HAL
open science

Les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone : impact de la fraude de la société Poly Implant Prothèse sur la règlementation des dispositifs médicaux : analyse des explantations au CHU de Bordeaux du point de vue de la matériovigilance

Cécile Ribas

To cite this version:

Cécile Ribas. Les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone : impact de la fraude de la société Poly Implant Prothèse sur la règlementation des dispositifs médicaux : analyse des explantations au CHU de Bordeaux du point de vue de la matériovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109479

HAL Id: dumas-01109479

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109479v1

Submitted on 26 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014 Thèse N° 108

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche

tenant lieu de Thèse d'Exercice pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2014 à Bordeaux par

Cécile RIBAS

Née le 8 janvier 1986 à Bordeaux

LES IMPLANTS MAMMAIRES PRE-REMPLIS DE GEL DE SILICONE

IMPACT DE LA FRAUDE DE LA SOCIETE POLY IMPLANT PROTHESE SUR LA REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

ANALYSE DES EXPLANTATIONS AU CHU DE BORDEAUX DU POINT DE VUE DE LA MATERIOVIGILANCE

Directeur de thèse

Mme le Docteur Josseline BERTRAND-BARAT

Jury

Mme le Professeur Catherine MAURAIN	Présidente
Mme le Docteur Josseline BERTRAND-BARAT	Juge
Mme le Professeur Geneviève CHENE	Juge
M. le Professeur Vincent PINSOLLE	Juge
Mme le Docteur Anne QUIEVY-MACCHIONI	Juge
Mme le Professeur Florence TABOULET	Juge
Mme le Docteur Marion MARTY	Membre invité
M. le Docteur Jean-Louis SAUBION	Membre invité

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Josseline BERTRAND-BARAT,

Nous vous remercions de nous avoir confié la réalisation de ce projet, d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre implication et votre disponibilité. Nous vous remercions pour la qualité de votre formation durant ces quatre semestres passés à l'Unité de Matériovigilance et pour vos qualités humaines. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de toute notre gratitude.

A Madame le Professeur Catherine MAURAIN,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail et de présider ce jury de thèse. Veuillez accepter nos plus sincères remerciements et l'expression de notre respectueuse considération.

A Madame le Professeur Geneviève CHENE,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury. Nous vous prions de bien vouloir recevoir l'expression de notre haute considération et de nos plus profonds respects.

A Monsieur le Professeur Vincent PINSOLLE,

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez témoigné à l'égard de ce travail, de votre aide, ainsi que d'avoir accepté d'être membre du jury. Veuillez accepter nos sincères remerciements et soyez assuré de notre gratitude.

A Madame le Professeur Florence TABOULET,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en remercions. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Marion MARTY,

Nous vous remercions pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean-Louis SAUBION,

Nous vous remercions pour votre participation à ce travail, pour votre aide, vos précieux conseils et votre bienveillance durant ces quatre années d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A Madame le Docteur Anne QUIEVY-MACCHIONI,

Pour ces deux ans et demi passés ensemble, pour avoir contribué à ma formation concernant les dispositifs médicaux d'abord, et la matériovigilance en particulier ensuite ; pour tes conseils quotidiens avisés, et pour ton aide dans la réalisation de ce travail, sois assurée de mon admiration et de ma sincère gratitude.

A Claudie DANAN,

Pour ton aide précieuse lors de la finalisation de ce travail, mais surtout au quotidien. Pour ta bonne humeur et ta sérénité qui contribuent à nous faire travailler dans une ambiance agréable.

A tous les membres de l'équipe de l'Unité de Matériovigilance avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler durant ces quatre semestres.

A ma famille

A mes parents pour leur présence constante à mes côtés, leur patience, leur soutien tout au long de ces études et pour avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui,

A mon frère Etienne, à Marie-Ambre,

A la mémoire de mes grands-parents,

A ma belle-famille pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et pour le suivi régulier de l'avancement de mes études !

A mes amis

A Johanna et Marie, mes amies d'enfance,

A Marie Beth, la première rencontrée sur les bancs de la fac que je ne quitterai jamais ensuite,

A tous mes amis de la fac de Bordeaux, pour tous les bons moments passés ensemble, et tous ceux à venir

A Bénédicte et Michèle, pour mes premiers souvenirs d'interne ; à Valérie et Ludivine pour tous les bons moments passés toutes les cinq d'abord à la PUI de Pellegrin et ailleurs ensuite,

Aux deux boudins, pour les charmants moments devant les ordinateurs de la PDMS, dans terre de sienne, hors CHU, puis maintenant à la boxe,

A mes cointernes durant ces 8 semestres,

A Céline et Pierre pour leur gentillesse et leur compréhension durant ces dernières semaines difficiles.

A Maël,

Pour ta bonne humeur, ta patience, ton soutien moral (et logistique) durant les périodes difficiles,

Pour tout ce que nous avons partagé ces dernières années,

Pour tout ce qu'il nous reste à construire ensemble.

ABREVIATIONS 8

LISTE DES ANNEXES 9

INTRODUCTION 10

RAPPEL ET HISTORIQUE 11

1. Généralités 11

1.1 Dispositif médical 11

1.1.1. Définition 11

1.1.2. Classification des dispositifs médicaux 11

1.2 La mise sur le marché d'un dispositif médical au niveau européen : le marquage CE 12

1.2.1. Les sources législatives et réglementaires 12

1.2.1.1. Les directives et leur transposition en droit français 12

1.2.1.2. La procédure dite de « nouvelle approche » 13

1.2.2. Les conditions nécessaires à la mise sur le marché 14

1.2.2.1. La conformité aux exigences essentielles 14

1.2.2.2. Les normes 15

1.2.2.3. Lignes directrices (Guidelines) et textes d'interprétation 16

1.2.2.4. La démarche qualité 17

1.2.3. La délivrance du marquage par les Organismes Notifiés 18

1.2.3.1. Généralités 18

1.2.3.2. Désignation des Organismes Notifiés 19

1.2.4. Le maintien des conditions du marquage CE 21

1.3 Notion juridique de produit défectueux et responsabilité 22

1.3.1. Définition 22

1.3.2. La responsabilité du fait des produits défectueux 22

1.3.2.1. La responsabilité du fabricant 22

1.3.2.2. La Directive Européenne et sa transposition 23

1.3.2.3. L'état du droit français avant la directive de 1985 24

1.3.2.4. Les champs d'application de ces régimes juridiques 25

2. Evaluation et surveillance des dispositifs médicaux 26

2.1 Les essais cliniques 26

2.1.1. Définition 26

2.1.2. Le suivi clinique après mise sur le marché 28

2.1.3. Les alternatives aux essais cliniques des dispositifs médicaux 28

2.2 La demande de prise en charge par l'Assurance Maladie 28

2.3 La matériovigilance 31

2.3.1. Définition 31

2.3.2. Organisation de la matériovigilance en France 33

2.3.2.1. Au niveau central 34

2.3.2.2. A l'échelon local 35

2.3.3. Base de données européenne 37

2.3.4. La matériovigilance en dehors de l'Europe : exemple des Etats-Unis 37

2.3.4.1. Généralités 37

2.3.4.2. Rôle de la « Sentinel Initiative » dans la surveillance des Dispositifs Médicaux 38

2.3.4.3. Les bases de données américaines 39

L'AFFAIRE DES PROTHESES MAMMAIRES DE LA SOCIETE PIP 40

ET SES CONSEQUENCES AU NIVEAU REGLEMENTAIRE 40

1. Les prothèses mammaires 40

1.1 Généralités 40

1.1.1 Historique 40

1.1.2 Description 40
1.1.2.1. La forme 41
1.1.2.2. L'enveloppe 42
1.1.2.3. Le liquide de remplissage 43
1.1.2.4. Le ou les Compartiment(s) 45
1.1.3 Les fabricants de prothèses mammaires commercialisant des prothèses en France 45
1.2 L'implantation mammaire 45
1.2.1. Les indications 45
1.2.2. Le remboursement 45
1.2.3. Les techniques 45
1.2.3.1. Les voies d'abord 46
1.2.3.2. La position de l'implant 46
1.2.3.3. Les choix en fonction du type d'intervention 47
1.2.4. Les contre-indications et complications 48
1.2.4.1. Contre-indications 48
1.2.4.2. Complications 48
1.2.4.2.1. Facteurs de risque de complications 48
1.2.4.2.2. Complications post-opératoires 48
1.2.4.2.3. Complications à plus long terme 49
1.2.5. Suivi des patientes implantées 50
1.3 Les prothèses mammaires en France 51
1.3.1. Entre 1995 et 2001 51
1.3.2. 2003 : la reclassification des implants mammaires 52

2. L'affaire des prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèse (PIP) 52
2.1 La fraude 52
2.2 Les prothèses défectueuses 54
2.2.1 Le gel non conforme 54
2.2.2 Les prothèses commercialisées sous des noms différents 54
2.3 Quelles solutions pour les patientes ? 54
2.3.1. Prise en charge par l'Assurance maladie des explantations et des frais associés 54
2.3.2. Les recours contre la société PIP 56
2.3.2.1. Pénal 56
2.3.2.2. Civil 58
2.4 Actions mises en place au niveau national 59
2.4.1. Chronologie des actions mises en place au niveau national 59
2.4.1.1. De l'identification de la fraude à la Décision de Police Sanitaire 59
2.4.1.2. L'information des professionnels de santé et des patientes 60
2.4.2. Recommandations et suivi des patientes 64
2.4.2.1. A l'explantation des prothèses PIP 64
2.4.2.1.1. Le signalement 64
2.4.2.1.2. Les prélèvements à effectuer lors de l'explantation 64
2.4.2.1.3. La conservation des prothèses explantées 65
2.4.2.2. Recommandations concernant les patientes porteuses de prothèses mammaires PIP 66
2.4.2.3. Suivi des patientes explantées d'un implant PIP 66
2.4.2.4. Recommandations concernant les patientes porteuses de prothèses mammaires toutes marques confondues 66
2.4.2.5. Recommandations concernant l'explantation en dehors de la France 67

3. Les conséquences de l'affaire PIP au niveau règlementaire 67
3.1 Le marquage CE 68
3.1.1. Dysfonctionnements 68
3.1.2. Projet de révision des directives européennes 69
3.2 Les Organismes Notifiés 70
3.2.1. Les inspections réalisées par les Organismes Notifiés 70

3.2.2. Le libre choix de l'Organisme Notifié par le fabricant 71
3.2.3. L'absence de publicité des données par l'Organisme Notifié 71
3.2.4. Les responsabilités des Organismes Notifiés 72
3.2.5. Le nouveau règlement concernant les Organismes Notifiés 72
3.3 Le développement de l'évaluation des dispositifs médicaux 74
3.3.1 L'insuffisance de données cliniques 74
3.3.2 Une méthodologie non adaptée 76
3.4 La traçabilité des dispositifs médicaux 77
3.5 L'évolution de la matériovigilance 78

LES DONNEES DE MATERIOVIGILANCE RELATIVES AUX IMPLANTS MAMMAIRES PRE-REMPLIS DE GEL DE SILICONE 81

1. Données nationales 81
1.1 Alertes descendantes diffusées par l'AFSSAPS – puis par l'ANSM - relatives aux prothèses mammaires 81
1.1.1 Alertes descendantes relatives aux prothèses mammaires PIP diffusées par l'AFSSAPS puis par l'ANSM suite à la découverte de la fraude 81
1.1.2 Alertes descendantes relatives à d'autres incidents que la fraude de la société PIP 82
1.2. Signalements reçus par l'AFSSAPS – puis l'ANSM – relatifs aux prothèses mammaires PIP 84
1.3. Suivi des prothèses mammaires réalisé par l'ANSM 85
1.3.1. Données de matériovigilance concernant les prothèses mammaires PIP 85
1.3.2. Suivi relatif aux implants mammaires hors PIP 89
1.3.2.1. Données de matériovigilance relatives aux implants mammaires hors PIP 90
1.3.2.2. Inspections et contrôles des fabricants de 2010 à 2013 93

2. Données locales 97
2.1 Signalements de matériovigilance relatifs aux prothèses mammaires au CHU de Bordeaux 97
2.1.1. Entre 2003 et 2008 97
2.1.2. A partir de 2010 99
2.2 Signalements d'explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux 101
2.2.1 Traitement des explantations 101
2.2.1.1. Par le service de soin 101
2.2.1.2. Par le service d'anatomopathologie 102
2.2.1.3. Par l'Unité de Matériovigilance 102
2.2.2 Données relatives aux explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014 105
2.2.2.1. Matériel et méthode 105
2.2.2.2. Résultats 106
2.2.2.3. Discussion 114

3. Perspectives à partir de 2014 117
3.1 Perspectives nationales 117
3.1.1. Le suivi épidémiologique des patientes porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire PIP au niveau national : l'Etude LUCIE 117
3.1.1.1. Généralités 117
3.1.1.2. Objectifs 117
3.1.1.3. Constitution de la cohorte 117
3.1.1.4. Puissance de l'étude 118
3.1.1.5. Etude de faisabilité 119
3.1.1.6. Autorisations spéciales 119
3.1.1.7. Suivi des femmes incluses dans la cohorte 120
3.1.1.8. Collaborations 121
3.1.2 Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique renforcée 122
3.2 Perspectives locales : le suivi des patientes explantées de prothèses PIP au CHU de Bordeaux 124
3.2.1. Présentation du questionnaire 124

3.2.2. Matériel et méthode 124
3.2.3. Résultats 124
3.2.4. Discussion 127
3.3 Perspectives régionales 129

CONCLUSION 130

TABLEAUX 131

FIGURES 132

BIBLIOGRAPHIE 150

ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

CC : Code Civil

CJUE : Cour de Justice des Communautés Européennes

CLMV : Correspondant Local de Matériovigilance

CP : Code Pénal

CSP : Code de la Santé Publique

DM : Dispositif Médical

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

DMI : Dispositif Médical Implantable

DMIA : Dispositif Médical Implantable Actif

DPS : Décision de Police Sanitaire

FDA : Food and Drug Administration

INCa : Institut National du Cancer

JOUE : Journal officiel de l'Union européenne

LAGC : Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON : Organismes Notifiés

PIP : Poly Implant Prothèse

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations

SCENIHR : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

UDI : Unique Device Identification

UE : Union Européenne

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification des dispositifs médicaux selon la règlementation européenne

Annexe 2 : Procédure d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical

Annexe 3 : Exigences essentielles relatives aux implants mammaires

Annexe 4 : Aide à la décision concernant les dispositifs médicaux à tracer

Annexe 5 : Formulaire Cerfa de déclaration d'incident ou de risque d'incident à l'ANSM

Annexe 6 : Fiche de recueil de données relatives aux prothèses mammaires implantables

Annexe 7 : Questionnaire à destination des patientes ayant subi une explantation de prothèse(s) PIP au CHU de Bordeaux

INTRODUCTION

Les implants mammaires ont été développés dans les années 1960. Ils sont utilisés de nos jours dans les cas d'hypoplasie mammaire et de reconstruction.

C'est dans les années 1990 qu'apparaît la notion de dispositifs médicaux, et la réglementation les concernant pour leur mise sur le marché européen.
Le système actuel de matériovigilance a été mis en place en 1996, et permet la surveillance des dispositifs médicaux après leur commercialisation.

