

Secrétariat des Commissions

Commission de suivi du rapport
bénéfice/risque des produits de
santé N°8

11 mars 2014

Compte-rendu de réunion du 11 mars 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Hélène BERRUE GAILLARD
Patrick CARLIER
Michel DOUSTEYSSIER
Pascale DUGAST
Sophie GAUTIER
Philippe LABRUNE
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Véronique MICHOT
Antoine PARIENTE
Thierry VIAL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Loïc DE CALAN
Catherine SGRO

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions - STRAT
Béatrice PETRINI, - Pôle Conseil et Commission - coordonnateur, secrétariat des commissions - STRAT
Emilie NENOFF - Pôle Conseil et Commission - coordonnateur, secrétariat des commissions - STRAT
Corinne CHARDAVOINE - Pôle Conseil et Commission - secrétariat des commissions - STRAT
Patricia ESTRELLA - Pôle Conseil et Commission - secrétariat des commissions - STRAT
Hédia MIZOURI - Pôle Conseil et Commission - secrétariat des commissions - STRAT

Intervenants de l'ANSM :

Catherine DEGUINES, chef d'unité en neurologie, psychiatrie, anesthésie, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP NEUROH)
Augusto FERNANDEZ, évaluateur, pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie, DP NEUROH
Caroline SEMAILLE, directrice, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares, (DP INHEP)

Brigitte HEULS, Directrice, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS)

Patrick MAISON, directeur, Direction de la surveillance (SURV)

Gaëtan RUDANT, directeur, Direction de l'inspection (DI)

Cécile VAUGELADE, directrice adjointe, DMTCOS

Mahmoud ZUREIK, directeur, Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales (STRAT)

Autres participants de l'ANSM :

Frédérique BARBOSA, direction adjointe, chargée de la surveillance du marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé et de la standardisation - direction des contrôles (CTRL)

Thomas LECARDEZ, évaluateur vigilance (matériovigilances et cosmétiques) - DMTCOS

Laurence MATHERON, chef d'unité des dispositifs médicaux grand public et des cosmétiques - DMTCOS

Bich-Hang PHAM, évaluateur, SURV

Béatrice GUILLOT RIMBAUD, directrice adjointe, DI

Thierry THOMAS, chef de pôle inspection en surveillance du marché - DI

Laura ANDREOLI, évaluateur, pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie, DP NEUROH

Autres participants :

Maud DRAPIER, rédactrice société UBIQUS (prestataire compte-rendu)

Lisa BLIN, Films de l'Arche (prestataire vidéo)

Marion NAVARRO, Films de l'Arche (prestataire vidéo)

Personnalité extérieure invitée :

Jean-Pierre CHAVOIN, Médecin (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique) (dossier implants mammaires en silicones (hors PIP))

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA REUNION DU 28 JANVIER 2014	4
2	RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC	4
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	5
4	DOSSIERS THEMATIQUES	5
4.1	Desernil 1,65 mg, comprimé : modification des conditions de prescription et délivrance	5
4.2	Evaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France (2001-2013)	8
4.2.1	Contexte réglementaire applicable aux DM	8
4.2.2	Les DM à risque	9
4.2.3	Présentation du rapport sur l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2001-2013.....	10
4.2.4	Discussion	14

La séance est ouverte à 13 heures 20.

1 Approbation du compte rendu de la réunion du 28 janvier 2014

Pierre AMBROSI invite la Commission à approuver le compte rendu de la réunion du 28 janvier 2014.

David MORELLE ne signale aucun commentaire supplémentaire à apporter.

Michel DOUSTEYSSIER signale un mot manquant dans une phrase de Mme DUGAST en page 11.

David MORELLE confirme qu'il convient de lire « *molécules beaucoup plus dangereuses* ».

Le compte rendu de la réunion du 26 novembre 2013 est adopté à l'unanimité des membres présents.

2 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC

Patrick MAISON annonce que le principal dossier présenté à la commission est celui de la dompéridone (Motilium®) examiné par le PRAC.

Caroline SEMAILLE précise qu'il s'agit de la phase finale de l'arbitrage européen de la dompéridone. Elle rappelle que le Motilium® et ses génériques appartiennent à la famille des antagonistes des récepteurs de la dopamine, stimulant notamment la motricité gastrique. Ce médicament, commercialisé depuis plus de 30 ans, ne dispose pas d'AMM aux USA. En France, il est disponible uniquement sur prescription médicale, contrairement à d'autres pays européens. Les ventes de Motilium® ont légèrement diminué depuis 2011, date à laquelle ses RCP ont été modifiées afin de souligner les risques cardiaques. Le volume de ventes de ce médicament est très élevé en France, mais reste limité par exemple en Allemagne, où il n'est pas prescrit aux enfants.

La réévaluation a débuté avec un arbitrage en 2002 visant à obtenir une harmonisation européenne des AMM : indication dans les « *nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques* » chez l'adulte et « *nausées et vomissements* » chez l'enfant. Suite aux discussions du groupe européen de pharmacovigilance, les risques cardiaques ont été davantage mis en évidence en 2011 (avec notamment un allongement de l'intervalle QT), avec une mise en garde spécifique pour les patients atteints de certaines affections cardiaques. En mars 2013, le PRAC a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison du profil de sécurité cardiovasculaire du médicament et de la persistance de toxicité cardiaque chez les patients. La France a été désignée rapporteur et la Belgique co-rapporteur du dossier. La position adoptée par ces deux pays était commune quant à l'indication du Motilium® chez l'adulte : malgré des données d'efficacité modestes, le rapport bénéfice/risque reste favorable chez l'adulte pour les formes orales, sous réserve de réduire les indications aux nausées et vomissements, la posologie par voie orale à 30 mg/j et la durée de traitement à une semaine au plus, avec un renforcement des contre-indications chez les patients présentant des troubles cardiaques préexistants. En revanche, les positions française et belge différaient chez l'enfant. En effet, la France souhaitait contre-indiquer l'usage du Motilium® chez l'enfant en raison de l'absence d'efficacité démontrée en pédiatrie, de la nature bénigne de la pathologie, du risque connu d'utilisation du Motilium® hors AMM dans le reflux gastro-oesophagien et de la non-exclusion du risque cardiaque en pédiatrie. Le rapporteur et le co-rapporteur étaient toutefois unanimes sur le fait que les données d'efficacité chez l'enfant étaient très limitées car reposant sur des études anciennes.

Les membres du PRAC ont soutenu la position des deux rapporteurs concernant le rapport bénéfice/risque favorable du Motilium® chez l'adulte et les mesures de minimisation du risque proposées. En revanche, la proposition française de contre-indication chez l'enfant n'a pas été suivie par la majorité du PRAC.

Le PRAC a donc conclu à une balance bénéfice/risque favorable, sous réserve de minimiser les risques cardiaques. La durée de traitement a été limitée à une semaine, sauf situations particulières. Le PRAC a débattu du cas des malades parkinsoniens, dont la durée du traitement peut aller au-delà d'une semaine. Cet argument est basé sur des pratiques cliniques davantage que sur des données d'efficacité. Le risque cardiaque est minimisé en diminuant la dose : les formes orales les plus

fortement dosées seront retirées du marché ainsi que les formes suppositoires, fortement dosées et non disponibles en France. Pour les formes orales, le PRAC recommande les posologies suivantes :

- pour les adultes et adolescents de 35 kg et plus, 10 mg par prise jusqu'à 3 fois par jour,
- pour les enfants et adolescents de moins de 35 kg, 0,25 mg/kg par prise jusqu'à 3 fois par jour.

Pour les formes suppositoires, le PRAC recommande chez les adultes et adolescents de moins de 35 kg 30 mg 2 fois par jour.

