

Évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2010-2013

Mai 2014





Résumé

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a notamment pour mission la surveillance des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

L'ANSM a mis en place un plan de surveillance renforcée pour 5 catégories de dispositifs médicaux considérés comme potentiellement les plus à risque. Parmi ces dispositifs se trouvent les implants mammaires remplis de gel de silicone.

3 grands axes :

- ◆ analyse des incidents de vigilance déclarés à l'ANSM ;
- ◆ campagne d'inspection des fabricants d'implants mammaires vendus en France ;
- ◆ contrôle en laboratoire d'échantillons prélevés lors de cette campagne.

Depuis 2001, date de leur réintroduction sur le marché en France, plus de 610 000 implants mammaires en silicone ont été vendus. Il y aurait ainsi environ 340 000 femmes porteuses de (ou ayant porté) ces implants dans le pays.

Douze fabricants se partagent le marché des implants mammaires dans le monde parmi lesquels huit commercialisent leurs implants en France.

Devant une utilisation très faible des implants remplis de sérum physiologique et d'hydrogel, ces derniers n'ont pas été pris en compte dans ce rapport.

De même, les implants en gel de silicone de la marque Poly Implant Prothèse (PIP), qui ne sont plus commercialisés et qui ont déjà fait l'objet de deux rapports¹ spécifiques et de mises à jour régulières des données de vigilance², n'ont pas été inclus dans ce rapport.

L'analyse des incidents de matériovigilance porte essentiellement sur les ruptures des implants déclarées à l'ANSM entre 2010 et 2012 ainsi que sur les cas de cancers du sein (adénocarcinomes) et de lymphomes mammaires déclarés entre janvier 2010 et octobre 2013.

En résumé, ces données ne mettent pas en évidence de signal d'alerte sur les implants mammaires remplis de gel de silicone.

Sur la base des déclarations de matériovigilance, pour l'ensemble des fabricants, le délai moyen entre la pose de l'implant et la découverte de la rupture est de 7,6 ans (écart-type \pm 4 ans). Le taux de ruptures augmente avec l'ancienneté de l'implantation.

À la fin du mois d'octobre 2013, 22 cas de cancers du sein chez des femmes porteuses d'implants en silicone ont été recensés. Ce nombre n'est pas discordant par rapport à la fréquence de ces cancers observée dans la population générale des femmes.

En matériovigilance, six cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC), de localisation mammaire, ont également été rapportés. Cette problématique est en cours d'investigations approfondies.

¹ Les prothèses mammaires implantables PIP: État des lieux – avril 2013 et état des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse – Rapport – 1^{er} février 2012

² Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants mammaires PIP – décembre 2013

Afin de s'assurer de la qualité et de la maîtrise de la chaîne de production, de traçabilité et de contrôle des produits, plusieurs inspections ont été réalisées chez les différents fabricants d'implants en silicone entre 2010 et 2013. Des contrôles en laboratoire ont également été effectués sur les implants de chaque fabricant prélevés lors de ces inspections ainsi que sur leur gel de silicone.

Aucune non-conformité pouvant engendrer un risque pour les patientes

Cette série d'inspections a permis de confirmer qu'en général les fabricants respectaient de façon satisfaisante le processus de mise sur le marché des implants, même si pour certains quelques points sont encore à améliorer, notamment en ce qui concerne l'étape de stérilisation.

Les matières premières utilisées pour la fabrication des implants proviennent de deux fournisseurs différents et les contrôles réalisés ont montré que leur qualité respectait les standards en vigueur pour la fabrication des implants mammaires.

Pour s'assurer qu'il n'y ait pas de fraude avec les matières premières utilisées dans la fabrication des implants, une comparaison entre les quantités de matières premières achetées et le nombre d'implants fabriqués a été effectuée. Ces comparaisons n'ont rien montré d'anormal. Par ailleurs, la qualité des matières premières et de celle des implants finis a également été analysée : ces tests ont montré que les matières premières sont aussi adaptées pour la fabrication d'implants mammaires.

Suite aux non-conformités relevées lors des inspections, chaque fabricant a mis en œuvre des actions correctives satisfaisantes, sauf pour un fabricant (Cereplas). Certains éléments de son processus de production n'ont pas été validés. Aussi, une mesure de suspension temporaire d'activité à son encontre est-elle en cours de mise en œuvre. Toutefois, la sécurité des produits concernés n'est pas remise en question.

L'analyse de l'ensemble des données disponibles dans ce rapport montre que les implants mammaires en silicone concernés par ce rapport n'ont pas montré de non-conformités majeures pouvant impacter leur sécurité.

Pendant l'ANSM souhaite mettre en place différentes actions de surveillance active des implants et d'information des femmes devant subir une reconstruction ou qui choisiraient une augmentation à visée esthétique avec ces implants en silicone.

Surveillance renforcée auprès des fabricants et évaluation continue des risques

Pour renforcer la surveillance actuelle des implants mammaires, l'ANSM demande maintenant à chaque fabricant, en plus des déclarations réglementaires actuelles, de lui transmettre des rapports périodiques de sécurité, des rapports de tendance ainsi que la déclaration immédiate pour certains types d'incidents.

La rupture est un événement attendu dans la vie d'un implant mammaire. L'ANSM a mis en place un suivi spécifique et renforcé afin de permettre de détecter plus rapidement des ratios anormaux. Cette méthode de suivi comparatif des risques de ruptures entre les différents fabricants pourra permettre de détecter une fréquence relative anormalement élevée.

Concernant les cas de cancers et de lymphomes mammaires (LAGC) qui ont été rapportés à l'Agence, leur analyse ne peut se faire sans des données actualisées dans la population générale : ainsi une actualisation

de l'avis d'experts sur le risque de survenue de cancers et de lymphomes mammaires est en cours à l'Institut national du cancer (INCa) au vu des nouvelles données disponibles.

Il a également été demandé aux fabricants, une analyse de risque portant spécifiquement sur les LAGC prenant en compte tous les cas répertoriés dans le monde qui leur ont été rapportés ou publiés dans la littérature.

Information des femmes

Les femmes souhaitant se faire implanter ou réimplanter doivent être clairement informées des risques liés à la pose de l'implant (propres à l'acte, l'anesthésie et au dispositif médical en lui-même) et de la durée de vie limitée des implants posés afin qu'elles puissent formuler un consentement éclairé, au-delà de ce que prévoit déjà la réglementation en vigueur.

Un suivi médical régulier des femmes porteuses d'implants mammaires est nécessaire. Ainsi l'ANSM va collaborer notamment avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et les Sociétés Savantes afin de publier des recommandations sur l'information et le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires.

Sommaire

Glossaire et Abréviations	8
Introduction	12
Partie I. Données de vigilance	13
I. Données de vigilance 2010-2012	13
1. Contexte	13
2. Méthodologie	13
3. Nombre de déclarations	15
4. Analyse des ruptures	18
II. Analyse des données observées jusqu'en octobre 2013 sur les adénocarcinomes et lymphomes du sein	21
1. Adénocarcinomes mammaires	21
2. Lymphomes anaplasiques à grandes cellules du sein	21
III. Conclusion sur les données de vigilance	24
Partie 2. Campagne d'inspections et de contrôles 2010-2013 des fabricants d'implants mammaires contenant du gel de silicone	25
1. Contexte de la campagne d'inspection et de contrôles	25
2. Objectif	25
3. Déroulement	26
3.1. Étapes de la campagne	26
3.2. Opérateurs inspectés	26
3.3. Protocole	27
4. Bilan de la campagne	29
4.1. Matières premières	29
4.2. Points positifs et points à améliorer chez les fabricants	31
4.3. Contrôles effectués sur les prélèvements	35
5. Conclusion de la campagne d'inspection et de contrôle	39

Partie 3 : Conclusion et discussion sur les implants mammaires avec gel de silicone	40
1. Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique renforcée	40
<i>1.1. Renforcement du dispositif de matériovigilance qui comportera trois éléments complémentaires</i>	<i>41</i>
<i>1.2. Amélioration qualitative et quantitative des déclarations de matériovigilance</i>	<i>41</i>
<i>1.3. Analyse du risque de ruptures</i>	<i>42</i>
<i>1.4. Analyse du risque de cancers et de lymphomes anaplasiques à grandes cellules</i>	<i>42</i>
2. Plan de suivi des inspections	42
3. Harmonisation des formulaires d'information et de consentement éclairé des femmes souhaitant se faire poser des implants mammaires	42
4. Recommandation d'un suivi médical régulier des femmes porteuses d'implants mammaires	43
Annexes	44
Annexe 1	
Nombre d'incidents par type de déclarant	44
Annexe 2	
Nombre d'incidents par typologie (nombres absolus)	45
Annexe 3	
Calcul du PRR (Proportional Reporting Ratio)	46
Annexe 4	
Les données de ventes des fabricants	47
Annexe 5	
Tableau récapitulatif des cas de LAGC du sein chez des femmes porteuses d'implants mammaires extrait de la publication de Mychaluk et al. 2012	48
Annexe 6	
Liste des opérateurs inspectés dans le cadre de la campagne Implants Mammaires (hors OBL)	50



Glossaire et Abréviations

ANSM

Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, autorité compétente française.

Coque ou Contracture capsulaire ou Rétraction périprothétique

La rétraction périprothétique, ou contraction capsulaire, improprement appelée coque, résulte de l'évolution anormale et excessive de la réponse physiologique de l'organisme à tout corps étranger que l'on y introduit et qu'il ne peut éliminer. Il l'isole à défaut de l'éliminer en constituant autour une membrane d'exclusion, fibreuse, constituée de vaisseaux sanguins, de collagène et de cellules types « myofibroblastes ».

Si cette membrane reste fine et souple, l'implant garde sa forme et sa consistance ; si elle se rétracte et/ou s'épaissit, la surface offerte à l'implant diminue, il prend une forme plus sphérique et devient plus ferme. 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 varie en fonction du type, du volume et de la qualité de la prothèse mais également des conditions d'implantation.

La meilleure classification est due à Baker, c'est celle qui est couramment utilisée :

Classification de Baker :

Stade I : sein souple, normal, absence de modification du sein à l'inspection et à la palpation

Stade II : légère rétraction palpable mais non visible

Stade III : rétraction visible et palpable, le sein est déformé

Stade IV : le sein est figé, dur, déformé et douloureux, parfois froid

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 (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.

Génotoxicité

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

Matériorigilance

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

L'obligation de déclaration imposée par l'article L 5212-2 du code de la santé publique ne porte que sur les incidents ou risques d'incident ayant entraîné ou susceptibles d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé du patient. Toutefois, les incidents non graves voire des anomalies des implants mammaires sans signe clinique pour la patiente peuvent néanmoins être déclarés de manière facultative (article R5212-15).

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 sur le produit préalablement à sa mise sur le marché par le fabricant.

Les 3 acteurs du marquage CE :

- ◆ **Fabricant** : responsable de la mise sur le marché, il choisit l'organisme notifié (O.N : en France, on parle d'organisme habilité) et il appose le marquage CE une fois obtenu le certificat de conformité de l'O.N.
- ◆ **Organisme notifié** : évalue la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles et délivre le certificat de conformité à ces exigences essentielles.
- ◆ **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 ;
 - inspecte les opérateurs.

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.

OBL

Les fabricants d'origine produisent (eux-mêmes ou *via* une sous-traitance) des dispositifs médicaux qu'ils mettent sur le marché sous leur nom et leur(s) marque(s). Les fabricants dits « Own Brand Labellers » ou « OBL » sont des opérateurs qui achètent les mêmes dispositifs aux fabricants d'origine puis les mettent sur le marché sous leur propre nom et leur(s) propre(s) marque(s) OBL. Dans une telle configuration, les fabricants d'origine sont appelés « Original Equipment Manufacturers » ou « OEM ». Les dispositifs médicaux faisant l'objet d'accords OBL-OEM sont donc rigoureusement identiques en termes de conception et de production. Seuls l'étiquetage et la marque changent.

Perspiration (ou transsudation)

Le phénomène de perspiration (ou transsudation) est une complication physique qui consiste en un suintement de silicone à travers la paroi d'un implant intact. 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 d'implants intacts.

Réactions inflammatoires

Réaction du système immunitaire, de manière stéréotypée, à une agression. Une réaction inflammatoire intempestive peut engendrer :

- ◆ une rétraction périprothétique ou coque ;
- ◆ un épanchement séreux ;
- ◆ une lymphorrhée ;
- ◆ l'apparition d'adénopathies ;
- ◆ l'apparition de nodules ou d'indurations.

Perspiration, rupture d'implant, siliconomes peuvent engendrer une réaction inflammatoire, mais ce n'est pas systématique.

Rupture de prothèse ou d'implant mammaire

D'après la littérature médicale, le terme « dégonflement » de l'implant est associé aux implants mammaires remplis de sérum physiologique et le terme de « rupture » concerne les implants mammaires contenant du gel de silicone. Pourtant, selon les experts, la rupture de l'enveloppe provoque le dégonflement de l'implant 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 :

- ◆ le remplissage insuffisant ou excessif de l'implant hors des caractéristiques de l'implant 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 pour les femmes porteuses d'implant mammaire ;
- ◆ lors d'une mammographie par examen de la région aréolaire, une pression excessive exercée sur le sein 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 l'implant. 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.

SCENIHR

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

Transsudation

Cf. Perspiration.

Typologie d'incidents

Catégorie d'incidents figurant dans la base de matériovigilance permettant de regrouper des types similaires d'incidents déclarés.



Introduction

Le marché des implants mammaires remplis de gel de silicone a historiquement fait l'objet d'une succession de mesures, notamment en France et aux États-Unis, pour encadrer la sécurité de ces produits.