En 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a révélé ce qui apparaît à ce jour comme le scandale sanitaire le plus important concernant des dispositifs médicaux : la société Poly Implant Prothèse (PIP), entreprise française, a volontairement pré-rempli ses implants mammaires en gel de silicone avec un gel de qualité non médicale.
Les implants fabriqués par cette société ont été distribués dans 71 pays et implantés chez 400 000 femmes dans le monde.

Au-delà des conséquences pour les patientes implantées, nous verrons que cette affaire a permis de révéler de nombreuses insuffisances dans les systèmes d'évaluation, de mise sur le marché et de vigilance des dispositifs médicaux.

En France, on estime à 30 000 le nombre de femmes porteuses d'une prothèses mammaire PIP.
Depuis décembre 2011, il est recommandé à ces patientes de réaliser une explantation de ces prothèses, même en l'absence de tout dysfonctionnement ou effet indésirable.
Au CHU de Bordeaux, 55 patientes ont été prises en charge pour une explantation de prothèse mammaire PIP.

Nous rappellerons dans une première partie la notion de dispositif médical, les conditions de mise sur le marché et les moyens d'évaluation. Nous nous intéresserons ensuite aux implants mammaires en particulier, et à la fraude de la société PIP. Enfin, dans une dernière partie, nous reviendrons sur les données de matériovigilance relatives aux implants mammaires pré-remplis de gel de silicone, et nous analyserons les données concernant les explantations de prothèses mammaires de la société PIP au CHU de Bordeaux.

RAPPEL ET HISTORIQUE

1. Généralités

1.1 Dispositif médical

1.1.1. Définition

La terminologie du dispositif médical (DM) est empruntée au terme anglais *medical device*. Elle fait son apparition avec la directive européenne 90/385/CEE du 20 juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA).
La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, modifiant le Code de la Santé Publique (CSP), a procédé à la transposition en droit interne des différentes directives européennes concernant les DM. Suite à l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000, les DM figurent désormais dans la cinquième partie du CSP.

D'après l'article L. 5211-1 du CSP : « *on entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit - à l'exception des produits d'origine humaine - ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* ».

Ces DM peuvent donc être utilisés à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique. D'après cet article L. 5211-1, c'est le fabricant qui décide de l'utilisation donnée à son DM.

L'alinéa 2 de l'article L. 5211-1 définit une catégorie particulière de DM : les DMIA. Il s'agit de *« dispositifs pouvant être implantés dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur »*.

Les textes évoquent également les accessoires des DM, c'est-à-dire les articles destinés par le fabricant à être utilisés avec un DM, afin de permettre l'utilisation de ce dispositif conformément aux intentions du fabricant. Ces accessoires sont traités comme des DM à part entière : ils suivent le même régime juridique que celui du DM dont ils constituent l'accessoire.

1.1.2. Classification des dispositifs médicaux

Les règles de classification des DM sont fixées par l'arrêté du 15 mars 2010 modifiant l'arrêté du 20 avril 2006, pris en application de l'article R. 5211-7 du CSP.

Les DM autres que les DMIA sont répartis en quatre classes en fonction de leur niveau de risque : I, IIa, IIb, et III.
Des exemples de DM pour chacune des quatre classes sont présentés en annexe 1.

On distingue vingt règles de classification en fonction de différents critères tels que la durée d'utilisation du DM, son degré d'invasivité, la partie du corps avec laquelle le DM entre en contact.
Si plusieurs règles s'appliquent au même DM du fait des utilisations indiquées par le fabricant, la règle appliquée est la plus stricte, le DM étant classé dans la classe la plus élevée.
La procédure de marquage CE, qui va garantir la conformité du DM aux exigences essentielles, varie en fonction de la classe à laquelle appartient ce dernier.
La classe I regroupe les DM non invasifs, peu dangereux, tandis que la classe III comprend les DM les plus dangereux, dispositifs médicaux implantables (DMI) ou invasifs.

Les DMIA constituent une classe à part.

Tout DM importé, mis sur le marché, mis en service ou utilisé en France, doit être conforme à des exigences essentielles. Cette conformité est attestée par le marquage CE, requis quel que soit le DM, à l'exception des DM utilisés dans le cadre de recherches biomédicales, sous réserve de présenter, pour la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs, et des tiers, les garanties prévues (1).

Il existe environ 4 000 catégories de DM qui représenteraient jusqu'à 800 000 références (2).

1.2 La mise sur le marché d'un dispositif médical au niveau européen : le marquage CE

1.2.1. Les sources législatives et réglementaires

1.2.1.1. Les directives et leur transposition en droit français

La réglementation européenne relative aux DM a été réalisée en parallèle de la création du marché unique, dans un souhait d'harmonisation de la législation entre les Etats Membres, afin de garantir la libre circulation des DM tout en maintenant un niveau de sécurité élevé.

Des directives ont donc été élaborées ; ces dernières accordent une plus grande liberté de transposition dans les Etats membres, contrairement aux règlements qui sont d'application impérative.
Dans certains pays, préalablement aux directives européennes, il existait des normes ou des dispositions techniques, légales ou réglementaires. Ainsi, selon les Etats, les directives ont permis une simple adaptation de l'existant ou, pour certains, une véritable création législative et réglementaire.

Cette harmonisation européenne s'est concrétisée par l'adoption de quatre directives entre 1990 et 2000 :

- **Directive 90/385/CEE** relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, du 20 juin 1990, parue au JOUE n°L189 du 20 juillet 1990, modifiée par l'article 21 de la directive 93/42/CEE et par l'article 9 de la directive 93/68/CEE du 22 juillet 1993, parue au JOUE n°L220 du 30 août 1993

Cette directive donne différentes définitions, telles que celles de DM, dispositif médical actif et de DMIA. On y trouve également en annexe les exigences essentielles.
Cette première directive a été ensuite supplantée par les directives suivantes, dont la directive 93/42/CEE.

- **Directive 93/42/CEE** relative aux autres dispositifs médicaux du 14 juin 1993, parue au JOUE n°L169 du 12 juillet 1993

Cette seconde directive couvre un champ d'application beaucoup plus large : des DMIA aux accessoires.
Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), les médicaments, les produits cosmétiques, le sang et le plasma humain, les organes et les tissus d'origine humaine en sont exclus.

Elle donne notamment de nouvelles définitions, telles que celle du fabricant par exemple.
Un des points fondamentaux est que l'application des exigences essentielles permet l'obtention du marquage CE. Les Etats membres doivent prendre les dispositions nécessaires pour que les DM ne puissent être mis sur le marché et mis en service que s'ils ne compromettent pas la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs, et des tiers lorsqu'ils sont installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination.

En résumé, la directive 93/42/CEE a pour buts :

- d'assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur ;
- de garantir la sécurité des consommateurs et utilisateurs de ces produits industriels avec obligation de respecter des exigences essentielles de sécurité identiques pour toute l'Union Européenne (UE).

Ces deux premières directives ont été transposées en droit français par la loi 94-43 du 18 janvier 1994, complétée par les deux décrets suivants : décret n°95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux, et décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance.
Ces décrets figurent dans la partie réglementaire du CSP aux articles R. 5211-1 à 64, et ont été complétés par un grand nombre d'annexes.

- **Directive 98/79/CEE** relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, du 27 octobre 1998, parue au JOUE n°L331 du 7 décembre 1998

Cette directive a été transposée en droit interne par l'ordonnance du Président de la République n°2001-198 du 1er mars 2001, complétée par des décrets d'application.

- **Directive 2000/70/CE** relative aux dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humain, du 16 novembre 2000, parue au JOUE n°L313 du 13 décembre 2000

Les DM incorporant d'autres substances dérivées de tissu humain restent exclus du champ d'application de cette directive.

Le 7 mai 2008, la Commission Européenne a lancé une consultation publique - sous la forme d'un questionnaire - avec pour objectifs la modernisation et la simplification de la législation des DM. En effet, la Commission considérait qu'une amélioration et un renforcement du cadre juridique actuel seraient nécessaires pour répondre aux demandes grandissantes des citoyens européens. Elle proposait donc de refondre le système des directives en un seul et unique règlement.
Un règlement est directement applicable et ne requiert pas de mesures d'application de la part des Etats membres, alors qu'une directive, tout en exigeant des Etats membres d'atteindre un résultat, les laisse libres des moyens mis en œuvre pour l'atteindre.
Les résultats de cette consultation publique ont montré, à l'époque, que la majorité des participants (fédérations et entreprises, professionnels de santé et académiciens, autorités règlementaires, Organismes Notifiés, patients et consommateurs, consultants) estimaient que cette refonte du cadre juridique était prématurée. Malgré ce rejet, un certain consensus s'était dégagé de certains points, notamment concernant l'ajustement des règles de fonctionnement relatives aux ON (11).

Nous verrons par la suite que l'affaire des prothèses mammaires PIP a remis cette question de la modification de la législation relative aux DM à l'ordre du jour.

1.2.1.2. La procédure dite de « nouvelle approche »

Ces directives ont été élaborées dans le cadre de la procédure dite de « nouvelle approche ».
Il s'agit d'une technique de rédaction consistant à émettre un petit nombre de grandes directives couvrant des domaines très étendus (machines, jouets, emballages, etc.), pour une politique européenne de normalisation.

Elle repose sur certains grands objectifs et principes, notamment :

- la liberté de circulation pour les DM marqués CE dans tout l'Espace Economique Européen ;

- l'obligation du marquage CE pour la mise sur le marché. Cette obligation ne s'applique pas aux DM destinés à la recherche biomédicale ;

- le marquage CE signifie que le DM qui le porte est conforme à l'ensemble des « exigences essentielles » telles que définies dans les directives qui s'y appliquent, étant entendu que le respect des normes européennes qui bénéficient du statut de « norme harmonisée » entraîne la présomption de conformité à ces exigences essentielles ;

- la définition précise de ces procédures d'établissement de la conformité aux exigences essentielles - modes de preuve - dans chacune de ces directives.

Ces procédures prévoient, pour certaines classes de DM, le recours à des tierces parties indépendantes appelées Organismes Notifiés (ON). Lorsque le recours à une telle tierce partie est nécessaire, les certificats que délivre celle-ci valent pour la mise sur le marché de l'ensemble des pays de l'Espace Economique Européen, quel que soit l'Etat membre où est établi l'ON qui a délivré les certificats.

Cette nouvelle approche en matière de normalisation repose sur l'utilisation de normes pour répondre aux exigences essentielles établies par les directives, sur la présomption de conformité dont bénéficient les produits conformes aux normes, sur l'existence d'un choix de procédures d'évaluation de la conformité, sur le caractère volontaire du processus de normalisation et sur l'indépendance des organismes de normalisation (Résolution du Conseil de l'Europe du 7 mai 1985, concernant une nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation : JOUE n°C136, 4 juin 1985) (12).

1.2.2. Les conditions nécessaires à la mise sur le marché

Tout DM importé, mis sur le marché, mis en service ou utilisé en France doit être conforme à des exigences essentielles.
Cette conformité aux exigences essentielles est attestée par un marquage – le marquage CE – requis quel que soit le DM, à l'exception des DM utilisés dans le cadre de recherches biomédicales, sous réserve de présenter, pour la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs, et des tiers, les garanties prévues.

1.2.2.1. La conformité aux exigences essentielles

D'après l'article L. 5211-3 du CSP, la conformité des DM aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients est une condition sine qua non de leur mise sur le marché.
Les DM doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, ni la sécurité des utilisateurs ou le cas échéant des autres personnes, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues. On trouve, à la manière de l'évaluation des médicaments, la notion de rapport bénéfice/risque apprécié vis-à-vis du patient : les risques éventuels liés à l'utilisation du DM doivent constituer des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient, et être compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

Aux stades de la conception et de la construction du DM, le fabricant doit éliminer ou réduire autant que possible les risques. Si tel n'est pas le cas, il doit prendre les mesures de protection du patient – par exemple, mettre en place une alarme – et informer les utilisateurs des risques résiduels. Au cours de leur utilisation, mais aussi au cours du stockage et du transport, les caractéristiques et les performances des DM ne doivent pas être altérées.

Ces exigences essentielles sont définies dans les deux directives suivantes :

- directive 93/42/CEE, annexe I, qui définit quatorze exigences essentielles, plus 54 points auxquels un fabricant doit répondre avant que le marquage CE puisse être apposé sur son produit. Ces exigences portent sur la sécurité du patient, la performance du produit, la sécurité de l'utilisation, le

transport et l'entreposage, les risques et les avantages ainsi que les exigences techniques et de fabrication ;

- directive 98/79/CE, annexe I, qui définit huit exigences essentielles, dont le champ d'application se rapproche étroitement de celui de la directive 93/42/CEE.

En plus de ces exigences générales, les DM doivent également être conformes à des exigences relatives à leur conception et à leur construction, et qui se rapportent à leurs propriétés chimiques, physiques et biologiques, à leur risque infectieux et de contamination microbienne, à la protection de l'environnement et à la protection contre les rayonnements.
Il existe également des exigences particulières concernant les DM ayant une fonction de mesurage, ceux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source, ainsi que les DMIA (1).

1.2.2.2. Les normes

La normalisation a pour objet de fournir des documents de référence comportant des solutions à des problèmes techniques concernant les produits, biens et services, qui se posent de façon répétée dans les relations entre les partenaires économiques, scientifiques et sociaux. Ces documents de références sont appelés « normes ».
Une norme n'est pas obligatoire, son adhésion est un acte volontaire. Certaines sont rendues obligatoires par un texte réglementaire ou décret de loi.
Les normes sont élaborées par des organismes normalisateurs dont les plus connus sont :

- au niveau international

- l'ISO (International Organization for Standardization)
- le CEI (Commission Électrotechnique Internationale)
- l'UIT (Union Internationale des Télécommunications)
- l'ASTM international (American Society for Testing and Material)

- au niveau européen

- le CEN (Comité Européen de Normalisation)
- le CENELEC (Comité Européen de Normalisation pour l'Électrotechnique)
- l'ETSI (European Telecommunications Standard Institut)

- au niveau français

- l'AFNOR (Association Française de Normalisation)
- l'UTE (Union Technique de l'Électricité) (13).

Le référentiel réglementaire, auquel doivent satisfaire les DM, est constitué par les seules exigences essentielles données dans les directives.
Compte tenu de leurs généralités, car elles s'appliquent à l'ensemble des DM, une importance particulière est donnée aux normes.
Celles-ci ne sont pas d'application obligatoire pour la mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen. Toutefois, il est précisé dans l'article 5 de la directive 93/42/CEE que : *« sont présumés conformes aux exigences essentielles (…) les dispositifs qui satisfont aux normes correspondantes adoptées conformément aux normes harmonisées dont les numéros de référence ont été publiés au Journal Officiel des Communautés Européennes : les Etats membres publient les numéros de référence de ces normes nationales.*
Aux fins de la présente directive, le renvoi aux normes harmonisées inclut également les monographies de la Pharmacopée européenne relatives aux sutures chirurgicales ainsi qu'aux interactions entre médicaments et matériaux composant les dispositifs dans lesquels les médicaments sont contenus, dont les références ont été publiées au Journal Officiel des Communautés Européennes… ».

