

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Equipe des dispositifs médicaux grand public et cosmétiques

Compte-rendu du CSST
« implant mammaire et lymphome à grandes cellules » du 19/06/15

Personnes présentes

Experts du groupe	Invités	ANSM	Excusés
Mme Bricout Nathalie M. Marinetti Christian M. Nesslany Fabrice M. Fridrici Vincent (tél) M. Cuq Pierre (visio) M. Feron Jean-Guillaume M. Biron Pierre M. Ganachaud François M. Genestier Laurent	Mme Piotto Estelle Mme Amigou Alicia (HAS) M. Finzi Jonathan	Mme Heuls Brigitte (DMTCOS) M. Thomas Thierry (DMTCOS) Mme Duvignac Hélène (DMTCOS) Mme Tep Bopha (DMTCOS) Mme Verdier Cécile (DMTCOS) Mme Richez Céline (DMTCOS) Mme Barbosa Frédérique (CTROL) Mme Bonnet Danny (DIRCOM) Mme Kiger Corine (DI) Mme Serra Audrey (DS)	M. Gaulard Philippe Mme Haioun Corinne M. Garric Xavier Mme Vayssade Murielle

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption, discussion, avis)
1.	Introduction	
1.1	Compte-rendu de la réunion du 17/04/15	Adoption
1.2	Orientations retenues et programme de travail	Adoption
1.3	Ordre du jour	Adoption
2.	Dossiers Thématiques	
2.1.	Rappel des travaux du CSST Point sur les travaux du CSST, sur les données disponibles et la matériovigilance <ul style="list-style-type: none"> Un implant mammaire à enveloppe texturée doit-il être considéré comme un dispositif médical équivalent (biologiquement, techniquement, cliniquement) à un implant à enveloppe lisse ? 	Discussion Avis

	<ul style="list-style-type: none"> • Un implant mammaire à enveloppe texturée provoque-t-il une réaction inflammatoire plus importante qu'un implant mammaire à enveloppe lisse ? • Les réactions tissulaires de type inflammatoire peuvent-elles être considérées comme un facteur de risque de survenue d'un LAGC ? 	<p>Avis</p> <p>Avis</p>
2.2.	<p>Biocompatibilité des prothèses mammaires</p> <p>Présentation des informations reçues en provenance des fabricants concernant les tests biologiques réalisés. Rappel des éléments présentés lors du CSST du 17 avril 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • La biocompatibilité des implants à enveloppe texturée est-elle démontrée sur la base des essais réalisés par les fabricants ? • Dans le contexte « LAGC », la démonstration de la biocompatibilité doit-elle être complétée par des essais de génotoxicité et de cancérogénicité ? 	<p>Discussion</p> <p>Avis</p> <p>Avis</p>
2.3.	<p>Effet immunotoxicologique de la surface de l'implant</p> <p>Présentation des données issues de l'analyse de 8 publications – Stimulation antigénique chronique (présentation complémentaire à celle du CSST du 17 avril 2015)</p>	<p>Information - discussion</p>
2.4.	<p>Etude et Influence de l'état de surface des prothèses mammaires</p> <p>Point sur les travaux en cours – Caractérisation de surface et des substances potentiellement relarguées – procédé de texturation. Point sur l'étude de relargage des molécules d'un implant mammaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peut-on conclure que l'érosion / fragmentation de l'enveloppe d'un implant mammaire peut être un facteur de risque de survenue de LAGC ? Les enveloppes texturées sont-elles plus exposées à la fragmentation ? • Définition des critères de texturation d'implants mammaires ? • Au vu des procédés de fabrication, existe-t-il une étape du procédé de texturation présentant un risque particulier pouvant être associé à la survenue du LAGC? Lequel ? • Des investigations complémentaires sont-elles nécessaires dans ce domaine et dans l'affirmative, lesquelles ? Dans quels buts ? 	<p>Discussions</p> <p>Avis</p> <p>Avis</p> <p>Avis</p> <p>Avis</p>
2.5.	<p>Conclusion sur les travaux des CSST du 19 juin, 17 avril et du 27 mars 2015</p> <p>A ce stade des travaux,</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Peut-on conclure que la pose d'un implant mammaire à enveloppe texturée présente un risque patiente et peut être la cause de survenue d'un LAGC ? • Peut-on conclure sur le mécanisme physiopathologique de survenue d'un LAGC ? • Peut-on identifier une population de patientes plus à risques qui pourrait constituer une contre-indication à la pose d'implants mammaires à enveloppe texturée ? 	<p>Avis</p> <p>Avis</p> <p>Avis</p>
3.	Conclusions – Tour de table	

1. Introduction

Le CSST a approuvé à l'unanimité par vote le compte-rendu de la dernière réunion du 17/04/2015 ainsi que l'ordre du jour de la réunion du 19/06/2015 et les pistes de réflexion retenues.