La mise sur le marché français d'un implant mammaire, comme de tout dispositif médical, ne peut intervenir qu'à la suite du respect de la procédure de marquage CE, en application de la directive n° 93/42/CEE modifiée. De plus, suite à la directive 2003/12/CE, les implants mammaires sont reclassés en classe III, ce qui garantit que le dossier technique des implants soit soumis à l'évaluation de l'organisme notifié (ON) dans le cadre des procédures de marquage CE, l'ON délivrant un certificat attestant de la conformité de la procédure suivie par le fabricant au regard de ces exigences.

La mise sur le marché français d'implants mammaires pré-remplis d'un produit autre que du sérum physiologique, suspendue en 1995, n'est de nouveau possible que depuis la fin 2001, après que les fabricants aient démontré leur conformité aux exigences essentielles prévues dans la directive.

L'ANSM est l'autorité compétente française ; elle surveille à ce titre les dispositifs mis à disposition sur son territoire (informations issues de la surveillance du marché et des incidents de matériovigilance). Par ailleurs, elle possède un pouvoir de police sanitaire et d'outils tels que la gestion des vigilances, le contrôle documentaire et/ou en laboratoire de la conformité des produits sur leur marché et l'inspection.

Enfin, les dispositifs des classes IIa à III et implantables actifs doivent faire l'objet d'une communication auprès de l'agence, lors de leur mise en service en France.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a notamment donné pour mission à l'Agence de renforcer la surveillance des dispositifs médicaux. Dans son rapport au Parlement de septembre 2012, l'ANSM a ainsi proposé un plan de surveillance renforcée de 5 catégories de dispositifs médicaux parmi les plus à risques potentiels en intégrant les trois approches d'évaluation, inspection et contrôle en laboratoire.

Dans ce cadre et dans les suites de la décision de police sanitaire du 29 mars 2010 relative à 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 la société Poly Implant Prothèse (PIP), elle a ainsi entrepris une surveillance renforcée des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone en France, qui sont des dispositifs médicaux implantables de classe III, utilisés majoritairement à visée esthétique en vue d'une augmentation mammaire, mais également en chirurgie réparatrice des malformations, asymétries et reconstructions après mammectomie.

Dans ce contexte, ce rapport a pour objectif de faire un état des lieux en 2013 sur les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone commercialisés en France. Il est constitué de trois parties :

- ◆ présentation et analyse des incidents enregistrés par l'ANSM dans le cadre de la matériovigilance ;
- ◆ présentation des résultats des contrôles et inspections opérés par l'ANSM dans le cadre de la campagne d'inspection des fabricants d'implants mammaires ;
- ◆ synthèse des constats et des mesures envisagées.

Partie I. Données de vigilance

I. Données de vigilance 2010-2012

1. Contexte

La matériovigilance est le système de surveillance des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. L'article L.5212-2 du code de la santé publique impose une obligation de signalement par les fabricants, les utilisateurs ou les tiers qui font la constatation d'un incident grave ou d'un risque d'incident grave mettant en cause un dispositif médical.

En ce qui concerne les implants en silicone, la population exposée au risque d'incidents est importante. Selon les chiffres de ventes fournis par les huit fabricants commercialisant des prothèses en silicone en France, plus de 610 000 prothèses mammaires ont été implantées depuis 2001.

2. Méthodologie

2.1. Données sources

Cette partie du rapport décrit les données de matériovigilance déclarées à l'ANSM entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012 relatives aux implants mammaires pré-remplis de gel de silicone commercialisés en France (hors implants de la marque PIP qui ont par ailleurs fait l'objet d'un rapport spécifique³ paru en avril 2013, régulièrement actualisé). Les implants pré-remplis en sérum physiologique et hydrogel ont été volontairement exclus, ceux-ci représentant une part de marché très faible et en diminution (environ 5 % des implants sur les 10 dernières années) et les données de matériovigilance s'y rapportant n'étant pas comparables aux données relatives aux implants pré-remplis de gel de silicone en termes de typologies d'incidents. En effet, entre 2010 et 2012, 192 incidents relatifs à des implants en hydrogel (n = 3) ou sérum physiologique (n = 189) ont été déclarés. La très grande majorité de ces déclarations (90 %) faisaient état d'une rupture de l'implant, alors que seuls 65 % des incidents relatifs aux implants en silicone sont des ruptures (cf. paragraphe 3.2). Les données disponibles ne permettent cependant pas d'affirmer que les implants en sérum physiologique rompent plus fréquemment que ceux en silicone. Cette différence peut être une conséquence de la médiatisation autour des implants de la société PIP, médiatisation qui a fortement ciblé les implants en silicone et modifié les critères de déclarations des incidents relatifs à ce type d'implant (cf. paragraphe 3.2).

En 2010, l'ANSM a émis des recommandations de suivi des femmes porteuses d'implants mammaires qui ont largement modifié les critères de déclarations des incidents relatifs à ces implants. Ainsi, les données enregistrées à partir de 2010 ne sont pas comparables avec les déclarations enregistrées antérieurement.

Toutes les déclarations relatives à des implants en silicone ou de type inconnu enregistrées pendant la période d'étude, soit 2684, ont été revues. Les 138 doublons et les signalements pour lesquels le type de remplissage de la prothèse est resté inconnu (n = 287) ou non silicone (n = 90) ont été exclus. Finalement, **2 169 déclarations relatives à des implants pré-remplis de gel de silicone ont été analysées**. Chaque signalement correspond à un implant mammaire.

³ Rapport ANSM Prothèses mammaires PIP État des lieux - avril 2013

Comme toutes les données de vigilance, qui sont des données recueillies à partir de notifications spontanées, les données de matériovigilance peuvent présenter un biais de sous-déclaration. Ces données n'ont pas pu être redressées car le taux de sous notification est inconnu. Les déclarations portent sur plusieurs types d'incidents avec ou sans conséquences cliniques pour la patiente.

L'analyse par fabricant comporte de nombreuses limites. Elle nécessite l'hypothèse que la sous-notification est comparable entre fabricants, à la fois quantitativement (proportion globale d'incidents déclarés) et qualitativement (taux de déclaration en fonction du type d'incidents), et que l'évolution de ces taux au cours du temps est la même pour tous les fabricants. Par ailleurs, les fabricants ont pu changer de dénomination commerciale au cours du temps (stratégie de rachat de fabricants par d'autres). Enfin, un même fabricant produit plusieurs modèles d'implants, et un seul modèle de implant est lui-même susceptible d'évoluer au cours du temps.

Les présentes données ne permettent donc pas une analyse fine par modèle d'implants.

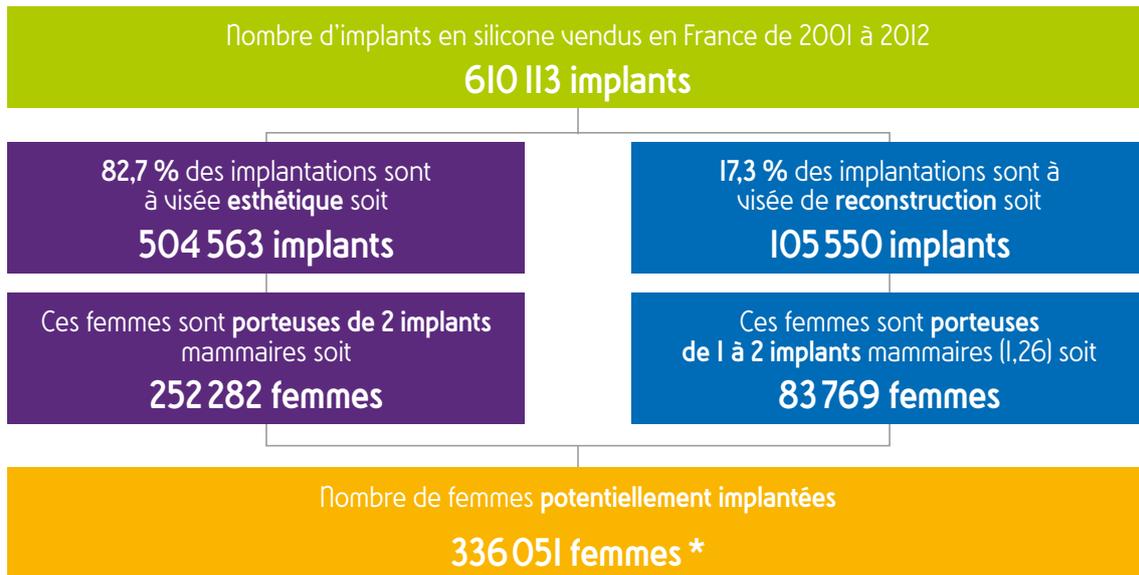
2.2. Estimation du nombre de femmes implantées avec des implants en silicone

Les implants ayant fait l'objet d'une déclaration de matériovigilance entre 2010 et 2012 ont pu être implantés plusieurs années auparavant. 2001 correspondant à la réintroduction des implants mammaires en silicone sur le marché français, les incidents déclarés entre 2010 et 2012 peuvent se référer à des prothèses implantées et vendues entre 2001 et 2012. Ainsi, l'estimation du nombre de femmes implantées a été réalisée à partir des données de ventes recueillies à partir de 2001. Ces données ont été fournies par les fabricants (cf. annexe 4) et indiquent que 610 113 implants mammaires en silicone ont été distribués en France entre 2001 et 2012.

Dans son rapport de février 2012 et d'après des données danoises et américaines, le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCEPIHR) estime que 80 % des poses d'implants mammaires sont à visée esthétique et 20 % à visée reconstructive⁴. Une analyse récente des données françaises de matériovigilance relatives aux implants PIP a confirmé cette estimation, avec une implantation à visée esthétique dans 82,7 % des cas, contre 17,3 % d'implantation à visée reconstructive. À partir de ces informations, le nombre de femmes implantées entre 2001 et 2012 avec des implants en silicone d'une autre marque que PIP est estimé à 340 000.

⁴ *Opinion on the safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants – Version of 1st February 2012 – Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*

Figure I : estimation du nombre de femmes implantées

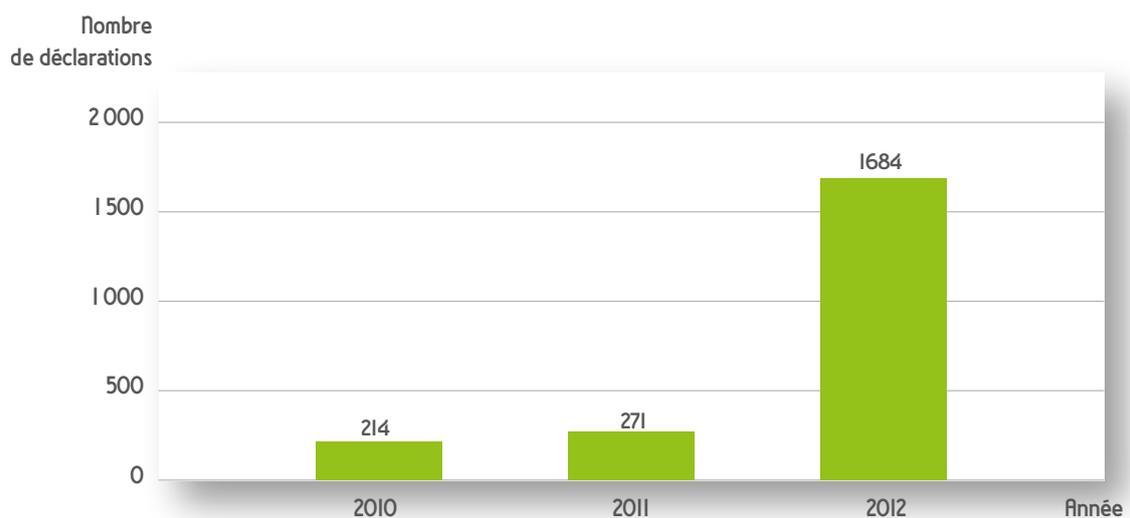


* Il est à noter qu'il s'agit vraisemblablement d'une estimation haute car ces chiffres ne prennent pas en compte le fait qu'une même femme ait pu bénéficier de plusieurs implantations au cours du temps.

3. Nombre de déclarations

La répartition par année des déclarations de matériovigilance relatives à ces implants en silicone est présentée sur le graphique I.

Graphique I : nombre de déclarations relatives aux implants en silicone enregistrés entre 2010 et 2012



Pour la période 2010 à 2012, 2 169 déclarations d'incidents relatifs à des implants mammaires en silicone ont été rapportées. En 2010 et 2011, on dénombre respectivement 214 et 271 déclarations. En 2012, ce nombre a été multiplié par six et a atteint 1 684.

Cette augmentation en 2012 est à mettre en relation avec la médiatisation autour des implants mammaires de la société PIP, en particulier fin 2011, qui a incité les patientes et les chirurgiens à un meilleur suivi et a sensibilisé les fabricants et les professionnels de santé à la nécessité de déclarer les incidents de matériovigilance. Cette sensibilisation concerne, comme cela est décrit dans les chapitres ultérieurs, les incidents graves mais également les incidents non graves. Une tendance identique a été retrouvée pour les déclarations concernant les implants PIP avec une multiplication par six du nombre de déclarations en 2012.

Environ quatre signalements sur cinq sont déclarés à l'Agence par des professionnels de santé. Depuis 2010, la part d'incidents déclarée directement par les fabricants a peu évolué (16 % en 2010, 19 % en 2012, cf. annexe I). Depuis 2011, on note également un début de contribution de la part de patientes et des associations de patientes, encore très faible : 17 déclarations soit 1 % du total.

3.1. Les explantations préventives sans signe clinique

On entend par « explantation préventive » le retrait d'un implant réalisé alors qu'aucune anomalie relative à l'implant n'a été détectée lors du suivi clinique de la patiente, d'un examen d'imagerie, ou de l'examen préopératoire. Ce retrait a lieu généralement à la demande de la patiente (pour une explantation définitive ou un remplacement) ou sur conseil du chirurgien.