Cette disposition est également précisée dans le CSP à l'article R. 5211-18 (12).

- la norme NF ISO 13 485

Elaborée par le CEN en 2003 et adoptée par l'AFNOR en février 2004, elle s'intitule « Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires ».
Cette norme a été élaborée dans le cadre d'un mandat donné au CEN par la Commission Européenne et vient à l'appui des exigences réglementaires des directives. Le texte est basé sur la norme ISO 9001-2000 « Système de management de la qualité – Exigences » mais certaines exigences ont été modifiées, en particulier les chapitres « satisfaction du client » et « amélioration continue ». De ce fait, la conformité à l'ISO 13 485 ne fournit pas la conformité à l'ISO 9001-2000.
L'ISO 13 485 traite de l'assurance qualité des produits, des exigences du client et de divers éléments relatifs au management des systèmes qualité. Ces exigences sont complémentaires des exigences techniques du produit. Cette norme est devenue l'outil principal des ON pour la réalisation des audits en vue de l'attribution du marquage CE.

- les autres normes

Un grand nombre de normes relatives aux DM peuvent être applicables. Ces normes peuvent être spécifiques de certains DM ou d'étapes de fabrication ou d'enregistrement de ceux-ci. La liste des ces normes se trouve sur le site internet de la Commission Européenne. Le CEN publie régulièrement un « snapshot[1] » qui regroupe, dans un même document, les normes en cours d'élaboration et les normes publiées dans les 6 derniers mois.

1.2.2.3. Lignes directrices (Guidelines) et textes d'interprétation

La Commission Européenne élabore des guides ou des textes d'interprétation, afin que les concepts des directives soient compris et appliqués de la même façon par les différents acteurs. Ces textes sont rédigés par des groupes d'experts issus des différents Etats membres et des différentes parties intéressées : administrations, utilisateurs, industriels…

Ces textes n'ont pas le statut de textes réglementaires. Le fondement d'une décision ou d'une action reste les directives et les textes de transposition dans les droits nationaux. Leur utilisation est toutefois d'une grande aide dans l'interprétation et l'application des directives.
Ils sont disponibles auprès de la Commission Européenne et s'intitulent MEDDEV (pour MEDical DEVice). Ils traitent notamment des définitions des DM, de leur classification, des exigences essentielles, de la procédure d'évaluation de la conformité ou des ON.

Un guide est dédié à la matériovigilance : MEDDEV 2.12/1 ; il s'agit de la 8ème version, révisée en janvier 2013.

En 1998, suite à une pétition apportée par des femmes porteuses de prothèses mammaires pré-remplies en silicone au Parlement Européen, il a été demandé la réalisation d'une étude sur les risques des implants en silicone en général, et sur les implants mammaires en particulier.

A la suite de cette étude, la Commission Européenne a diffusé la **«** *Communication de la Commission relative aux dispositions communautaires et nationales applicables aux implants mammaires »* du 15 novembre 2001.

[1] Correspond à une photographie, à un moment donné, de l'état d'une base de données.

Cette dernière vise à améliorer l'information aux patientes, la surveillance post-commercialisation ainsi que les contrôles qualités de ces DM et recommande aux industriels une amélioration constante de ces DM par le biais des activités de recherche et développement.
Ce texte recommande également le passage des implants mammaires de la classe IIb à la classe III de la classification des DM : ce changement sera effectif suite à la directive européenne 2003/12/CE du 3 février 2003.

1.2.2.4. La démarche qualité

L'évaluation de la conformité aux exigences essentielles d'un DM peut se faire dans tout pays de l'UE ou de l'Espace Economique Européen.
Différentes procédures d'évaluation et de certification de la conformité sont proposées aux fabricants, en fonction du type de DM qu'ils souhaitent commercialiser.

Ces différentes procédures reposent sur les principes suivants :

- le fabricant observe pour la conception, la fabrication et le contrôle final du DM, un système de qualité approuvé par un organisme habilité, et il se soumet dans la mise en œuvre de ce système à la surveillance de cet organisme ;

- un organisme habilité constate et atteste, à la demande du fabricant, qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences essentielles (13) ;

En fonction des différentes procédures, l'intervention d'un organisme tiers est plus ou moins importante. Cet organisme est nommé « Organisme Notifié » dans les textes européens, et « Organisme Habilité » dans les textes français.

Les procédures possibles à appliquer selon la classe du DM sont définies dans les annexes de la directive 93/42/CEE (modifiées par la Directive 2007/47/CE) :

- Annexe II : Système complet d'assurance de la qualité ;
- Annexe III : Examen CE de type (attestation par l'ON qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences essentielles) ;
- Annexe IV : Vérification CE ;
- Annexe V : Assurance de la qualité de la production ;
- Annexe VI : Assurance de la qualité des produits ;
- Annexe VII : Déclaration CE de conformité (avec ou sans recours à un organisme habilité)

Toutes les annexes citées ci-dessus, sauf l'annexe VII, rendent nécessaires l'intervention d'un ON. L'annexe VII ne nécessite un ON que s'il s'agit d'un DM stérile ou comportant des fonctions de mesurage.

Les procédures d'évaluation mettent en jeu plusieurs annexes. Ces procédures dépendent de la classe du DM et sont laissées au choix du fabricant.

L'annexe 2 résume les procédures possibles en fonction de la classe du DM, notamment pour un DM de classe III tel qu'une prothèse mammaire.
Concernant cette classe de DM, il y aura deux possibilités :

- système complet d'assurance qualité avec examen de la conception du produit (annexe II) ;

- examen CE de type (annexe III) en laissant au choix du fabricant la vérification CE (annexe IV) ou l'assurance qualité de la production (annexe V).

La Commission Européenne, dans une communication du 15 novembre 2001 relative aux dispositions communautaires et nationales applicables aux implants mammaires a explicité les exigences essentielles applicables aux implants mammaires (annexe 3).

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a un droit de regard immédiat sur l'ensemble du processus de marquage CE. Le fabricant doit détenir à la disposition de l'administration, pendant une période de 5 ans à compter de la dernière date de fabrication du produit concerné, les déclarations de conformité et les documents techniques ainsi que les décisions et rapports de l'ON (R. 5211-26 du CSP).

1.2.3. La délivrance du marquage par les Organismes Notifiés

1.2.3.1. Généralités

Nous avons vu qu'en fonction des différentes procédures, l'intervention d'organismes tiers est plus ou moins importante.

Pour les DM autres que ceux appartenant à la classe I (soumis à l'auto-déclaration), les ON sont tenus de vérifier la conformité des DM ou de leur méthode de fabrication avec les dispositions des directives applicables.
Un fabricant ne peut pas mettre un DM sur le marché européen avant qu'il n'ait été évalué par un ON. Par conséquent, l'ON représente un maillon essentiel et décisif dans la chaîne de réglementation.
Il est essentiel que les ON agissent constamment avec la plus grande compétence et avec rigueur. Si ces derniers sont incapables d'effectuer correctement les tâches d'évaluation de la conformité pour lesquelles ils ont été désignés, cela peut nuire à la santé et à la sécurité publique et diminuer la confiance publique dans le système de contrôle réglementaire des DM, comme cela a été le cas avec le scandale PIP (15).

L'ON a pour rôles :

- d'évaluer la conformité du DM sur la base du dossier de conception transmis par le fabricant. Si nécessaire, l'ON peut faire effectuer des tests complémentaires ;

- d'évaluer le système de management de la qualité du fabricant, c'est-à-dire ses dispositions en matière de conception, de fabrication, et de contrôle, dans le cadre de l'audit au sein des sites de conception et de fabrication ;

- de délivrer une attestation de conformité - appelée certificat de marquage - permettant au fabricant d'apposer le marquage CE. Ce certificat indique la procédure d'évaluation appliquée. Il est valable 5 ans au maximum et peut être reconduit ;

- d'assurer le suivi de la certification par des audits de surveillance annuels et de renouvellement (tous les trois ans).

En cas de modification significative du produit et/ou du système de management de la qualité, le fabricant doit le signaler à l'ON qui procédera à de nouvelles évaluations.

Il existe en Europe, en mai 2014, soixante-quinze ON susceptibles de délivrer le marquage CE pour un DM. Cette liste est disponible sur le site de la Communauté Européenne.
La France a choisi de ne notifier qu'un seul organisme - la structure G-MED, intégrée au Laboratoire National de métrologie et d'Essais (LNE) - pour traiter toutes les classes de DM et tous les modes de preuve, contrairement à l'Allemagne où il existe près d'une vingtaine d'organismes. Le LNE, qui dispose du statut d'Etablissement Public a caractère Industriel et Commercial, est habilité par un arrêté conjoint des Ministres chargés de la santé et de l'industrie ; l'habilitation est donnée en raison des garanties d'indépendance et de compétence que présente l'ON en question.
En France, c'est l'ANSM qui est l'autorité notificatrice. Depuis l'entrée en vigueur des règles européennes dans les années 1990, le LNE/G-MED est l'Organisme français notifié pour l'ensemble des directives européennes.

Il est possible pour les industriels de solliciter l'ON de leur choix sans contrainte géographique. Les redevances réclamées pour la certification sont libres. Les industriels pourront ainsi demander aux ON des devis avant d'initier toute démarche. Il existe donc une mise en concurrence des différents Organismes.
La plupart des ON n'effectuent le marquage CE que dans le cadre d'une certification ISO 13 485 de l'entreprise (ce n'est pas le cas concernant le LNE/GMED). Cette certification peut ne porter que sur une partie de l'activité : conception, fabrication ou domaine thérapeutique particulier.

Le marquage CE, une fois obtenu, donne accès à l'ensemble du marché de l'Union Européenne. Cette marque CE doit être apposée de façon visible, lisible et indélébile, soit directement sur le DM soit sur son emballage, ainsi que sur les instructions d'utilisation.
Le graphisme de ce marquage CE est détaillé dans l'annexe XII de la directive 93/42/CEE et dans l'annexe X de la directive 98/79/CEE.
Cette marque est accompagnée, à droite du logo, du numéro d'identification de l'ON l'ayant délivré. Le numéro d'identification du LNE-G-MED est le 0459. Il engage la responsabilité du fabricant, sur tous les aspects relatifs à son produit. Le fabricant doit conserver la documentation technique du DM et la tenir à disposition des autorités compétentes.

L'ANSM doit être informée par les industriels de toute commercialisation en France d'un DM ayant obtenu le marquage CE.

1.2.3.2. Désignation des Organismes Notifiés

La désignation des ON est réalisée par les Autorités Compétentes des Etats membres auxquels les ON appartiennent. L'Autorité Compétente qui a désigné l'Organisme est responsable de la performance de ce dernier, même lorsqu'il effectue ses activités en dehors de sa propre zone géographique.
En effet, d'après le Guide de transposition des directives basées sur la nouvelle approche et sur l'approche globale : *« Les États membres sont responsables de la notification (de leurs Organismes). Ils peuvent choisir les Organismes qu'ils notifient parmi les organismes de leur juridiction qui satisfont aux exigences des directives et aux principes stipulés dans la décision 93/465/CEE du Conseil. »* (14).

Tous ces Organismes n'ont pas un champ de compétences complet et certains ne peuvent gérer qu'une partie des différents types de DM. Ces Organismes doivent répondre aux critères de l'annexe VIII de la directive 90/385/CE pour être notifiés pour les DMIA et aux critères de l'annexe XI de la directive 93/42/CEE pour les autres DM.
Des critères communs dans la désignation des ON par les Etats membres ont été élaborés à partir des directives européennes relatives aux DM, et de la décision n° 768/2008/CE du Parlement Européen et du Conseil du 9 juillet 2008 relative à un cadre commun pour la commercialisation des produits.

Les critères principaux retenus par les directives sont :

- indépendance ;
- impartialité ;
- expertise dans le domaine des DM ;
- personnel scientifique en nombre suffisant, et doté de connaissances suffisantes pour évaluer, sur le plan médical, le caractère fonctionnel et les performances des DM ;
- matériel et locaux adaptés ;
- bonne formation professionnelle portant sur l'ensemble des opérations d'évaluations et de vérifications ;
- connaissance suffisante des prescriptions relatives aux contrôles effectués ;
- pratique suffisante des contrôles ;
- aptitude à la rédaction d'attestations, procès-verbaux et rapports qui constituent la matérialisation des rapports effectués ;
- possession d'une assurance de responsabilité civile.

De façon plus précise, le document MEDDEV 2.10-2 *« Désignation et suivi des Organismes Notifiés dans le cadre des directives européennes relatives aux dispositifs médicaux »* fournit des conseils sur les critères de désignation qui doivent être suivis ainsi que sur l'ensemble du processus de désignation (15).

L'Autorité Notificatrice doit s'assurer que l'Organisme qui demande à être désigné possède des connaissances et une expérience suffisantes pour couvrir les produits et les exigences fixées dans les annexes concernant l'évaluation de la conformité dans le cadre de la demande de désignation (14).
Par conséquent, cette dernière doit surveiller les activités de leurs ON de manière régulière et structurée. Dans la pratique, il s'agit de soumettre les ON à différents types d'évaluations effectuées par des assesseurs des Autorités Notificatrices correctement formés et qualifiés. Le but de ces évaluations est de confirmer que l'ON agit avec compétence et dans le cadre des activités pour lesquelles il a été désigné.

Malgré les détails donnés par les directives, normes et guidelines, de larges marges de manœuvre subsistent.
Plusieurs coordinations de ces ON – aussi bien au niveau européen qu'international - ont été mises en place :

- En 1992, la Global Harmonization Task Force (GHTF), mise en place par la Commission Européenne, tenait régulièrement des réunions auxquelles participaient des représentants de tous les ON, de la Commission Européenne et des grandes organisations professionnelles européennes de fabricants de DM. Les questions pratiques pouvant conduire à des différences d'interprétation ou d'action étaient abordées au cours de ces réunions. Ces discussions aboutissaient à des déclarations consensuelles ou à des recommandations écrites. Ces recommandations fournissaient une bonne base de dialogue entre les fabricants et les ON, et favorisaient une approche uniforme et homogène. Cependant, compte tenu de la mise en évidence de plusieurs limites de cet organisme – notamment concernant la faculté de ses membres à adapter rapidement dans leurs législations respectives les guides élaborés – le groupe a été dissout.

- En février 2011, création du l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), qui prendra la place du GHTF et comprend des représentants des Autorités Notificatrices européennes, mais également américaine, australienne, brésilienne, canadienne, chinoise, japonaise, et russe. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) y participe en tant qu'observateur. Ce groupe possède plusieurs groupes de travail, dont certains participent à l'accompagnement de la mise en œuvre de l'UDI (Unique Device Identification) ;

- Depuis 2001, les ON se réunissent également régulièrement dans le cadre du groupe de coordination NB-MED (Notified Bodies MEdical Devices). L'objectif est de coordonner l'évaluation des questions techniques. La Commission Européenne finance l'organisation de ces réunions et tous les ON sont encouragés à y participer. Le NB-MED formule ses conclusions dans des recommandations et des déclarations de consensus ;

- Depuis 1997, des avis scientifiques sur des questions particulières sont obtenus auprès du Comité scientifique des médicaments et des DM, institué par la décision 97/579/CE de la Commission du 23 juillet 1997. La liste des avis adoptés est disponible sur le site internet de la Commission Européenne ;

- De la même façon a été créé en 2000 le NBOG (Groupe Opérationnel des Organismes Notifiés), organisme de concertation regroupant la Commission Européenne et les Autorités Sanitaires nationales. Sa création résulte du constat de performances variables des ON. Le but du NBOG est donc d'améliorer la performance globale de ces derniers, par l'identification et surtout la promulgation d'exemples de meilleures pratiques à adopter par ceux-ci et par les Autorités Notifiantes responsables de leur désignation et leur contrôle. Le NBOG a élaboré un « Manuel des Autorités Notifiantes » dans lequel on trouve un exemple de liste de contrôles nécessaires à l'évaluation des ON, ainsi qu'une orientation et des conseils détaillés concernant la désignation de ces derniers (14).