2.1 Point sur les travaux du CSST, sur les données disponibles et la matériovigilance (discussion et vote)

Présentation de données actualisées du précédent CSST et discussion

A ce jour, 20 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) chez des femmes porteuses d'implants mammaires documentés et confirmés ont été déclarés à l'ANSM et confirmés en tant que tels par le réseau Lymphopath.

Entre 2014 et 2015, 9 cas supplémentaires ont été communiqués à l'ANSM : cette hausse franche des déclarations pourrait avant tout s'expliquer par la communication réalisée par l'ANSM et l'INCa sur ce sujet depuis un an.

La mise en perspective avec des cas décrits hors France en analysant deux des revues sur le sujet LAGC/implants mammaires (LAGC AIM) de Gidengil *et al.* 2015 et Brody *et al.* 2015, est pertinente mais n'apporte pas d'information complémentaire sur les cas français.

Il est difficile d'obtenir l'historique des marques des implants portés par les patientes. Il est donc difficile d'évaluer un éventuel lien entre la survenue d'un LAGC AIM et une marque d'implant particulière.

Il est rappelé par un expert que la répartition des cas français entre reconstruction après cancer et esthétique (respectivement 55% contre 45%) par rapport aux données du marché (80% des ventes en esthétique et 20% reconstruction) reste un élément à approfondir.

Les réactions inflammatoires induites par les implants de différentes textures sont différentes et provoquent la libération de différents médiateurs associés à la réponse inflammatoire (ex : formation de myofibroblastes ou autres réactions tissulaires, libération de cytokines de différents types).

Par ailleurs certaines textures qualifiées de macrot textures par leur fabricants sont similaires à des implants microtexturés chez d'autres d'où la nécessité de définir des critères de texturation. En clinique on peut observer un drainage et un sérome plus important lorsque les implants ont une texture plus prononcée. Il a été rapporté dans la littérature que l'interaction matériaux/tissus variait selon le niveau de texturation. En effet, du fait de la variabilité de la taille de surface en contact avec les tissus mammaires, la prolifération cellulaire est différente. La taille des pores, la surface en contact avec les tissus ou la rugosité, sont des éléments à prendre en compte.

Certains articles de la littérature rapportent que l'inflammation chronique engendrée par le port d'implants mammaires peut être provoquée par la présence de biofilm ou par la dégradation des silicones.

Avis des experts sur les questions posées

- à la question « un implant mammaire à enveloppe texturée provoque-t-il une réaction inflammatoire plus importante qu'un implant mammaire à enveloppe lisse ? » la réponse, à la majorité, est adaptée et formulée de la façon suivante : les réactions tissulaires sont différentes selon la texture de l'implant.
- les experts estiment à l'unanimité qu'un implant mammaire à enveloppe texturée ne peut pas être considéré comme un dispositif médical équivalent biologiquement, techniquement, cliniquement à un implant à enveloppe lisse.
- A la question « les réactions tissulaires de type inflammatoire chronique peuvent-elles être considérées comme un facteur de risque de survenue d'un LAGC ? les experts répondent oui à l'unanimité.

2.2 Biocompatibilité des implants mammaires (Discussion et avis)

Rappel des données du précédent CSST et discussion

Une revue des exigences des normes actuelles 10993-1 et 10993-3 a été présentée pour proposer des améliorations de manière à ce que les tests de biocompatibilité puissent à l'avenir mieux détecter les risques liés à l'apparition de ce type de lymphomes.