Parmi les 2 169 déclarations faites pour la période 2010 et 2012 (annexe 2), 10 % (n = 222) relatent des explantations préventives sans signe clinique annonciateur d'une anomalie de l'implant ou d'un effet au niveau du sein. Cette typologie de déclaration a été créée dans la base de données de matériovigilance fin 2010 suite à la médiatisation autour des implants mammaires de la société PIP. Avant cette date, ce type de déclarations n'était pas pris en compte dans le cadre de la matériovigilance puisqu'il ne s'agit pas à proprement parler d'un incident. En effet, l'acte chirurgical est décidé à titre préventif sans qu'il y ait eu d'anomalies de l'implant identifiées ou de conséquences cliniques pour les patientes.

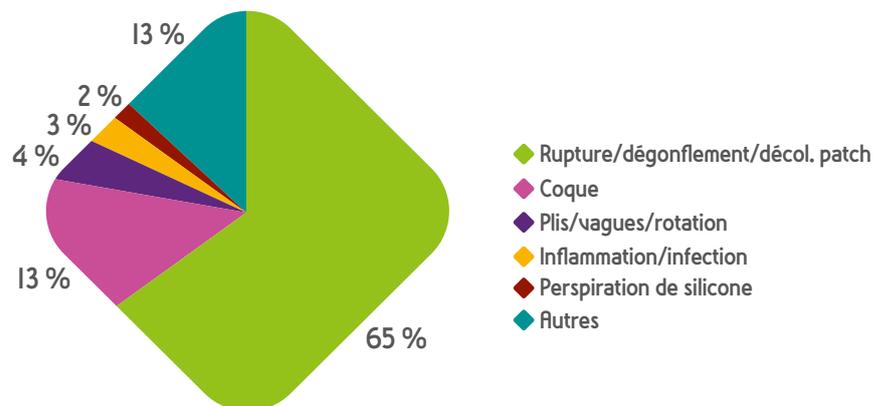
À ces 10 % d'explantations sans signe annonciateur, s'ajoutent 8 % (n = 178) d'explantations préventives d'implant controlatéral suite à la découverte lors d'un examen clinique ou d'imagerie d'une rupture sur l'autre implant. Cette typologie a également été créée dans la base de données de matériovigilance fin 2010.

Sur un total de 400 explantations asymptomatiques (18 %), 51 ruptures ont été constatées secondairement.

3.2. Les différentes typologies d'incidents déclarés

Les explantations sans signe annonciateur (préventives ou controlatérales) évoquées à la section précédente ne sont pas prises en compte pour les analyses suivantes car, même si un incident a été fortuitement découvert (anomalie de l'implant ou effet indésirable), celui-ci était asymptomatique et n'est donc pas considéré comme de même nature que ceux ayant conduit à une explantation après détection d'un incident. Ces analyses sont donc effectuées sur **1 769 déclarations**.

Graphique 2 : pourcentage d'incidents par typologie (n = 1769)



La première cause de déclaration d'incident est la rupture avec signes annonciateurs (graphique 2). Les ruptures sont à l'origine de plus de 65 % des déclarations d'incidents sur la période 2010–2012 (n = 1148).

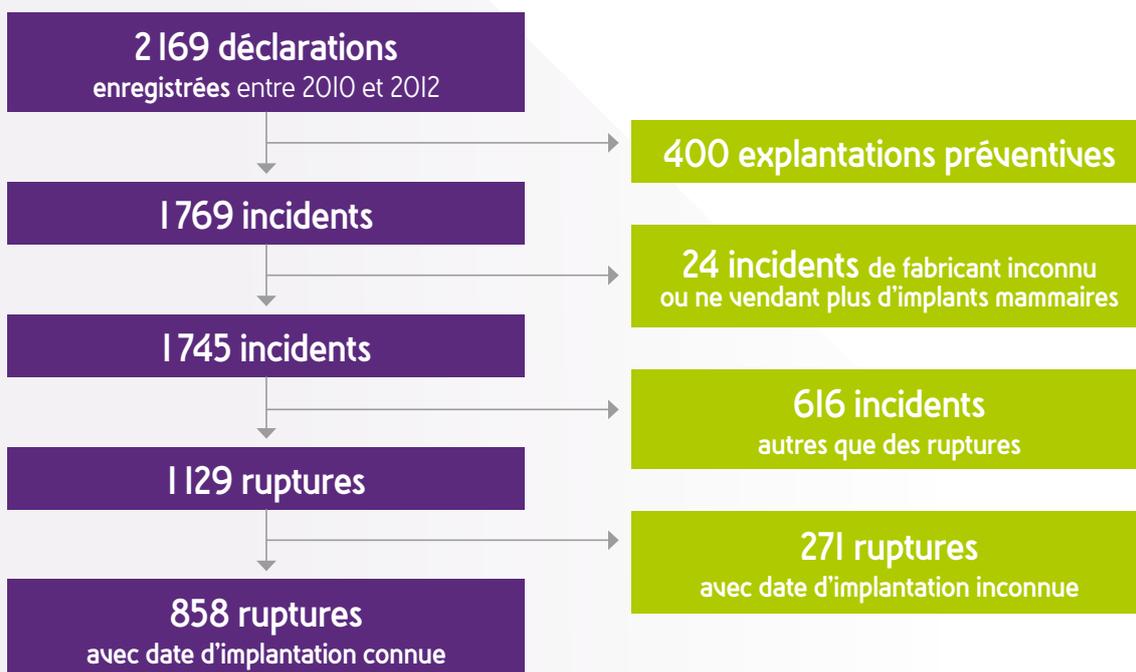
La part des ruptures déclarées parmi toutes les typologies rencontrées est en baisse sur la période d'étude : en 2010, les ruptures représentaient 78 % des incidents déclarés contre 70 % en 2011 et 62 % en 2012. Il s'agit sans doute ici d'une conséquence de la médiatisation autour des implants mammaires de la société PIP qui a globalement incité à la déclaration d'un nombre plus important d'incidents dont des incidents autres que les ruptures.

La seconde cause de déclaration d'incident est la présence d'une coque. Elles représentent, tous stades (classification de Baker) de coques confondus, 13 % des déclarations d'incidents (n = 235). Près d'un tiers des déclarations de coques (n = 74) n'en précisent pas le stade. Les coques de stade 3 et 4 représentent logiquement la majorité des déclarations pour lesquelles le stade est renseigné (n = 132 soit 82 % des déclarations).

La catégorie « autres » (n = 228) comprend des incidents de gravité variable qui sont en lien avec un dysfonctionnement du dispositif médical ou des événements indésirables pour la patiente. Les tumeurs du sein (adénocarcinomes et lymphomes anaplasiques à grandes cellules) sont les plus graves et feront l'objet du chapitre II.

Les analyses suivantes se concentreront sur les ruptures d'implants de fabricant connu, puisqu'il s'agit de la typologie la plus fréquente et potentiellement la plus à risque car aboutissant généralement à une réintervention.

Graphique 3 : données de matériovigilance disponibles pour les analyses



4. Analyse des ruptures

Les analyses suivantes sont limitées aux incidents pour lesquels le fabricant est connu ($n = 1\,745$). Le délai moyen entre l'implantation et le diagnostic d'une rupture, visant à comparer les fabricants, a été estimé à partir des déclarations pour lesquelles les dates d'implantation et d'explantation étaient renseignées ($n = 816$, pour 42 cas de rupture la date d'explantation n'était pas connue) tandis que les taux de ruptures sont calculés à partir des déclarations de ruptures pour lesquelles la date d'implantation était renseignée et postérieure à 2001 correspondant à l'intervalle de temps utilisé pour l'estimation du nombre femmes implantées ($n = 791$, pour 67 cas de rupture la date d'implantation était antérieure à 2001). Le détail est présenté sur le graphique 3.

4.1. Détection de signal en matériovigilance

La détection de signaux en vigilance repose notamment sur l'utilisation d'indicateurs tels que le PRR (cf. annexe 3). Le PRR (pour Proportional Reporting Ratio) est une méthode statistique fréquentiste qui évalue la disproportionnalité d'un facteur entre deux catégories. Une valeur de la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) du PRR supérieure à 1 indique que la typologie d'intérêt (dans ce cas, les ruptures) est plus communément observée chez le fabricant étudié par rapport aux fabricants de comparaison et aux autres typologies d'incident, pour un type de dispositif donné (dans ce cas, les implants en silicone).

Les calculs suivants ont été réalisés sur la base de 1 745 déclarations d'incidents enregistrés entre 2010 et 2012 relatives à des implants en silicone. Les déclarations avec un fabricant inconnu (non renseigné dans la déclaration) ou ne commercialisant plus d'implants en France ($n = 24$) n'ont pu être prises en compte.

Ces résultats montrent des disproportionnalités variant de 0,83 et 1,22 donc toutes inférieures au seuil de 2 habituellement utilisé en vigilance⁵. Pour deux fabricants parmi les plus anciens cette disproportionnalité est statistiquement significative : Allergan avec 1,16 fois plus de ruptures (IC_{95%} = [1,08 ; 1,24]) et Sebbin avec 1,22 fois plus de déclarations de ruptures (IC_{95%} = [1,10 ; 1,36]) comparativement aux autres typologies d'incident.

4.2. Les taux de ruptures

Le tableau 2 montre les taux de ruptures avec signes cliniques ou à l'imagerie par année d'implantation, tous fabricants confondus. Les taux de ruptures sont calculés en rapportant le nombre de ruptures déclarées entre 2010 et 2012 au nombre de prothèses vendues l'année de l'implantation (entre 2001 et 2012) et pour le fabricant correspondant.

Le mode d'obtention des données de ventes nécessaires au calcul de ces taux est détaillé en annexe 4.

Les déclarations pour lesquelles la date d'implantation était inconnue (n = 271) ou antérieure à 2001⁶ (n = 67) ont été exclues. 791 ruptures (76 %) ont pu être analysées.

Il est important de noter que les taux de ruptures calculés à partir des données enregistrées entre 2010 et 2012 ne sont pas comparables aux taux de ruptures estimés sur les données déclarées avant 2010, compte tenu d'une plus grande sensibilisation à la déclaration de matériovigilance qui a suivi la médiatisation autour de la société PIP et les recommandations de l'Agence.

Tableau 2 : taux de ruptures avec signes annonciateurs par année d'implantation tous fabricants confondus (données enregistrées entre 2010 et 2012)

année d'implantation	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
taux de ruptures (en %)	0,30	0,30	0,25	0,20	0,24	0,27	0,19	0,06	0,06	0,04	0,03	0,01	0,13

Le taux de ruptures varie au cours du temps entre 0,01 % et 0,30 % avec un taux cumulé de 0,13 %

Les fabricants Allergan, Mentor, Prouse Plastique, Sebbin et Eurosilicone commercialisent des implants mammaires depuis 2001. Les données de ventes et les dates d'implantation correspondent à la période 2001-2012. Leur taux de ruptures annuel cumulé pour les implantations entre 2001-2012 sont faibles et varient de 0,08 % à 0,22 % avec des différences significatives entre ces cinq fabricants.

À partir de 2007, les prothèses mammaires de 7 fabricants (Silimed est arrivé sur le marché en 2009), sont disponibles sur le marché. Les taux de ruptures cumulés sur 6 ans (pour les implantations de 2007 à 2012) par fabricant sont extrêmement bas, ils varient de 0,01 à 0,09 %, et diffèrent significativement entre ces sept fabricants.

⁵ Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system (ref. EMEA/106464/2006)

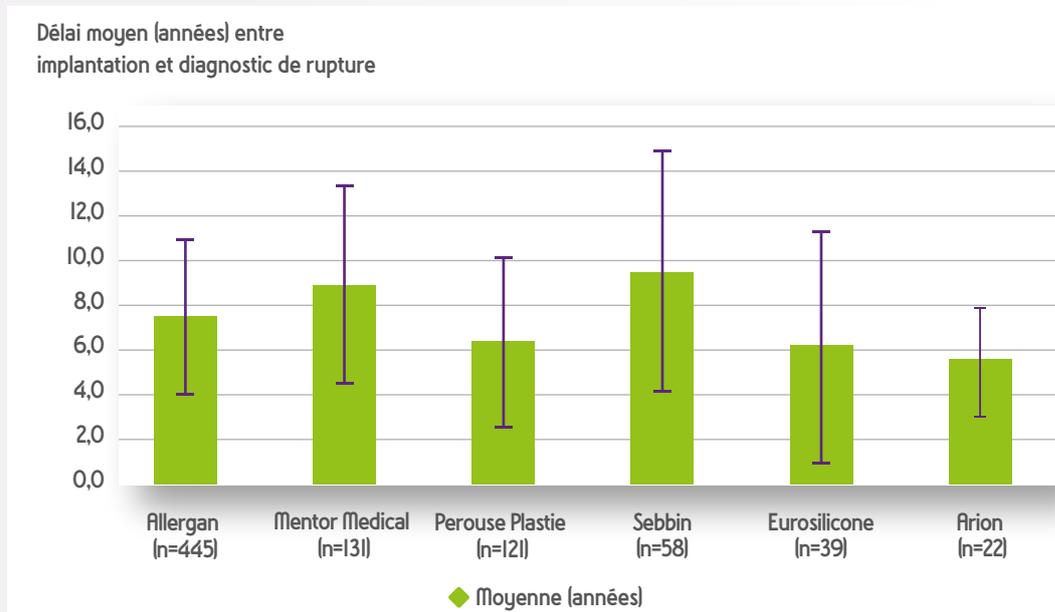
⁶ 2001 correspond à l'année de réintroduction d'implants mammaires en silicone sur le marché français, après une suspension de mise sur le marché des implants mammaires dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique (arrêtés des 10 mai 1995, 14 mai 1997 et 28 mai 1997).

