NF EN ISO 10993 regroupent :

- ◆ un test *in vitro* d'évaluation de la toxicité des cellules (cytotoxicité) ;
- ◆ un test *in vivo* (chez le lapin) d'évaluation de l'irritation intradermique ;

- ◆ plusieurs tests d'évaluation de l'effet du gel sur l'altération de l'ADN des cellules (génomotoxicité):
 - un test *in vitro* d'Ames (mutation reverse sur bactérie),
 - un test *in vitro* d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain,
 - un test *in vivo* du micronoyau sur les érythrocytes de souris,
 - un test *in vivo* des comètes au niveau du foie sur la souris.

Synthèse des analyses et tests réalisés en France

Les analyses physico-chimiques, réalisées sur les prothèses saisies sur le site de la société Poly Implant Prothèses, permettent de confirmer la **présence d'un gel de remplissage dont la nature est différente de celui déclaré dans le dossier de marquage CE** (gel « NUSIL »). Les résultats d'analyses et l'observation de la texture des gels extraits des prothèses montrent que **les formulations des gels « PIP » sont de mauvaise qualité** (notamment en raison de la présence de teneurs élevées en siloxanes D4 à D13), en termes de réticulation, de reproductibilité, et de caractéristiques physico-chimiques des gels.

Les tests mécaniques ont montré une **non-conformité à la norme** sur le test d'allongement à la rupture pour les prothèses texturées et de façon générale une moindre qualité des implants texturés au regard des implants lisses qui présentent néanmoins une hétérogénéité de qualité.

La variabilité documentée des caractéristiques physico-chimiques du gel PIP, inter-lots, constitue un obstacle majeur à la caractérisation d'un profil toxicologique extrapolable à l'ensemble de ces prothèses.

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour les patientes exposées à ces gels, il convient, en premier lieu, de tenir compte des résultats du **test d'irritation intradermique** chez le lapin ayant montré la **non-conformité** de tous les gels testés (4 références) qui présentaient un potentiel légèrement à modérément irritant. L'induction d'une réaction inflammatoire dans les conditions expérimentales de ce test est en accord avec les observations de réactions inflammatoires chroniques rapportées chez certaines femmes implantées. L'existence d'une réaction inflammatoire chronique locale peut être un facteur de risque de cancer, même si ce risque n'est pas expérimentalement objectivé à ce jour dans le cas des gels PIP.

Dans les conditions expérimentales utilisées pour la conduite des **études de génotoxicité**, un **effet génotoxique négatif ou douteux** a été observé en fonction du type d'étude réalisée sur le lot de gel testé. Prenant cependant en compte les limites méthodologiques de ces études, ainsi que la variabilité inter-lot mise en évidence notamment par les analyses physico-chimiques, une conclusion globale sur le potentiel génotoxique « du gel PIP » ne peut être rendue. Chaque lot semble unique. Au regard de l'hétérogénéité notable des lots de gels utilisés pour le remplissage des prothèses fabriquées par la société PIP, il n'est pas possible d'identifier un potentiel génotoxique particulier au « gel PIP ». Enfin, le potentiel génotoxique ne préjuge pas à lui seul du caractère cancérogène d'un produit.

Toutefois, la non-conformité, le défaut de qualité, la variabilité d'un lot à l'autre et le pouvoir irritant sont quatre éléments qui justifient à eux seuls, à titre de précaution, **la surveillance des femmes implantées, voire l'explantation des prothèses.**

La réalisation de nouveaux tests de génotoxicité ne serait pas de nature à apporter d'élément pertinent pour mieux évaluer le risque. La seule possibilité d'explorer le risque cancérogène de ces gels sur la base de données expérimentales serait de conduire des études de cancérogenèse dans des conditions d'implantation

in vivo les plus proches de celles utilisées chez les femmes implantées. Néanmoins, considérant le nombre relativement limité de prothèses fabriquées à partir d'un lot de gel et la variabilité entre ces lots, il serait extrêmement difficile d'extrapoler le résultat des données issues de ces études à l'ensemble des prothèses PIP. L'analyse de risque tant au niveau populationnel qu'individuel se révèle donc extrêmement difficile et il ne semble pas pertinent de poursuivre d'autant plus que des décisions ont déjà été prises au regard de la surveillance et de l'explantation des femmes.