La norme 10993-3 comporte des éléments d'évaluation de la génotoxicité qu'il pourrait être pertinent d'appliquer spécifiquement à l'évaluation de la biocompatibilité des implants mammaires:

- Pour les tests *in vitro*, deux tests seraient à privilégier : un test d'Ames et un test sur des cellules de mammifères, avec de préférence le test du micronoyau sur des cellules humaines primaires.
- Dans le cas où l'un des tests *in vitro* est non conforme il serait pertinent de réaliser deux tests *in vivo* parmi les suivants : le test du micronoyau OCDE 474, le test métaphase OCDE 475, le test TGN et le test des comètes OCDE 489, avec de préférence les deux tests suivants : le test du micronoyau et le test des comètes.

Ces tests permettraient d'identifier au mieux les risques associés à des effets génotoxiques potentiels des implants mammaires.

Par ailleurs, les conditions opératoires d'extraction ont été revues par les experts et certaines seraient à privilégier :

- Les types de solvant à utiliser pour les extractions doivent être polaires et apolaires.
- Les conditions d'extraction de 72h à 50°C spécifiques des polymères seraient à privilégier dans la mesure du possible.
- Les volumes d'extraits à tester pour les tests de mutagenèse sur bactéries et de génotoxicité *in vitro* pourraient être augmentés (par exemple 500µL pour le test d'Ames).
- Enfin, il est primordial de rappeler que chaque élément testé, notamment les extraits doivent être caractérisé (caractérisation physique et chimique) afin de connaître précisément l'élément d'essai et de s'assurer notamment que ne soit pas injecté le véhicule d'extraction seul chez l'animal. En conséquence il faut corréliser les essais de caractérisation des éléments testés aux résultats de biocompatibilité.

Ces propositions de spécificités de la norme 10993 à appliquer à l'évaluation de la biocompatibilité des implants mammaires sera portée aux autres autorités compétentes, aux commissions normatives mais également aux fabricants d'implants mammaires dans leur évaluation d'analyse de risque afin de s'assurer qu'ils soient en mesure de répondre à la maîtrise du risque d'évaluation de la biocompatibilité.

Avis des experts sur la réalisation de tests de biocompatibilité complémentaires

Les experts ont évoqué la pertinence d'ajouter un test de transformation cellulaire au panel des tests réglementaires à réaliser, qui permettrait d'obtenir des informations complémentaires sur les processus épigénétiques. Un test de ce type est en cours de validation par l'OCDE.

Enfin, les experts font remarquer qu'il serait pertinent de s'intéresser à une mesure du niveau inflammatoire *in vivo*, en même temps que les tests de biocompatibilité. Une piste à suivre serait de tester le niveau de production des cytokines.

Les propositions relatives aux spécificités de la norme 10993 à appliquer à l'évaluation de la biocompatibilité des implants mammaires sera portée aux autres autorités compétentes, aux commissions normatives mais également aux fabricants d'implants mammaires dans leur évaluation d'analyse de risque afin de s'assurer qu'ils soient en mesure de répondre à la maîtrise du risque d'évaluation de la biocompatibilité.

Discussion sur l'analyse des données disponibles de biocompatibilité des implants mammaires

L'ANSM a demandé aux fabricants d'implants mammaires commercialisant ces dispositifs en France la liste des tests de biocompatibilité réalisés sur ces dispositifs.

L'analyse des réponses apportées sur les implants en silicone à enveloppe texturée montre que tous les fabricants ont mentionné utiliser la norme ISO 10993 qui fournit un cadre pour l'élaboration d'un programme d'évaluation biologique.

La liste présentée par les fabricants des tests réalisés n'était pas accompagnée du raisonnement scientifique qui justifie la méthode employée, aussi il n'est observé aucun point commun entre les listes des essais effectués par les fabricants.

L'agence envisage de revenir vers les fabricants pour discuter de ces observations. L'ANSM rappelle qu'il est de la responsabilité des fabricants et non de celle des laboratoires prestataires qui effectuent ces tests, de déterminer la stratégie d'évaluation de la biocompatibilité et de déterminer les tests à réaliser.

Avis des experts sur la démonstration de la biocompatibilité des implants mammaires à enveloppe texturée, apportée par les fabricants

- A la question « la biocompatibilité des implants à enveloppe texturée est démontrée sur la base des observations faites sur la liste des essais réalisés par les fabricants ? La réponse est non pour deux experts car la liste des essais est globalement incomplète et les 7 autres experts s'abstiennent.
- A la question « Dans le contexte LAGC, la démonstration de la biocompatibilité doit-elle être complétée par des essais de génotoxicité et de cancérogénicité ou d'amélioration des conditions expérimentales ? », les experts répondent de façon favorable.