4.3. Délai moyen avant diagnostic de rupture

Le risque attendu de rupture augmente avec le vieillissement de l'implant. Toutes les ruptures ne sont pas déclarées en matériovigilance. En effet, les ruptures déclarées sont souvent celles qui sont perçues par les déclarants comme « anormales » car survenant avant les 10 ans d'implantation considérés comme la durée médiane de vie habituelle d'un implant mammaire en silicone. Les ruptures qui paraissent « anormales » peuvent aussi être celles qui s'accompagnent de complications cliniques.

Le graphique 4 suivant a été établi en utilisant les déclarations de ruptures avec signes cliniques ou détectées lors d'un examen d'imagerie quand les dates d'implantation et d'explantation sont connues (n = 816). Pour les raisons évoquées précédemment, ce graphique ne reflète pas l'âge moyen d'un implant mais uniquement le délai entre la pose de la prothèse et la découverte d'une rupture quand celle-ci est déclarée à l'ANSM.

Graphique 4 : délai moyen (en années) et écart-type correspondant par fabricant entre la pose de l'implant et la découverte d'une rupture déclarée à l'ANSM



Selon les signalements de ruptures reçus entre 2010 et 2012, la durée moyenne entre la date d'implantation et le diagnostic est de 7,6 ans (écart-type = 4 ans), tous fabricants confondus. Il n'y a pas de différence significative de ce délai entre les fabricants.

Cereplas et Silimed n'apparaissent pas sur ce graphique car implantées depuis peu de temps en France (2007 pour Cereplas et 2009 pour Silimed), ces prothèses représentent un nombre de prothèses implantées et un nombre de déclarations de ruptures limités (n = 5 et 1 respectivement).

En résumé, l'analyse des données de matériovigilance enregistrées entre 2010 et 2012 ne met pas en évidence de signal d'alerte sur les prothèses mammaires en silicone en général (remarque : ceci est en concordance avec les données de contrôle et d'inspection figurant plus loin dans ce rapport). Le délai moyen de rupture ne diffère pas entre les fabricants. Cependant, ces résultats posent la question de la durée de vie des implants en montrant des différences des taux de ruptures notables selon la date

d'implantation et des différences faibles mais statistiquement significatives entre les fabricants selon leur ancienneté sur le marché pour les taux de ruptures et pour la proportion de ruptures déclarées. Les données de matériovigilance doivent être interprétées avec la plus grande précaution en raison de la nature des déclarations (passive) et du caractère non exhaustif des données. Cependant, elles suggèrent la nécessité de recommandations sur le délai de renouvellement de ces implants.

II. Analyse des données observées jusqu'en octobre 2013 sur les adénocarcinomes et lymphomes du sein

I. Adénocarcinomes mammaires

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France⁷. Le cancer mammaire le plus fréquent (environ 95 % des cas) est l'adénocarcinome.

Fin octobre 2013, il a été rapporté à l'Agence 22 cas d'adénocarcinomes mammaires chez des femmes porteuses d'implants mammaires en silicone (plus de 300 000 femmes), entre 2001 et 2013. Ces lésions tumorales sont observées quel que soit le contexte de l'implantation (esthétique ou reconstruction).

Plusieurs études, dont celle de la FDA en 2011, ont montré de façon concordante dans le passé l'absence d'augmentation de risque d'adénocarcinome mammaire chez les femmes porteuses d'implants mammaires.

De même, dans son avis de décembre 2011 portant sur les prothèses mammaires PIP⁸, l'INCa a indiqué que les données disponibles permettaient de conclure à l'absence de surrisque d'adénocarcinome mammaire chez les femmes porteuses d'implants mammaires en comparaison avec la population générale. Enfin, dans son rapport de septembre 2013 sur les prothèses mammaires PIP⁹, le SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) mentionne que plusieurs études ont fourni les preuves qu'il n'existe pas de risque accru de cancer du sein ou tout autre type de cancer chez les femmes porteuses d'implants mammaires.

2. Lymphomes anaplasiques à grandes cellules du sein

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une tumeur maligne du système lymphatique développée aux dépens de lymphocytes T particuliers. C'est une forme très rare de lymphome ; d'après les registres américains du cancer (SEER)¹⁰, il est estimé qu'une femme sur 500 000 est atteinte de ce type de lymphome chaque année aux États-Unis.

La localisation au niveau du sein de cette forme de lymphome est encore plus rare, estimée aux États-Unis à 3 cas par an sur 100 millions de femmes.

⁷ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

⁸ Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP : avis d'experts

Coordonné par l'Institut national du cancer (INCa)

⁹ Preliminary Opinion on the safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants – (2013 update)

¹⁰ Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses (January 2011)

2.1. Données recueillies par l'ANSM

L'ANSM a eu connaissance d'un premier cas de LAGC du sein chez une femme porteuse d'implants mammaires PIP en novembre 2011.

À ce jour, l'Agence a reçu les signalements de matériovigilance de cinq cas de LAGC en France chez des femmes porteuses d'implants mammaires en silicone hors PIP.

De plus, 1 cas est porté à la connaissance de l'ANSM à travers les données de la littérature, ce qui porte à 6 cas de LAGC du sein chez des patientes porteuses d'implants mammaires en silicone hors PIP et 1 cas chez une femme porteuse d'un implant rempli de sérum physiologique.

À ce jour, aucun décès n'a été signalé en dehors du décès de la patiente ayant porté des implants PIP et l'évolution clinique des patientes est favorable à ce jour selon les informations de l'ANSM.

Les données collectées par l'Agence pour ces 6 patientes indiquent que, sur les 6 cas de LAGC chez les femmes porteuses d'implants en silicone (hors PIP) :

- ◆ 3 femmes ont été opérées pour raison esthétique et 3 dans le cadre d'une reconstruction mammaire,
- ◆ la durée médiane d'implantation est de 10 ans au moment du diagnostic de lymphome mammaire.

Un cas n'a pas encore été confirmé par le réseau Lymphopath (réseau français en charge du diagnostic anatomopathologique des lymphomes) et par ailleurs le réseau Lymphopath n'a pas été informé de cas supplémentaire.

Ces signalements se situent dans un contexte de vigilance particulière des professionnels de santé et des fabricants d'implants mammaires dont l'attention a été attirée par le premier cas de LAGC chez une patiente implantée avec des prothèses PIP.

Par ailleurs, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire lors des explantations n'était pas systématique avant 2010.

Les autres pays européens interrogés dans le cadre du suivi de ce dossier, rapportent 5 cas au total (2 Royaume-Uni, 1 Suisse, 2 Espagne). Par ailleurs un fabricant a rapporté à l'Agence deux cas supplémentaires : 1 en Italie et 1 aux Pays-Bas.

Les données françaises ont été transmises au SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) par l'intermédiaire de la Commission Européenne et sont en cours d'échanges également avec la FDA.

Une actualisation de l'avis d'experts sur le risque de survenue de cancers et de lymphomes mammaires est en cours à l'Institut national du cancer (INCA) au vu des nouvelles données disponibles.

De plus, il a d'ores et déjà été demandé aux fabricants une analyse de risque prenant en compte tous les cas répertoriés dans le monde qui leur ont été rapportés ou publiés dans la littérature.

2.2. Informations transmises par le réseau LYMPHOPATH

Sur la base des données du réseau français LYMPHOPATH, 9 cas de lymphomes mammaires associés à la présence d'un implant mammaire ont été enregistrés depuis l'ouverture du réseau le 1^{er} janvier 2010. Les cas identifiés comme associés à des implants mammaires remplis de gel de silicone sont ceux qui sont connus de l'ANSM.

2.3. Données de la littérature sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) de localisation mammaire

Le premier cas de lymphome localisé dans le sein chez une femme porteuse d'implants mammaires documenté dans la littérature date de 1997 (Keech et al.¹¹). Depuis cette date, plusieurs cas de ce type de lymphome ont été décrits dans la littérature chez des femmes porteuses d'implants mammaires, ce qui a amené la FDA (Food and Drug administration), en janvier 2011 à publier une revue sur 34 cas qu'elle avait recensés dans la littérature. Elle a communiqué auprès du grand public sur une éventuelle association entre la survenue de LAGC et l'implantation de prothèses mammaires.

Cependant, étant donnée la faible incidence de ce cancer dans le monde, la FDA a précisé qu'il n'était pas possible à ce jour de confirmer cette hypothèse ni de la relier à un type d'implant (texture, gel de remplissage, marque). Aussi, l'agence américaine collabore avec la société américaine de chirurgiens plasticiens et des experts cliniques et scientifiques pour développer un registre de femmes porteuses d'implants mammaires et étudier les cas de LAGC.

Le flux de publications sur le sujet « LAGC et implant mammaire » s'est accentué depuis 2011, puisque qu'ont été publiés autant d'articles en 2 ans (68 en 2011-2013) qu'entre 1995 et 2011 (67 en 1995-2011), en raison probablement du rapport sur le sujet de la FDA en janvier 2011 et du cas de lymphome chez une femme porteuse d'implant PIP en France en novembre 2011.

La revue de la littérature de Mychaluk et al.¹² en 2012 ajoute 7 cas supplémentaires aux 34 cas étudiés par la FDA (cf. tableau annexe 5). Une revue plus récente de Taylor et al.¹³ en 2013 fait état de 103 cas dans la littérature. Ces nouvelles données confortent le fait que les cas de LAGC ne peuvent à ce jour être reliés à un type d'implant et peuvent survenir chez des porteuses d'implants remplis de sérum physiologique comme de gels de silicone.

11 Keech J A Jr and Creech B J (1997), Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a salinefilled breast implant, *Plast Reconstr Surg*, 100, 554-555.

12 Mychaluk J, Perigon D, Gassemyar O, Gianfemi M and Sina R (2012) Prothèse mammaire et lymphome T anaplasique à grandes cellules: que savons-nous ? *Annales de chirurgie plastique et esthétique* ISSN 0294-1260, 2012, vol. 57, no1, pp. 1-8

13 Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS (2013), Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases., *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013 Jan;21(1):13-20. Review

III. Conclusion sur les données de vigilance

Entre 2010 et 2012, 2 169 déclarations relatives aux implants en silicone (hors implants PIP) ont été enregistrées à l'ANSM, dont 1 684 uniquement sur l'année 2012. Cette forte augmentation est très probablement une conséquence de la médiatisation autour des implants mammaires de la société PIP qui a modifié les critères de déclarations et incité professionnels de santé et fabricants à mieux déclarer tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif. Ces données ne sont toutefois pas exhaustives et la sous-déclaration des incidents doit être prise en compte.

La majorité des déclarations signale des ruptures d'implants avec signes cliniques ou échographiques annonciateurs. C'est une complication connue et sérieuse de l'implantation des prothèses mammaires, nécessitant une réintervention chirurgicale. Les ruptures déclarées à l'ANSM surviennent en moyenne 7,6 ans (écart type +/- 4 ans) après la pose. Cette durée moyenne ne correspond pas à la durée de vie moyenne d'un implant. En effet, les ruptures déclarées sont souvent celles qui sont perçues par les déclarants comme « anormales » car survenant avant les 10 ans d'implantation considérés comme la durée médiane de vie habituelle d'une prothèse mammaire en silicone.

Le taux de ruptures cumulé sur les 12 dernières années pour l'ensemble des huit fabricants présents sur le marché français est de 0,13 %.

Les 7 cas de lymphomes anaplasiques mammaires sur des implants mammaires en silicone connus de l'ANSM en France (1 associé à une prothèse PIP et 6 à d'autres marques) et l'investigation sur le sujet de la FDA représentent un signal qui impose de nouvelles investigations sur la survenue de LAGC chez les femmes porteuses d'implants mammaires en silicone.

L'ANSM poursuit ses investigations auprès des fabricants.

En parallèle, le ministère de la santé a saisi l'Institut national du cancer (INCa) et l'ANSM pour une étude des cas, de la bibliographie et des données épidémiologiques.

L'ensemble des constats de matériovigilance conduit l'ANSM à prendre des mesures spécifiques sur ce type de dispositif médical, exposées à la fin de ce rapport.



Partie 2. Campagne d'inspections et de contrôles 2010-2013 des fabricants d'implants mammaires contenant du gel de silicone

I. Contexte de la campagne d'inspection et de contrôles

Une augmentation du nombre de signalements de ruptures des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse (PIP) en France (Var) a conduit l'ANSM à effectuer une inspection dans les locaux de cette société en mars 2010. L'inspection a révélé que, bien que disposant d'un dossier de marquage CE et d'un système qualité en apparence satisfaisants, ce fabricant mettait sur le marché des implants mammaires dont les caractéristiques – notamment le gel de remplissage – étaient différentes de celles spécifiées dans le dossier de marquage CE présenté à l'organisme notifié.

En conséquence, le Directeur Général de l'ANSM a suspendu, par Décision en date du 29 mars 2010, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone fabriqués par cette société.

Dans ce contexte, l'ANSM a décidé de réaliser une campagne d'inspections de l'ensemble des fabricants qui mettent sur le marché français des implants mammaires contenant du gel de silicone, du fait des deux interrogations majeures suivantes, suscitées par l'affaire PIP :

- ◆ les implants mammaires mis sur le marché par les fabricants contiennent-ils tous bien les matières premières spécifiées dans leur dossier de marquage CE ?
- ◆ les procédés de production sont-ils maîtrisés, dans la mesure où la part automatisée de la production est particulièrement faible ?

Cette campagne d'inspections s'est déroulée d'octobre 2010 à décembre 2013. Elle s'inscrit dans le cadre plus général du plan d'action de l'ANSM pour la surveillance des dispositifs médicaux à risques.

2. Objectif

En réponse aux deux interrogations précitées, les objectifs de la campagne étaient donc de vérifier :

- ◆ la bonne tenue et la complétude des dossiers de marquage CE des implants mammaires mis sur le marché français ;
- ◆ la traçabilité et la conformité, aux spécifications du dossier de marquage CE, des matières premières utilisées ainsi que des opérations de production et de contrôle de ces dispositifs.

Au-delà, il a été décidé de vérifier les conditions de gestion des signalements de matériovigilance par les fabricants.

