

DIRECTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
THERAPEUTIQUES ET DES COSMETIQUES

Saint-Denis, le 22 mars 2016

Note d'orientation pour la démonstration de la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée

Document à l'attention des fabricants

Cadre réglementaire et normatif

La directive 93/42/CEE établit les exigences essentielles, notamment le point 7.1 de l'annexe I, relatif à la compatibilité des dispositifs médicaux avec les tissus humains, auxquelles les implants mammaires doivent satisfaire afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé.

Il existe à cet égard diverses normes sur lesquelles les fabricants peuvent s'appuyer pour revendiquer la conformité aux présentes exigences essentielles.

La norme ISO 10993-1 d'une part, donne des indications pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux en fonction de la nature et de la durée du contact avec les tissus environnants.

La norme ISO 14607, d'autre part, spécifique aux implants mammaires, rappelle également dans son § 7.2.4, que les effets potentiels à long terme et court terme doivent être considérés et donne une liste d'essais à prendre en compte dans le cadre de l'évaluation préclinique menée par le fabricant. Cette norme précise également que l'on doit tenir compte des effets à court terme et à long terme de l'enveloppe sur les tissus avoisinants.

Ces deux normes sont des normes européennes harmonisées, qui donnent, lorsqu'elles sont appliquées, présomption de conformité aux exigences essentielles réglementaires correspondantes.

Elles précisent également toutes deux qu'une justification de la non prise en considération des essais mentionnés peut être apportée ou qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des essais tenant compte des antécédents des matériaux utilisés.

Contenu du dossier technique des fabricants en ce qui concerne la démonstration de la biocompatibilité

De l'exploitation de ces référentiels, il est attendu pour des implants mammaires, que les essais biologiques suivants sur le produit fini stérilisé puissent être pris en considération ou que le fabricant fournisse une justification scientifique de leur non réalisation :

- cytotoxicité,
- sensibilisation,
- irritation ou réaction intradermique,
- toxicité systémique (aigue),
- toxicité subaiguë,
- génotoxicité,

- implantation.

De plus, il est fortement recommandé de réaliser d'autres essais, dans le cadre de l'évaluation des risques, tels que :

- la biodégradation,
- la cancérogénicité,
- l'immunotoxicité,
- la toxicité chronique,
- la toxicité pour la reproduction/le développement,
- la toxicocinétique,
- ou d'autres toxicités particulières à un organe.

Sur la base de ces référentiels, il en découle également que les implants à enveloppe texturée doivent faire l'objet d'une démonstration distincte de celle des implants à enveloppe lisse car l'interaction de l'enveloppe texturée de ces implants avec les tissus avoisinants est établie comme différente.

Considérations à prendre en compte par les fabricants d'implants mammaires dans le cas de non réalisation des essais de biocompatibilité proposés par les normes européennes harmonisées

En cas de non réalisation des essais proposés par les normes harmonisées ISO 10993-1 et ISO 14607, le fabricant doit apporter une justification de la non-réalisation de ces essais.

Dans ce cadre, L'ANSM recommande que les fabricants ayant choisi de ne pas réaliser d'essais, prennent en considération, dans leur démonstration, les points suivants :

- **D'un point de vue biologique, une surface lisse et les différents types de surface texturée d'un implant mammaire n'ont pas le même comportement vis-à-vis des tissus. Chaque gamme d'implants mammaires, en fonction de la texturation de l'enveloppe, nécessitent donc une démonstration de biocompatibilité indépendante ;**
- Lorsque les essais de biocompatibilité sont effectués, ils doivent être réalisés d'une part sur des implants mammaires stérilisés (produit fini) ou sur l'enveloppe texturée stérile et d'autre part sur le gel de l'implant mammaire.
- Une caractérisation physico-chimique des matériaux des différentes parties de l'implant mammaire et des extraits obtenues dans le cadre d'une étude de biocompatibilité est un prérequis indispensable à la construction d'un plan d'étude de la biocompatibilité des implants mammaires ;
- La texture de l'enveloppe de l'implant mammaire est un paramètre à prendre en compte dans la démonstration de la biocompatibilité ;
- L'extrapolation de données de biocompatibilité obtenues pour des implants mammaires à enveloppe lisse n'est pas suffisante pour démontrer la biocompatibilité d'implants mammaires à enveloppe texturée ;
- L'utilisation des mêmes matériaux entre implants mammaires lisses et texturés, ne constitue pas un argument suffisant pour justifier de la biocompatibilité de ceux-ci dans la mesure où il ne prend pas en compte l'interaction entre les tissus biologiques et la texture de l'enveloppe ;
- L'utilisation de matières premières équivalentes à celles utilisées pour la fabrication d'autres implants mammaires n'est pas suffisant pour démontrer la biocompatibilité d'un implant mammaire texturé.
- Les données de la littérature scientifique disponibles sur la biocompatibilité des silicones, lorsqu'elles sont utilisées pour démontrer la biocompatibilité d'un implant mammaire, doivent être complétées par

des données de biocompatibilité sur l'implant mammaire fini, afin de prendre en compte toutes possibles modifications des matières premières par le procédé de fabrication ;

- L'exploitation de données cliniques relatives à d'autres marques d'implants mammaires est recevable si la démonstration de l'équivalence des implants mammaires est apportée y compris pour ce qui concerne leur fabrication et la caractérisation physicochimique des enveloppes ;
- Le recul clinique est exploitable dans le cadre d'une démonstration de la biocompatibilité des implants mammaires si celui-ci apporte des informations relatives à la biocompatibilité et si les études cliniques considérées portent soit sur les propres produits du fabricant ou sur des produits dont l'équivalence est établie ; l'impact des évolutions apportées au produit, ainsi que l'impact des évolutions des exigences normatives et réglementaires doivent être pris en compte sur la période considérée.
- Le résultat d'études cliniques est exploitable si leur objectif est également de démontrer la biocompatibilité des implants mammaires. Dans le cas contraire, elles doivent être complétées par des études précliniques ;
- L'apparition de nouveaux effets biologiques chez l'Homme en lien avec des implants mammaires, doit être pris en compte dans le cadre de la surveillance après commercialisation et par conséquent doit être intégrée dans une démonstration de biocompatibilité ;

Conclusion

En conséquence, l'ANSM recommande que les points décrits dans le présent document soient pris en compte par les fabricants d'implants mammaires dans le cadre de leur démonstration de la biocompatibilité.

L'ANSM considère qu'à défaut de justification recevable de non réalisation de la batterie de tests proposés par les normes européennes harmonisées, ceux-ci doivent être effectués d'une part sur des implants mammaires stérilisés (produit fini) ou sur l'enveloppe texturée stérilisée et d'autre part sur le gel de l'implant mammaire.