Enfin, il demande aux laboratoires concernés de mettre en place une nouvelle étude d'efficacité chez l'enfant prenant en compte les recommandations relatives aux nouvelles indications (nausées et vomissements), posologies et durées de traitement.

Dans l'attente de la décision finale adoptée par le CMD(h) en avril, l'ANSM recommande d'ores et déjà de prendre en compte ces restrictions d'utilisation en termes d'indication, de posologie et de durée de traitement. Il est conseillé d'utiliser ce médicament à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible.

Pierre AMBROSI demande s'il existe réellement un signal de pharmacovigilance chez les enfants. A priori, ce sont davantage les sujets âgés qui sont à risque du fait de la présence de co-prescriptions.

Caroline SEMAILLE précise qu'en 30 ans, 8 cas mondiaux de décès chez les enfants ont été rapporté dont 2 peuvent être reliés au Motilium®, sachant que l'un d'eux le prenait à des doses importantes et sur une longue durée.

Pascale DUGAST s'étonne de constater que le suppositoire dosé à 10 mg est supprimé alors que l'AMM est maintenue chez l'enfant.

Caroline SEMAILLE explique qu'en raison de la réduction de la posologie chez l'enfant, le suppositoire à 10 mg ne permet plus d'adapter les doses. Le dosage à 20 mg a également été supprimé, ainsi qu'une association dompéridone + antihistaminique qui ne permet pas d'adapter les doses. Le rapport B/R est favorable s'il est assorti de ces mesures de minimisation du risque et également s'il est assorti de la demande d'étude d'efficacité chez les enfants et d'une étude pharmacocinétique pour la forme suppositoire.

3 Annonce des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur concernant les membres de la Commission n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du 11 mars 2014.

4 Dossiers thématiques

4.1 Désernil 1,65 mg, comprimé : modification des conditions de prescription et délivrance

Patrick MAISON précise que le Désernil® fait partie du programme de travail de l'Agence sur la réévaluation systématique des AMM nationales.

Le Désernil® est un antimigraineux dérivé de l'ergot de seigle indiqué dans le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face. La première partie de l'évaluation s'est faite au niveau national et a été suivie d'un article 31 européen. Le Désernil® est inscrit en liste II et est obtenu sur prescription médicale. Suite au groupe de travail Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et antalgie et des Comités Techniques de Pharmacovigilance de janvier et février 2011, il a été décidé de réévaluer l'efficacité de ce médicament compte tenu de l'ancienneté des données - les études menées de 1963 à 1986 sur le critère de la diminution de la fréquence des crises ont conclu à une efficacité démontrée - et de réaliser une enquête sur le risque de fibroses et de valvulopathies sous dérivés ergotés. Le Désernil® est toujours recommandé dans les guidelines européens des traitements prophylactiques de la migraine, mais ne figure plus dans ceux des associations nord-américaines.

Dans l'indication traitement de l'algie vasculaire de la face, la démonstration de l'efficacité semble peu robuste. Le médicament reste néanmoins toujours recommandé chez les patients non répondeurs aux autres traitements et figure dans les guidelines des sociétés neurologiques européennes et nord-américaines.

En termes de sécurité d'emploi, le CRPV de Grenoble a essentiellement identifié 11 cas de fibroses rétro-péritonéales en mettant en avant le fait que la fenêtre thérapeutique n'est pas toujours respectée. Lorsqu'elle l'est, elle n'est pas garante de la non-apparition de fibroses. La Commission nationale avait alors considéré que le rapport B/R était défavorable, du fait de l'absence d'examens complémentaires visant à prévenir l'apparition de ces effets indésirables.

Sur une période de 43 ans, les données internationales ont identifié des cas de fibroses rétro-péritonéales, cardiaques ou pulmonaires. Dans le cadre de la réévaluation européenne, le rapporteur (France) a estimé que le rapport B/R était négatif, contrairement au co-rapporteur (Royaume-Uni). Ces positions divergentes ont amené la convocation d'un Scientific Advice Group (SAG) en décembre 2013. Le SAG a considéré que le Désernil® pouvait être utilisé chez les patients qui n'avaient pas répondu à d'autres traitements, sans pouvoir caractériser cette population à l'avance. Il a souligné la nécessité de réaliser des examens complémentaires tous les six mois et de maintenir la fenêtre thérapeutique recommandée dans les RCP, basée sur un consensus professionnel.

L'arbitrage s'est achevé en février 2014 au CHMP, qui a suivi l'avis du SAG. Le nouveau libellé d'indications est le suivant : « *traitement prophylactique de la migraine réfractaire sévère (avec ou sans aura) avec retentissement fonctionnel chez l'adulte* ». La migraine réfractaire est résistante à d'autres classes thérapeutiques utilisées à doses efficaces pour une durée de quatre mois. L'autre indication est « *le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face épisodique et chronique chez l'adulte* ». Compte tenu de la sévérité de cette pathologie, la durée d'échec de traitement préalable est limitée à deux mois au lieu de quatre.

La rubrique 4.2. « posologie » précise que la dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg par jour et que la durée d'administration continue ne doit pas dépasser 6 mois. Un suivi régulier doit être mis en place par des échographies cardiaques, des tests de la fonction respiratoire et une IRM abdominale en vue de prévenir l'apparition d'effets indésirables fibrotiques.

L'avis du groupe de travail « conditions de prescription et délivrance », sollicité sur ce dossier est un passage en liste I des substances vénéneuses avec une prescription et un renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie avec surveillance particulière pour la spécialité Désernil®.

L'avis de la Commission de Suivi du bénéfice/risque des produits de santé est requis sur cette proposition.

Pierre AMBROSI ajoute que cette proposition est en accord avec les suggestions de la Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées. Une association de patients consommateurs du Désernil® s'est formée et défend le maintien de cette spécialité.

Thierry VIAL considère qu'une population très ciblée peut probablement bénéficier de ce type de traitement. Il s'interroge néanmoins sur la lourdeur de la surveillance, qui prévoit la réalisation semestrielle d'une échographie cardiaque et d'une IRM abdominale. Si l'échographie cardiaque semestrielle a un sens d'après les données d'incidence de lésions valvulaires mises en évidence dans une ancienne étude, la fibrose rétro-péritonéale reste un événement rare et l'IRM semestriel n'est pas forcément pertinent.

Catherine DEGUINES répond que les urologues français ont été interrogés afin de savoir si la fibrose rétro-péritonéale pouvait être dépistée en amont d'une fibrose des uretères. L'IRM paraît être l'examen le plus approprié. La « lourdeur » de la surveillance est relative car réservée à une niche de 4 000 à 5 000 patients par an. Dans le profil de risque de ce médicament, la fibrose rétro-péritonéale représente l'atteinte la plus importante. La proposition consiste à réévaluer le patient en termes d'efficacité du traitement tous les six mois et de réaliser des examens certes contraignants mais non invasifs.

M. Carlier et Mme Gautier rejoignent la séance à 13 heures 45.

Antoine PARIENTE s'interroge sur les conséquences que pourrait avoir la restriction de prescription sur son renouvellement, pour des patients qui auraient difficilement accès à un neurologue. La question s'est posée pour le Gynergène®.

Pierre AMBROSI rappelle que le Désernil® concerne une niche de patients, contrairement au Gynergène®. La restriction aux neurologues paraît plus logique dans le cas du Désernil®.

Michel DOUSTEYSSIER confirme qu'il paraît logique dans ce contexte de limiter la prescription aux neurologues.

Patrick CARLIER partage a priori le même sentiment.

Marie-Laure LAROCHE n'a pas de commentaire à apporter.

Philippe LABRUNE indique n'avoir aucune expérience de ce médicament, peu utilisé en pédiatrie.