3. Déroulement

3.1. Étapes de la campagne

La campagne d'inspections 2010-2013 des fabricants d'implants mammaires contenant du gel de silicone a été articulée en 2 phases :

1. la première phase s'est déroulée d'octobre 2010 à décembre 2012. Elle a consisté à procéder à une inspection de l'ensemble des opérateurs établis en France et intervenant dans la production et la commercialisation des implants mammaires (fabricants hors OBL (cf. glossaire) et distributeurs notamment) sur le territoire national ;
2. la seconde phase s'est déroulée de janvier 2012 à décembre 2013. Elle a consisté à procéder :
 - ◆ à des inspections de suivi visant à vérifier :
 - les actions correctives mises en œuvre par les fabricants établis en France, à la suite des inspections effectuées en première phase,
 - la validation des transferts de production concernant deux fabricants ;
 - ◆ à des inspections de l'ensemble des fabricants identifiés à l'étranger, dès lors que les implants mammaires qu'ils produisent sont susceptibles d'être mis sur le marché français ;
 - ◆ à vérifier spécifiquement les conditions de stérilisation et la maîtrise, par l'ensemble des fabricants (en France et à l'étranger), des résidus d'oxyde d'éthylène dans les implants stérilisés.

3.2. Opérateurs inspectés

Un volume moyen de 78 000 unités implants mammaires a été mis sur le marché français chaque année entre 2010 et 2012. La part représentée par les fabricants étrangers est de 36 %. La plupart des fabricants sont des PME (petites ou moyennes entreprises). Leur effectif est en général de 50 à 150 personnes et leur chiffre d'affaires annuel varie entre 5 et 20 millions d'euros pour une production annuelle qui varie de 50 000 à 200 000 implants selon les établissements. Les fabricants français réalisent une part de 70 % à 90 % de leur chiffre d'affaires hors de France (Europe incluse). Le plus gros marché est l'Amérique du Sud. Il représente en moyenne 40 % du chiffre d'affaires des fabricants implantés en Europe.

12 fabricants commercialisant ou susceptibles de commercialiser des implants mammaires en France ont été identifiés.

Le panel des établissements inspectés est le suivant (cf. annexe 4) :

- ◆ 11 fabricants, dont 6 en France et 5 à l'international ;
- ◆ 1 mandataire (représentant européen d'un fabricant étranger) établi en France ;
- ◆ 1 sous-traitant de production (à l'étranger) ;
- ◆ 4 distributeurs français ;
- ◆ 1 opérateur de négoce français ;
- ◆ 1 fournisseur de matières premières parmi les 2 fournisseurs existants sur le marché des implants mammaires ;
- ◆ l'organisme notifié français, lequel est en charge de la certification de conformité des implants mammaires de 3 fabricants parmi les 12 identifiés dans le monde.

Cette campagne a conduit à procéder à 35 inspections dont 9 à l'international entre septembre 2010 et décembre 2013. Celles-ci correspondent à 20 inspections initiales et 15 inspections de suivi. Certains fabricants ont été inspectés à deux voire trois reprises. Plus de 50 % des opérateurs établis en France ont fait l'objet d'une inspection inopinée. Un seul fabricant parmi les 12 identifiés dans le monde n'a pas été inspecté. Il s'agit de la société sud-coréenne HansBiomed Corporation (cf. chapitre 3.4). Cette synthèse n'intègre donc pas d'informations concernant ce fabricant.

Flux extrémités du panel des établissements inspectés se distinguent :

- ◆ le plus petit des fabricants qui compte 5 personnes dans ses effectifs ;
- ◆ les deux plus gros fabricants qui sont rattachés à des multinationales et qui comptent plus de 1 000 personnes dans leurs effectifs.

3.3. Protocole

3.3.1. Méthodologie des inspections

Afin de garantir que toutes les inspections soient conduites selon des modalités harmonisées, une méthodologie d'inspection a été élaborée pour cette campagne. Cette méthodologie est articulée en :

- ◆ un module général examiné lors de chaque inspection ;
- ◆ des modules spécifiques propres à l'activité de l'opérateur inspecté.

Le module général consistait à vérifier :

- ◆ les conditions de gestion du personnel dédié aux principales activités à responsabilité (organigrammes, fiches de fonctions, habilitations, délégations, formation) ;
- ◆ le système de management de la qualité (système documentaire, audits internes, audits externes) ;
- ◆ les certificats CE des implants mammaires ;
- ◆ la complétude de la documentation technique, des étiquetages et des instructions d'utilisation de ces dispositifs, les conditions de production, de contrôle et de libération des lots de produits, la traçabilité des entrants (matières, composants, produits semi-finis) et des sortants (produits finis) ;
- ◆ les conditions de gestion des non-conformités, des réclamations et des signaux de matériovigilance, ainsi que les processus prévus en cas de rappels de produits ;
- ◆ la présence de contrats entre les fabricants d'implants mammaires et leurs fournisseurs et sous-traitants

3.3.2. Modules spécifiques

Selon l'activité des opérateurs inspectés, quatre modules spécifiques ont été utilisés :

I. sur les sites des fabricants (responsables de la mise sur le marché) qui détiennent le dossier de marquage CE, un module « **Documentation Technique** » pour lequel une attention particulière a été portée à l'analyse des risques, aux données précliniques, aux données cliniques et aux essais de sécurité mécaniques de ces dispositifs médicaux ;

2. sur les sites de production, **un module « Production »** visant à vérifier :

- que les références de gel de remplissage utilisées en production correspondent bien à celles spécifiées dans le dossier de marquage CE, au vu d'un rapprochement comptable établissant la cohérence entre les quantités de gel commandées et réceptionnées avec le nombre d'implants mammaires fabriqués ;
- que les procédés de production sont cohérents avec ceux spécifiés dans le dossier de marquage CE, que les points critiques de fabrication et de stérilisation (en lien avec l'analyse des risques) sont identifiés et maîtrisés ;

3. sur les sites de production et chez les distributeurs, **un module « Prélèvements »** de produits finis (implants mammaires) et de gels de remplissage visant à vérifier par un prélèvement de produits en vue de leur analyse :

- la conformité du gel contenu dans les implants, à celui revendiqué par les fabricants et spécifié dans les dossiers de marquage CE (essais de caractérisation des gels de remplissage),
- les caractéristiques de libération de silicone des implants,
- la résistance des implants au test d'allongement à la rupture, tel que spécifié dans la norme ISO 14607 qui décrit l'état de l'art en matière de conception des implants mammaires,

Les produits prélevés ont été transmis à la Direction des Contrôles de l'ANSM, ainsi qu'au Laboratoire National de Métrologie et d'Essai (LNE) pour analyses,

4. sur les sites qui gèrent la matériovigilance : **un module « matériovigilance »** visant à vérifier les conditions de gestion des signalements de matériovigilance et à recueillir les principales catégories de signalements, au regard du nombre d'unités vendues par année et par pays.

3.4. Cas particulier du fabricant sud-coréen HansBiomed Corporation

HansBiomed Corporation, fabricant sud-coréen, a procédé, auprès de l'ANSM, à une communication de « mise en service » d'implants mammaires en France.

Les implants mammaires fabriqués par HansBiomed Corporation sont susceptibles d'être mis sur le marché européen sous plusieurs marques. Les responsables de la mise sur le marché qui ont pu être identifiés sont :

- ◆ HANSBIOMED Corporation sous la marque BELLAGEL® ;
- ◆ ROFIL MEDICAL IMPLANTS Ltd sous la marque M-IMPLANTS® ;
- ◆ VITAL ESTHETIQUE sous la marque NATURESHAPE®.

Selon les données de l'ANSM, aucun de ces implants produits par HansBiomed Corporation n'a été implanté en France.

Malgré la programmation d'une inspection dont le principe a été notifié aux représentants de HansBiomed Corporation en juin 2012, ces derniers ont indiqué qu'ils n'étaient pas disponibles pour recevoir des inspecteurs de l'ANSM en 2012, ni même au premier semestre 2013. Cette pratique anormale constitue une exception au bon déroulement de cette campagne, tous les autres opérateurs s'étant livrés à l'exercice.

Les représentants de HansBiomed Corporation ont en dernier lieu fait savoir que la reconstruction complète de leur usine empêcherait à court terme une mise sur le marché d'implants mammaires et la conduite d'une inspection. Or, le code de la santé publique fait obligation à un opérateur de se soumettre aux inspections de l'ANSM dès lors qu'il contribue à la mise sur le marché de dispositifs médicaux sur le territoire français.

Pour ce qui concerne les implants mammaires mis sur le marché sous sa propre marque (Bellagel®), il ressort de la communication précitée que le mandataire européen de HansBiomed Corporation (représentant de ce fabricant en Europe) est établi en France. Une inspection a été diligentée sur le site de ce mandataire. Elle a révélé que des non-conformités majeures ne permettaient pas au mandataire d'exercer ses attributions. Aucun implant mammaire n'était présent sur le site de ce mandataire lors de l'inspection. Compte tenu de la mise en demeure que l'ANSM lui a adressée, ce mandataire a décidé de cesser de représenter ce fabricant en Europe.

Dans le cadre de cette campagne, des implants des marques M-Implants® et de marque NATURESHAPE® ont été contrôlés par les laboratoires de l'ANSM. Au vu des résultats des contrôles effectués, la qualité de ces implants mammaires est fortement remise en question. Cependant, les implants NATURESHAPE® n'ont a priori pas été mis sur le marché français et l'entreprise concernée a stoppé son activité dans ce domaine. Pour ce qui concerne les implants M-Implants®, l'ANSM a pris les mesures de police sanitaire à l'encontre de ROFIL MEDICAL IMPLANTS Ltd et son sous-traitant HansBiomed Corporation, interdisant la mise sur le marché national d'implants mammaires de ce type bien que les informations dont dispose l'ANSM confirment qu'ils n'ont pas fait l'objet d'implantation en France à ce jour. Les autorités de santé européennes en ont été informées.

À noter cependant qu'en complément à cette campagne d'inspection et après échange avec la société HansBiomed Corporation, une prothèse mammaire de marque BELLAGEL, transmise directement par HansBiomed, a été analysée. Ces analyses ont mis en évidence des teneurs en D4 et D5 inférieures à 50 ppm.

4. Bilan de la campagne

4.1. Matières premières

4.1.1. Nature des matières premières utilisées

Les matières premières utilisées dans la fabrication des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone sont des polymères de la famille des Poly Diméthyle Siloxanes. Les fabricants d'implants préparent l'enveloppe et le gel de remplissage en mélangeant deux parties (A et B) des matières premières correspondantes pour provoquer la réticulation des polymères. L'efficacité de la réticulation et la stabilité du réseau ainsi formé augmentent avec l'homogénéité de la longueur de chaîne des polymères, caractérisée par la notion de monodispersité. Plus la monodispersité des matières premières est élevée, plus le nombre de molécules à chaînes courtes non réticulables est faible. Ces molécules à chaînes courtes sont :

- ◆ l'Octaméthyl cyclotétrasiloxane ou « D4 » ;
- ◆ le Décaméthyl cyclopentasiloxane ou « D5 » ;
- ◆ le Dodécaméthyl cyclohexasiloxane ou « D6 »...

Le traitement des matières premières par un procédé d'entraînement à la vapeur, réalisé par les fournisseurs de ces matières, permet de minimiser la teneur en chaînes courtes. La qualité et le prix des matières augmentent avec la qualité de ce traitement.

La caractérisation de la teneur en chaînes courtes est importante pour caractériser la qualité du gel mis en œuvre.

Toutefois, la présence de ces composés dans les dispositifs médicaux n'est proscrite ou restreinte à des teneurs limites maximales par aucun référentiel réglementaire ou normatif existant.

Cette campagne d'inspections révèle que les matières premières utilisées dans la fabrication des implants mammaires, par les fabricants inspectés, proviennent de 2 fournisseurs :

- ◆ NUSIL TECHNOLOGY LLC (1050 Cindy Lane, Carpinteria, CA 93013, USA) ;
- ◆ APPLIED SILICONE CORPORATION (270 Quail Court, Santa Paula, CA 93060, USA).

Parmi les 11 fabricants d'implants mammaires inspectés :

- ◆ 6 n'utilisent que des matières premières fournies par NUSIL TECHNOLOGY LLC ;
- ◆ 3 n'utilisent que des matières premières fournies par APPLIED SILICONE CORPORATION ;
- ◆ 2 utilisent des matières premières qui peuvent provenir de ces 2 fournisseurs.

4.1.2. Matières premières fournies par « NUSIL TECHNOLOGY LLC »

L'inspection effectuée sur le site de distribution français de ce fournisseur a permis :

- ◆ d'identifier les fabricants d'implants mammaires clients de ce fournisseur ainsi que les références de matières premières NUSIL utilisées par chaque client ;
- ◆ de recueillir les volumes de vente correspondant pour chacun d'eux à une année lissée (de juillet 2009 à juillet 2010 par exemple) ;
- ◆ de recueillir les spécifications des matières premières.

9 références de gels de remplissage provenant de ce fournisseur sont utilisées par les fabricants d'implants mammaires.

NUSIL TECHNOLOGY LLC garantit des teneurs limites en molécules courtes, dans les matières premières destinées à la fabrication des enveloppes et des gels de remplissage des implants mammaires, n'excédant pas 50 ppm (parties par million) en D4 et 50 ppm en D5. Ces limites figurent dans les spécifications de conception des matières premières.

