

**Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques**

Equipe dispositifs médicaux grand public et cosmétiques

Compte-rendu du CSST  
« implant mammaire et lymphome à grandes cellules » du 17/04/15

Personnes présentes

Experts du groupe	Experts externes	Invités	ANSM
Mme Bricout Nathalie M.Marinetti Christian M.Nessler Fabrice (tél) M.Fridrici Vincent (tél) Mme Vayssade Murielle M.Cuq Pierre (visio) Mr Feron Jean-Guillaume	M.Gaulard Philippe Mme Haioun Corinne Mr Garric Xavier Mr Ganachaud François	Mme Piotto Estelle Mme Amigou Alicia (HAS)	Mme Heuls Brigitte (DMTCOS) M.Thomas Thierry (DMTCOS) Mme Duvignac Hélène (DMTCOS) Mme Tep Bopha (DMTCOS) Mme Verdier Cécile (DMTCOS) Mme Richez Céline (DMTCOS) M.Moreau Alexandre (Direc Oncologie) Mme Barbosa Frédérique (CTROL) Mme Bonnet Danny (DIRCOM) M.Zureik Mahmoud (STRAT) Mme Kiger Corine (DI) Mme Serra Audrey (DS)

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Compte-rendu de la réunion du 27/03/15	Adoption
1.2	Pistes de travail retenues	Adoption
1.3	Ordre du jour	Adoption
<b>2.</b>	<b>Dossier Thématique</b>	
2.1	Données existantes sur les implants mammaires posés au moment du diagnostic du LAGC	Information
2.2	Information à demander aux patientes atteintes de LAGC	Adoption
2.3	Mention de survenue de LAGC dans les notices d'instructions	Information

2.4	Question sur la modification des notices Europe	Adoption
2.5	1 <sup>ère</sup> réflexion sur les tests toxicologiques qui peuvent être mis en place pour détecter un LAGC : partie génotoxicité	Discussion
2.6	Données préliminaires sur les procédés de texturation des implants mammaires à enveloppe de silicone	Discussion
2.7	Priorisation des pistes de travail retenues	Adoption
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>	

Le CSST a approuvé par vote le compte-rendu de la dernière réunion du 27/03/2015 ainsi que l'ordre du jour de la réunion du 17/04/2015. Depuis la dernière réunion du 27 mars 2015, les propositions suivantes ont complété les précédents axes de travail :

### **1. Analyse approfondie des données médicales des 19 patientes (discussion et vote)**

Le besoin de disposer des dossiers patients pour vérifier les informations telles que les conditions de capsulectomie et l'état de la capsule périprothétique a été réitéré. Il est de ce fait nécessaire d'étayer les informations médicales en s'appuyant sur un recueil de données.

L'objectif est d'identifier des causes communes entre les différentes patientes et de trouver des éléments communs liés aux cas identifiés de LAGC. Il est possible de considérer, par exemple, les données de traitement médical utilisé chez les 19 patientes tels que : les doses de radiothérapie, de chimiothérapie, d'hormonothérapie, ou la liste des médicaments pris. Ce n'est qu'à travers des regroupements éventuels qu'il sera possible de faire ressortir de manière significative un paramètre associé comme, par exemple, l'hormonothérapie à la survenue du LAGC.

Parmi les 19 cas observés de LAGC, les femmes ayant eu une reconstruction semblent avoir un facteur de risque multiplié par 5 de développer un LAGC. L'hypothèse de deux composantes à l'origine de la survenue du LAGC dans cette population a été évoquée : l'inflammation et le traitement médical. Ces deux composantes ne sont pas exclusives du fait que des personnes en esthétique sont également touchées par le LAGC. Il est donc probable qu'il y ait des facteurs de prédisposition liés à la patiente et d'autres facteurs liés à l'implant. Le biais de la surveillance plus rapprochée des femmes ayant eu un cancer est cependant à prendre aussi en considération.

De ce fait, il est nécessaire de pouvoir interroger la patiente, de recueillir des échantillons biologiques et d'accéder aux comptes rendus médicaux et opératoires, dans le cadre d'une étude clinique observationnelle.

Un questionnaire destiné à la patiente pour le recueil d'informations médicales et d'informations sur les implants mammaires présenté en séance a été jugé redondant avec l'étude clinique. Ce questionnaire pourrait néanmoins être inclus dans le cadre du protocole d'étude clinique.