Hélène BERRUE GAILLARD et Véronique MICHOT n'ont pas de question supplémentaire.

Michel DOUSTEYSSIER calcule que 10 000 IRM annuelles devront être réalisés pour les 5 000 patients concernés, et s'interroge sur la performance de cet examen dans le dépistage et sur le coût qu'il représente. Cette recommandation d'une IRM semestrielle paraît très coûteuse et lourde pour un bénéfice loin d'être établi.

Pierre AMBROSI indique que la Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées avait proposé une IRM annuelle. Les arguments permettant d'évaluer la vitesse d'évolution de ces fibroses sont limités.

Catherine DEGUINES reconnaît que les arguments scientifiques en faveur d'un rythme semestriel d'examen IRM sont limités en nombre. Cette décision européenne, qui ne peut pas être remise en cause, repose sur un argument sécuritaire.

Sophie GAUTIER signale que pour le Tysabri® (natalizumab) prescrit dans la sclérose en plaques et qui peut provoquer une Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), la recommandation est un examen IRM semestriel pour un risque bien avéré. Cette même fréquence semble exagérée pour le Désernil®, dont le risque semble faible.

Patrick CARLIER demande si l'ANSM dispose d'informations plus précises quant au respect des fenêtres thérapeutiques.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le CRPV de Grenoble considère que la fenêtre thérapeutique n'est pas vraiment respectée. Lorsqu'elle l'est, certains problèmes peuvent néanmoins apparaître.

Pascale DUGAST s'interroge sur la nécessité pharmacologique et clinique de cette fenêtre thérapeutique, dans la mesure où son respect ne semble pas couvrir le risque. Il semble par ailleurs que le métabolite soit encore présent même à la fin de la fenêtre thérapeutique.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les nouvelles RCP visent à mettre en œuvre une réévaluation semestrielle du traitement afin d'évaluer la nécessité de le poursuivre ou non. Cette réévaluation sera concomitante aux fenêtres thérapeutiques.

Catherine DEGUINES rappelle que les effets indésirables sont liés à la durée et aux doses du traitement.

Jean LAFOND note que les alternatives sont nombreuses et qu'il ne s'agit pas d'un médicament anodin, dans la mesure où il est passé en liste I. Il demande si l'association de patients favorables au maintien du Désernil® a eu connaissance de ces données.

Pierre AMBROSI répond qu'à sa connaissance, l'association n'a pas eu communication des documents transmis aux membres. Par contre, ils sont informés de la procédure européenne et se sont exprimés auprès du Directeur général de l'Agence.

Thierry VIAL s'interroge sur l'intérêt de l'interruption du traitement. Il s'agit de patients qui souffrent de migraines chroniques et pour lesquels ce traitement est peut-être le dernier recours, or il leur sera demandé d'interrompre le traitement pendant 4 semaines, tous les 6 mois. Que feront-ils pendant ces mois d'interruption ?

Catherine DEGUINES précise que les experts internationaux qui se sont réunis à l'EMA se sont tous accordés sur cette fenêtre. La période des quatre semaines d'arrêt ne s'accompagne pas

nécessairement d'un rebond de la migraine : en effet, au niveau pharmacodynamique, les métabolites sont encore présents pendant cette interruption. Cette mesure vise à envisager un arrêt total dans certains cas.

Pierre AMBROSI rappelle que le champ d'action de la Commission de Suivi est restreint car plusieurs points ont déjà été actés au niveau européen. La Commission de Suivi doit se prononcer sur un passage du Désernil® en liste I et sur un renouvellement réservé aux spécialistes en neurologie. Dans la mesure où une surveillance aura lieu tous les six mois chez les patients sous Désernil®, il s'agira du meilleur moment pour entreprendre une étude prospective auprès de ces 5 000 patients, afin de revoir d'ici 3 ou 4 ans l'intérêt de ces mesures et l'éventuel espacement de cette surveillance.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le médicament est en rupture de stock depuis un an et demi. La firme envisage de le remettre sur le marché au plus tôt en septembre 2014. Une lettre sera adressée aux prescripteurs pour les informer des modifications d'indication, de posologie et de la mise en place d'une surveillance particulière. Dans le même temps, la firme mettra en place un registre incluant les patients traités de façon à suivre la surveillance du traitement et à recueillir les effets indésirables.

Patrick CARLIER précise avoir placé une patiente sous Désernil® en 33 ans. Elle n'a pas développé de migraine au cours des fenêtres thérapeutiques. Il demande ce que font les 5 000 patients traités sous Désernil® qui n'en bénéficient pas depuis un an.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'en dehors de deux courriers du citoyen adressés à l'ANSM au sujet de ce traitement, l'Agence n'a pas d'information de la part des prescripteurs ou des patients, qui sont a priori traités par un autre moyen.

Pierre AMBROSI ne note pas de demande de vote à bulletin secret et invite la Commission à se prononcer d'une part sur le passage en liste I du Désernil® et d'autre part sur les conditions de prescription et de délivrance.

La Commission de Suivi approuve à l'unanimité des membres présents le passage du Désernil® en liste I des substances vénéneuses.

La Commission de Suivi approuve à l'unanimité des membres présents une prescription et un renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie avec surveillance particulière.

4.2 Evaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France (2001-2013)

4.2.1 Contexte réglementaire applicable aux dispositifs médicaux (DM)

Cécile VAUGELADE précise que seront abordés dans son exposé le contexte réglementaire applicable aux DM ainsi que les missions de l'agence en matière de surveillance.

Elle indique que le champ des DM couvre un large champ de produits qui peut être divisé en 4 catégories : les implants (actifs ou non), les consommables de soin, l'équipement et les DM de diagnostic in vitro. Au sein de l'ANSM, deux Directions Produits de l'ANSM sont en charge des DM :

- La Direction des DM de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT) se concentre sur les DM à usage collectif ou pouvant être réutilisés et leurs accessoires. Elle se compose de deux équipes, l'une dédiée aux dispositifs diagnostics, de radiothérapie et aux logiciels, l'autre dédiée aux dispositifs du plateau technique,
- La Direction des DM thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) s'intéresse aux DM à usage individuel et leurs accessoires. Elle se compose de trois équipes : DM cardiovasculaires, DM d'orthopédie et autres chirurgies et DM d'esthétique et grand public.

Les principes réglementaires de la mise sur le marché des DM reposent sur le marquage CE, qui relève d'une réglementation européenne. Le marquage CE fixe une liste d'exigences essentielles applicables pour tous les DM. Pour apposer le marquage CE, le fabricant doit démontrer la conformité du produit aux exigences essentielles sur la base d'une part d'un volet produit consistant notamment en un dossier technique incluant une évaluation clinique et d'un volet système qui démontre que l'entreprise est apte à reproduire le produit. Un organisme notifié intervient pour vérifier les procédures

choisies, selon la classe du DM, par le fabricant pour démontrer la conformité de ces deux volets. Les organismes notifiés (le LNE/G-MED en France) sont désignés et suivis par les autorités compétentes européennes. Il n'existe pas d'autorisation a priori de l'ANSM avant la mise sur le marché des DM, mais il existe une obligation de communication et de déclaration à l'Agence de la mise sur le marché de tout nouveau produit. Les missions de l'ANSM se concentrent donc majoritairement sur des activités de surveillance à postériori de la mise sur le marché. L'ANSM intervient toutefois à différentes étapes du cycle de vie des DM, notamment sur l'autorisation des essais cliniques, le visa de publicité pour certains DM, la surveillance du marché, la matériovigilance et la réactovigilance, l'inspection sur site et les contrôles en laboratoire, la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

La vigilance est l'instruction des signalements et des risques d'incidents. Ces signalements émanent des fabricants, des professionnels de santé ou des patients. L'objectif de cette vigilance est d'éviter que se produisent ou se reproduisent des incidents ou risque d'incidents graves par la mise en place de mesures préventives et/ou correctives appropriées. Un autre volet de la surveillance du marché consiste à contrôler les conditions de mise sur le marché et la conformité à la réglementation. Elle passe par la surveillance des DM nouvellement mis sur le marché, la surveillance sur la base de signaux reçus par l'ANSM ou encore par les programmes de surveillance de certains DM à risque (ex. : implants mammaires) et les campagnes de contrôle du marché (ex : défibrillateurs automatisés externes).