Par ailleurs, et comme développé dans les prochains paragraphes, les données de toxicité internationales disponibles corroborent les informations mises en évidence par la France.



Les données internationales

Les implants PIP ont été vendus dans le monde entier, et notamment au Royaume-Uni et en Australie. Ces pays ont réalisé leurs propres analyses des implants PIP et ont aussi communiqué leurs conclusions sur PIP. Suite à l'alerte de l'Afssaps consécutives à l'inspection de la société PIP, un rapport a été demandé par la Commission Européenne au SCENIHR⁽²⁾ sur la sécurité des implants PIP. Celui-ci a été publié en février 2012 et s'appuie notamment sur les données françaises.

Les données de vigilance dans les autres pays

Royaume-Uni

En décembre 2011, suite au renforcement des recommandations françaises, le Secrétaire d'état à la Santé anglais a demandé au directeur médical du NHS (National Health Service) de former un groupe d'experts pour lancer une étude sur la sécurité des implants PIP. Le groupe a publié un premier rapport intermédiaire⁽⁷⁾ en janvier 2012 puis un rapport final en juin 2012.⁽⁸⁾

Par ailleurs, la MHRA a publié en mai 2012 une revue⁽⁹⁾ de ses actions relatives aux prothèses PIP en gel de silicone.

Concernant, les données issues du système de vigilance⁽⁹⁾ avant la décision française de mars 2010, la MHRA rapporte que les données n'étaient pas conclusives sur un éventuel problème lié aux implants PIP mais qu'un petit nombre d'implants présentait des défaillances plus rapidement que d'autres types d'implants. De plus, la MHRA fait le même constat de sous notification des incidents que la France.

Une analyse rétrospective des explantations de prothèses PIP et d'autres implants mammaires sur la période 2001-2011 a été conduite⁽⁸⁾.

Ainsi, selon les données fournies par les centres implantateurs de prothèses mammaires sur les 131 000 femmes (238 000 implants) ayant été implantées, près de 26 000 auraient eu des implants PIP.

Il y a eu 5 870 explantations de prothèse mammaires implantables, dont 1 565 concernaient les implants PIP.

Il a été constaté lors de ces explantations que *les prothèses PIP présentaient des défauts (ruptures et perspiration) dans 31,1 % (486/1 565) contre 4,3 % (186/4 305) pour les implants des autres marques.*

Les conclusions de cette analyse rétrospective sont présentées dans le rapport final du groupe d'experts⁽⁸⁾ ainsi que ses limites qui conduisent à une sous-estimation des taux observés d'événements indésirables (défauts des prothèses ou signes cliniques locaux) :

- ◆ *les implants PIP présentent 2 à 6 fois plus de défauts (ruptures et perspiration) que les implants d'autres marques, et la différence est déjà apparente à 5 ans d'implantation ;*
- ◆ *le taux de défauts (rupture et perspiration) pour PIP est estimé à 1,2 % à 5 ans d'implantation et à 3,1 % à 10 ans contre 0,2 à 0,4 % à 5 ans et 1,1 % à 10 ans pour les autres implants mammaires ;*
- ◆ *les implants PIP induisent 3 à 5 fois plus de signes cliniques locaux que les autres implants. Le taux d'incidence de la survenue de signes cliniques est de 0,8 % à 5 ans d'implantation et de 2,1 % à 10 ans ;*

(7) PIP breast implants: interim report of the Expert Group, NHS, (DH, January 2012)

(8) PIP breast implants: final report of the Expert Group, NHS, (DH, June 2012)

(9) Poly Implant Prothèse (PIP) silicone breast implants "Review of the actions of MHRA and Department of Health", May 2012

- ◆ les implants PIP ne sont pas associés à un sur-risque pour les autres problèmes cliniques tels que la contracture capsulaire, les hématomes et les cancers.

Australie

Les prothèses PIP non implantées ont été rappelées en Australie en avril 2010, suite à la décision de l'Afssaps.

La TGA estime qu'environ 13 000 implants en gel de silicone PIP ont été livrés sur le marché australien entre 1998 et 2010.