Cependant, il n'existe pas de procédure de contrôle contraignante et harmonisée au niveau communautaire : il revient aux Etats membres seuls de choisir les moyens et les méthodes de contrôles à mettre en œuvre.

Une fois la notification effectuée, l'Autorité Notificatrice doit faire parvenir sa décision à la Commission Européenne et aux autres Etats Membres via ses représentants permanents à Bruxelles en utilisant un formulaire de notification spécifique. La Commission Européenne publiera la notification dans le JOUE (Journal Officiel de l'Union Européenne) et dans la banque de données NANDO (New Approach Notified and Designated Organisations), qui comprend la liste des ON avec leurs numéros d'identification et les tâches pour lesquelles ils ont été désignés.

Lorsqu'il a connaissance d'un problème concernant un ON qui cesse de remplir les critères cités ci-dessus, l'Etat Membre concerné doit retirer ou suspendre la notification de l'Organisme après l'en avoir averti. L'information doit alors être communiquée à la Commission Européenne ainsi qu'aux autres Etats Membres.
Le retrait de la notification n'affecte pas les certificats délivrés par l'ON tant que la preuve n'est pas apportée qu'ils doivent également faire l'objet d'un retrait. De même, les Etats Membres ont la responsabilité d'examiner les allégations des autres États Membres sur la médiocrité des performances des ON. Le NBOG a élaboré un protocole de communication que les Etats peuvent utiliser dans ces cas là.

Afin d'effectuer une désignation et des contrôles efficaces, les Autorités Notificatrices doivent posséder les ressources nécessaires : les membres de leurs personnels doivent être en nombre suffisant, correctement formés et qualifiés. L'idéal serait qu'ils disposent à la fois de connaissances sur les directives relatives aux DM et sur les législations nationales qui les transposent, ainsi que des connaissances et une expérience sur la fabrication des DM et les normes qui leur sont applicables. De plus, ils doivent pouvoir démontrer un niveau élevé d'intégrité et d'impartialité (14).

Il n'est pas possible d'établir une carte européenne de la qualité des ON : en effet, l'Organisme allemand TÜV RHEINLAND, qui a certifié les prothèses mammaires PIP, jouit d'une excellente réputation auprès des régulateurs européens et des fabricants. De plus, il fait partie des huit ON ayant obtenu l'homologation du « Canadian Medical Devices Conformity Assessment System » qui permet l'accès au marché canadien.

1.2.4. Le maintien des conditions du marquage CE

Le fabricant d'un DM doit prendre les dispositions nécessaires en vue du maintien dans le temps des conditions du marquage CE pour les DM déterminés afin de garantir que chaque DM mis sur le marché européen soit conforme aux exigences essentielles.

Pour cela, il est indispensable d'atteindre deux objectifs :

- la maîtrise des modifications du modèle

Lorsqu'un modèle fait l'objet d'une modification de sa conception, ou d'une modification de sa fabrication, la modification ne doit pas avoir pour conséquence une perte de la conformité aux exigences essentielles.

- l'identité de chaque exemplaire au modèle

Chaque exemplaire d'un modèle dont la conception a été approuvée par un ON en appliquant l'un des modèles de preuve prévus dans les directives, ou le cas échéant, dont la conception a été déclarée conforme par le fabricant lui-même, doit être fabriqué de façon à rester identique au modèle.

Pour chaque mode de preuve, des dispositions sont prises pour s'assurer du maintien permanent de cette conformité.

Le fabricant ne pourra apposer le marquage CE sur son DM - lui permettant la mise sur le marché de ce dernier sur l'ensemble de l'Union Européenne - qu'après la délivrance par un ON d'une attestation de conformité aux exigences essentielles du dispositif, appelée marquage CE. Ce certificat devra être renouvelé tous les cinq ans. Le fabricant peut faire appel à l'ON de son choix parmi les nombreux Organismes présents en Europe. Ces ON sont désignés par les Autorités Compétentes des Etats membres – l'ANSM en France – ces dernières étant responsables de la notification de leurs Organismes. Elles doivent de ce fait assurer une surveillance des activités de ces Organismes. Cependant, malgré les nombreuses indications données dans les directives, normes et guidelines, il existe de nombreuses différences au niveau de la désignation et de la surveillance des ON d'une part, et de leurs activités d'autre part.

1.3 Notion juridique de produit défectueux et responsabilité

1.3.1. Définition

La notion de produit défectueux est définie dans l'article L. 1386-4 du Code Civil (CC) :

« Un produit est défectueux au sens du présent titre lorsqu'il n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre. Dans l'appréciation de la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre, il doit être tenu compte de toutes les circonstances et notamment de la présentation du produit, de l'usage qui peut en être raisonnablement attendu et du moment de sa mise en circulation.
Un produit ne peut être considéré comme défectueux par le seul fait qu'un autre, plus perfectionné, a été mis postérieurement en circulation. »

Concernant les DM en particulier, le produit défectueux sera apprécié par rapport aux exigences essentielles : il faut donc prouver sa défectuosité afin d'engager la responsabilité du fabricant.
Les problèmes relatifs à la performance ou à la fonction d'un DM sont donc exclus, car ils ne rendent pas le produit défectueux, et n'entraînent pas de ce fait la responsabilité du fabricant (3).

1.3.2. La responsabilité du fait des produits défectueux

1.3.2.1. La responsabilité du fabricant

Il a été instauré en France par la loi du 17 février 1804 un concept de responsabilité sans faute, dans le cadre de l'obligation de sécurité et de résultats issue de l'article 1147 du CC. Cet article dispose que *« Le débiteur est condamné, s'il y a lieu, au paiement de dommages et intérêts soit à raison de l'inexécution de l'obligation, soit à raison du retard dans l'exécution, toutes les fois qu'il ne justifie pas que l'inexécution provient d'une cause étrangère qui ne peut lui être imputée, encore qu'il n'y ait aucune mauvaise foi de sa part. »*

Puis, la loi Lalumière relative à la sécurité des consommateurs du 21 juillet 1983 dispose que *« les produits et services doivent dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes »* (L. 221-1 du Code de la Consommation). Cette loi prend donc en compte pour la première fois la réparation des dommages et la protection des victimes.

Cette tendance s'est dessinée chez la plupart des Etats Membres de la Communauté Européenne, nécessitant une harmonisation via la directive de 1985 que nous détaillerons ensuite. En effet, il est apparu que la coexistence de régimes juridiques différents au sein de l'UE pouvait entraver la libre circulation des marchandises, et entraîner des différences de niveau de protection du consommateur contre les dommages causés à sa santé.

1.3.2.2. La Directive Européenne et sa transposition

L'article 1386-4 du CC correspond à la transposition en droit français de la Directive Européenne du 25 juillet 1985 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux. Cette directive avait pour objectifs d'harmoniser les systèmes juridiques au sein de la Communauté Européenne mais aussi d'instaurer une meilleure prévention des dommages, et de favoriser l'indemnisation des victimes dans un souci d'équité.

Du retard a été pris dans la transposition en droit français de cette directive, en raison de l'opposition des industriels pharmaceutiques qui n'étaient auparavant pas concernés par ce type de responsabilité. De plus, le gouvernement français avait pour but de profiter de la transposition de la directive pour réviser l'ensemble du régime de la responsabilité civile.
Face à l'absence de transposition de la France de la directive en droit interne, la CJUE (Cour de Justice des Communautés Européennes) a rendu, le 13 janvier 1993, un arrêt en manquement à l'encontre de la France.

La transposition de la directive en droit français a donc eu lieu le 19 mai 1998, avec la loi n°98-389 du 19 mai 1998. Le texte a été introduit dans le Titre IV bis du livre III du CC, articles 1386-1 et suivants.
Cette loi a ensuite été modifiée par le biais de la loi n°2004-1343 du 9 décembre 2004. En effet, la France avait initialement mal transposé la directive de 1985 : la responsabilité du fait des produits défectueux s'appliquait de la même façon au producteur du produit et au simple fournisseur, ce qui n'est pas ce qui était prévu dans la directive de 1985, selon laquelle le fournisseur ne pouvait être responsable que si le producteur n'était pas identifié.
Cette différence a valu à la France un nouvel arrêt en manquement (arrêt de la CJCE du 25 avril 2002).

Le nouvel article 1386-7 du Code civil – modifié par la loi de 2004 – prévoyait que la victime d'un produit défectueux ne puisse agir contre le fournisseur que si, après recherche, elle avait été dans l'impossibilité de déterminer l'identité du producteur. Cependant, la loi du 9 décembre 2004 ne prévoyait pas la possibilité pour le fournisseur de s'exonérer de sa responsabilité en indiquant le nom du producteur du produit ou le nom de son propre fournisseur. Or, dans de nombreux cas, il était impossible pour la victime de connaître le nom du fabricant du produit : elle agissait donc à l'encontre du fournisseur dont la responsabilité était alors engagée de plein droit.
La France a donc été à nouveau condamnée pour mauvaise transposition de la directive du 25 juillet 1985, par un arrêt de la CJCE du 14 mars 2006.

La Loi n° 2006-406 du 5 avril 2006, relative à la garantie de conformité du bien au contrat due par le vendeur au consommateur et à la responsabilité du fait des produits défectueux, vise donc à mettre enfin en conformité le droit français à la directive du 25 juillet 1985.
L'article 2 de la loi du 5 avril 2006 prévoit désormais que : « *Si le producteur ne peut être identifié, le vendeur, le loueur, à l'exception du crédit-bailleur ou du loueur assimilable au crédit-bailleur, ou tout autre fournisseur professionnel, est responsable du défaut de sécurité du produit, dans les mêmes conditions que le producteur, à moins qu'il ne désigne son propre fournisseur ou le producteur, dans un délai de trois mois à compter de la date à laquelle la demande de la victime lui a été notifiée* » (article 1386-1 alinéa 1 du CC).

La directive a pour principe une responsabilité sans faute au terme de laquelle le producteur est responsable du dommage causé par un défaut de son produit. Ces dispositions sont applicables aux fabricants de DM qui doivent « *garantir la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre* » (art 1386-4 du CC). Ce système, protecteur pour les consommateurs, permet notamment que soit engagée la responsabilité du producteur par la victime d'un dommage, quand bien même ce dernier serait ou non lié par un contrat avec la victime (art 1386-1 du CC).
Pour engager la responsabilité du fabricant de DM, la victime devra notamment prouver un dommage, un défaut et un lien de causalité entre le défaut et le dommage (art 1386-9 du CC). Si la victime n'a pas la possibilité d'identifier le fabricant de DM, il est prévu – comme nous l'avons vu précédemment – que cette dernière puisse attaquer le fournisseur : la responsabilité du médecin pourra donc être recherchée si ce dernier a effectivement fourni le produit défectueux en question.

La transposition de la directive de 1985 institue un régime spécial de responsabilité : il s'agit d'un droit d'option conféré à la victime. En effet, d'après l'article 1386-18 du CC, ce nouveau dispositif ne porte pas atteinte au droit dont peut se prévaloir la victime au titre du droit préexistant, c'est-à-dire le droit français avant la directive de 1985, comme nous le verrons ensuite (8).

1.3.2.3. L'état du droit français avant la directive de 1985

Précédemment à la directive de 1985, les différents régimes de responsabilités ci-dessous pouvaient être invoqués :

- responsabilité quasi-délictuelle

La victime peut se baser sur l'article 1382 du CC, invoquant le fait admis par la jurisprudence que la mise sur le marché d'un produit défectueux est une faute. D'autre part, la victime peut également poursuivre le fabricant sur le fondement de l'article 1384 alinéa 1 du CC, en sa qualité de gardien de la structure des produits (8).

- responsabilité contractuelle

La victime peut invoquer, en tant qu'acquéreur ou sous-acquéreur, la garantie des vices cachés (art 1841 et suivants du CC). Cette dernière doit être invoquée à bref délai, et s'avère être moins protectrice des victimes que ne le sont les dispositions qui seront ensuite issues de la loi du 19 mai 1998, dans la mesure où seul un acheteur ou un sous-acquéreur peut être indemnisé.
La victime peut également invoquer le manquement à l'une des obligations professionnelles détachées de la vente, qui sont les obligations de renseignement, de mise en garde et de sécurité.

- responsabilité pénale

Il peut être constitué l'infraction volontaire de mise en danger d'autrui, qui est le fait, d'après les articles 223-1 et 223-2 du Code Pénal (CP) *« d'exposer directement autrui à un risque immédiat de mort ou de blessure de nature à entraîner une mutilation ou une infirmité permanente par la violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement* ». Cette infraction est constituée, même si elle n'a pas causé de préjudice : le seul fait d'avoir exposé une personne à un risque dangereux suffit.
Il peut également être constitué l'atteinte volontaire à l'intégrité physique d'autrui, et l'homicide involontaire (art 221-6 du CP). L'atteinte à l'intégrité physique d'autrui est constituée si le dommage correspond à une incapacité temporaire de travail, tandis que le chef d'homicide involontaire est constitué si le dommage correspond à la mort d'autrui. Dans ces deux cas, il faut un manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi.

Une protection est également assurée par le Code de la Consommation :

- l'article 221-1, issu de la loi Lalumière comme nous l'avons déjà vu, dispose que *« les produits et services doivent, dans les conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la sécurité des personnes »* ;

- l'article 212-1 alinéa 2 dispose quant à lui que *« le responsable de la première mise sur le marché d'un produit est tenu de vérifier que celui-ci est conforme aux prescriptions en vigueur » ;*

- l'article L 213-1, qui définit le délit de fraude, peut être utilisé à l'encontre d'un professionnel lorsque la dangerosité d'un produit constitue une tromperie sur les qualités substantielles de ce dernier (8).

1.3.2.4. Les champs d'application de ces régimes juridiques

- L'application dans le temps

Concernant la directive de 1985, le délai de transposition dans les Etats Membres de l'UE était fixé à 3 ans, c'est-à-dire au 30 juillet 1988. A partir de cette date, le juge français doit donc interpréter le droit à la lumière de la directive et sur des produits mis en circulation à compter de cette même date (9).

Pour les produits mis en circulation avant le 30 juillet 1988, les Etats sont donc souverains. La France, en 1998, par le biais d'un arrêt de la Cour de Cassation, a défini juridiquement l'obligation de sécurité et de résultat en référence à l'obligation définie dans la directive, qui s'applique donc aux produits commercialisés avant le 30 juillet 1988.
La loi de 1998 est entrée en vigueur le 21 mai 1998 : entre le 30 juillet 1988 et le 20 mai 1998, le droit applicable est celui relevant de la directive, pour les produits commercialisés durant cette période.