Les outils de surveillance des DM sont l'évaluation documentaire, les inspections sur site, les contrôles réalisés par les laboratoires de l'ANSM ou des laboratoires mandatés. Les actions prises dans le cadre de la surveillance des DM apportent une réponse proportionnée et graduée : demande de mise en conformité ou d'action corrective, recommandation d'utilisation, restriction d'utilisation ou utilisation sous conditions particulières, jusqu'à l'arrêt de la mise sur le marché ou d'utilisation des produits (retrait de lots, suspension, interdiction). Quelques exemples d'actions de surveillance sont présentés.

Les DM représentent un secteur riche de solutions thérapeutiques et diagnostiques. Le cadre réglementaire existant est en cours d'évolution au sein de la Commission européenne et il y a un lourd programme de surveillance active de l'Agence sur ces produits.

4.2.2 Les DM à risque

Jean-Pierre Chavoïn, expert, rejoint la séance à 14 heures 25.

Brigitte HEULS rappelle que la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 avait pour objectif de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, en se renforçant notamment sur la surveillance des produits de santé et des dispositifs médicaux (DM).

L'article 41 de la loi n° 2011-2012 précitée prévoyait que l'ANSM fasse un bilan des règles applicables à la sécurité des DM et propose des mesures visant à améliorer le suivi de la sécurité. L'ANSM a ainsi produit un rapport au parlement en septembre 2012 proposant un plan d'actions de surveillance renforcée de certains DM, en particulier les DM de classe III implantables à long terme. L'ANSM a choisi de se baser sur les populations cibles concernées, en s'intéressant :

- d'une part, dans le cas de population cible exposée de grande ampleur, soit aux DM sans bénéfice thérapeutique direct immédiat, soit aux DM porteurs d'un risque élevé pour le patient en cas de ré-intervention suite à une défaillance de ce DM ;
- d'autre part, aux DM à population cible limitée, traitée à l'aide d'un DM récent pour lequel le recul de surveillance est insuffisant.

Cinq catégories de DM ont été retenues pour ce premier plan d'actions :

- Implants mammaires pré-remplis de gel de silicone hors implants PIP,
- Prothèses de hanche à couple frottement métal-métal,
- Prothèses totales de genou,
- Valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale,
- Sondes de défibrillation cardiaques.

La méthode de travail intègre l'évaluation avec notamment l'analyse des éléments relatifs à la matériovigilance, un programme d'inspection et des contrôles en laboratoire de l'Agence.

4.2.3 Présentation du rapport sur l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2001-2013

Brigitte HEULS expose qu'à partir du nombre d'implants en silicone vendus en France entre 2001 et 2012 (610 113), de l'estimation du taux d'implantations à visée esthétique (80 %) ou à visée de reconstruction (20 %), et enfin de l'estimation faite au regard du nombre d'implants (1 ou 2) posés par implantation, le nombre de femmes potentiellement implantées et concernées par la problématique est estimé à 336 051. Le nombre de déclarations d'incidents relatives aux implants en silicone, s'il était très faible en 2010 et 2011 (respectivement 214 et 271), a fortement crû en 2012 (1 684) suite à « l'affaire PIP ». Les incidents déclarés concernent majoritairement des ruptures d'implants (65 %), puis des coques (13%), plis (4 %), réactions inflammatoires ou infections (3 %) et suintements du silicone à travers la membrane de l'implant (2 %). Les 13 % restants sont de natures diverses. Les explantations préventives sont exclus de ces chiffres et font l'objet d'un point spécifique du rapport.

Au regard de la matériovigilance, l'analyse des données ne met pas en évidence de signal d'alerte en terme de santé publique. Le délai moyen entre la pose de l'implant et la découverte d'une rupture déclarée à l'ANSM est de 7,6 années \pm 4 et ne diffère pas entre les différents fabricants présents sur le marché français. Par contre, il existe des différences faibles mais statistiquement significatives entre les fabricants sur les taux de rupture, qui ne présentent pas de différence notable selon la date d'implantation.

A fin octobre 2013, 22 cas d'adénocarcinomes mammaires et 6 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) mammaires ont été rapportés. Si le nombre d'adénocarcinomes n'est pas surprenant dans la tranche d'âge concernée, la fréquence du LAGC mammaire, bien que faible, est anormalement élevée chez les porteuses d'implants mammaires en silicone.

Une mise à jour de l'avis d'expert sur le risque de survenue de cancers et de lymphomes mammaires est conduite par l'INCa à la demande de la DGS et de l'ANSM. Cette dernière a en outre demandé une analyse de risques complémentaire aux 8 fabricants intervenant sur le marché français afin de réaliser un focus plus spécifique sur les LAGC répertoriés dans le monde. La majorité des cas portés à la connaissance de l'ANSM présentent une évolution favorable, avec ou sans traitement (en dehors de l'explantation de l'implant).

Une campagne d'inspection menée chez les différents fabricants concernés par le marché français a permis de conclure qu'aucune pratique anormale, notamment en termes de matières premières, n'avait été constatée. La plupart des fabricants gèrent leur processus de mise sur le marché des implants de manière satisfaisante, même si l'encadrement de la stérilisation dans certaines conditions de production reste à améliorer. Aucune non-conformité critique de nature à susciter un risque n'a été relevée et les autres non-conformités relevées sont suivies. Les prélèvements d'implants contrôlés par l'Agence n'ont pas soulevé d'alarme particulière.

En conclusion, l'ANSM n'a pas relevé de taux de rupture alarmant. Il existe une légère différence entre les fabricants sur ces taux de rupture, mais pas de différence significative en termes de délais d'apparition de la rupture. Aucune non-conformité majeure susceptible d'impacter la sécurité des femmes implantées n'a pu être relevée. Enfin, l'ANSM a proposé un plan d'actions sur lequel elle souhaite recueillir l'avis de la Commission de Suivi.

Ce plan d'actions consiste à :

- Une analyse épidémiologique conduite à l'INCa,
- Renforcer le dispositif de surveillance spécifique par :
 - un suivi régulier des inspections,
 - une information et un consentement éclairé des femmes souhaitant se faire poser des implants mammaires (à ce jour, le consentement éclairé concerne essentiellement l'acte chirurgical),
 - une recommandation d'un suivi médical régulier des femmes porteuses d'implants mammaires,
 - la mise en place de registres,
 - la mise en place de PSUR (rapport périodique de sécurité demandé à chaque fabricant). Des analyses de tendance permettraient de dépister une dérive sur certains éléments.

Pierre AMBROSI remercie Jean-Pierre Chavoïn de sa présence et l'invite à se présenter et à faire part d'éventuels conflits d'intérêt.

Jean-Pierre CHAVOIN indique être professeur de chirurgie plastique au CHU de Toulouse. Son activité chirurgicale s'est beaucoup axée sur l'augmentation et la reconstruction mammaire. Il a collaboré avec l'AFSSAPS puis l'ANSM depuis les années 1990, date à partir de laquelle l'utilisation des prothèses en gel de silicone a été interdite pendant une dizaine d'années. En 1992, il a également participé à la décision d'interdiction des prothèses PIP hydrogel, qui présentaient des signes de ruptures trop fréquentes. Enfin il a participé aux réflexions relatives à la dernière affaire PIP, escroquerie que la matériovigilance n'avait pas suffi à détecter. Enfin, il assure n'avoir de conflit d'intérêt avec aucun fabricant, de quelque nature que ce soit.