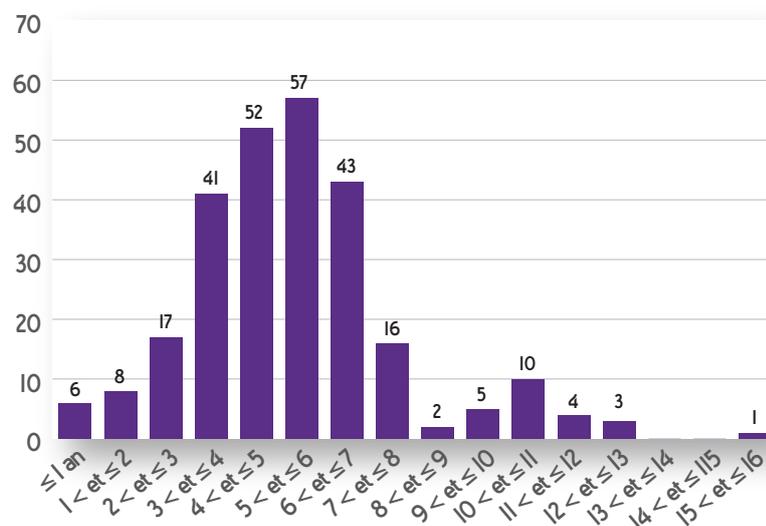
Le nombre de femmes ayant reçu des implants PIP est estimé à 5 000 par la TGA, la plupart des femmes ayant été opérées pour des augmentations mammaires et donc avec deux implants.

Le nombre de femmes actuellement implantées est inconnu.

En date du 31 Janvier 2013, la TGA a reçu 473 rapports de rupture sur les implants mammaires PIP (dont 451 ont été confirmées, et 22 non confirmées⁽¹⁰⁾).

La figure II rapporte les ruptures au regard de la durée d'implantation quand celle-ci est connue (265 sur 473). Les signalements rapportés à la TGA suggèrent que *les ruptures surviennent en moyenne entre 5 et 6 ans d'implantation*.

Figure II : répartition du nombre de rupture par durée d'implantation



Un rapport publié en avril 2012⁽¹¹⁾ par le ministère de la Santé australien conclut que *les implants PIP rompraient de façon plus importante que les autres implants en gel de silicone*.

De plus, aucun cas de lymphome anaplasique à grandes cellules n'a été rapporté en Australie.

(10) <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breast-implants-pip-130211.htm#reports>

(11) Poly Implant Prothèse (PIP) Breast Implants: Report of the Chief Medical Officer, Department of Health and Ageing, April 2012

Discussion et synthèse des données de vigilance françaises et internationales

Les données anglaises, australiennes et françaises sont concordantes. **Le taux de dysfonctionnement des prothèses (rupture et perspiration) est plus élevé pour les implants PIP par rapport aux autres implants et ce, dès les premières années d'implantation.**

Par ailleurs, la MHRA a, comme la France, souligné la sous-notification des incidents en ce qui concerne les implants mammaires en général et par conséquent des répercussions possibles dans le cadre de l'affaire PIP. En effet, la remontée de ces informations est primordiale afin de pouvoir détecter une dérive de fréquence de survenue pour des incidents qui, par ailleurs, sont attendus comme les ruptures.

Suite au premier rapport du SCENHIR⁽¹²⁾ de février 2012 qui pointait notamment le manque de données disponibles relatives aux incidents rapportés, la Commission Européenne a demandé une actualisation⁽¹²⁾ de ce premier rapport demandant notamment au SCENHIR de contribuer à la création d'un questionnaire européen, à destination des différents États Membres, pour collecter les données sur les patientes implantées. Les résultats devraient être prochainement disponibles.

Cancer et lymphome anaplasique à grande cellule

Pour rappel, l'Institut National du Cancer (INCa) a statué le 23 décembre 2011 que :

- ◆ les données disponibles aujourd'hui permettent de conclure à l'absence de sur-risque d'adénocarcinome mammaire chez les femmes porteuses d'implants en comparaison avec la population générale. Il n'existe pas de données à ce jour pour conclure à un sur-risque d'adénocarcinome mammaire spécifique à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants » ;
- ◆ il n'existe pas de données à ce jour pour conclure à un sur-risque des lymphomes anaplasiques à grandes cellules spécifique à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants.

De même, dans son rapport du 1/2/2012, le comité scientifique SCENHIR mobilisé par la Commission Européenne estime de la même façon qu'il n'y a pas de données permettant d'apprécier un sur-risque de lymphome ou de cancer du sein chez les porteuses de prothèses PIP⁽¹²⁾. Ces conclusions ont été reprises à la fois par les autorités anglaises et australiennes.