**Décision / vote :** La mise en place d'une étude fondamentale qui pourrait intégrer ces données a été approuvée par vote au CSST. Ce point sera évoqué avec l'INCa.

### **2. Analyse des données relatives aux implants mammaires avec enveloppe en silicone**

#### **2.1. Mention du risque de LAGC dans les notices (discussion et vote)**

L'intérêt de la mention de survenue du LAGC dans la notice d'instructions des implants mammaires disponibles sur le marché en Europe a été évoqué. Il semble nécessaire que le texte soit imposé à tous les fabricants. Cette mention figure d'ailleurs sur les notices des implants commercialisés aux USA.

La proposition que cette mention soit incluse également dans le consentement du patient a aussi été évoquée (les chirurgiens ne peuvent pas donner systématiquement la notice du produit à la patiente).

**Décision / vote :** l'insertion d'une telle mention avec un texte maîtrisé dans les notices et le consentement du patient a été votée et adoptée.

#### **2.2. Etude de la réglementation actuelle en termes de génotoxicité (discussion)**

Un bilan des tests existants demandés par les normes ISO 10993-3 pour les études de biocompatibilité, et plus spécifiquement de génotoxicité, a été présenté. L'objectif est d'identifier si les exigences actuelles sont suffisantes pour couvrir les risques liés à l'apparition de cas de LAGC. Des pistes d'amélioration ont été proposées et discutées. Les points évoqués lors de cette discussion sont les suivants :

- Dans le cadre d'une étude de biocompatibilité, il est important de porter attention à :
  - la description des matériaux utilisés et la caractérisation des extraits,
  - l'évaluation physico-chimique des implants texturés et lisses,
  - la fixation des durées d'implantation.
- Il serait pertinent de connaître les substances relarguées d'un implant neuf et d'un implant vieilli. En particulier, les substances physiques ou chimiques issues de l'usure de la texturation au cours de l'implantation peuvent être des éléments importants à prendre en compte.
- Le recueil de données sur les paramètres de texturation est important (définition et identification de critères de caractérisation).
- Un expert mentionne que, dans le cadre de la pratique clinique, les implants texturés déclenchent des réactions tissulaires plus importantes que les implants lisses (ils nécessitent un drainage plus important). Un autre expert mentionne qu'il sera difficile de caractériser les molécules et éléments éventuellement relargués dans les tissus autour de la prothèse.
- Note : l'aspect immunotoxicité n'a pas été suffisamment pris en compte à ce jour et il semble nécessaire de rajouter un immunotoxicologue à la liste d'experts participant au CSST.

### 2.3. Analyse des données épidémiologiques (discussion)

Un expert précise qu'il serait nécessaire d'analyser les données de la littérature par marque d'implants et de les comparer aux données présentées au CSST. Par exemple, il est possible de se référer aux caractéristiques des implants incriminés dans la publication de 2014 de Brody *et al.* qui cite des marques d'implants ou d'autres publications existantes. Il est aussi possible d'isoler les données cliniques et épidémiologiques sur les implants macrotextrés (par exemple Biocell d'ALLERGAN) et de rechercher l'incidence statistique dans la survenue de cas de LAGC.

Par ailleurs, l'analyse des publications sur la survenue de lymphome chez des patients avec d'autres implants que les implants mammaires semble aussi une voie à explorer. Toutefois, il s'agit en général de lymphomes B et non T et le lien entre implant et lymphome n'est pas aussi clair que dans le cas des implants mammaires qui sont associés à un lymphome T au phénotype très spécifique Alk (-).

Pour conclure, les pistes à poursuivre suite à cette session de CSST s'orientent vers les cinq axes suivants :

- 1) Le volet clinique : recueil de données médicales dans le cadre d'un protocole clinique
- 2) La révision de la notice d'utilisation des implants mammaires en ajoutant la mention de LAGC
- 3) L'étude de la caractérisation de surface des implants texturés
- 4) L'immunotoxicologie : description des voies immunologiques dans le LAGC
- 5) La biocompatibilité (analyse des données actuelles chez le fabricant et projet d'optimisation des essais).

**Prochaine réunion : 19 juin 2015**