Il approuve la démarche de suivi présentée par Brigitte Heuls, dans la mesure où le système actuel de déclaration de matériovigilance n'est pas suffisamment efficace et que les chirurgiens omettent parfois de déclarer les incidents. Ce système doit être modifié pour être rendu plus efficace c'est-à-dire plus contraignant sous peine de sanctions judiciaires et financières.

Compte tenu de l'ancienneté des affaires rapportées, Philippe LABRUNE s'interroge sur le faible nombre ou l'absence de registres épidémiologiques. En pédiatrie, les registres des cancers ou des malformations congénitales de l'enfant existent dans plusieurs départements.

Jean-Pierre CHAVOIN estime que cela est dû au fait que 80 % des prothèses implantées le sont en esthétique, un domaine où l'intérêt pour les registres n'est pas aussi marqué qu'en cancérologie ou en pédiatrie.

Pierre AMBROSI se déclare également surpris de l'absence totale de cohorte ou d'essai clinique depuis 2007 dans le dossier, s'agissant de DM de classe 3.

Jean-Pierre CHAVOIN estime qu'il est difficile de réaliser des cohortes ou des registres sans imposer de contrainte. Par ailleurs, l'évolution et l'usure des prothèses mammaires se déroulent sur plusieurs années. Idéalement, il serait nécessaire que les fabricants mettent au point un système de détection de la rupture intracapsulaire. Les fabricants reconnaissent que les ruptures sont certainement plus nombreuses que celles rapportées, mais un tel système ne serait pas commercialement bénéfique car il impliquerait une certaine forme de garantie. Au minimum, il conviendrait de demander aux patientes et à leur médecin de réaliser un contrôle échographique des prothèses mammaires tous les 5 ans. Cet examen permet de détecter des ruptures qui sont ensuite confirmées par IRM. S'agissant des essais cliniques, ils sont réalisés au fil de temps mais ne sont pas recensés dans un registre. Il doute que les médecins et chirurgiens plastiques réalisent en routine un tel suivi de leurs interventions. La déclaration de matériovigilance, qui n'est pas contraignante, est elle-même peu faite.

Brigitte HEULS précise que deux études de cohorte sont mises en place et en partie financées par l'Agence. La première est menée à l'Institut Curie auprès des populations de femmes ayant bénéficié d'une implantation de prothèses mammaires dans le cadre d'une chirurgie reconstructive. Les premiers résultats devraient être disponibles d'ici deux mois. La seconde est une étude de faisabilité sur des populations plus larges de femmes implantées, avec une difficulté déjà identifiée concernant le repérage des femmes implantées. Le registre ne concerne pas seulement le suivi des femmes en vue d'une analyse de cancérologie, mais porte sur tous les événements observables liés aux implants mammaires.

Sophie GAUTIER demande si avant l'affaire PIP, les femmes qui allaient subir une implantation mammaire étaient informées du risque de rupture et de la nécessité de réaliser un suivi particulier. Le suivi des femmes implantées pour reconstruction devait probablement bien être réalisé, mais pas nécessairement celui des femmes implantées dans le cadre d'une chirurgie esthétique. Elle s'interroge sur le caractère réaliste de la proposition d'une surveillance des patientes implantées.

Jean-Pierre CHAVOIN explique qu'à la fin du moratoire interdisant les prothèses en gel de silicone en 2001, l'AFSSAPS a recommandé une surveillance régulière au minimum tous les 2 ans. Même si la plupart des chirurgiens proposaient à leurs patientes de revenir tous les 2 ans, nombreuses étaient celles à ne pas le faire. Les ruptures sont intra-capsulaires et le corps étranger est enveloppé d'une capsule fibreuse d'exclusion protectrice. De ce fait, les complications sont parfois silencieuses et les signes cliniques manquent souvent même en cas de rupture intra-capsulaire. Les ruptures sont probablement plus précoces qu'on ne l'imagine. Il est nécessaire d'inciter à la surveillance, mais davantage échographique que clinique.

Brigitte HEULS suppose que certaines femmes n'étaient pas informées que leur implant mammaire n'était pas « garanti à vie ».

Jean-Pierre CHAVOIN précise que les feuillets d'information édités par la Société française de chirurgie plastique et qui existent depuis une dizaine d'années le précisent et avancent une durée moyenne de 10 ans.

Marie-Laure LAROCHE demande de préciser le circuit de la matériovigilance entre le déclarant, l'Agence, l'industrie et les correspondants de matériovigilance qui existent dans les établissements de santé. En particulier, elle souhaite savoir si l'absence de structure régionale est limitative pour une bonne remontée des informations.

Brigitte HEULS indique qu'il n'existe en effet pas de centres régionaux de matériovigilance, à l'instar de ceux qui existent pour la pharmacovigilance. Tout chirurgien ayant connaissance d'un incident le signale au correspondant de matériovigilance, qui le transmet à l'Agence. En parallèle, le fabricant est également informé de cet incident. L'ANSM se retourne vers le fabricant pour obtenir des compléments d'information. Le signalement peut également se faire par le patient, l'établissement ou le fabricant. Brigitte HEULS confirme que l'Agence envisage une régionalisation de la matériovigilance.

Patrick MAISON précise que cette discussion est en cours dans le cadre des travaux de la nouvelle loi de santé publique. Un réseau de 6 000 correspondants locaux de matériovigilance et réactovigilance existe, à l'origine de la moitié des déclarations. Un comité technique régional de matériovigilance a été mis en place à l'ANSM avec des correspondants locaux de CHU. Un échelon régional officiel pourra voir le jour d'ici un ou deux ans.

Antoine PARIENTE s'interroge sur le type de suivi à mettre en place, dans la mesure où 80 % des prothèses sont implantées dans un but esthétique, pour recueillir des informations autres que le seul numéro initial des prothèses. Il souligne la nécessité de ce suivi dans la mesure où une grande partie des ruptures reste silencieuse.

Brigitte HEULS comprend qu'en termes de contrainte, le suivi sera plus aisé si l'enregistrement dans un registre formalisé et obligatoire et est lié au financement par l'Assurance Maladie. Mais ceci ne concerne pas la chirurgie esthétique.

Thierry VIAL demande si le même type de prothèse est utilisé quel que soit le type d'acte, ou si certains fabricants sont plutôt privilégiés pour l'esthétique et d'autres pour la reconstruction. Si ce n'est pas le cas, les femmes concernées par la reconstruction pourraient alors être représentatives de l'ensemble des femmes bénéficiant d'implants mammaires. Cet échantillon pourrait suffire pour assurer un suivi optimal, à moins qu'il existe des raisons expliquant que la rupture est plus rapide lorsqu'il s'agit de chirurgie esthétique versus reconstructive.

Jean-Pierre CHAVOIN explique que toutes les prothèses sont remplies de gel de silicone. En reconstruction mammaire, il s'agit plutôt des prothèses à gel cohésif et anatomique en majorité de forme anatomique alors qu'en esthétique, elles sont lisses et rondes. Il explique qu'il ne s'agit donc pas tout à fait du même échantillon.

Brigitte HEULS précise que le suivi proposé concerne autant celui des implants et des marques que celui des femmes.

Jean-Pierre CHAVOIN rappelle que le fait clinique n'est pas suffisant, car les ruptures ne sont pas toujours visibles. L'examen le plus fiable et le moins onéreux est l'échographie. La société acceptera-t-elle de payer l'échographie et les IRM lorsqu'il s'agit de chirurgie esthétique ?