En France un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été déclaré chez une femme porteuse de prothèses mammaires PIP.

La FDA avait recensé, en janvier 2011, 60 cas associés à une prothèse mammaire rapportés dans le monde, dont 34 localisés dans le sein et documentés (dont 17 aux États-Unis). Ce type particulier de lymphome est très rare parmi l'ensemble des lymphomes : selon les registres américains du cancer (SEER), il est estimé qu'une femme sur 500 000 est atteinte de ce type de lymphome chaque année aux USA. La localisation au sein de cette forme de lymphome est encore plus rare, estimée aux États-Unis de 3 cas par an sur 100 millions de femmes.

Considérant que près de 4 millions de femmes ont été implantées avec des prothèses mammaires aux États-Unis entre 1998 et 2009, la FDA estime qu'aux États-Unis, la fréquence de lymphomes anaplasiques à grandes cellules est plus élevée chez les femmes porteuses d'implants mammaires que dans les données épidémiologiques observées pour la population générale.

(12) Request for an update scientific opinion on the safety of PIP silicone breast implants http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihir_q_031.pdf

À propos des lymphomes anaplasiques à grandes cellules, la FDA concluait en janvier 2011 :

1. à une « possible » association de ce type de lymphomes aux prothèses, renforcée par le fait que les cas décrits survenaient préférentiellement dans les zones situées à proximité immédiate de la prothèse ;
2. à l'impossibilité actuelle de relier cet événement grave avec fiabilité à un type de prothèse ;
3. la cause physio pathologique de cet événement grave n'est pas établie à ce jour ;
4. au vu de la fréquence extrêmement faible de ce type de lymphome et des éléments collectés à ce jour sur les implants mammaires, la sécurité de ces produits n'est pas remise en question.

Des travaux européens et internationaux sont en cours pour affiner les données actuellement disponibles

Données toxicologiques internationales

Royaume-Uni

En septembre 2010, la MHRA, en parallèle des tests effectués par l'Afssaps, a fait réaliser une première série de tests d'évaluation⁽¹³⁾ de la toxicité des implants mammaires en silicone PIP puis a fait compléter l'évaluation en 2012 par une seconde série de tests^(14,8). Tous ces tests ont été effectués dans des conditions *in vitro* en utilisant comme élément de comparaison des implants pré-remplis de gel de silicone de grade médical.

L'ensemble des tests suivants a été réalisé :

- ◆ la composition comparative des implants PIP et des implants dont le gel de silicone est de grade médical ;
- ◆ la génotoxicité (test *in vitro* d'Ames : mutation reverse sur bactéries) ;
- ◆ l'évaluation de la cytotoxicité (test *in vitro* sur culture de fibroblastes) ;
- ◆ l'irritation cutanée (test *in vitro* modèle de peau EpiSkin).

Les résultats concernant la composition des implants, comme ceux des analyses réalisées à l'initiative de la France, montrent des niveaux de concentrations de siloxanes de bas poids moléculaire, de type D4 à D6 significativement plus élevés (10 fois ou plus) dans les implants PIP que dans les implants silicone de grade médical et que ces taux varient d'un lot à l'autre.

Les implants silicone PIP ne contiennent pas d'impuretés organiques ou inorganiques majeures. Les niveaux de platine (catalyseur utilisé lors de la polymérisation du gel) dans le silicone des implants PIP sont inférieurs à ceux de silicone de grade médical. Un très faible niveau de césium a été détecté dans les implants PIP contrairement aux implants en silicone de grade médical.

Par ailleurs, le dosage des siloxanes de bas poids moléculaire a été effectué dans le lait d'une femme ayant porté des implants PIP rompus. La quantité détectée est bien inférieure à celle retrouvée dans le lait de vache commercial.

Concernant les données toxicologiques, la MHRA conclut que les tests *in vitro* d'évaluation de la toxicité du gel n'ont pas montré d'effet génotoxique, ni cytotoxique, ce qui corrobore les résultats français.

Par ailleurs, les implants PIP testés sont considérés comme non-irritants au regard du test d'irritation cutanée *in vitro* sur modèle de peau EpiSkin.

Enfin, les rapports de la MHRA⁽¹³⁾ et du NHS⁽⁸⁾ précisent que la présence de ces siloxanes ne constitue pas un risque significatif pour la santé des personnes implantées même en cas de rupture complète de l'implant.