2.3 Présentation des données issues de l'analyse de 8 publications et sur les travaux en cours sur la stimulation antigénique chronique (Information et discussion)

Un expert prend la parole pour détailler les éléments de la littérature sur le mécanisme physiopathologique du LAGC : il est possible de reproduire chez une souris p53 K.O un lymphome dans 60% des cas via la stimulation chronique de lymphocytes T. Les données de la littérature suggèrent :

- que la survenue d'un LAGC-AIM est le fait d'une stimulation antigénique chronique :
- que dans le cas de LAGC il y a une activation et une sélection, par un antigène particulier, d'un lymphocyte T particulier. La réalisation d'une capsulectomie totale (car présence de lymphome monoclonal) permet une régression du lymphome.

La nature de l'antigène doit encore être précisée mais des hypothèses ont déjà été formulées :

- il peut être issu du biofilm lié à une infection bactérienne : 16% des nouveaux cancers apparaissant chez l'Homme sont associés à des infections bactériennes et virales.
- il peut être lié à la nature de l'implant : le silicone lui-même n'est pas antigénique mais l'association chronique d'une protéine avec une substance (ex : haptène) peut devenir antigénique.

On a constaté la présence de mutations du gène STAT 3, liées à la signalisation via les récepteurs à cytokines dans 30 à 40% des LAGC (publication Cancer Cell 2015). Il est probable que la présence de lymphocytes T monoclonaux dans la membrane périprothétique (qui caractérisent et définissent un LAGC) soit une source d'alerte de formation de LAGC.

Trois équipes de recherche sont en contact avec l'INCa pour travailler sur l'étude du mécanisme d'apparition du LAGC associé au port d'implants mammaires.

2.4 Etude de l'influence de l'état de surface des implants mammaires

Discussions sur les tests de caractérisation de surface et sur les tests de relargage :

A ce jour, à notre connaissance il n'existe pas de critère de définition de texturation d'implant mammaire. Un expert s'interroge sur les moyens mis en œuvre par les fabricants pour vérifier la reproductibilité de la texturation des implants mammaires avant la libération des lots.

L'agence envisage de revenir vers les fabricants afin de clarifier ces éléments et de discuter des critères de texturation qui pourraient être envisagés (ex : diamètre et profondeur des pores, rugosité de surface...). Des essais de faisabilité sont en cours pour proposer des paramètres pertinents pour la caractérisation de surface des implants et établir une nomenclature partagée par tous les fabricants.

La détection de chlorure de sodium résiduel, qui pourrait être emprisonné à la surface de l'implant, peut être réalisée à l'aide d'un test de conductivité.

Par ailleurs, l'étude des substances relargables pourrait être mise en œuvre à l'aide du test décrit dans l'annexe H de la norme ISO 14607 relatif à la libération d'organosiliciés et analyse du silicium par ICP/AES et du test de la Pharmacopée Européenne pour la contamination particulaire. Une analyse microscopique par MEB-EDX pourrait également être utilisée pour la caractérisation des particules.

Discussion sur l'analyse présentée des données des fabricants sur les procédés de fabrication

L'analyse des données des fabricants relatives au procédé de fabrication des enveloppes des implants mammaires portait sur les enveloppes texturées des implants en silicone. Elle a permis d'observer que les matières premières utilisées étaient similaires entre les fabricants, mais que les procédés de fabrication des enveloppes étaient différents entre les fabricants.

En effet, l'ordre des étapes, le type d'agent structurant qui permet d'obtenir la texture finale, les méthodes utilisées sont différentes.

La couche barrière est une membrane phénylée qui stoppe la migration des silicones à petits cycles. Les catalyseurs utilisés pour la polymérisation sont à base de platine, mais le platine résiduel reste en quantité infime <10 ppm dans le gel de silicone sous forme métallique stable (à l'état d'oxydation 0). Le silicone évolue avec le temps. Les étapes de chauffe permettent de supprimer le xylène par évaporation, mais un expert soulève la question des quantités résiduelles qui pourraient néanmoins rester dans les implants.