Pascale DUGAST rappelle que les pharmaciens hospitaliers sont responsables de l'approvisionnement de tous les DM stériles dans les hôpitaux et de la stérilisation du matériel réutilisable. Ils sont généralement les correspondants locaux de matériovigilance et elle s'étonne donc du peu de remontées. Elle comprend que la difficulté en lien avec le délai d'apparition des ruptures réside dans le fait que le chirurgien qui explante n'est pas le même qui a réalisé l'implantation. Elle demande si les produits explantés sont conservés pour expertise. L'organigramme d'actions pour la matériovigilance est très précis et doit prendre en compte la gravité et la fréquence de l'incident. Il

nécessite fréquemment un prélèvement du matériel et un envoi pour analyse au fournisseur ou à l'Agence. Le domaine de l'esthétique échappe-t-il à ce système codifié ?

Jean-Pierre CHAVOIN répond que les prothèses en état de rupture font l'objet d'une déclaration de matériovigilance quel que soit le domaine. Toutefois, les expertises sont toujours réalisées par le fabricant, ce qui est sujet à caution, car le fabricant a des difficultés à reconnaître la responsabilité d'une prothèse rompue.

Pascale DUGAST considère qu'un contrôle par l'ANSM de l'expertise est nécessaire. Par ailleurs, les pharmaciens hospitaliers sont très demandeurs d'une codification unique d'un DM. Contrairement aux médicaments, les DM ne peuvent actuellement pas être correctement codifiés.

Brigitte HEULS précise que cela fait partie des évolutions réglementaires européennes envisagées.

Patrick CARLIER s'interroge sur le risque d'une rupture intracapsulaire cliniquement non visible.

Jean-Pierre CHAVOIN explique que des signes cliniques peuvent exister, comme l'apparition d'une rétraction capsulaire ou une réaction inflammatoire autour de la prothèse. Il a lui-même constaté des ruptures totales intracapsulaires avec une disparition quasi-totale de la membrane, alors que le sein avait un aspect strictement normal. Les ruptures de prothèses intracapsulaires ne sont pas dangereuses mais désagréables. Lorsqu'elles deviennent extra-capsulaires, par exemple en cas d'accident de la circulation, elles deviennent plus ennuyeuses, sans être mortelles.

Michel DOUSTEYSSIER indique ne pas avoir de remarque particulière à formuler.

Jean LAFOND découvre ce domaine de matériovigilance et demande s'il répond aux mêmes règles que la pharmacovigilance. Il doute que le patient soit informé de la possibilité de déclarer lui-même un incident.

Brigitte HEULS confirme que les critères et règles de déclaration sont identiques et distinguent les incidents ou événements indésirables graves qui doivent être obligatoirement reportés. Elle estime que les patients sont de plus en plus informés de la possibilité de déclaration d'incident par eux même ou par leur médecin.

Hélène BERRUE GAILLARD doute que les patientes soient bien informées des risques de ruptures de prothèses. Il semble essentiel d'accentuer la surveillance par échographie. Par ailleurs, elle demande comment se déroule une analyse de prothèse pendant les inspections et suppose que les prothèses récemment mises en cause n'avaient pas été échantillonnées ni analysées.

Jean-Pierre CHAVOIN répond qu'elles l'avaient été par des organismes notifiés allemand (TÜV de Bavière) et français (LNE/G-MED), qui n'avaient pas relevé l'escroquerie de PIP.

Gaétan RUDANT, directeur de la direction de l'inspection à l'ANSM, explique que le marquage CE est apposé sur la base d'un examen réalisé par un organisme notifié, qui procède par ailleurs pour les DM de classe III à une revue périodique des conditions de fabrication. Ce dispositif vise à garantir la qualité des produits in fine mis sur le marché. L'Agence procède à des inspections de l'organisme notifié et chez les fabricants. Compte tenu de la variété des produits et du nombre de fabricants, elle ne peut que conduire des investigations par sondage sur un certain nombre d'opérateurs identifiés comme intrinsèquement à risque ou par des signalements. La campagne relative aux implants mammaires visait à apporter une réponse solide à la question de l'existence d'autres cas d'adultération des matières premières utilisées. La démarche nouvelle a consisté à comparer les quantités de matières premières fournies par les 2 fournisseurs recensés et des quantités de matières premières utilisées dans les implants mammaires in fine fabriqués, afin de vérifier que le flux entrant était sensiblement identique au flux sortant. A l'issue de cette campagne d'inspection qui a concerné l'ensemble des fabricants, il n'y avait pas de présomption d'existence d'autres cas d'adultération des matières premières. Auparavant, la recherche d'une falsification sur les matières premières n'était pas incluse dans la méthodologie d'inspection. Au cours de ces inspections, les conditions dans lesquelles les implants mammaires étaient fabriqués ont été relevées et les écarts constatés en termes de respect des règles de fabrication, qui ne sont pas intrinsèquement de nature à entraîner un risque pour les patientes doivent tous être traités.

Pierre AMBROSI estime que la principale préoccupation du grand public et des médecins est de savoir si ces prothèses en silicone provoquent ou non des lymphomes du sein. Il souhaite connaître le plan d'action visant à établir ou infirmer ce lien de cause à effet ?

Dans la mesure où les implants mammaires sont posés depuis les années 1970, Jean-Pierre CHAVOIN estime qu'une étude rétrospective est à mener en recherchant le nombre de lymphomes déclarés depuis et en le rapprochant du nombre de lymphomes chez les patientes porteuses de prothèses par rapport à la population ordinaire. Il paraît difficile d'interdire les prothèses mammaires sous prétexte d'un risque hypothétique d'un plus grand nombre de lymphomes.

Brigitte HEULS ajoute que l'analyse rétrospective est d'autant plus difficile que l'examen anatomopathologique n'était pas systématiquement réalisé en France. Il existe un biais de signalement, du fait des différences de pratiques diagnostiques entre les pays. Le lymphome anaplasique du sein est une forme anatomopathologique très rare de pathologie lymphomateuse. Le LAGC est encore plus rare, ce qui rend difficile l'établissement d'un lien de causalité. Pour cette raison, l'INCa est sollicité pour revoir son avis d'experts de 2010. Jusqu'à octobre 2013, les études n'ont pas permis de conclure à un lien de causalité. Les registres et le suivi renforcé peuvent aider à répondre à cette question.

Pierre AMBROSI a le sentiment que ces lymphomes du sein sont globalement bien rapportés par les oncologues. L'ANSM a-t-elle une idée du niveau de sous-déclaration ?

Brigitte HEULS indique que le plus souvent, le lymphome anaplasique du sein a une expression clinique et/ou échographique et peut être dépisté. L'ANSM n'a pas connaissance de cas qui n'auraient pas été décelés selon une de ces modalités. Certains signes cliniques peuvent ne pas être analysés sur le plan anatomopathologique et ne pas être reconnus comme lymphome. Elle rappelle que les cas dont l'ANSM a eu connaissance ont tous connu une évolution favorable.

Patrick MAISON précise que si la population de femmes exposées semble importante, l'incidence des lymphomes est faible. L'INCa doit revoir l'ensemble de la littérature internationale.

Mahmoud ZUREIK estime que compte tenu de la très grande rareté du LAGC, on peut envisager qu'il existe un excès de risque chez les femmes porteuses d'implant mammaire.

Patrick CARLIER s'enquiert de l'existence d'un registre spécifique de ces lymphomes.

Brigitte HEULS répond qu'il n'existe à sa connaissance pas de registre dédié. Ils sont inclus dans d'autres pathologies.