4.1.3 Matières premières fournies par APPLIED SILICONE CORPORATION

Il ressort des éléments recueillis lors des inspections des fabricants d'implants mammaires qui s'approvisionnent chez APPLIED SILICONE CORPORATION que 4 références de gels de remplissage provenant de ce fournisseur peuvent être utilisées :

- ◆ la référence 40004, pour laquelle les teneurs limites en D4 et D5 garanties par ce fournisseur varient dans le temps et selon ses clients, ce fournisseur spécifiant en effet :
 - par courrier en date du 03/10/2011 à l'un des fabricants : une teneur limite en D4 < 50 ppm et une teneur limite en D5 < 50 ppm dans les lots fournis à ce client,

- par courrier en date du 03/01/2012 à l'attention du même fabricant : une teneur limite en D4 < 150 ppm et une teneur limite en D5 < 150 ppm dans les lots fournis à ce client,
- par courrier en date de mars 2012 à l'attention d'un autre fabricant : une teneur limite en D4 < 20 ppm et une teneur limite en D5 < 20 ppm dans les lots fournis à ce client ;
- ◆ la référence 40008, pour laquelle le fournisseur garantit une teneur limite en D4 < 20 ppm et une teneur limite en D5 < 20 ppm, dans les lots fournis à l'un des fabricants (document du fournisseur de mars 2012) ;
- ◆ la référence 40135, pour laquelle le fournisseur garantit une teneur limite en D4 de 2 à 5 ppm et une teneur limite en D5 de 5 à 25 ppm, dans les lots fournis à un troisième fabricant (document du fournisseur du 15/08/2011) ;
- ◆ la référence 40077, pour laquelle aucune spécification du fournisseur, en matière de teneurs limites en D4 et D5, n'a pu être présentée lors de la campagne d'inspections.

Ces données montrent une variabilité importante des caractéristiques de ces matières premières qui demeurent toutefois compatibles avec leur usage pour la fabrication d'implants mammaires.

4.1.4. Suivi des teneurs en D4 et D5

Bien que disposant des spécifications des matières premières mises en œuvre lors de la production des implants mammaires, plusieurs fabricants ne disposaient pas au jour de l'inspection des informations concernant les teneurs limites en molécules courtes D4 et D5 garanties par ces fournisseurs de matières premières. Cette absence a conduit à notifier une non-conformité aux fabricants concernés. Le traitement de cette non-conformité fait l'objet d'un suivi au cas par cas par l'ANSM.

Les fabricants concernés se sont engagés à apporter les actions correctives attendues.

4.2. Points positifs et points à améliorer chez les fabricants

Ce chapitre dégage les principaux points forts et points à améliorer tels qu'ils résultent d'une analyse de l'ensemble des informations acquises au cours des inspections de la campagne.

4.2.1. Points positifs

⇒ Système documentaire

La plupart des fabricants inspectés disposent d'une politique qualité, d'un système qualité et d'un système documentaire plutôt bien construits et bien gérés, basés sur des procédures et des enregistrements qui couvrent l'ensemble de leurs activités.

Les fabricants auxquels des non-conformités ont été notifiées se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires pour compléter leur système documentaire.

⇒ *Documentation technique*

La plupart des fabricants inspectés disposent dans la documentation technique des implants mammaires qu'ils mettent sur le marché :

- ◆ d'une analyse des risques globalement satisfaisante ;
- ◆ de descriptifs satisfaisants des procédés de production ;
- ◆ de données précliniques globalement satisfaisantes, réparties entre des rapports d'essais réalisés sur les matières premières qu'ils utilisent, des rapports d'essais réalisés sur leurs produits finis (implants mammaires) et des études bibliographiques, à compléter toutefois chez 7 fabricants (notamment en matière de justificatifs d'équivalence entre les données bibliographiques et les implants mis sur le marché) ;
- ◆ de données cliniques préalables suffisantes dont la représentativité doit néanmoins être renforcée pour deux fabricants pour prendre en compte les conditions réelles de production ;
- ◆ de données cliniques après mise sur le marché, fondées sur des suivis de cohortes de patientes, à améliorer toutefois chez 3 fabricants en termes de descriptif méthodologique, de respect du protocole de suivi et de traçabilité des implants testés.

L'ensemble des fabricants auxquels des non-conformités ont été notifiées s'est engagé à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires pour compléter leur documentation technique. La tenue de ces engagements a fait l'objet d'un suivi systématique au cours de l'année 2013.

⇒ *Étiquetages et instructions d'utilisation*

Les étiquetages et les instructions d'utilisation des implants mammaires sont globalement satisfaisants chez la plupart des fabricants, mais restent à préciser pour 6 fabricants.

⇒ *Traçabilité*

En lien avec le système documentaire précité, les fabricants inspectés gèrent correctement la traçabilité des matières, composants et produits semi-finis entrants et la traçabilité des produits finis sortants. De ce fait, le rapprochement comptable entre les quantités de gel de remplissage commandées et réceptionnées d'une part et le nombre d'implants mammaires fabriqués et mis sur le marché d'autre part, tel que prévu dans le module « Production » de cette campagne (cf. chapitre 3.3.b point 2), s'est révélé cohérent et satisfaisant chez tous les fabricants inspectés.

⇒ *Gestion des non-conformités, de la matériovigilance, des réclamations et des rappels*

La plupart des fabricants inspectés gèrent correctement les non-conformités et les réclamations. Ils disposent également de processus formalisés en cas de rappels de produits.

Les fabricants auxquels des non-conformités ont été notifiées se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires pour compléter leur processus de gestion des non-conformités, des réclamations et des rappels.

La plupart des opérateurs inspectés gèrent correctement la matériovigilance. Ils disposent de correspondants de matériovigilance déclarés à l'ANSM, de procédures et d'enregistrements des signaux qui leur sont transmis.

Le fabricant chez lequel des non-conformités ont été relevées dans ce domaine s'est engagé à mettre en œuvre les actions correctives attendues.

L'ensemble des signalements de matériovigilance reportés par les fabricants et présentés lors des inspections n'excède pas 1 % des volumes mis sur le marché. Les premières causes de signalements sont les ruptures d'enveloppe et les contractures capsulaires.

Certains fabricants, mais pas tous, reportent également des incidents liés à la manipulation faite par les chirurgiens lors de l'implantation (coups de scalpel sur l'implant).

⇒ **Contrats avec les fournisseurs et sous-traitants**

La plupart des fabricants inspectés ont établi des contrats avec leurs fournisseurs de matières premières et de composants et avec leurs sous-traitants. Ces contrats spécifient la qualité attendue des produits et des prestations en lien avec des cahiers des charges.

Parmi les 11 inspectés, 5 fabricants doivent toutefois préciser et compléter ces contrats par des clauses d'audits et d'échanges d'informations en cas de changements susceptibles d'impacter la qualité des produits ou des prestations. Parmi les 11 inspectés, 3 fabricants n'ont établi des contrats qu'avec certains de leurs fournisseurs de matières et composants.

L'ensemble des fabricants auxquels des non-conformités ont été notifiées se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de disposer de contrats complets avec leurs fournisseurs et sous-traitants.

4.2.2. Points à améliorer

Les principaux points à améliorer de la part des fabricants relèvent des conditions de production, sans pour autant qu'un risque sanitaire ait été mis en évidence. Ils portent sur :

- ◆ les audits des fournisseurs de matières et composants et les audits des sous-traitants de stérilisation, pour 8 fabricants parmi les 11 inspectés et un mandataire. Ces audits doivent être réalisés, conduits conformément aux champs d'audits prévus, enregistrés dans des rapports d'audits et doivent permettre de vérifier la mise en œuvre des actions correctives à la suite des audits précédents ;
- ◆ le personnel procédant à la libération des lots, pour lequel il convient de formaliser l'habilitation à cette responsabilité (notamment dans les fiches de fonctions) et d'organiser une formation aux opérations critiques de production telles que la stérilisation, chez 10 fabricants parmi les 11 inspectés ;
- ◆ la stérilisation des implants mammaires :
parmi les 11 fabricants inspectés, 3 stérilisent les implants mammaires à la chaleur sèche et 8 stérilisent les implants mammaires à l'oxyde d'éthylène. Parmi les 8 fabricants qui stérilisent à l'oxyde d'éthylène, 2 sont en cours de validation d'un procédé de stérilisation par la chaleur sèche. La plupart des fabricants font sous-traiter l'activité de stérilisation.

Chez 7 fabricants parmi les II inspectés, il convient :

- de compléter la validation du procédé et des méthodes de contrôle associées (notamment en matière de contrôle de biocharge et de contrôle de la stérilité) ;
 - d’engager les actions nécessaires pour que la stérilisation et la désorption des résidus d’oxyde d’éthylène soient mieux maîtrisées en routine ;
 - d’établir la traçabilité permettant d’attester que la stérilisation et la désorption des résidus d’oxyde d’éthylène en routine sont conduites conformément aux procédés validés.
- ◆ les contrats avec les fournisseurs de matières premières et les sous-traitants de stérilisation, qu’il convient d’établir ou de compléter chez 7 fabricants parmi les II inspectés ;
 - ◆ la production des implants mammaires.

D’importantes non-conformités de production ont été relevées chez 2 fabricants. Ces non-conformités portent :

- sur les conditions de fabrication et de contrôle des enveloppes, du patch et des solutions de collage,
- sur le contrôle bactériologique de l’environnement et des produits finis,
- ainsi que sur les conditions de stérilisation.

Ces non-conformités induisent un risque de déviation par rapport aux spécifications établies dans la documentation technique du fabricant. Bien qu’elles ne soient pas de nature à susciter un risque pour les patientes, les fabricants concernés ont été mis en demeure par l’ANSM de procéder aux actions correctives nécessaires à la mise en conformité complète de leur activité. Ces deux fabricants se sont engagés à apporter les actions correctives attendues.

Le premier de ces fabricants, la société EUROSILICONE, a fait l’objet d’une inspection de suivi en juillet 2013. Cette inspection a permis de constater que les actions mises en œuvre prenaient en compte de manière appropriée les termes de la mise en demeure. Cette nouvelle inspection a néanmoins conduit à de nouveaux constats justifiant une nouvelle mise en demeure. Cet opérateur reste sous surveillance renforcée par l’ANSM.

Le second fabricant, la société CEREPHAS, a fait l’objet d’une inspection de suivi en décembre 2013. Cette inspection a permis de constater que certains des engagements pris n’avaient pas été tenus par l’opérateur. Les mesures palliatives mises en œuvre par l’entreprise à la demande de l’ANSM permettent de garantir la sécurité des produits. Un tel régime dérogatoire ne pouvant toutefois être maintenu dans la durée, l’ANSM envisage de prendre une décision de police sanitaire.

Un troisième fabricant, établi à l’étranger, a reçu le rapport final d’inspection accompagné d’un avertissement dans la mesure où il n’a pas fourni de réponse satisfaisante aux non-conformités qui lui ont été notifiées. Ces non-conformités portent sur l’absence non justifiée de certaines données de biocompatibilité des implants mammaires et sur certains aspects liés à l’environnement de production et son impact en matière de maîtrise de la stérilité des implants. Ce fabricant ne met actuellement pas d’implants mammaires sur le marché français. Une inspection a toutefois été réalisée dans ses locaux dans l’hypothèse où ses projets de commercialisation en France viendraient à se concrétiser. Ce fabricant fera donc l’objet d’une surveillance particulière.

Excepté ces 3 fabricants, aucun autre des opérateurs inspectés lors de cette campagne ne fait actuellement

l'objet d'un avertissement ou d'une mise en demeure de la part de l'ANSM.

* inspection d'un site en cours de fermeture

Fabricants	Date inspection initiale	Écarts identifiés durant l'inspection initiale						
		Total écarts	Non respect des exigences préalables à la mise sur le marché	Non-maîtrise du système de management de la qualité	Non-maîtrise des procédés et de la fabrication	Non-maîtrise des contrôles et de la libération du produit	Non-maîtrise des entrants et de la production en sous-traitance	Non-respect des exigences applicables après mise sur le marché
PEROUSE PLASTIE*	25 au 28/10/2010	0						
PVP-SEBBIN	22 au 26/11/2010	9	4		3		2	
EMSI	26 au 28/01/2011	13	8		2		2	1
CEREPLAS	07 au 10/02/2011	21	6		11	1	2	1
LABORATOIRE ARION	01 au 04/03/2011	10	6		1	1	1	1
EUROSILICONE	07 au 11/03/2011	16	4	1	8	2	1	
SILIMED	09 au 13/04/2012	7	1	2	2	1	1	
NAGOR	14 au 18/05/2012	13	5	2	4	2		
ESTABLISHMENT LABS	16 au 20/04/2012	13	9	1	3			
ALLERGAN	23 au 27/04/2012	10	3	1	3	1	1	1
MENTOR	18 au 22/06/2012	20	11	2	6		1	

Ces données sont issues du résultat des inspections initiales réalisées chez 11 fabricants d'implants mammaires. Elles donnent donc une image synthétique de l'état des pratiques des fabricants avant qu'ils ne mettent en œuvre les plans d'actions définis à l'issue de chaque inspection. Lorsque la vérification de la bonne mise en œuvre de ces plans d'action le justifiait, elle a fait l'objet d'une inspection de suivi (annexe 6).

4.3. Contrôles effectués sur les prélèvements

Les échantillons des gels de remplissage et des implants mammaires prélevés lors de cette campagne d'inspections 2010-2013, ont fait l'objet d'essais :

- ◆ de dosage des molécules de faibles masses (D4 et D5) dans ces gels et dans les implants ainsi que de détermination de la masse molaire moyenne (M_w), de la masse molaire en z (M_z) et de la répartition des masses ;
- ◆ de libération de silicone des implants ;
- ◆ d'allongement à la rupture des implants.

4.3.1. Techniques employées

La caractérisation des gels et la quantification des molécules courtes (D4 et D5) ont été réalisées avec les méthodes suivantes :

- ◆ dosage des silicones de faible masse molaire, octaméthylcyclotetrasiloxane (D4) et décaméthylclopentasiloxane (D5) par chromatographie en phase gazeuse avec détection massive ;
- ◆ détermination de la masse molaire moyenne (M_w), de la masse molaire en z (M_z) et de la répartition des masses des prothèses mammaires, des gels de remplissage et des matières premières utilisées pour leur préparation par chromatographie d'exclusion stérique avec détection réfractométrique.