La question du risque de développement illustre bien la différence de jugements en fonction du champ d'application dans lequel on se place.

Le risque de développement est défini de la façon suivante : « *Par risque de développement, il faut entendre le défaut d'un produit qui n'a pu être découvert ni évité car l'état des connaissances scientifiques et techniques objectivement accessibles lors de la mise en circulation du produit ne le permettait pas (4). En d'autres termes, ce n'est pas la défectuosité qui est future mais sa découverte. C'est le développement de techniques nouvelles qui permettra de déceler ce qui, avant elles, était indécelable (5). Mais ce n'est pas simplement un vice « indécelable », que des investigations exceptionnelles auraient permis de découvrir, c'est un vice qu'il est matériellement impossible pour le fabricant de connaitre car les techniques existantes sont insuffisantes (6). Pèse donc sur le producteur, le risque d'un développement de l'état des connaissances pouvant révéler un défaut jusqu'alors ignoré* » (7).

- la directive de 1985 laisse aux Etats la liberté de se prononcer sur le critère exonératoire ou non du risque de développement concernant la responsabilité du fait d'un produit défectueux ;

- en France, la jurisprudence de la Cour de Cassation se prononce en se fondant sur les critères de la force majeure, qui est pour elle la seule cause d'exonération possible. Les critères de la force majeure sont l'imprévisibilité, l'irrésistibilité, et l'extériorité d'un évènement, critères valables jusqu'en 2006, date de la redéfinition de la force majeure qui exclut désormais le critère d'extériorité. Pour la Cour de Cassation, le risque de développement correspondant à une force interne, les fabricants ne peuvent s'en exonérer ;

- la loi de 1998 a pris position quant à elle : le risque de développement est exonératoire si le fabricant apporte la preuve qu'il était dans l'impossibilité de trouver le défaut au moment de la commercialisation (art 1386-11 du CC). Cependant, cette disposition n'est pas valable pour les éléments et produits du corps humain (art 1386-12 du CC modifié par la loi du 9 décembre 2004).

Les jugements rendus ont donc été différents en fonction de la date de mise en circulation des produits : en effet, si on se situe après le 20 mai 1998, le risque de développement est exonératoire dans les conditions vues plus haut. Cependant, si on se situe entre le 30 juillet 1985 et le 20 mai 1998, c'est au juge d'apprécier, au regard de la jurisprudence si le risque de développement est exonératoire ou non, car on est dans le champ d'application de la directive de 1985 qui laisse les Etats souverains sur cette question. La jurisprudence ayant donné un avis négatif sur ce sujet, le risque de développement va donc être considéré comme non exonératoire.

- L'application matérielle ou le périmètre d'application

La directive de 1985, puis la loi de 1998 peuvent concerner les produits de santé en général, c'est-à-dire les médicaments et les DM.

Les responsables visés dans ces textes sont les producteurs, qui correspondent aux fabricants. Le problème pris en compte ici est que les producteurs ne sont pas toujours solvables. Ce régime de responsabilité a donc été étendu aux importateurs et fournisseurs, à titre subsidiaire, si l'identité du producteur n'est pas connue, et si ce dernier n'est pas solvable.

L'interprétation de la notion de fournisseur a été précisée par le biais d'un arrêt du Conseil d'Etat du 4 octobre 2010. Dans cette affaire, la CJUE était interrogée sur la possibilité pour le régime français de responsabilité sans faute des établissements publics hospitaliers de coexister avec le régime de responsabilité du producteur mis en place par la directive de 1985. La CJUE a considéré, le 21 décembre 2011, que « *la directive ne s'oppose pas à ce qu'un État membre institue un régime prévoyant la responsabilité d'un tel prestataire à l'égard des dommages ainsi occasionnés, même en l'absence de sa faute, à condition que soit préservée la faculté pour la victime et/ou ce prestataire de mettre en cause la responsabilité du producteur sur le fondement de la directive* ».
Par conséquent, le régime de responsabilité du fait des produits défectueux tel que mis en place en France conformément à la directive de 1985 ne s'oppose pas à ce qu'existe, parallèlement, un régime sans faute des établissements de santé français. Dès lors peuvent être recherchées à la fois la responsabilité du producteur et la responsabilité de l'établissement de santé.

Dans le cas d'un défaut d'un DM, et donc de responsabilité sans faute, la responsabilité du fournisseur du DM ne peut être recherchée, comme nous l'avons déjà vu, qu'à la seule condition que le fabricant du DM ne soit pas identifiable. Le fournisseur pourra échapper à l'engagement de sa responsabilité s'il désigne soit son propre fournisseur soit le producteur incriminé. La Cour de cassation a fait application de ce principe dans une affaire en date du 15 mai 2007 [2] (10).

2. Evaluation et surveillance des dispositifs médicaux

2.1 Les essais cliniques

2.1.1. Définition

Les essais cliniques sont encadrés en France depuis la loi Huriet - Sérusclat du 20 décembre 1988 et son décret d'application.

Ce dispositif a été modifié par la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
Lors de cette transposition, de nouvelles dispositions ont visé à uniformiser le niveau de protection des personnes quel que soit le produit de santé qui fait l'objet de la recherche biomédicale (16). Les nouvelles dispositions ont été introduites par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant.
L'ensemble de ces textes est entré en vigueur à compter du 27 août 2006.

On entend par essai clinique portant sur un DM *« tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif* » (R. 1121-1 du CSP).

[2] Cour de Cassation, 1ère civile, 15 mai 2007, n° 05-17.947

Les exigences essentielles précisent que les DM doivent être conçus de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, en prenant en compte le fait que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient. Tout effet secondaire et indésirable doit également constituer un risque acceptable. De plus, les DM doivent atteindre les performances revendiquées par le fabricant.

La confirmation du respect de ces exigences doit se baser sur des données cliniques, d'autant plus importantes que le DM est sensible. Ces données sont donc essentielles pour les DM implantables actifs et les DM de classe III. La directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 a complété la directive de 1993, en rendant obligatoires les investigations cliniques pour ces derniers DM, « *sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié* » (Annexe X de la directive 93/42/CE, R. 5211-36-2 du CSP).
Cette directive s'applique en France depuis le 21 mars 2010 mais n'est pas toujours respectée.

Les données cliniques ont essentiellement pour but de confirmer le respect des exigences essentielles, notamment en matière de caractéristiques et de performances, dans les conditions normales d'utilisation d'un DM ainsi que d'évaluer des effets secondaires indésirables. A cet effet, elles constituent un élément de l'analyse de risque car elles permettent d'établir si les risques liés à l'utilisation des DM sont acceptables au regard des bénéfices attendus.
Toutefois, il n'est pas possible de parler d'une évaluation du rapport bénéfice/risque telle qu'elle existe pour le médicament. En effet, d'une part, le bénéfice devrait être apprécié par rapport à une indication donnée et d'autre part, le terme de « performance » d'un DM n'est pas synonyme de bénéfice pour le malade.

La Team NB – l'association européenne des Organismes Notifiés pour les dispositifs médicaux – a rappelé, dès 1998, les principes à respecter en matière d'investigations cliniques :
« *le besoin d'effectuer une enquête clinique est le résultat des considérations suivantes :*

- *des données cliniques doivent être obtenues dans tous les cas ;*
- *les données cliniques peuvent s'appuyer sur l'évaluation de la littérature pertinente, de résultats d'investigations cliniques, ou toute combinaison de ces informations ;*
- *à moins que la sécurité et l'efficacité d'un dispositif puissent être démontrées par tout autre moyen (expérience convaincante résultant d'un usage précédent), l'investigation clinique d'un dispositif médical devrait s'avérer nécessaire, en particulier dans les circonstances suivantes :*
  - *lorsqu'un dispositif médical entièrement nouveau est proposé à l'entrée sur le marché, dont les composants, les caractéristiques ou les principes d'action sont inconnus jusqu'ici ;*
  - *lorsqu'un dispositif existant est modifié et que cette modification est susceptible d'affecter de façon significative la sécurité et l'efficacité clinique ;*
  - *lorsqu'un dispositif déjà commercialisé est proposé pour une nouvelle indication ;*
  - *lorsqu'un dispositif incorpore de nouveaux matériaux, jusqu'ici inconnus, entrant en contact avec le corps humain ou des matériaux existants appliqués sur une zone jusqu'ici non exposée à de tels matériaux, et pour lequel il n'existe pas d'expérience clinique, ou dans le cas où ce dispositif sera utilisé sur une période significativement plus longue »* (17).

Ces recommandations ne contiennent aucune indication quant aux principes méthodologiques devant être appliqués par le fabricant, pour réaliser une investigation clinique convaincante. Ce dernier peut consulter un ON pour obtenir des précisions, mais il dispose toutefois d'une très grande liberté d'action (2).

En 2011, 341 nouvelles demandes d'autorisation d'essais cliniques concernant les DM ont été présentées à l'ANSM. Dans 46 % des cas, il s'agissait d'essais à promotion industrielle. Cette année-là, toutes les demandes d'autorisation d'essais cliniques avaient été délivrées, excepté douze d'entre elles ayant fait l'objet d'une demande de retrait de la part du promoteur (18).

2.1.2. Le suivi clinique après mise sur le marché

Le suivi clinique des DM de classe III ou implantables actifs après mise sur le marché est une étape essentielle du contrôle de la sécurité de ces DM. Il est largement pratiqué aux Etats-Unis, mais peu en Europe. A l'avenir, il pourrait être effectué systématiquement par le fabricant, selon une réglementation européenne spécifique.
Dans le cas des implants, le suivi à long terme des patients inclus dans les essais cliniques en vue du marquage CE pourrait permettre de détecter des incidents indétectables lors de l'étape préclinique sur les bancs physiques ou chez l'animal, comme un vieillissement accéléré du DM au contact de tissus pathologiques (19).

2.1.3. Les alternatives aux essais cliniques des dispositifs médicaux

Le fabricant a deux autres possibilités, en plus de l'investigation clinique que nous venons de voir, pour satisfaire à l'obligation d'évaluer cliniquement les DM implantables :

- soit une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente actuellement disponible concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception, et de la destination du DM, démontrant l'équivalence de ce dernier avec le DM auquel se rapportent les données et le respect des exigences essentielles concernées ;

- soit une évaluation critique de la combinaison des données des investigations cliniques et du point précédent.

La très grande majorité des fabricants a recours à la procédure d'équivalence, fondée sur l'analyse de la littérature scientifique.
L'équivalence ne peut être revendiquée que dans le cas où le DM ne génère pas de risque additionnel et est utilisé dans des indications et des conditions strictement similaires au produit dont il revendique l'équivalence.

Trois dimensions différentes sont donc retenues :

- clinique : DM utilisé dans une destination et des indications similaires, pour une population cible similaire, dans des conditions similaires ;
- technique : DM présentant des caractéristiques techniques et de conception similaires, utilisant le cas échéant des techniques de pose et/ou opératoires similaires ;
- biologique : DM ayant des matériaux et état de surface en contact avec le corps humain similaires (20).

Aucune méthodologie précise et harmonisée, mise en œuvre par l'ensemble des ON n'existe pour démontrer la pertinence du critère d'équivalence choisi par le fabricant. Seules des Guidelines ont été élaborées au niveau européen, concernant le respect des critères d'équivalence, mais leur caractère non contraignant ne permet pas de garantir leur application par l'ensemble des ON (2).

2.2 La demande de prise en charge par l'Assurance Maladie

Pour obtenir le remboursement d'un DM, celui-ci - après avoir obtenu le marquage CE - doit être inscrit sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

Le fabricant peut inscrire le DM :

- soit sur une ligne générique, qui constitue la procédure la plus courante. Elle permet aux DM présentant des caractéristiques techniques similaires à celles de produits faisant déjà partie de la liste d'y figurer après une simple déclaration à l'ANSM.

- soit sous un nom de marque, si le DM présente un caractère innovant, ou si l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier du produit ou de la prestation.

Pour les DM faisant l'objet d'une inscription sous un nom de marque, le fabricant devra adresser une demande auprès des deux organismes suivants, qui effectuent des évaluations complémentaires :

- la CNEDiMTS (Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé), commission spécialisée de la HAS (Haute Autorité de Santé).

Cette dernière formule des recommandations et rend des avis en vue du remboursement des DM et des prestations qui leur sont associées. Elle mesure le rapport bénéfice/risque du DM, par comparaison avec les stratégies thérapeutiques existantes, en se fondant sur son service médical attendu. Elle peut également demander des études cliniques complètes.
Elle éclaire ainsi les pouvoirs publics sur les décisions de remboursement et contribue à améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des soins aux patients.

- le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé), chargé de fixer avec les fabricants un tarif de remboursement ou un prix limite de vente.

Il s'agit d'un organisme interministériel, placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Les décisions du CEPS sont prises de manière collégiale, en conformité avec les orientations qu'il reçoit publiquement des ministres, et sous le contrôle du juge administratif.
Les prix ou les tarifs sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les entreprises commercialisant les produits ou, pour certains DM, avec les organisations professionnelles représentatives de ces entreprises.

Ce n'est qu'après ces deux étapes qu'intervient le remboursement par l'assurance maladie, décision qui appartient au ministre chargé de la santé.
Les DM remboursables figurant sur la LPPR devront être réévalués au bout de 5 ans au maximum. Dans certains cas, notamment lorsqu'une étude clinique a été demandée, la réévaluation a lieu avant cette limite.

La CNEDiMTS peut, dans certains cas, demander une étude clinique complète d'un DM demandant l'accès au remboursement. La réalisation d'une telle étude a été facilitée depuis la signature, le 16 décembre 2011, d'un accord-cadre entre le CEPS et les organisations professionnelles des fabricants de DM. Cet accord prévoit que s'il est constaté un manque clinique concernant un DM, une étude devra être mise en place dès son inscription, puis le DM devra être réévalué par la CNEDiMTS. Les résultats de l'étude menée devront faire l'objet d'une publication.
La même procédure est applicable lors du renouvellement de l'inscription d'un produit sur la liste LPPR.
Les DM étant inscrits sur la liste sous description générique peuvent également faire l'objet de telles études, sachant que la CNEDiMTS réévalue la cohérence et la pertinence des lignes génériques tous les 3 à 5 ans.

Dans le milieu hospitalier, depuis la mise en place de la tarification à l'activité (T2A), deux modes de financement cohabitent :

- certains DM sont intégrés au GHS (Groupe Homogène de Séjour). Ceux-ci ne bénéficient d'aucune étude particulière et la connaissance de leur rapport bénéfice/risque est limitée.

- d'autres DM, comme certains DM implantables, sont remboursés en sus du GHS pour des raisons médicales et de coût. Ces derniers bénéficient d'un remboursement intégral de la part prise en charge par l'assurance maladie et doivent obligatoirement figurer auparavant sur la LPPR. Leur suivi est donc facilité et ils ont, dans certains cas, fait l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS (21).

En résumé, la procédure d'inscription sur la liste LPPR pour les DM ayant déjà un équivalent inscrit sur cette liste passe par une simple déclaration à l'ANSM.
En revanche, les autres DM passeront d'abord par une évaluation auprès de la CNEDiMTS, qui mesurera le rapport bénéfice/risque et pourra demander des études cliniques complémentaires ; cette commission donnera un avis sur l'accès au remboursement au regard de ces données. C'est ensuite le CEPS qui fixera un tarif de remboursement ou un prix limite de vente. Mais, c'est à l'issue de ces deux étapes, que le ministre chargé de la santé décidera si le DM sera ou non inscrit sur la LPPR.