Pierre AMBROSI remercie Jean-Pierre Chavoïn de sa participation et invite la Commission à discuter sur les questions qui lui sont soumises.

Jean-Pierre Chavoïn quitte la séance à 15 heures 25.

4.2.4 Discussion

Pierre AMBROSI note que la Commission souhaite se prononcer point par point sur les propositions de plan d'actions de l'ANSM, sachant que le suivi des inspections relève davantage de la police sanitaire que du rapport bénéfice/risque et ne relève pas de la compétence de la Commission de Suivi.

- *Information et consentement éclairé des femmes souhaitant se faire poser des prothèses mammaires*

Pierre AMBROSI demande de confirmer si l'accord écrit systématique de la patiente est recueilli, sachant qu'un formulaire semble exister depuis 10 ans.

Brigitte HEULS confirme qu'il existe un formulaire spécifique à remplir à l'occasion de la remise du devis dans le cadre d'une chirurgie esthétique, qui nécessite un consentement de la patiente et doit indiquer les conséquences d'une chirurgie esthétique. Même si les chirurgiens apportent une information, les éléments remontés par les associations de femmes porteuses d'implants mammaires font état d'une insuffisance d'information et de formalisation de ce consentement. Pour cette raison, l'ANSM souhaite développer les rubriques nécessaires et obligatoires de ce consentement relatives

aux ruptures, aux pathologies et évènements pouvant survenir, aux risques liés à l'intervention et à l'anesthésie, aux conséquences esthétiques d'une reprise, au fait qu'une explantation ne s'accompagne pas forcément d'une réimplantation.

Pierre AMBROSI en déduit que le consentement éclairé existe déjà, mais peut-être de manière trop succincte dans certains cas. L'ANSM estime-t-elle qu'il est nécessaire de réaliser un important travail sur le formulaire de consentement rédigé par les sociétés de chirurgie plastique ?

Brigitte HEULS précise que Jean-Pierre Chavoïn représente une des sociétés de chirurgie plastique et qu'elle ne connaît pas l'ensemble des formulaires de consentement remis aux femmes. La notion de carte d'implant est importante, afin que les femmes soient informées par écrit de ce qui leur est ou va leur être implanté et des conséquences potentielles de l'implantation. Il est nécessaire que le consentement proposé à la signature des patientes comporte toutes les informations.

Thierry VIAL demande s'il est envisagé de mettre en place un document universel rédigé par l'ANSM et imposé aux chirurgiens plasticiens.

Brigitte HEULS confirme que c'est ce que souhaite proposer l'ANSM, en collaboration avec les sociétés savantes et la HAS.

Pierre AMBROSI propose de formaliser plus précisément la proposition de la manière suivante : « *la Commission émet le souhait que les formulaires d'information et de consentement pour la mise en place d'une prothèse mammaire fassent l'objet d'une procédure d'harmonisation et soient visés par l'ANSM* ».

Jean LAFOND suggère de rappeler la possibilité qu'a chaque patient de déclarer les incidents.

Pierre AMBROSI estime que cela doit faire partie de l'information nécessaire.

Patrick CARLIER demande si cette démarche vise à ne proposer qu'un seul formulaire de consentement français.

Pierre AMBROSI estime que cela n'est pas nécessaire. Il suffirait que les mentions clés soient signalées et que l'ANSM donne son visa. Les sociétés savantes peuvent souhaiter introduire des nuances ou développer certains points.

- *Recommandation d'un suivi médical régulier des femmes porteuses d'implants mammaires*

Pierre AMBROSI estime que cette information doit figurer dans les recommandations émises par les sociétés savantes. La Commission, qui n'est pas experte dans ce domaine, peut émettre le vœu que les modalités de surveillance et la périodicité de ce suivi soient précisées par des spécialistes. Jean-Pierre Chavoïn semble favoriser l'échographie et l'avis d'autres spécialistes pourrait être recueilli.

Antoine PARIENTE approuve cette proposition et suggère de faire apparaître la mention de recommandation dans la note d'information.

Pierre AMBROSI note l'approbation de la Commission sur la formulation proposée.

- *Registres*

Pierre AMBROSI précise que la question porte également sur la nature contraignante ou non des registres, une nouvelle notion dans le domaine des DM. A l'écoute des précédentes présentations, il semble qu'un registre non contraignant ne fournira pas d'informations fiables pour l'évaluation.

Sophie GAUTIER confirme que si ce registre n'est pas contraignant, seules les femmes implantées pour une reconstruction seront signalées et très peu les femmes implantées dans un but esthétique, alors que ces deux populations ne sont a priori pas comparables.

Thierry VIAL ne se déclare pas convaincu par le caractère contraignant et cite l'exemple des déclarations obligatoires en pharmacovigilance qui existent depuis 1984 mais ne sont pas toujours respectées. Il suggère de faire directement participer les femmes concernées plutôt que les poseurs de prothèses. Le registre possède un caractère d'exhaustivité difficile à atteindre. Sur la base du

volontariat de 10 à 20 % des femmes implantées, il pourrait être envisagé de construire et alimenter un registre permettant un suivi sur le long terme.

Pierre AMBROSI précise que cette possibilité leur est offerte dans la notice d'information. Il se déclare pessimiste sur l'intérêt scientifique du rapport impliquant 10 à 20 % des femmes.

Brigitte HEULS donne l'exemple de l'Australie qui inclut systématiquement toutes les femmes, sauf volonté exprimée de leur part de ne pas être inscrite.

Mahmoud ZOUREIK confirme qu'une étude bien menée et avec un suivi correct semblerait plus adaptée qu'un registre contraignant.

Jean LAFOND reconnaît le caractère par définition exhaustif du registre. Il conviendrait plutôt de parler d'observatoire.

Hélène BERRUE GAILLARD souligne que la France a encore des progrès à faire sur les registres. La participation des patients doit être développée dans la mesure où ils sont acteurs de leur santé. Elle s'enquiert des contraintes imposées aux fabricants, à qui la mise en place de ce registre pourrait revenir.

Brigitte HEULS explique que c'est là l'idée du PSUR, qui incombe aux fabricants. Dans le programme de surveillance des marchés, ils doivent fournir à l'ANSM des éléments relatifs aux différents événements, évolutions techniques. L'ANSM essaie de coupler les différentes sources d'accès afin de compléter ses informations.

Pierre AMBROSI demande à la Commission si le vote doit porter sur la notion de registre ou de registre contraignant.

Si ce registre est mis en place, Pascale DUGAST demande s'il servira à recenser des événements secondaires ou à davantage identifier le produit, sachant que les données techniques et de qualité font cruellement défaut (taux de réticulation du silicone, chaînes courtes potentiellement reliées, l'éventuel effet de l'oxyde d'éthylène dans le cadre de la stérilisation...) alors qu'elles impactent directement la qualité du produit. Cette question ne se pose pas pour les médicaments, cadrés par une AMM.

Brigitte HEULS estime que les DM sont cadrés, même si les procédures de mise sur le marché n'obéissent pas aux mêmes termes réglementaires que celles des médicaments. Le fabricant est responsable de la sécurité des produits qu'il met sur le marché. Une fois le DM mis sur le marché, des contraintes réglementaires imposent également au fabricant une réévaluation régulière de son rapport bénéfice/risque. Ensuite, la notion de registre ou d'étude de cohorte est davantage axée sur la santé publique des patients que sur l'évaluation du dispositif. Si l'on constate qu'un DM est plus fréquemment mis en cause qu'un autre, il sera possible de remonter aux causes princeps. L'idée proposée ici est un registre basé sur l'acte d'implantation du DM et sur les différents suivis, en partant du principe que toute nouvelle intervention traduit à priori un problème, sauf souhait d'explantation préventive exprimé de la patiente. Ce type de registre peut être couplé avec des études de suivi de cohorte de patientes.