Les études *in vitro* de la libération de silicone ont été réalisées selon la norme NF EN ISO 14607 : 2009, Annexe H. Ces études permettent de déterminer la quantité de silicone libérée par la prothèse entière (gel et enveloppe). Cette norme NF EN ISO 14607 :2009 ne fixe cependant pas de limite d'acceptation en matière de libération de silicone.

Les essais d'allongement à la rupture des implants ont été réalisés par le laboratoire national d'essai (LNE) selon le point 7.2.2.2 et l'Annexe B de la norme NF EN ISO 14607 :2009.

4.3.2. Échantillons contrôlés

38 implants mammaires et 14 échantillons de gels de remplissage ont ainsi été analysés par l'ANSM.

4.3.3. Teneurs en molécules de faibles masses molaires D4 et D5

Les matières premières provenant de NUSIL technology LLC (cf. chap 4.1), ainsi que les gels de remplissage des implants (produits finis) fabriqués à partir de ces matières premières, présentent de faibles teneurs en molécules courtes, excédant rarement et de manière très modérée les limites spécifiées par ce fournisseur, à savoir 50 ppm en D4 et 50 ppm en D5 (lesquelles ne constituent que des spécifications industrielles et non des valeurs limites caractérisant un effet sur la santé).

Ainsi, parmi les implants prélevés et fabriqués avec des matières premières issues de ce fournisseur :

- ◆ un seul implant présente une teneur en D4 de 54 ppm ;
- ◆ tous les autres présentant une teneur en D4 inférieure à 50 ppm ;
- ◆ quelques implants présentent une teneur en D5 qui varie de 56 à 68 ppm ;
- ◆ tous les autres présentant une teneur en D5 inférieure à 50 ppm.

Les matières premières provenant de APPLIED SILICON CORPORATION (cf. Chap 4.1), ainsi que les gels de remplissage des implants fabriqués à partir de ces mêmes matières premières, présentent des teneurs en molécules courtes de faible masse molaire nettement plus variables par rapport aux spécifications de ce fournisseur.

Ainsi, dans les implants fabriqués avec des matières premières issues de ce fournisseur :

- ◆ les teneurs en D4 varient de moins de 50 ppm à 320 ppm ;

- ◆ les teneurs en D5 varient de moins de 50 ppm à 412 ppm.

Pour les 5 fabricants suivants, des dépassements des spécifications des fournisseurs ont été relevés : EMSI, Nagor, Pérouse Plastie, PUP- SEBBIN et Silimed. La deuxième étape de la campagne (en 2012) a permis de relever que parmi ces fabricants :

- ◆ l'un d'eux a présenté un document dans lequel le fournisseur indique avoir révisé à la hausse ses spécifications des teneurs limites en molécules courtes dans les matières premières, établissant ces teneurs limites à 150 ppm en D4 et 150 ppm en D5 (cf. chapitre 4.1);
- ◆ ce même fabricant s'est engagé d'une part à exiger de ce fournisseur que soient indiquées les teneurs en molécules courtes D4 et D5 dans chaque certificat de contrôle de lot de matière première qui lui est livré, d'autre part à effectuer une surveillance périodique des teneurs en molécules courtes dans ces lots, afin de vérifier qu'elles n'excèdent pas les limites spécifiées ;
- ◆ un autre fabricant n'utilise plus que des matières premières provenant du fournisseur concurrent ;
- ◆ aucun des fabricants concernés n'a pu expliquer les teneurs élevées en molécules courtes dans les implants prélevés ;
- ◆ les rapprochements comptables établissant la cohérence entre les quantités de gel commandées et réceptionnées avec le nombre d'implants mammaires fabriqués sont satisfaisants, ce qui écarte a priori l'hypothèse d'une mise sur le marché, par ces fabricants, d'implants mammaires dont le gel de remplissage serait différent de celui spécifié dans le dossier de marquage CE.

Ces résultats révèlent que l'un des deux fournisseurs des fabricants d'implants mammaires présents dans le monde livre des matières premières de qualité supérieure, au regard du critère de teneur en D4 et D5, et nettement plus constante que le second.

4.3.4. Détermination de la masse moyenne et de la répartition des masses

En complément des teneurs en D4 et D5, l'analyse de la masse moyenne et de la répartition des masses a été effectuée sur 11 prothèses mammaires et sur 4 matières premières.

Les profils chromatographiques obtenus pour 9 des 10 prothèses mammaires remplies de gel provenant de NUSIL Technology LLC (3 références de gel) présentent :

- ◆ une masse moyenne M_w comprise entre 34 000 g/mol et 40 000 g/mol ;
- ◆ une masse moyenne M_z comprise entre 48 000 g/mol et 64 000 g/mol ;
- ◆ des teneurs en molécules de fortes masses, comprises entre 3.8 % et 8.7 % ;
- ◆ des polydispersités comprises entre 2.0 et 2.3.

La dixième prothèse présente un profil différent.

Le profil chromatographique obtenu pour une prothèse mammaire remplie de gel provenant de APPLIED Silicone corporation présente :

- ◆ une masse moyenne M_w de 40 700 g/mol et masse moyenne M_z de 92 200 g/mol,
- ◆ une teneur assez élevée en molécules de fortes masses, respectivement de 16.4 %,
- ◆ une polydispersité supérieure à 2.8.

Ces quelques résultats confirment une bonne qualité du gel de NUSIL Technology LLC. À noter que les gels de ce fabricant sont ceux pour lesquels de faibles teneurs en molécules de faibles masses molaires ont été mesurées.

4.3.5. Libération de silicone

L'étude *in vitro* de la libération de silicone (selon la norme NF EN ISO 14607:2009, Annexe H) a été réalisée sur 28 implants mammaires prélevés. Les résultats sont exprimés en mg de silicone libéré par gramme d'implant mammaire au bout de 60 jours.

Les niveaux de libération de silicone des implants prélevés dans le cadre de cette campagne sont variables en fonction des fabricants. Les teneurs relarguées varient de 0,02 mg à 0,20 mg de silicone par gramme d'implant répartis uniformément et de façon continue autour d'une valeur médiane de 0,10 mg par gramme d'implant.

À noter que les résultats de la libération de silicone ne semblent pas corrélés aux teneurs en D4 et D5. En effet, les prothèses remplies de gel du fabricant pour lesquelles les teneurs en D4 et D5 sont parfois élevées, ne présentent pas de teneurs en silicone libérées supérieures à celles observées pour les prothèses remplies de gel provenant du second fabricant pour lesquels les teneurs en D4 et D5 sont moins élevées.

Sur ces 28 essais réalisés, il n'existe pas de relation entre la nature des gels de remplissage (en termes de références de gels et de fournisseurs d'origine des matières premières), le type d'enveloppe (texturée ou non texturée) et les quantités de silicone libérées.

La norme NF EN ISO 14607:2009, qui décrit l'état de l'art en matière de conception des implants mammaires, ne fixe pas de limite d'acceptation en matière de libération de silicone.

Il appartient aux fabricants de maîtriser les risques liés à la libération de silicone des implants mammaires qu'ils mettent sur le marché, en lien notamment avec les effets indésirables.

4.3.6. Allongement à la rupture réalisée par le LNE

Les essais d'allongement à la rupture révèlent que tous les implants prélevés dans le cadre de cette campagne présentent un allongement d'au moins 450 % et sont donc conformes à l'exigence énoncée au paragraphe B.1.2 de l'Annexe B de la norme NF EN ISO 14607. Les propriétés d'allongement sont toutefois très variables – de 450 % à 925 % – en fonction des fabricants.

5. Conclusion de la campagne d'inspection et de contrôle

Cette campagne d'inspection, notamment les rapprochements comptables effectués chez tous les fabricants, entre les quantités de gel commandées et réceptionnées d'une part et le nombre d'implants mammaires produits et mis sur le marché d'autre part, n'a pas conduit à mettre en évidence des cas d'implants mammaires qui seraient mis sur le marché en France et qui contiendraient des matières premières différentes de celles spécifiées dans leur dossier de marquage CE.

L'ensemble des opérateurs auxquels des non-conformités ont été notifiées s'est engagé à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires afin de se mettre en conformité avec la réglementation en vigueur. Des inspections de suivi ont permis de le vérifier en 2013 sauf pour un fabricant (Cereplas). Certains éléments de son processus de production n'ont pas été validés. Aussi, une mesure de suspension temporaire d'activité à son encontre est-elle en cours de mise en œuvre. Toutefois, la sécurité des produits concernés n'est pas remise en question.

Cette campagne a montré que les conditions d'exercice de leur activité par les opérateurs contrôlés n'étaient pas de nature à générer une dangerosité des implants mammaires susceptibles d'être implantés aujourd'hui en France.



Partie 3 : Conclusion et discussion sur les implants mammaires avec gel de silicone

L'Agence de sécurité du médicament et des produits de santé est particulièrement vigilante sur ces dispositifs qui ont fait l'objet en 1995, pour les prothèses remplies de gel de silicone, de suspensions de mise sur le marché afin de mieux documenter les propriétés physico-chimiques et mécaniques, la biocompatibilité de ces prothèses et de revoir les données cliniques disponibles. Ces données complémentaires avaient apporté des garanties suffisantes pour la remise sur le marché en 2001. Par ailleurs, s'agissant de dispositifs médicaux implantables à visée majoritairement esthétique, l'ANSM est d'autant plus vigilante que le bénéfice attendu de leur pose est relatif. Enfin, la médiatisation autour des prothèses de marque PIP même si elle se situait dans un autre contexte, a entamé la confiance des femmes en ces dispositifs.

La campagne d'inspections et de contrôles a montré quelques points à améliorer chez les fabricants, relevant des conditions de production, sans pour autant mettre en évidence un risque sanitaire ou des pratiques déviantes en termes de conditions de production.

L'analyse des déclarations de matériovigilance enregistrées entre 2010 et 2012 montre des différences significatives de la proportion de ruptures déclarées par rapport aux autres typologies d'incidents et des taux de ruptures cumulés sur les six ou douze dernières années entre les fabricants.

Plusieurs cas de cancers de lymphomes anaplasiques de type T ont été signalés, en France et à l'étranger chez des femmes porteuses d'implants mammaires. À ce jour, aucune instance n'a confirmé de lien formel entre la survenue de LAGC du sein chez les femmes implantées et l'implantation de prothèses mammaires.

À ce stade, au regard de l'analyse de l'ensemble des données disponibles dans ce rapport, il peut être conclu que les implants mammaires mis sur le marché en France n'ont pas montré de non-conformités majeures qui pourraient impacter leur sécurité. Cependant, l'ANSM souhaite mettre en place différentes actions de surveillance active des implants et d'information des femmes devant subir une reconstruction ou qui choisiraient une augmentation mammaire à visée esthétique avec ces implants en silicone ainsi que la réalisation d'études épidémiologiques permettant l'évaluation des risques de l'ensemble des implants mammaires.

I. Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique renforcée

La matériovigilance concernant les implants mammaires mise en place par l'ANSM anticipe les évolutions pressenties dans le cadre des discussions autour du futur règlement de matériovigilance. En effet, l'Agence envisage de mettre en place une approche d'analyse des incidents différenciée en fonction du type d'incident déclaré. Les orientations de ce plan d'actions ont été validées consensuellement par la Commission de suivi entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANSM lors de la séance du 11 mars 2014.

1.1. Renforcement du dispositif de matériovigilance qui comportera trois éléments complémentaires

◆ **Les rapports périodiques de sécurité (RPS)** sont des documents de matériovigilance qui ont pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un dispositif médical après sa mise sur le marché et qui sont soumis par le fabricant ou son représentant à l'autorité compétente à intervalle régulier. Ils renforcent la sécurité d'utilisation du produit en apportant des données complémentaires à celles déposées au moment de la mise sur le marché et permettent ainsi une évaluation clinique tout au long du cycle de vie du dispositif médical.

L'objectif des RPS est de déterminer si de nouveaux risques sont apparus dans la période considérée, si les risques antérieurement connus se sont modifiés et d'évaluer l'impact de ces risques sur la balance bénéfice/risque du dispositif médical. S'il y a lieu, le fabricant doit détailler les actions correctives mises en place et/ou déterminer celles qu'il projette de mettre en place.

Les RPS doivent contenir l'ensemble des données dont dispose le fabricant depuis la commercialisation de ses produits qui sont présentées de façon objective, avec une analyse particulière sur la période considérée, à savoir :

- les données d'utilisation après commercialisation concernant la performance ou la sécurité du produit :
 - Déclarations de matériovigilance,
 - Résultats d'enquêtes auprès des patients ou des utilisateurs,
 - Données de la littérature scientifique,
 - Résultats de suivi clinique après commercialisation,
 - Données de détection automatisée des signaux ;
- les données sur les études ou essais cliniques post commercialisation.

Un rapport sera demandé chaque année à tous les fabricants d'implants mammaires.

◆ **Un rapport de tendance** des évolutions au fil du temps d'un certain nombre d'incidents attendus et dont les conséquences cliniques sont limitées comme les plissements ou les pertes de sensibilité du mamelon.

◆ **Une déclaration immédiate** pour des incidents graves qui nécessitent un report sans délai ou qui sont inattendus et suspectés d'être en lien avec le dispositif implantable.

1.2. Amélioration qualitative et quantitative des déclarations de matériovigilance

Afin d'améliorer l'exhaustivité des incidents déclarés, la déclaration de matériovigilance sera dématérialisée et une fiche spécifique modifiée permettra de recueillir les éléments nécessaires.

L'ANSM a développé sur son site Internet un portail des vigilances. Après la déclaration de pharmacovigilance qui a été dématérialisée, la déclaration d'incident en matériovigilance pour les prothèses mammaires le sera à son tour. La fiche de déclaration a été simplifiée, clarifiée et structurée afin de faciliter la tâche du déclarant et de recueillir des données plus pertinentes. Le déclarant pourra remplir la déclaration en ligne, l'enregistrer afin d'en garder trace et l'adresser par mail à l'ANSM pour prise en compte.