La loi « Médicament » n° 2011-2012 du 29 décembre 2012 - ayant pour objectif de corriger les insuffisances du système de pharmacovigilance français suite au scandale du Médiator® - concerne également au travers plusieurs propositions, les DM :

- l'article 35 prévoit le renforcement des conditions de contrôle des DM pris en charge par l'assurance maladie

L'ANSM a le pouvoir d'effectuer le contrôle des DM inscrits sur la liste LPPR, afin de s'assurer que ces derniers respectent les critères techniques sur la base desquels l'inscription sur cette liste est autorisée. A l'issue de ce contrôle, l'ANSM a le pouvoir de mettre en demeure le fabricant de se conformer aux obligations permettant l'inscription sur la liste, si celui-ci ne les a pas respectées. De plus, le CEPS peut infliger au fabricant une pénalité financière pouvant aller jusqu'à 10 % de son chiffre d'affaire réalisé en France.

Il existe plus de 3 100 lignes génériques dans la LPPR. Cet article permet donc de compenser l'aspect administratif de cet enregistrement en ouvrant la voie à des contrôles renforcés et à des sanctions pour les fabricants dont les produits sont non conformes.

Il s'agit d'un progrès au niveau de la surveillance du marché des DM, mais également au niveau de la maîtrise des dépenses de santé, car l'assurance maladie peut se retourner contre le fabricant en cas d'un manquement aux règles d'inscription ayant conduit à un remboursement indu. Le décret d'application de cette loi a été publié au JO le 10 octobre 2012 ; ces éléments figurent à l'article L. 165-1-2 du code de la sécurité sociale.

- l'article 37 prévoit une évaluation des DM utilisés à l'hôpital

La prise en charge des DM entrant dans des catégories homogènes prédéterminées, achetés et utilisés par les établissements de santé, est limitée à ceux inscrits sur une liste établie par les ministres de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la CNEDiMTS. Un DM, pour figurer sur cette liste, devra soit avoir fait la preuve de son efficacité clinique, soit démontrer des spécifications techniques particulières, soit avoir démontré son efficience au regard des alternatives thérapeutiques disponibles. Le CNEDiMTS sera chargé des demandes d'inscriptions sur cette liste, et pourra exiger la réalisation d'études complémentaires. Les hôpitaux qui achèteraient des DM n'appartenant pas à cette liste s'exposeraient à des sanctions, de même que les fabricants n'acceptant pas de réaliser les études complémentaires demandées.
Le décret d'application de cette loi a été publié au JO le 30 septembre 2012 ; ces éléments figurent à l'article L. 165-13 du code de la sécurité sociale.

Ces deux articles rendent compte de la généralisation de procédures qui n'étaient applicables auparavant qu'aux seuls DM innovants, ce qui constitue une nouvelle orientation en matière de santé publique.
Ces articles, ainsi que l'accord-cadre du 16 décembre 2011, contribuent donc au suivi clinique des DM (2).
La réalisation d'une évaluation des DM les plus à risque et ceux accédant au remboursement, permet d'obtenir davantage de données permettant de s'assurer de leur innocuité.

2.3 La matériovigilance

2.3.1. Définition

La matériovigilance apparaît en France en 1992 avec la loi relative à la pharmacie et au médicament (loi n°92-1279 du 8 décembre 1992).
Cette loi confie aux pharmacies à usage intérieur (pharmacies des établissements de santé), le soin de *« mener ou de participer à toute action d'information sur ses médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi que sur toute action de promotion, et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux stériles »* (article L. 5126-5 du CSP, anciennement article L. 595-2).
Le système actuel de matériovigilance a été mis en place en France par le décret n° 96-32 du 15 janvier 1996, modifié par le décret n° 99-145 du 4 mars 1999 et codifié aux articles R. 5212-1 et suivants du CSP.

La matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation de DM après leur mise sur le marché. Elle comporte le signalement, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations, la réalisation et le suivi d'actions correctrices, y compris dans la conduite d'études sur la sécurité d'utilisation de ces DM (R. 5212-1 et 2 du CSP).
La matériovigilance s'exerce sur les DM après leur mise sur le marché.

- Le signalement de matériovigilance

Il existe dans le domaine de la matériovigilance, une obligation de signalements.
En effet, aux termes de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, toute personne - le fabricant, un utilisateur, ou un tiers - qui a connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un DM et ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, doit le signaler sans délai :

- au correspondant local de matériovigilance (CLMV) dans les établissements de santé ;

- à l'ANSM hors des établissements de santé (L. 5212-2 du CSP)(1).

Le CLMV transmettra ensuite le signalement à l'ANSM.
Sont considérées comme des tiers, les personnes qui ne sont ni des fabricants ou leurs mandataires, ni des utilisateurs de DM, ni des patients. Entrent notamment dans cette catégorie, lorsqu'ils ont connaissance d'incidents ou de risques d'incident, les distributeurs de DM (R. 5212-16 du CSP).

D'après le décret n°2014-73 du 30 janvier 2014, est puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe le fait :

- pour l'Etablissement de santé : de ne pas désigner un CLMV ou de ne pas communiquer le nom de ce CLMV au directeur général de l'ANSM ;

- pour le professionnel de santé : le défaut de signalement.

Une contravention de 5ème classe correspond à une amende de 1 500 euros au plus, pouvant être portée à 3 000 euros en cas de récidive lorsque le règlement le prévoit, hors les cas où la loi prévoit que la récidive de la contravention constitue un délit.

Le signalement de matériovigilance est facultatif dans les cas d'incidents suivants (R. 5212-15 du CSP) :

- réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM conformément à sa destination ;

- réaction nocive et non voulue résultant d'une utilisation d'un DM ne respectant pas les instructions du fabricant ;

- tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un DM ;

- toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

- La maintenance et les contrôles qualité des dispositifs médicaux

Concernant certains DM, dont la liste est fixée par le ministre chargé de la Santé, après avis de l'ANSM, l'exploitant est tenu de s'assurer du maintien des performances et de la maintenance de ses DM (L. 5212-1 du CSP). Les modalités de cette maintenance et les contrôles qualités prévus sont fixés par décret.
L'exploitant doit dresser un inventaire des DM qu'il exploite et mettre en œuvre une organisation destinée à assurer l'exécution de la maintenance et du contrôle de qualité interne ou externe des DM. Le contrôle de qualité externe est réalisé par des ON, dont le LNE/G-Med agréé par l'ANSM. Chaque contrôle de qualité externe donne lieu à l'établissement d'un rapport relatif au maintien des performances du DM contrôlé. Si ce contrôle fait apparaître une dégradation des performances du DM, l'exploitant est tenu de prendre les mesures nécessaires à la remise en conformité de ce dernier.

- La traçabilité des dispositifs médicaux

Les établissements de santé doivent s'assurer de la sécurité du patient et de la qualité des soins liés à tout acte médical.
Dans ce cadre-là, des contraintes de traçabilité s'imposent avec des objectifs de santé publique (pour les DM implantables long terme en règle générale), économiques, scientifiques, épidémiologiques (études cliniques, pharmaco-économiques), organisationnelles (dématérialisation des données, interopérabilité par exemple).
La nécessité de structurer l'information est indispensable à la mise en œuvre de la traçabilité des produits de santé du fabricant jusqu'au patient.

Les modalités de la mise en œuvre de la traçabilité des DM sont précisées par le décret n° 2006-1497 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et par l'arrêté du 26 janvier 2007 précisant les dispositifs concernés.
L'objectif est de pouvoir identifier rapidement les patients exposés à un risque pour lequel les DM appartenant à une référence, un lot ou une série donné ont été identifiés.
Les articles R. 5212-36 et suivants du CSP détaillent la mise en œuvre de cette traçabilité (22).

De plus, fin 2007, l'association Euro-Pharmat[3], en collaboration avec l'AFSSAPS a émis des recommandations à l'attention des fabricants de DM concernés par la mise en place de ces règles de traçabilité :

- favoriser l'organisation d'un système efficace et rapide de traçabilité des DM ;

- privilégier l'outil informatique, qui assurera la rapidité et la sécurité dans la saisie et la recherche d'informations ;

[3] Euro-Pharmat, association de pharmaciens hospitaliers, réseau de compétences pour partager l'information et l'assistance dans le domaine des dispositifs médicaux stériles et dans leur environnement hospitalier, autour d'une base de données, d'actions et de journées de formation et d'information

- identifier auprès des utilisateurs les DM concernés : identifier les patients pour lesquels les DM d'un lot ont été utilisés et identifier des lots dont proviennent les DM utilisés chez un patient ;

- mettre à la disposition des utilisateurs des DM un système de codification permettant l'identification unique de ces DM, en tenant compte de l'harmonisation en cours de cette codification, et comportant au minimum : dénomination ou référence du produit, nom ou référence du fabricant ou de son mandataire, numéro de lot ou de série du produit ;

- mettre à la disposition des utilisateurs un jeu d'étiquettes, détachables, autocollantes et comportant les informations listées précédemment avec les produits ;
- utiliser un symbole en barre (1 ou 2 dimensions) comme système de symbolisation devant apparaître sur le conditionnement unitaire. Afin d'éviter les erreurs dans le choix du code barre approprié, il est souhaitable que toutes les informations nécessaires soient regroupées dans un seul code barre, facilement identifiable et compréhensible (23).

Ces recommandations sont complétées par un arbre décisionnel d'aide à la traçabilité présenté en annexe 4.

2.3.2. Organisation de la matériovigilance en France

Depuis 1999, l'AFSSAPS – puis l'ANSM depuis 2012 – est l'autorité compétente en termes de matériovigilance au niveau national.
L'AFSSAPS est devenue ANSM suite à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (décret d'application n° 2012-597 du 27 avril 2012). L'ANSM a repris les missions, les obligations et les compétences exercées par l'AFSSAPS.
Au-delà de ce simple changement de dénomination, l'ANSM va mettre en place un nouveau mode de gouvernance et une nouvelle organisation, pour garantir, au nom de l'Etat, la sécurité des patients lors de l'utilisation des médicaments, des produits de santé et l'accès aux innovations thérapeutiques.

D'après l'article R. 5212-4 du CSP, le système national de matériovigilance comprend deux échelons :

- **un échelon central** – niveau d'analyse et de décision – avec le directeur général de l'AFSSAPS (devenue ANSM) et la Commission Nationale de matériovigilance (devenue Commission Nationale de Sécurité Sanitaire des dispositifs médicaux puis supprimée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011) ;

- **un échelon local** – niveau de recueil et de transmission de l'information – avec les CLMV et les personnes tenues de signaler les incidents ou risques d'incidents dont elles ont connaissance.

L'organisation choisie se veut simple, afin de favoriser les échanges d'information et de permettre à cette information de circuler rapidement (circulaire du 10 mai 1995 relative à l'organisation de la matériovigilance).

Depuis la décision de l'ANSM DG n°2013-315 du 31 juillet 2013, il existe un Comité Technique de matériovigilance et de réactovigilance au sein de l'ANSM, créé pour une durée de 6 ans.

Ses missions sont les suivantes :

- veiller à la qualité du système de surveillance ;
- proposer des enquêtes nationales ;
- constituer des réseaux locaux ;
- participer à l'information et à la formation des intervenants dans le système de matériovigilance et de réactovigilance ;
- proposer les stratégies et priorités pour la surveillance des DM et des DM de diagnostic in vitro (DMDIV) ;
- proposer des mesures de prévention ;
- participer aux évolutions des méthodes d'évaluation en matériovigilance et réactovigilance ;
- participer à la veille scientifique ;
- faire remonter les faits marquants survenus dans les régions dans le domaine de la matériovigilance et de la réactovigilance.

Il est prévu que le directeur général de l'ANSM puisse saisir ce Comité pour recueillir son avis sur toute question ayant trait à la matériovigilance ou à la réactovigilance.

Ce Comité est composé des correspondants locaux de matériovigilance ou de réactovigilance des CHU (24 correspondants). Ces membres sont nommés pour une durée de 3 ans, renouvelable une fois.

La constitution d'un réseau local dans chaque région incite au développement d'une matériovigilance à un niveau régional. Deux régions pilotes innovent ce mode de fonctionnement : l'Aquitaine et le Nord-Pas-De-Calais pour la période 2014-2015.

2.3.2.1. Au niveau central

Le directeur général de l'ANSM assure la mise en place et le fonctionnement de la matériovigilance.
Il est le destinataire de tous les signalements d'incidents ou de risques d'incidents liés à l'utilisation de DM, que ces incidents relèvent d'un signalement obligatoire ou facultatif. Lorsqu'il est informé de ces faits, il en informe le ou les fabricants concernés.
Il peut demander aux fabricants ainsi qu'aux exploitants de DM de mener toute enquête et tous travaux concernant les risques d'incidents que leurs DM sont susceptibles de présenter.

Il appartient au directeur général de l'ANSM, après exploitation des données, de prendre, le cas échéant, les décisions prévues par l'article L. 5112-1 du CSP, à savoir la mise hors service provisoire ou définitive du DM concerné, ainsi que le retrait ou la suspension de l'autorisation de l'installation de ce dernier.

Dans le cas d'incident ou de risque d'incident, une circulation immédiate de l'information doit être mise en place par le directeur général de l'ANSM, aussi bien au plan national qu'européen.
En effet, le directeur général de l'ANSM est tenu d'informer le directeur de l'Etablissement Français du Sang ou celui de l'Agence de la Biomédecine, si le DM est utilisé dans la collecte, le traitement ou l'administration de produits dérivés du sang ou d'organes, tissus, cellules d'origine humaine.
De même, il est tenu d'informer la Commission des Communautés Européennes, les Etats membres de la Communauté Européenne, ou parties à l'Accord sur l'Espace Economique Européen (1).

Les missions de l'ANSM sont les suivantes :

- être destinataire des signalements d'incidents de matériovigilance obligatoires et facultatifs ;
- enregistrer et évaluer les incidents et les risques d'incidents ;
- informer les fabricants concernés ;
- demander toute enquête, y compris aux CLMV ;
- informer, au cours de l'instruction des dossiers, les intervenants concernés tant en France qu'au niveau européen (InVeS, ASN, l'Agence de la biomédecine, l'EFS, la Commission des Communautés européennes et les Etats membres) ;
- prendre, après exploitation des informations recueillies, les décisions sanitaires nécessaires.