Pierre AMBROSI considère que les chirurgiens explanteurs ou les patientes seront les mieux placés pour tenir un tel registre et déclarer une rupture de prothèse.

Brigitte HEULS répond qu'il pourrait s'agir de l'établissement de santé, à l'instar de ce qui est fait pour le codage des actes du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Hélène BERRUE GAILLARD estime alors que le registre se limiterait aux problématiques de rupture.

Pierre AMBROSI précise que le chirurgien explanteur peut également rapporter une problématique cancéreuse.

Brigitte HEULS estime qu'il pourra également être tenu par l'établissement de santé, à l'instar du codage des actes PMSI.

Mahmoud ZOUREIK considère que seules des études de cohorte peuvent apporter des informations valides sur le suivi et le devenir des patientes.

Antoine PARIENTE confirme que les registres ne seront efficaces que si le signalement d'un évènement (rupture, cancer) est obligatoire. Ce registre ne permettra toutefois pas de réaliser des estimations de risque. Il lui semble que les DM implantés apparaissent dans les données du PMSI et sont déjà enregistrés.

Pierre AMBROSI demande si certains membres de la Commission sont opposés au caractère contraignant du registre.

Sophie GAUTIER propose plutôt de demander s'il doit ou non s'agir d'un registre.

Pierre AMBROSI rappelle que l'obligation de déclaration de matériovigilance existe déjà. Le quintuplement du nombre de déclarations de matériovigilance constaté en un an ne traduit que la sous-notification en dépit de l'obligation. Sans moyen de contrainte, les taux de notification resteront insuffisants.

Antoine PARIENTE rappelle le phénomène de « vidage de tiroir » constaté dans les effets médiatisation, qui amènent également certaines patientes à réaliser des examens qu'elles n'auraient pas demandés dans un autre contexte.

Pascale DUGAST suggère de faire coïncider les registres locaux obligatoires d'implantation de DM dans les hôpitaux et les registres d'explantation des hôpitaux.

Mahmoud ZUREIK estime que la discussion méthodologique est encore prématurée. La question posée à la Commission porte davantage sur le principe de la tenue d'un registre.

Sachant qu'une obligation existe déjà, Pierre AMBROSI demande s'il s'agit de pousser les déclarants à la contrainte afin de faire avancer l'évaluation et la connaissance sur le sujet.

Sophie GAUTIER suggère de parler d'étude épidémiologique plutôt que de registre, qui offrira une certaine liberté dans le format d'étude mais inscrira la volonté de l'ANSM sur la mise en place de telles études dans le cadre de la surveillance de ces patientes.

Marie-Laure LAROCHE estime que l'ANSM peut s'inspirer de la pharmacovigilance, qui est passée des déclarations spontanées à la pharmaco-épidémiologie, obligeant les industriels à déclarer et réaliser des études sur les conséquences d'utilisation de certains produits. Ces études épidémiologiques pourraient être conduites par les industriels ou par les institutions publiques.

Pierre AMBROSI demande à la Commission si ces registres ou études épidémiologiques doivent être limités aux effets indésirables graves ou doivent aller au-delà.

Marie-Laure LAROCHE précise que sa réflexion allait au-delà des implants mammaires.

Pierre AMBROSI conclut de voter sur la formulation suivante : « *la Commission souhaite la tenue d'études épidémiologiques permettant l'évaluation de la sécurité* ».

- PSUR

Pierre AMBROSI demande si ces PSUR relèvent de la compétence de la Commission.

Brigitte HEULS répond qu'ils pourront être abordés au niveau du règlement européen à venir, mais que la Commission peut faire des propositions.

Antoine PARIENTE lit dans le document que les industriels pourront être amenés à réaliser de la détection automatisée de signaux sur leurs données. Il doute de la faisabilité de cette proposition.

Brigitte HEULS explique que l'ANSM s'est inspiré de l'existant pour le médicament. Le PSUR est un rapport périodique réalisé par le fabricant qui recense tous les évènements indésirables dont il a connaissance, toutes les évolutions techniques qu'il a pu mettre en place susceptibles d'avoir des

conséquences et des analyses de tendance ou de dérive sur des évènements non nécessairement répertoriés.

Pierre AMBROSI propose à présent à la Commission de voter sur chacune des quatre propositions, dans la mesure où le suivi des inspections sort des attributions de la Commission de Suivi.

Mahmoud ZUREIK souhaiterait que la Commission vote néanmoins sur cette proposition de bon sens.

Philippe LABRUNE indique que la Commission ne peut qu'être d'accord avec le fait que l'inspection a le plein pouvoir.

Gaétan RUDANT estime qu'un vote favorable de la Commission aurait une vertu d'indication forte et constituerait un signal important d'une attente du contrôle des pratiques des industriels par le biais de l'inspection, qui fait partie de la mission d'ensemble.

Pierre AMBROSI confirme que le souhait de la Commission est que l'inspection fonctionne bien dans tous les domaines relevant de la responsabilité de l'ANSM. Il lui semble difficile de pointer plus particulièrement le domaine des prothèses mammaires.

- « *La Commission souhaite que les formulaires d'information et de consentement des femmes souhaitant se faire poser des prothèses mammaires fassent l'objet d'une procédure d'harmonisation et soient visés par l'ANSM* ».

Cette proposition est approuvée à l'unanimité des membres présents

- « *La Commission recommande un suivi médical régulier des porteuses de prothèses mammaires* »

Cette proposition est approuvée à l'unanimité des membres présents

- « *La Commission souhaite la réalisation d'études épidémiologiques permettant d'évaluer les risques liés aux prothèses mammaires* »

Marie-Laure LAROCHE regrette l'absence du caractère obligatoire dans cette formulation.

Pierre AMBROSI propose la formulation suivante « *la Commission demande que soient réalisées pour chaque produit ...* ».

Antoine PARIENTE précise qu'il est inefficace de « demander » de telles études : il est préférable qu'elles soient centralisées pour prendre en compte l'ensemble des produits concernées.

Thierry VIAL estime que les propositions 3 et 4 sont associées. Le suivi médical des femmes peut faire l'objet d'un enregistrement.

Pierre AMBROSI distingue une certaine nuance. Une patiente peut être bien suivie sans qu'aucune déclaration ne soit jamais faite.

Michel DOUSTEYSSIER rappelle que les femmes implantées dans un but esthétique ne sont pas forcément suivies, au même titre qu'un tatouage ou un piercing. Il convient plutôt de les sensibiliser individuellement au suivi.

Thierry VIAL estime que les femmes doivent pouvoir être suivies pour réaliser une étude épidémiologique. Les points 2 à 4 sont reliés : à partir du moment où un consentement est demandé à une patiente, on peut lui demander si elle accepte d'être suivie et que les données de son suivi soient enregistrées dans une base de données.

Mahmoud ZUREIK estime qu'il semble difficile d'imposer le suivi comme une modalité de participation à l'étude.

Pierre AMBROSI propose à la Commission de voter sur la formulation suivante : « *la Commission demande la réalisation d'études épidémiologiques permettant l'évaluation des risques de l'ensemble des prothèses mammaires* ».

Cette proposition est approuvée à l'unanimité des membres présents.

- « *La Commission demande que des PSUR, de la responsabilité des industriels, se mettent en place* ».

Pierre AMBROSI demande aux membres de la Commission représentant la pharmacovigilance si cette proposition est réalisable.

Thierry VIAL confirme qu'exiger la réalisation de PSUR par les laboratoires est une évidence.

Cette proposition est approuvée à l'unanimité des membres présents.

La séance est levée à 16 heures 10.