(13) Summary report on tests performed on extracts of silicone gel fillers material from PIP silicon breast implants, sept.2012.

(14) Chemical analysis summary, composition and toxicity of PIP silicone, November 2012.

Les siloxanes ne sont pas génotoxiques, ne provoquent pas d'irritation cutanée ou oculaire, n'entraînent pas de sensibilisation allergique et ne génèrent pas de toxicité aiguë. Il a été démontré que les siloxanes de type D4 réduisent la fertilité des rats femelles dans des conditions d'exposition correspondant à l'inhalation de 300 ppm ou plus. Cependant, il n'est pas considéré que cela représente un risque pour la santé humaine.

Au vue de l'ensemble de ces résultats, la MHRA et le NHS concluent que les implants mammaires en silicone PIP ne diffèrent des implants silicone de qualité médicale que par l'augmentation de la concentration en siloxanes. Ceci ne représente pas un risque pour la santé humaine.

Australie

L'autorité compétente australienne a réalisé plusieurs séries de tests et analyses depuis 2010 jusqu'à la dernière mise à jour de février 2013⁽¹⁵⁾.

Au total, la TGA a fait réaliser les tests suivants :

- ◆ analyses chimiques et physicochimiques sur la composition du gel et de l'enveloppe ;
- ◆ des tests mécaniques en accord avec la norme NF EN ISO 14607 pour évaluer la résistance de l'enveloppe et la cohésivité du gel ;
- ◆ le test *in vitro* d'évaluation de la cytotoxicité du gel de remplissage suivant la norme ISO 10993-5 ;
- ◆ le test d'irritation transdermique suivant la norme ISO 10993-10 : 2010 ;
- ◆ l'examen visuel et des tests mécaniques sur des explants.

Les résultats de ces tests montrent :

- ◆ l'absence de composés volatiles organiques parmi une sélection de composés (10 lots différents) et de traces de métaux ;
- ◆ la présence de siloxane D4 à D6 dans les implants dans des proportions globalement cohérentes avec les résultats obtenus par l'AFSSAPS et sans relation avec l'année de fabrication ;
- ◆ la conformité des implants PIP testés selon les exigences de la norme relative aux tests mécaniques (15 échantillons de 13 lots différents) ;
- ◆ des résultats négatifs en ce qui concerne la cytotoxicité pour l'ensemble des implants testés (8 échantillons provenant de 5 lots différents) ;
- ◆ des résultats négatifs en ce qui concerne les tests d'irritation intradermique chez le lapin et cela pour une même série de tests dans deux laboratoires différents (7 lots) ;
- ◆ l'examen visuel des explants a montré des dommages de l'enveloppe, un manque de cohésivité et une modification de la couleur pour certains produits et l'allongement moyen à la rupture des enveloppes des implants mammaires PIP explantés était d'environ 35 % inférieure à celle des échantillons non implantés pour les enveloppes lisses et texturées.

Cette dernière observation est attendue, étant donné qu'elle a été précédemment rapportée pour les implants mammaires d'autres fabricants^(16,17).

Les résultats TGA sur les explants confirment donc les données scientifiques précédemment publiées : les propriétés de résistance mécanique des implants mammaires en silicone se détériorent à la suite d'une implantation dans le corps humain.

(15) <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breast-implants-pip-130211-testing.htm>.

(16) Brandon HJ, Young VL, Jerina KL, Wolf CJ. «Analysis of explanted silicone/silica composite breast implants» *Advanced Composites Letters* 9 (2000) 115

(17) Marotta JS, Goldberg EP, Habal MB, Amery DP, Martin PJ, Urbaniak DJ, Widenhouse CW. «Silicone gel breast implant failure: evaluation of properties of shells and gels for explanted prostheses and meta-analysis of literature rupture data». *Ann Plast Surg* 49 (2002) 227

Le rapport publié en avril 2012⁽¹¹⁾ par le ministère de la Santé australien conclut que les tests effectués par la TGA n'ont pas identifié de problématique spécifique de sécurité avec les implants PIP. En particulier, la présence de siloxanes de bas poids moléculaire est un marqueur de la non-conformité mais ne pose pas de problème de sécurité. Enfin, il est souligné la différence de résultats avec la France sur le test d'irritation intradermique et le test d'allongement à la rupture.