Suite à la réception des déclarations de matériovigilance, les incidents sont évalués de la façon suivante :

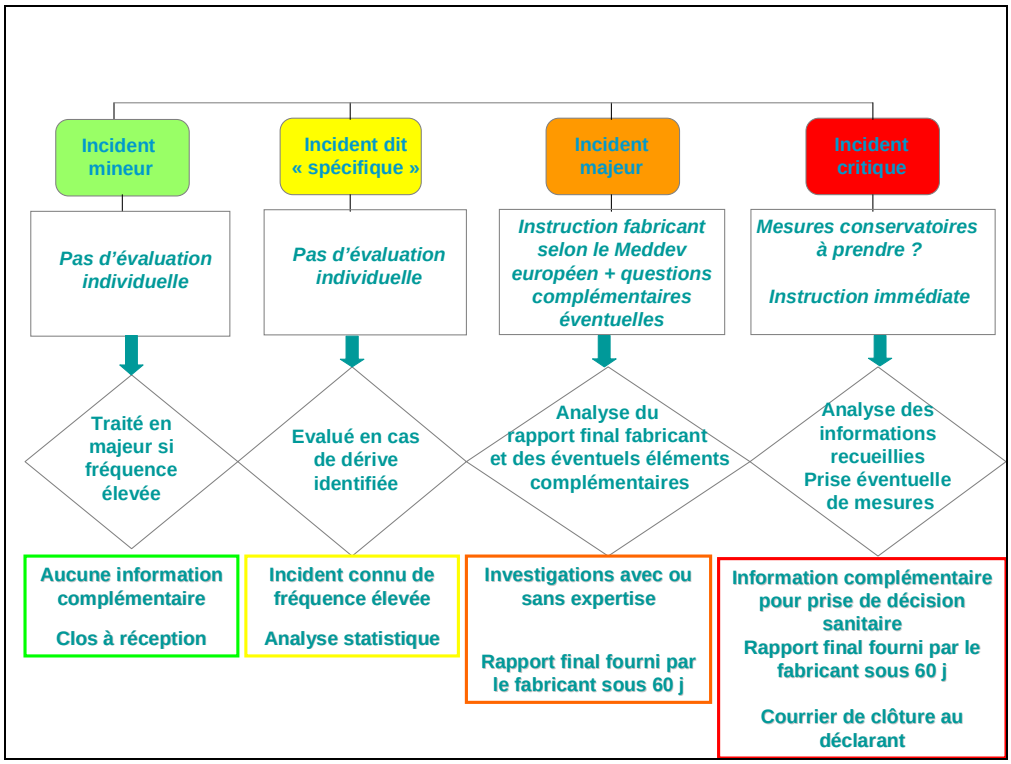


Figure 1 : Evaluation des déclarations de materiovigilance reçues par l'ANSM

2.3.2.2. A l'échelon local

Des CLMV sont prévus. La désignation de ces correspondants est obligatoire dans tout établissement de santé, public ou privé, ainsi que dans toute association distribuant des DM à domicile et chez tout fabricant de DM. Le nom de ces correspondants doit être communiqué au directeur général de l'ANSM (R. 5212-12 du CSP).

Ces correspondants ont différentes missions : les unes sont orientées vers le directeur général de l'ANSM, les autres vers d'autres interlocuteurs locaux.
Ainsi, dans le cadre de leur relation avec l'échelon central, ils sont chargés de transmettre sans délai au directeur général de l'ANSM toute déclaration d'incident ou de risque d'incident faite auprès d'eux, au titre de signalement obligatoire, et à raison d'une fois par trimestre, les autres déclarations d'incidents ou de risque d'incidents, relevant d'une déclaration facultative.

Par ailleurs, ils sont tenus d'informer les fabricants concernés, et d'alerter le directeur de l'Agence de la Biomédecine ou le correspondant du centre régional de pharmacovigilance ou le correspondant local d'hémovigilance, en ce qui concerne leur compétence respective.

Au sein de l'établissement de santé ou de l'association dans laquelle ils exercent, ils ont pour mission :

- d'enregistrer, d'analyser, et de valider tout incident ou risque d'incident signalé ;
- de recommander, le cas échéant, les mesures conservatoires à prendre à la suite d'une déclaration d'incident ;
- de donner des avis et des conseils aux personnes qui déclarent les incidents ou les risques d'incidents, pour les aider à procéder au signalement des incidents ;
- de sensibiliser l'ensemble des utilisateurs aux problèmes de matériovigilance.

La transmission et le traitement des alertes ascendantes et descendantes ont lieu de la façon suivante :

- Alertes ascendantes

Les CLMV utilisent des formulaires spécifiques pour réaliser leurs signalements de matériovigilance à l'ANSM :

- concernant les Etablissements de Santé, le formulaire utilisé est le formulaire Cerfa spécifique (présenté en annexe 5). Une lettre est apposée sur le formulaire, correspondant à la gravité de l'incident déclaré, au moment de la survenue de l'incident, et au risque pour le patient ou les utilisateurs ;

- concernant les sociétés fabriquant et/ou commercialisant les DM, il s'agit du Report Form Manufacturer's Incident Report Medical Devices Vigilance System (MEDDEV 2.12/1 rev 6).

Ces deux formulaires sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Ils peuvent ensuite être adressés à l'ANSM par mail ou par fax.

Suite à la réception du signalement, l'ANSM envoie 2 accusés de réception au CLMV par fax :

- sur le premier accusé de réception figure le numéro d'enregistrement du signalement à l'ANSM ;

- sur le second accusé de réception figure la procédure de suivi décidée par l'ANSM :

  - enregistrement dans le cadre d'un protocole statistique ;
  - enregistrement dans le cadre d'un suivi spécifique pour certaines catégories de DM (comme les prothèses mammaires par exemple) ;
  - demande d'un rapport final au fabricant.

Dans certains cas, des questions complémentaires sont adressées par l'ANSM au CLVM.

Le signalant peut à tout moment suivre l'avancée de son signalement via le site internet de l'ANSM, dans la rubrique Accueil > Services > Suivi des signalements de matériovigilance.

- Alertes descendantes

Afin d'organiser au mieux l'alerte au sein des établissements, une convention « Procédure d'alerte Viafax – Dispositifs médicaux » a été signée le 24 septembre 2001 entre l'AFSSAPS, les syndicats de DM, la société France-Télécom et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Cette procédure vise à diffuser, dans de brefs délais, une alerte à l'ensemble des utilisateurs potentiels de DM (1).

A l'heure actuelle, les alertes de matériovigilance provenant de l'échelon national sont également diffusées par le biais du site internet de l'ANSM dans les rubriques suivantes :

- concernant les retraits de lots : Accueil > S'informer > Informations de sécurité - Retraits de lots et de produits ;
- concernant les informations de sécurité : Accueil > S'informer > Informations de sécurité - Autres mesures de sécurité ;
- concernant certaines autres informations comme les bilans d'enquêtes réalisées par l'ANSM : Accueil > S'informer > Points d'information - Points d'information ;

Une nouvelle rubrique a été créée en avril 2014 concernant les injonctions, décision de police sanitaire, interdictions de publicité prononcées à l'encontre des opérateurs conformément à la loi du 29 décembre. Ces informations sont disponibles dans la rubrique : Accueil > Décisions > Injonctions, décisions de police sanitaire, interdictions de publicité - Injonctions et sanctions financières.

2.3.3. Base de données européenne

A la différence de la pharmacovigilance, il n'existe pas en France de base de données nationale en matière de matériovigilance.

En revanche, au niveau Européen, l'article 14 bis de la directive de 1993 a créé une base de données européenne concernant les DM – la banque de donnée EUDAMED (EUropean DAtabank on MEdical Devices) – prévue afin de réaliser des échanges entre les Autorités Compétentes des Etats Membres et la Commission Européenne.
EUDAMED est un outil informatique sécurisé, mis au point par la Commission Européenne en collaboration avec les Etats membres. Il a vocation à collecter des données essentielles à la sécurité des DM (informations relatives à l'enregistrement des fabricants et des DM ; informations concernant les certificats délivrés, renouvelés, modifiés, complétés, suspendus, retirés ou refusés ; informations obtenues conformément à la procédure de vigilance ; informations relatives aux investigations cliniques).
La généralisation de son utilisation a pour objet de renforcer la surveillance du marché en donnant aux autorités compétentes un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires, les DM et les certificats, ainsi qu'aux données relatives à la vigilance, de partager les informations sur les investigations cliniques et d'uniformiser l'application desdites directives, notamment en ce qui concerne les exigences d'enregistrement.

Suite à une décision de la Commission Européenne du 29 mars 2010, l'utilisation de la banque de données EUDAMED, auparavant utilisée de manière volontaire, est désormais obligatoire depuis le 1er mai 2011, pour tous les Etats membres de l'Union Européenne.

2.3.4. La matériovigilance en dehors de l'Europe : exemple des Etats-Unis

2.3.4.1. Généralités

La surveillance post-commercialisation des DM aux Etats-Unis est assurée par la FDA.

Cette surveillance comprend les éléments suivants :

- **Medical Device Reporting (MDR)** : il s'agit des signalements de matériovigilance réalisés (plusieurs centaines de milliers chaque année) relatifs à des effets indésirables graves provoqués ou possiblement provoqués par des DM. Ces signalements sont réalisés par les fabricants et les distributeurs – de façon obligatoire – ainsi que par les patients et les utilisateurs de façon facultative ;

- Medical Product Safety Network (MedSun) : il s'agit d'un réseau de 280 hôpitaux à travers les Etats-Unis qui se sont engagés à réaliser des signalements de matériovigilance à la FDA afin que cette dernière ait une meilleure vision de l'utilisation des DM et de leurs effets indésirables dans le domaine hospitalier. Environ 5 000 signalements sont transmis dans le cadre-là.
Des sous-réseaux par spécialités ont été créés et permettent une focalisation sur les DM utilisés en cardiovasculaire par exemple (Heart-Net) ou en pédiatrie (KidNet) ;

- Post-Approval Studies : la FDA peut demander des études post-commercialisation comme conditions sine qua non à la mise sur le marché des DM innovants. Ces études sont en règle générale utilisées afin d'évaluer la sécurité d'un DM, son efficacité, et/ou sa fiabilité à plus long terme et en situation réelle. Il y a entre 100 et 200 études de ce type en cours, qui peuvent être retrouvées sur le site internet de la FDA ;

- PostMarket Surveillance Studies : la FDA peut demander aux fabricants de DM de classe II ou III (correspondant aux DM de classes IIa à III de la classification européenne) de réaliser des études de surveillance post-commercialisation, souvent appelée « 522 studies ».
Ces études sont très variables : il peut s'agir de l'analyse des données issues d'une base, d'études observationnelles et même parfois d'essais contrôlés et randomisés ;

- FDA Discretionary Studies : le FDA peut également réaliser ses propres investigations concernant des signaux d'effets indésirables relatifs à certains DM ou pour caractériser un rapport bénéfice/risque d'un DM chez certaines sous-populations de patients par exemple. Pour cela, plusieurs banques de données confidentielles sont utilisées – comme des registres nationaux, ou des données issues du système de santé – ainsi que les données issues de la littérature scientifique (24).

2.3.4.2. Rôle de la « Sentinel Initiative » dans la surveillance des Dispositifs Médicaux

En mai 2008, a été annoncée par la FDA et le Ministère de la Santé, la « Sentinel Initiave », qui correspond à un projet à long terme de création d'un système électronique (le « Sentinel System ») permettant la vigilance des produits de santé.
Ce projet nécessite une collaboration de la FDA avec différentes entités afin de développer des méthodes pour pouvoir accéder à différentes données de santé.
Cependant, le mode de collecte des données prévu ne rend pas identifiable le nom du fabricant et la référence des DM : le *FDA Safety Innovation Act* de 2012 demande donc une modification du système permettant d'y intégrer les DM.

En septembre 2012, la FDA a publié un texte intitulé *« Strenghtening our national medical device posmarket surveillance system »* afin, comme son nom l'indique, de proposer des points d'amélioration concernant la surveillance des DM.
Ces points d'amélioration concernent la mise en place de l'UDI, la promotion du développement de registres nationaux et internationaux concernant des DM particuliers, la modernisation des signalements réalisés et le développement et l'utilisation de nouvelles méthodes de synthèse et d'évaluation de ces signalements (24). Ce texte sera mis à jour en 2013, indiquant concrètement les étapes nécessaires à la réalisation de ces objectifs.

2.3.4.3. Les bases de données américaines

Au niveau américain, il existe deux bases de données concernant les DM :

- Devise@FDA, accessible à tous via le site internet de la FDA[4].

Y figurent l'ensemble des DM commercialisés aux Etats-Unis, avec, pour chaque DM, le nom de la procédure ayant permis l'accès au marché, la date de demande et d'approbation, et les indications et caractéristiques des DM.

- MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience), accessible également à tous via le site internet de la FDA.[5]

Y figurent l'ensemble des cas rapportés et anonymisés concernant les DM. Les premiers cas rapportés datent de 1991. Ils doivent obligatoirement être réalisés par les fabricants et les distributeurs, et de façon facultative par les patients ou les professionnels de santé.
Cependant, cette base de données commence à devenir obsolète, et une réflexion est en cours au sein de la FDA afin de la remplacer.

Contrairement à la base de données européenne, ces deux bases sont accessibles au public.

Afin d'inciter les utilisateurs et les patients à reporter les effets indésirables ou dysfonctionnements observés suite à l'utilisation de DM, une application mobile gratuite a été développée depuis 2010 : « MedWatcher App ». En avril 2013, elle avait déjà été téléchargée plus de 10 000 fois.

---

[4] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/

[5] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.CFM

L'AFFAIRE DES PROTHESES MAMMAIRES DE LA SOCIETE PIP ET SES CONSEQUENCES AU NIVEAU REGLEMENTAIRE

1. Les prothèses mammaires

1.1 Généralités

1.1.1 Historique

Jusqu'à la seconde guerre mondiale, peu de femmes se plaignaient de la petite taille de leurs seins. Seules les ptôses et les vraies hypoplasies faisaient l'objet de consultation. Les canons de la beauté semblaient privilégier les seins de volume modéré (25).
Les techniques d'implantation mammaire ont commencé à se développer à la fin de la seconde guerre mondiale. Durant cette période, les modèles féminins ont fortement évolué, avec l'apparition des « pin up » à forte poitrine.
De nombreuses techniques sont décrites, recourant à des matériaux organiques (transplants graisseux par exemple), ou à des implants prothétiques, pour lesquels le silicone apparaît rapidement comme le matériau de choix.

Dans les années 60, plusieurs types d'implants sont commercialisés :

- Prothèses en gomme de silicone, contenant un gel de silicone, mises au point par la société CRONIN, et commercialisées aux Etats-Unis à partir de 1964. La société CRONIN ajoute à ces prothèses des timbres de dacron, afin de créer une forte réaction inflammatoire et fibrineuse pour favoriser l'adhérence de la prothèse ;

- Prothèses constituées d'un sac de silicone dans lequel est injecté extemporanément un gel de silicone, mises au point par la société japonaise AKIYAMA, et commercialisées en France. Ces prothèses, à la différence des prothèses CRONIN, ne nécessitent pas une large voie d'abord sous-mammaire ;

- Prothèses en élastomère de silicone, introduites vides par une voie d'abord courte et gonflée in situ par remplissage avec un liquide (dextran ou polyvinylpirolidone à 40%). Ces prothèses ont été développées par la société ARION en 1965, mais présentent des fuites fréquentes. Ce modèle sera repris par la suite et le liquide sera remplacé par du sérum physiologique ;

- Prothèses recouvertes de polyuréthane : ce type de prothèse est le dernier type développé. Des complications dues au polyuréthane apparaissent chez les patientes, mais cela a permis d'identifier que ce composé permettait de prévenir la formation de rétractions périprothétiques en raison de sa surface texturée, tendant à empêcher le développement de fibres circulaires lors de la formation de la capsule périprothétique. La paroi des prothèses en silicone est alors modifiée, rendue irrégulière : on parle d'implants « texturés ».