1.3. Analyse du risque de ruptures

La rupture est un événement attendu dans la vie d'un implant mammaire, ainsi seule une méthode de suivi comparatif des risques de ruptures entre les différents fabricants pourra permettre de détecter une fréquence anormalement élevée. L'ANSM va étudier le meilleur moyen de mettre en place ce suivi afin que celui-ci soit représentatif et permette de détecter d'éventuelles dérives. Des études de suivi seront demandées aux fabricants.

1.4. Analyse du risque de cancers et de lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Concernant les cas de survenue de cancers et LACC qui ont été rapportés à ce stade à l'Agence, leur analyse ne peut se faire sans des données actualisées en population générale. C'est pourquoi, une actualisation de son avis sur le risque de survenue de cancers et de lymphomes mammaires sera renouvelée par l'INCa au vu des nouvelles données disponibles.

De plus, il a d'ores et déjà été demandé aux fabricants une analyse de risque portant spécifiquement sur les LACC prenant en compte tous les cas répertoriés dans le monde qui leur ont été rapportés ou publiés dans la littérature.

2. Plan de suivi des inspections

Les implants mammaires font partie des dispositifs médicaux qualifiés à risque. Leur fabrication et leur mise sur le marché font ainsi l'objet d'une surveillance attentive par l'inspection de l'ANSM. Outre le suivi des établissements qui finalisent leur mise en conformité, l'ANSM procédera chaque année à des inspections inopinées choisies en fonction de l'évolution des produits, des entreprises et des constats faits en matière de vigilance.

3. Harmonisation des formulaires d'information et de consentement éclairé des femmes souhaitant se faire poser des implants mammaires

Les femmes souhaitant se faire implanter ou réimplanter doivent être clairement informées des risques liés à la pose du dispositif et à l'implant lui-même ainsi que de la durée de vie limitée des implants posés afin qu'elles puissent formuler un consentement éclairé dont le professionnel de santé gardera trace.

Chaque femme devra être informée des risques liés à l'acte chirurgical mais aussi à l'implant et en particulier à l'augmentation du risque de rupture avec le vieillissement de la prothèse qui rend quasi inéluctable le remplacement de la prothèse pour chaque femme au moins une fois dans sa vie.

4. Recommandation d'un suivi médical régulier des femmes porteuses d'implants mammaires

Un suivi médical régulier est recommandé aux femmes porteuses d'implants mammaires. Ainsi l'Agence va collaborer avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et les sociétés savantes afin de publier des recommandations sur l'information et le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires.



Annexes

Annexe I

Nombre d'incidents par type de déclarant

Type de déclarant	2010	2011	2012	Total
Professionnels de santé	179	224	1349	1752
	84 %	83 %	80 %	81 %
Fabricants	35	45	318	398
	16 %	17 %	19 %	18 %
Patients	0	0	12	12
	0 %	0 %	1 %	1 %
Associations de patients		2	3	5
		1 %	0,2 %	0,2 %
Autres institutions			2	2
			0,1 %	0,1 %
Total	214	271	1684	2169

Annexe 2

Nombre d'incidents par typologie (nombres absolus)

Typologie	2010	2011	2012	Total
PMI : DEGONF./RUP./DECOL. PATCH	166	182	800	1148
PMI : EXPLANTATION SS SIGNE CLINIQUE OU RADIO		6	217	222
PMI : EXPLANT. CONTROLATERALE PMI ROMPUE/PERSP		5	172	178
PMI : POST OP. : COQUE	9	10	55	74
PMI : POST OP. : COQUE 4	7	12	52	71
PMI : POST OP. : COQUE 3	3	13	45	61
PMI : POST OP. : COQUE 1 OU 2	2	5	22	29
PMI : PLIS VAGUE ROTATION RETOURNEMENT	6	9	51	66
PMI : POST OP. : INFLAMMATION/INFECTION	3	6	47	56
PMI : PERSPIRATION DE SILICONE	1	3	38	42
PMI : PER OP. : DEFAUT VISIBLE	4	5	32	41
PMI : POST OP. : COUPURE/TROU	2	4	31	37
PMI : FAUX POSITIF			28	28
PMI : CANCER DU SEIN			20	20
PMI : ÉPANCHEMENT		4	15	19
PMI : SILICONOME	1	1	12	14
PMI : POST OP. : LYMPHOREE			13	13
PMI : ADÉNOPATHIE			7	7
PMI : DOULEUR		1	5	6
PMI : MODIFICATION GEL (COULEUR)			4	4
PMI : NODULE			4	4
PMI : LYMPHOME			2	2
E.I. : SAIGNEMENT/HÉMATOME		1		1
ERREUR D'ÉTIQUETAGE D'UN DM	1			1
PMI : POST OP. : DÉSAGRÉGATION			1	1
RISQUE DE NON STÉRILITÉ			1	1
DM DÉFECTUEUX		1		1
NON-FONCTIONNEMENT			1	1
NON RENSEIGNÉE	9	3	9	21
Total	214	271	1684	2169

Annexe 3

Calcul du PRR (Proportional Reporting Ratio)

La méthode d'analyse statistique dite Proportional Reporting Ratio (PRR) est utilisée dans la détection de signaux en matériovigilance à partir de la mesure de fréquence de survenue d'une typologie d'incident chez un fabricant d'un dispositif médical donné, par rapport à la fréquence de survenue de cette typologie d'incident chez les autres fabricants de ce dispositif. Il s'agit d'une analyse de disproportionnalité. Pour un fabricant et une typologie le nombre d'événements doit être supérieur à 5 pour être interprétable individuellement.

Un PRR supérieur à 1 indique que la typologie d'incident étudiée est plus communément observée chez le fabricant d'intérêt, par rapport aux fabricants de comparaison. Un PRR dépassant 1 pourrait aussi refléter la variation d'échantillonnage dans les données, des rapports biaisés, ou un certain nombre d'autres causes.

Pour un dispositif médical (DM) donné, le PRR est défini comme le rapport entre la fréquence à laquelle la typologie étudiée est déclarée pour le fabricant en question (par rapport à toutes les typologies d'incidents rapportées pour ce DM et ce fabricant) et la fréquence avec laquelle la même typologie se produit pour tous les autres fabricants de ce DM (par rapport à toutes les typologies d'incidents rapportées de ce groupe de comparaison). Autrement dit :

Tableau des effectifs observés

Pour un type de dispositif médical donné :

	typologie étudiée	Toutes les autres typologies
Fabricant étudié	A	B
Autres fabricants de ce DM	C	D

Ainsi, le PRR est calculé comme suit :

$$\text{PRR} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

L'intervalle de confiance (95 %) du PRR : IC = [PRR/exp(1,96.se) ; PRR x exp(1,96.se)]

Où : se = $\sqrt{1/A + 1/C - 1/(A+B) - 1/(C+D)}$ qui représente l'erreur type.

Annexe 4

Les données de ventes des fabricants

Les données de ventes nécessaires au calcul des taux de ruptures ont été obtenues de la manière suivante :

- ◆ de 2001 à 2006, les volumes de ventes ont été envoyés chaque semestre par les fabricants à la demande de l'Afssaps (devenue ANSM) dans le cadre des protocoles d'évaluation statistique des dispositifs médicaux. Ces données sont incomplètes pour Arion. Elles ne sont pas toujours considérées comme fiables par les fabricants eux-mêmes du fait de leur ancienneté et de la difficulté à reconstituer les volumes de vente lorsqu'un fabricant en a racheté plusieurs autres (c'est le cas d'Allergan par exemple) ;
- ◆ de 2007 à 2012, les volumes de vente ont été fournis rétrospectivement et consolidés en septembre 2013 par les fabricants, à la demande de l'ANSM. Ces données sont considérées comme plus exhaustives et fiables car recueillies de manière homogène et *a posteriori*.

Annexe 5

Tableau récapitulatif des cas de LAGC du sein chez des femmes porteuses d'implants mammaires extrait de la publication de Mychaluk *et al.* 2012

Nombre de cas	référence	indication Esthétique/ Reconstruction	gel de remplissage	marque	traitement
1	1997 Keech <i>et al.</i> 1 ^{er} cas rapporté	E	sérum phy	Mc Ghan	radiothérapie et chimiothérapie
	1998 Jong <i>et al.</i> Étude épidémiologique comparative II patientes				
2		E	silicone	Mc Ghan	NP*
3		E	sérum phy	PIP	NP
4		E	NP	NP	NP
5		E	silicone	Mc Ghan	NP
6		E	silicone	Mc Ghan	NP
	2011 rapport FDA 34 cas (dont les 5 cas de Jong <i>et al.</i> et le cas de Keech <i>et al.</i>)				
7	Alobeid <i>et al.</i>	RM	silicone	NP	chirurgie chimiothérapie
8	Bishara <i>et al.</i>	RM	sérum phy	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
9	Farkash <i>et al.</i>	RM	sérum phy	NP	chirurgie chimiothérapie
10	Fritzsche <i>et al.</i>	RM	silicone	NP	chirurgie
11	Gaudet <i>et al.</i>	RM	sérum phy	NP	chirurgie
12	Gaudet <i>et al.</i>	RM	silicone	NP	chimiothérapie
13	Gualco <i>et al.</i>	E	NP	NP	NP
14	Li <i>et al.</i>	RM	NP	NP	NP
15	Miranda <i>et al.</i>	RM	NP	NP	chirurgie chimiothérapie
16	Miranda <i>et al.</i>	E	NP	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
17	Miranda <i>et al.</i>	E	NP	NP	chirurgie
18	Mora <i>et al.</i>	NP	silicone	NP	NP
19	Newman <i>et al.</i>	E	silicone	Mc Ghan	chirurgie chimiothérapie

Nombre de cas	référence	indication Esthétique/ Reconstruction	gel de remplissage	marque	traitement
20	Olack <i>et al.</i>	RM	sérum phy	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
21	Peralta <i>et al.</i>	NP	NP	NP	NP
22	Peralta <i>et al.</i>	NP	NP	NP	NP
23	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
24	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
25	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
26	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
27	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
28	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
29	Roden <i>et al.</i>	RM	sérum phy	NP	chirurgie
30	Roden <i>et al.</i>	RM	silicone	NP	chirurgie radiothérapie
31	Roden <i>et al.</i>	E	sérum phy	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
32	Roden <i>et al.</i>	E	sérum phy	NP	chirurgie
33	Sahoo <i>et al.</i>	E	silicone	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
34	Wong <i>et al.</i>	E	silicone	NP	chirurgie radiothérapie chimiothérapie
	2012 Mychaluk <i>et al.</i> revue littérature 41 cas				
35	Hanson <i>et al.</i>	E	sérum phy	NP	chirurgie radiothérapie
36	Lechner <i>et al.</i>	E	sérum phy	Nagor SFX HP 250	chirurgie radiothérapie
37	Said <i>et al.</i>	E	silicone	NP	NP
38	Spear <i>et al.</i>	RM	silicone	Allergan	NP
39	Spear <i>et al.</i>	RM	silicone	Allergan	NP
40	Spear <i>et al.</i>	RM	silicone	Allergan	NP
41	DO <i>et al.</i>	RM	silicone	NP	chirurgie chimiothérapie
	2013 Taylor <i>et al.</i> 103 cas				

NP* non précisé

Annexe 6

Liste des opérateurs inspectés* dans le cadre de la campagne Implants Mammaires (hors OBL)

Opérateurs	Statut de l'opérateur	Dates	Type inspection
ALLERGAN	Fabricant	23 au 27/04/2012	Initiale
LABORATOIRE ARION	Fabricant	01 au 04/03/2011	Initiale
		06 au 08/02/2012	Suivi
ASPIDE AESTHETIC	Distributeur	24/05/2011	Initiale
CEREPLAS	Fabricant	07 au 10/02/2011	Initiale
		05 au 07/09/2012	Suivi
		09 au 12/12/2013	Suivi
CHOC MEDICAL	Négoce	20/08/2012 07/09/2012 12/10/2012	Initiale
COXAGONAL	Mandataire	28/08/2012, 30/08/2012 et 03/09/2012	Initiale
EMSI	Fabricant	26 au 28/01/2011	Initiale
		03 et 04/10/2011	Suivi
		1/23/2012	Suivi
		24/08/2012	Suivi
		16 au 17/12/2013	Suivi
ESTABLISHMENT LABS	Fabricant	16 au 20/04/2012	Initiale
EUROSILICONE	Fabricant	07 au 11/03/2011	Initiale
		03 et 04/01/2012	Suivi
		09 au 11/07/2013	Suivi
LNE/G-MED	Organisme notifié	16 et 17/12/2010	Initiale
MENTOR	Distributeur	28/10/2010	Initiale
MENTOR	Fabricant	18 au 22/06/2012	Initiale
		18 au 22/06/2013	Suivi

Opérateurs	Statut de l'opérateur	Dates	Type inspection
MACOR	Fabricant	14 au 18/05/2012	Initiale
NUSIL	Fournisseur de matière première	20/09/2010	Initiale
PÉROUSE PLASTIE	Fabricant	25 au 28/10/2010	Initiale
		22/02/2011	Suivi
PÉROUSE PLASTIE	Sous-traitant de production	04 au 06/05/2011	Initiale
		02 au 06/07/2012	Suivi
		10 au 13/06/2013	Suivi
PIP-SEBBIN	Fabricant	22 au 26/11/2010	Initiale
		18 au 20/09/2012	Suivi
		15 au 16/06/2013	Suivi
RHENUS	Distributeur	10/31/2012	Initiale
SILIMED	Fabricant	09 au 13/04/2012	Initiale
WINCANTON MONDIA	Distributeur	28/10/2010	Initiale

* dont 8 mettant des prothèses sur le marché français

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