Discussion et synthèse des données toxicologiques françaises et internationales

L'ensemble des analyses réalisées par la France, le Royaume-Uni et l'Australie conduisent aux mêmes conclusions, à savoir qu'il n'a pas été mis en évidence de risque significatif pour la santé humaine, en particulier, et qu'il n'a pas été montré de cytotoxicité ni de génotoxicité de ces implants.

Les analyses physico-chimiques sont concordantes et concluent, notamment, à l'hétérogénéité des lots d'implants PIP et à la présence de **niveaux plus élevés de siloxanes** (D4 à D6) par rapport aux autres implants mammaires et en particulier à ceux fabriqués selon le dossier de marquage CE. Ces molécules de bas poids moléculaire sont donc des marqueurs de la non-conformité de ces implants, entraînant notamment leur fragilité et la tendance à la perspiration mais ne sont pas considérés comme constituant un risque significatif pour la santé. Il n'y a pas d'autres impuretés organiques ou inorganiques dans les implants PIP.

L'un des deux résultats divergents concernent le test d'irritation intra-dermique réalisé *in vivo* selon la norme ISO 10993-10 qui a montré des résultats négatifs dans les analyses conduites par l'Australie et légèrement à modérément irritant dans celles réalisées par la France. Les résultats français sont corroborés par les signalements de réactions inflammatoires rapportés. Par ailleurs, la variabilité inter-lots mise en évidence, dans tous les tests réalisés peut expliquer en partie cette discordance.



Conclusion en 2013 et plan d'actions de l'ANSM

Les données françaises et internationales relatives aux déclarations de vigilance et aux données physico-chimiques et toxicologiques des prothèses PIP sont concordantes.

Les recommandations de suivi des femmes sont variables selon les pays ; pour sa part la France, a recommandé par principe de précaution, à titre préventif et sans caractère d'urgence que soit proposé aux femmes concernées l'explantation de leurs prothèses même sans signe clinique de détérioration de l'implant.

En parallèle des travaux actuellement menés par le SCEP^{HIR}⁽¹²⁾ et les autres pays, l'ANSM poursuit un plan d'actions spécifique et de surveillance renforcée des prothèses mammaires en France.

1. Les déclarations de matériovigilance relatives aux événements indésirables avec des prothèses PIP vont continuer à faire l'objet d'un suivi spécifique, dont le bilan périodique sera maintenant publié 3 fois par an.
2. L'information des femmes via leurs chirurgiens sur la nécessité d'un suivi sera réitérée : le bilan des explantations a montré que pour 21 % des femmes concernées, un dysfonctionnement de la prothèse ou un autre événement indésirable ont été découverts fortuitement au décours d'une explantation préventive (sans signe d'appel). À ce jour il est estimé que plus de la moitié des femmes implantées avec des prothèses PIP a été explantée. Il est cependant souhaitable de poursuivre l'information chez les autres femmes sur l'importance du suivi clinique et radiologique et de rappeler l'option d'explantation préventive.
3. Au-delà des implants PIP, retirés du marché depuis 2010, la surveillance de tous les autres implants mammaires en silicone est renforcée, l'Agence a notamment réalisé un programme d'inspection, de contrôle de tous les implants commercialisés en France. De plus, des travaux sont en cours pour faciliter la mise en place d'un registre pour le suivi des patientes concernées.

L'ANSM continue la veille sur toute nouvelle donnée, et prendra en compte tout élément, notamment issu du prochain bilan réalisé par le SCEP^{HIR}, pouvant nécessiter la mise à jour des recommandations de suivi des femmes implantées avec des prothèses PIP.



Annexes

Historique des recommandations de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP

Les recommandations de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP pré-remplies de gel de silicone ont été revues et actualisées après chaque nouvelle information depuis la décision de police sanitaire de mars 2010⁽¹⁾.

30 mars 2010 : recommandations Afssaps

Dans le cadre du suivi des femmes porteuses de ces prothèses, l'Afssaps a demandé aux chirurgiens de provoquer un rendez-vous avec les femmes chez lesquelles ils avaient implanté des prothèses PIP en gel de silicone afin de porter ces informations à leur connaissance et de leur prescrire une échographie destinée à contrôler l'implant dans un délai maximum de six mois.