2.5 Conclusions et tour de table

Aux questions posées :

- *Peut-on conclure que l'érosion/fragmentation de l'enveloppe d'un implant mammaire peut être un facteur de risque de survenue de LAGC ? les enveloppes texturées sont-elles plus exposées à la fragmentation ?*
- *Peut-on définir des critères de texturation ?*
- *Au vu des procédés de fabrication, existe-il une étape de procédé de texturation présentant un risque particulier pouvant être associé à la survenue du LAGC ? Lequel ?*
- *Peut-on conclure que la pose d'un implant mammaire à enveloppe texturée présente un risque patient et peut être la cause de survenue d'un LAGC ?*
- *Peut-on conclure sur le mécanisme physiopathologique de survenue d'un LAGC ?*

A l'unanimité les experts ne peuvent pas conclure sur ces questions car il est nécessaire de mieux définir et caractériser les textures.

- *A la question « Peut-on identifier une population de patientes plus à risque qui pourrait constituer une contre-indication à la pose d'implant mammaire à enveloppe texturée ? » la discussion suivante a été menée.*

Certaines patientes développent des auto-anticorps et donc un phénomène de rupture de tolérance (au niveau des lymphocytes T ou B), ce qui conduit à l'hypothèse d'une association avec une maladie auto-immune (expression de certains types HLA).

Parmi les 20 cas français une plus grande partie des patientes avaient eu un cancer du sein. Se pose donc la question d'un risque accru de LAGC chez cette population de patientes. L'INCa précise que cette question a été abordée par le groupe d'experts pluri-disciplinaire qui a élaboré l'avis rédigé en mars 2015. Ce point n'a pu être tranché compte tenu de l'existence de biais. Notamment, le suivi sénologique des femmes ayant un cancer du sein est plus important que celui des femmes ayant eu une implantation à visée esthétique. Un biais de notification peut également exister entre les deux contextes. En outre, il existe un doute sur un lien entre texturation de l'implant et LAGC. A ce jour les femmes en reconstruction portent exclusivement des implants texturés car seuls ces implants sont à ce jour remboursés par l'assurance maladie ; les femmes implantées pour raison esthétique peuvent porter des implants lisses. Selon les experts présents, les cas de LAGC seraient aussi facilement détectables dans une indication de reconstruction (les femmes ayant un suivi médical régulier) que dans une indication esthétique du fait de symptômes cliniques caractéristiques (épanchement, sérome,...). Il faut cependant noter qu'avant mars 2015, aucune préconisation sur la démarche diagnostique vis-à-vis d'un LAGC n'était disponible, y compris en présence de symptômes cliniques. De même, l'information systématique des patientes sur ce risque n'était jusqu'ici pas préconisée à l'échelon national. Il serait cependant intéressant de vérifier le ratio de l'indication en reconstruction par rapport à l'indication esthétique il y a 10 ans (moyenne de développement d'un LAGC) pour évaluer une association

statistique entre un antécédent de cancer du sein et la survenue d'un LAGC. Par ailleurs, les femmes ayant eu un cancer du sein ont un risque plus élevé de développer d'autres cancers (environ 5%) que celles qui n'en ont jamais eu.

Certains implants dits à macrotecture semblent plus souvent associés à la survenue de cette pathologie, sans que l'on puisse déterminer qu'il y a un lien de cause à effet, soit en raison de la texture elle-même soit par l'intermédiaire d'un biofilm certainement plus facile à développer au contact d'une surface plus cruentée et démultipliée par ce type de texture.

Il est primordial de connaître l'historique des implants posés chez les patientes souffrant de LAGC afin d'étudier l'association possible avec un type de texture car l'information seule des implants posés au moment du diagnostic ne suffit pas. Le processus de lymphogénèse est long et il faut plusieurs mois pour transformer des lymphocytes T normaux en lymphomes malins.

Un expert rapporte l'exemple d'une de ses patientes qui avait porté 10 ans des implants texturés et qui présentant des douleurs avait été implantée avec de nouveaux implants, sans subir de capsulectomie totale, et chez qui il a été diagnostiqué un LAGC après 3 mois.

Prochaine réunion : début octobre 2015