28 septembre 2010 : actualisation des recommandations Afssaps

En septembre 2010, l'Afssaps a recommandé, à titre de précaution, de resserrer la périodicité du suivi des personnes porteuses d'implants PIP de telle sorte que chacune d'entre elles bénéficie d'un examen clinique complété d'une échographie datant de moins de 6 mois. Il était également recommandé qu'en cas de détection de rupture ou de suspicion de rupture de la prothèse lors de ces examens, celle-ci devra être explantée, ainsi que la seconde prothèse. Enfin, il était précisé que le prochain contact entre le chirurgien et sa patiente serait l'occasion de discuter avec elle de l'éventualité d'une explantation même sans signe clinique de détérioration de la prothèse.

15 avril 2011 : actualisation des recommandations Afssaps

En avril 2011, lors de la publication des résultats des tests complémentaires, l'Afssaps a maintenu ses précédentes recommandations, en précisant, au vu des données de vigilance, que l'examen clinique et l'échographie tous les 6 mois devaient cibler à la fois les seins et les zones ganglionnaires axillaires, et que les suspicions de suintement devaient conduire à l'explantation de l'implant. Il était également recommandé, lors d'une explantation de prothèse montrant un signe inhabituel d'inflammation, de réaliser un prélèvement histologique et immunohistochimique sur la coque.

30 novembre 2011 : actualisation des recommandations Afssaps

En novembre 2011, à la suite du cas de lymphome anaplasique à grandes cellules, localisé dans le sein chez une patiente ayant porté des prothèses PIP, l'Afssaps a rappelé et précisé ses recommandations d'avril 2011, à savoir :

- ◆ les patientes doivent bénéficier systématiquement d'un examen clinique et d'une échographie tous les 6 mois, en ciblant pour chacun de ces examens les seins et les zones ganglionnaires axillaires ;

- ◆ toute rupture, suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse doit conduire à son explantation, ainsi qu'à celle de la seconde prothèse ;
- ◆ « la possibilité de lymphome anaplasique à grandes cellules du sein doit être évoquée notamment en cas d'épanchement séreux péri-prothétique persistant à distance de la chirurgie, de même que dans certains cas présentant une contracture de la capsule ou des masses proches de l'épanchement séreux » ;
- ◆ l'Afssaps demande aux professionnels de prévenir les patientes afin d'évoquer avec elles l'éventualité d'une explantation même sans signe clinique de détérioration de la prothèse. Ce choix interviendra après évaluation avec le chirurgien de la balance bénéfice/risque individuelle incluant les risques de complications inhérents à l'intervention.

23 décembre 2011 : actualisation des recommandations par le Ministère de la santé visant à renforcer celles émises par l'Afssaps et les recommandations des experts réunis par l'INCa

Ainsi, les instructions suivantes, sont adressées aux agences régionales de santé par la DGS et la DGOS :

- ◆ les femmes porteuses d'une prothèse mammaire doivent vérifier la marque de cette prothèse sur la carte qui leur a été remise. En l'absence de carte, elles doivent contacter leur chirurgien, ou à défaut, l'établissement où a été pratiquée l'intervention ;
- ◆ les patientes porteuses de prothèses PIP doivent consulter leur chirurgien. À cette occasion, une explantation préventive même sans signe clinique de détérioration de l'implant leur sera proposée. Si elles ne souhaitent pas d'explantation, elles doivent bénéficier d'un suivi par échographie mammaire et axillaire tous les 6 mois ;
- ◆ toute rupture, toute suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse doit conduire à son explantation ainsi qu'à celle de la seconde prothèse ;
- ◆ avant toute explantation, quel que soit son motif, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent doit être disponible ;
- ◆ l'organisation doit être adaptée pour permettre à toute femme qui le souhaite d'avoir recours à une explantation préventive. Ainsi les ministres demandent aux Agences Régionales de Santé (ARS) de mettre en place, dès début janvier, un numéro de téléphone à destination des patientes porteuses d'implants mammaires PIP qui auraient des difficultés d'accès à un professionnel pour leur proposer une liste d'établissements pouvant les recevoir ;
- ◆ les établissements de soins et les professionnels de santé concernés sont informés en parallèle de cette décision et des nouvelles recommandations ;
- ◆ les frais liés à cette explantation éventuelle, incluant l'hospitalisation, sont pris en charge par l'assurance maladie. S'agissant de femmes relevant d'une chirurgie reconstructrice post cancer du sein, la pose d'une nouvelle prothèse est également remboursée.

143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