1.1.2 Description

Une prothèse mammaire est un DM. Depuis la directive européenne 2003/12/CE du 3 février 2003, les prothèses mammaires font partie de la classe III de la classification européenne des DM.

1.1.2.1. La forme

Il existe deux formes de prothèses mammaires : les prothèses rondes et les prothèses anatomiques.

Les prothèses rondes sont hémisphériques à base plane (84).
Elles donnent davantage de volume dans le haut du sein et apportent un effet pigeonnant ; elles sont essentiellement utilisées dans les indications d'augmentation mammaire (32).

Figure 2 : Implant texturé rond (26)

Les prothèses anatomiques ou « en goutte d'eau » possèdent une base plane ovoïde (84).
Elles sont davantage utilisées dans les cas de reconstruction du fait de leur ressemblance avec un sein normal.

Figure 3 : Implant texturé anatomique (26)

Les fabricants proposent pour chaque forme des tailles adaptées à la morphologie des patientes, afin de donner un résultat le plus naturel possible.
Certaines sociétés fournissent également des gabarits d'implants mammaires, permettant de déterminer, en début d'intervention, le volume de la loge pectorale de la patiente, afin de choisir la taille de la prothèse la plus adaptée (32).

Il existe quatre types de profils de prothèses, en fonction de leur projection (qui correspond à l'avancée du sein) : « bas », « modéré », « haut » et « extra haut » (84).
Le choix du profil se fera en fonction des désirs de la patiente (sein naturel, plus ou moins bombé etc…).

Le volume des implants peut varier entre 50 et 900 cm^3.

1.1.2.2. L'enveloppe

L'enveloppe est toujours en silicone élastique, peut être lisse, recouverte de polyuréthane ou à paroi texturée.
Une enveloppe lisse permet une insertion facilitée de l'implant et est moins détectable au toucher.

Figure 4 : Implant mammaire à enveloppe lisse (26)

Une enveloppe recouverte de polyuréthane permet de diminuer le taux de rétraction capsulaire : 95 % des patientes porteuses de ce type de prothèses présentent un stade de Baker à I ou II, mais jamais au-dessus.
En effet, les myofibroblastes – cellules apparaissant dans la membrane périprothétique et étant incriminés dans la rétraction capsulaire – ne pourraient plus s'orienter parallèlement à la surface, et provoquer la contraction de la membrane responsable de la rétraction.

Cependant, les implants recouverts de polyuréthane sont plus difficiles à poser du fait des aspérités de la paroi : l'implant doit être introduit au moyen d'un petit sac que l'on retire ensuite afin d'éviter tout contact entre le sang et l'implant. La mobilisation de l'implant n'est pas possible une fois que ce dernier a été mis en place, car les fibres de polyuréthane s'incrustent dans les tissus (26).

Figure 5 : Implant mammaire revêtu de mousse de polyuréthane - société SILIMED

Une enveloppe texturée permettrait de diminuer le risque de rétraction périprothétique et de déplacement de la prothèse. Les textures peuvent s'obtenir de différentes façons : empreinte en négatif d'une feuille de polyuréthane, projection de sel calibré sur l'enveloppe.

Il peut s'agir soit d'une macrotexture, ce qui se rapproche de l'aspect donné par le polyuréthane, soit d'une microtexture, de développement plus récent.

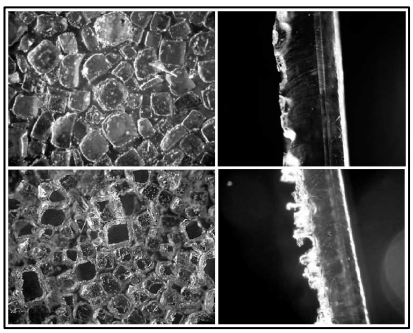


Figure 6 : Aspect de la surface et en coupe d'une micro et d'une macro texture (26)

Seules les prothèses rondes sont disponibles en version texturée et lisse. L'enveloppe des prothèses anatomiques sera toujours texturée.

En effet, au-delà de son intérêt concernant les rétractions périprothétiques, la texture joue un rôle dans la relation entre la membrane périprothétique et l'implant.
Un implant lisse n'adhèrera pas à la membrane périprothétique, sera libre dans sa loge et pourra tourner dans celle-ci. Ceci ne sera pas gênant dans le cas des implants ronds, qui garderont le même aspect. Cependant, concernant les prothèses anatomiques, la rotation entraînera une déformation de l'aspect du sein, qui sera peu esthétique si elle dépasse 30 degrés.

L'enveloppe est fermée par une pastille d'occlusion (appelée aussi valve ou patch), qui constitue une zone de fragilité pouvant être à l'origine de fuites.

Au sein de l'enveloppe, une couche-barrière, fluorée, réduisant le phénomène de perspiration et augmentant le taux de réticulation du gel peut être présente (26).

1.1.2.3. Le liquide de remplissage

L'implant est dit « prérempli » lorsque le produit de remplissage a été incorporé en usine. Le volume de ces implants est donc fixé par le fabricant.
Les implants gonflables au sérum physiologique sont remplis par le chirurgien qui peut adapter dans une certaine mesure le volume de la prothèse pendant l'intervention (27).

- le sérum physiologique

Totalement inoffensif en cas de fuite, donne un sein rond et bien rempli.
Cependant, la consistance du sein est peu naturelle et ces prothèses forment beaucoup plus de plis perceptibles au toucher, voire visibles.
Une fuite ou un dégonflement sont facilement détectables.

- l'hydrogel

Il s'agit d'un gel aqueux, composé en grande partie d'eau gélifiée par du carboxymethylcellulose.
L'hydrogel a une consistance plus naturelle que le sérum physiologique et est résorbable par l'organisme en cas de rupture.
Son utilisation dans les prothèses mammaires est autorisée en France depuis 2005 (27).

- le gel de silicone

Le gel de silicone est utilisé dans 95 % des indications. Il est constitué de chaînes plus ou moins longues d'atomes de silicium reliés par des ponts oxygène. Les atomes de silicium sont reliés

essentiellement à des radicaux méthyles qui permettent la réalisation de liaisons vers d'autres chaînes. La cohésion d'un gel dépend de sa réticulation (longueur des chaînes et nombre de liaisons à l'intérieur et entre les chaînes) (26).

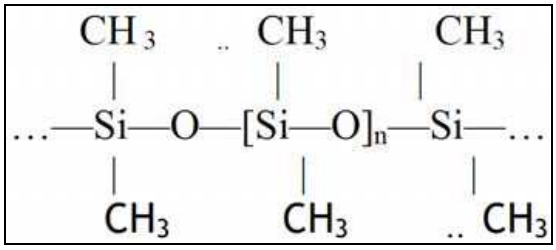


Figure 7 : Structure de base d'une molécule de silicone (26)

Les matières premières utilisées dans la fabrication des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone sont des polymères de la famille des Poly Diméthyle Siloxanes.
Les fabricants préparent l'enveloppe et le gel de remplissage en mélangeant deux parties (A et B) des matières premières correspondantes pour provoquer la réticulation des polymères.

L'efficacité de la réticulation et la stabilité du réseau ainsi formé augmentent avec l'homogénéité de la longueur de chaîne des polymères, caractérisée par la notion de monodispersité.
Plus la monodispersité des matières premières est élevée, plus le nombre de molécules à chaînes courtes non réticulables est faible.
Ces molécules à chaînes courtes sont : l'octaméthyl cyclotétrasiloxane (ou « D4 »), le décaméthyl cyclopentasiloxane (ou « D5 »), le dodécaméthyl cyclohexasiloxane (ou « D6 »).
Le traitement des matières premières par un procédé d'entraînement à la vapeur, réalisé par les fournisseurs de ces matières, permet de minimiser la teneur en chaînes courtes.
Plus la teneur en chaîne courte du gel est faible, meilleur est sa qualité, et plus élevé est son prix (78).

Plus les chaînes du gel de silicone sont longues, moins le phénomène de perspiration apparaîtra (26).

La perspiration (ou transsudation) est une complication mécanique qui consiste en un suintement de silicone à travers la paroi d'une prothèse intacte. Ce phénomène est silencieux, non détectable à l'imagerie. En cas de rupture de l'implant, ce phénomène est masqué par la présence de silicone dans la loge prothétique : la perspiration n'est donc la plupart du temps détectée que lors d'explantations préventives de prothèses intactes (28).
La perspiration d'une prothèse peut parfois induire une rétraction périprothétique (29).

Plus le gel est cohésif, moins la consistance du gel sera fluide (27). Les fabricants de prothèses mammaires proposent des gels avec des niveaux de cohésivité différents.

Deux sociétés commercialisent actuellement du gel de silicone : la société APPLIED SILICONE CORPORATION et la société NUSIL TECHNOLOGY LLC. Ces deux sociétés sont implantées en Californie (26).

L'avantage des implants pré-remplis de gel de silicone est l'obtention d'une sensation plus naturelle au toucher. La consistance et le type de gel sont variables en fonction des fabricants. Une fuite de silicone n'est souvent détectable que par des examens d'imagerie : les patientes doivent donc être suivies régulièrement.

1.1.2.4. Le ou les Compartiment(s)

Les prothèses peuvent comporter :

- un compartiment unique le plus souvent : enveloppe remplie de gel de silicone, de sérum physiologique ou d'hydrogel. On parle de prothèse unicompartimentée (30).

- deux compartiments, séparés par une seconde enveloppe d'élastomère : peuvent coexister ainsi au sein d'une même prothèse du gel de silicone, du sérum physiologique ou de l'air (31) (32).

1.1.3 Les fabricants de prothèses mammaires commercialisant des prothèses en France

Depuis 2001, en France, plus de 610 000 implants mammaires en silicone ont été vendus.
Il y aurait ainsi environ 340 000 femmes porteuses ou ayant porté des implants mammaires.
Au 1er janvier 2014, huit sociétés commercialisaient des prothèses mammaires en France : Allergan, Arion, Cereplas, Eurosilicone, PVP-Sebbin, Polytech-Silimed, Mentor et Perouse Plastie.
Nous verrons par la suite que la société Cereplas ne commercialise plus d'implants mammaires à l'heure actuelle.

1.2 L'implantation mammaire

1.2.1. Les indications

Les indications de l'implantation mammaire sont les suivantes :

- La chirurgie reconstructrice : après mastectomie totale pour cancer
- La chirurgie réparatrice : seins tubéreux, syndrome de Poland, etc…
- La chirurgie esthétique : ptôse mammaire, atrophie ou hypotrophie mammaire, etc…

1.2.2. Le remboursement

Les prothèses mammaires sont inscrites sur la liste des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation, depuis la publication au JO du 10 mai 2005 de l'arrêté du 2 mars 2005.

Il n'existe qu'un seul code LPP (Liste des produits et Prestations) : le code 3193057 « Implant mammaire ». La prise en charge est accordée uniquement dans les cas de chirurgie reconstructrice ou réparatrice ; ne rentrent pas dans ce cadre les interventions à visée exclusivement esthétique.
Seuls sont pris en charge les implants comportant une enveloppe texturée répondant aux conditions de mise sur le marché prévues par la réglementation française en vigueur.

Le prix de remboursement est de 329,29 euros TTC (32).

1.2.3. Les techniques

L'implantation ou l'explantation d'implants mammaires se fait presque exclusivement sous anesthésie générale.

1.2.3.1. Les voies d'abord

Il existe différentes voies d'abord, qui vont déterminer la zone de cicatrice. La voie d'abord sera choisie en fonction de la morphologie des patientes, du volume de la prothèse et des habitudes du chirurgien :

- Voie péri ou transaréolaire : autour ou au milieu du mamelon. Les cicatrices sont peu visibles, mais cette voie n'est pas exploitable si les implants sont volumineux et si l'aréole est trop petite.

- Voie axillaire : préserve l'intégrité du sein, la cicatrice est discrète. Cependant, il existe un risque de déplacement de l'implant vers le haut, et d'hypertrophie de la cicatrice. La voie d'abord ne permet pas, sauf exception, l'explantation ou le changement d'implant ;

- Voie sous-mammaire : la cicatrice au niveau du sillon sous-mammaire est discrète si le sein est légèrement tombant ; cette dernière est visible en position couchée.

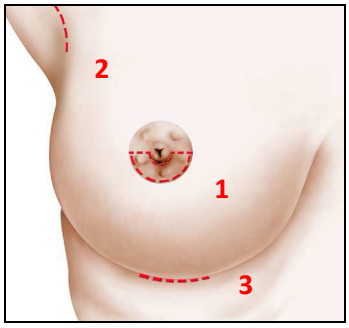


Figure 8 : Les voies d'abord concernant l'implantation ou l'explantation de prothèses mammaires (27)
1 : voies trans et péri-aréolaires ; 2 : voie axillaire ; 3 : voie sous-mammaire

1.2.3.2. La position de l'implant

L'implant peut être positionné :

- soit en avant du muscle (position rétroglandulaire)

Les suites opératoires sont moins douloureuses, et l'aspect est plus naturel lorsque la glande mammaire est de taille suffisante.
Cependant, le poids de l'implant peut entraîner une ptôse mammaire, et il y a un risque de contracture capsulaire plus important.

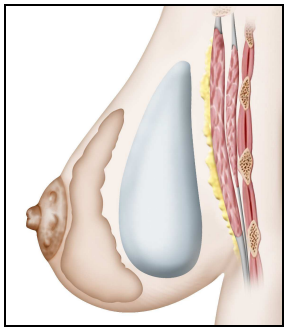


Figure 9 : Prothèse mammaire en position rétroglandulaire (27)

- soit en arrière du muscle (position rétropectorale)

L'aspect est naturel, car le muscle compresse la partie supérieure de l'implant, ce qui la rend moins visible, en particulier chez les patientes minces. De plus, le risque d'apparition de rétractions prothétiques est moindre.
Cependant, les suites opératoires sont plus douloureuses et si le muscle est puissant, l'implant se déforme lors de la contraction, puis revient à la normale lors de la décontraction (33).

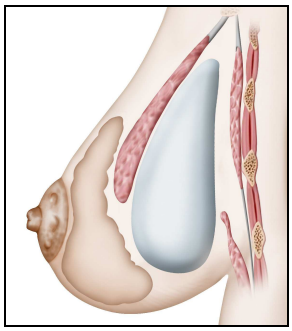


Figure 10 : Prothèse mammaire en position rétropectorale (27)

1.2.3.3. Les choix en fonction du type d'intervention

- Augmentation mammaire

Lors d'une augmentation mammaire, la prothèse est introduite sous la glande mammaire grâce à une courte incision cutanée. Chacune des trois voies d'abord peut être choisie. De même, la prothèse peut être placée en rétroglandulaire ou en rétropectoral.

- Reconstruction mammaire

Lorsqu'il s'agit d'une reconstruction mammaire à la suite d'un cancer, cette dernière est en général différée d'un an, après la fin de la radiothérapie complémentaire. En effet, un délai est nécessaire pour que la peau – altérée par les rayons – cicatrise et s'assouplisse.
Durant ce délai d'attente, le port d'une prothèse mammaire externe amovible permet d'assurer un équilibre de la silhouette.
Dans les cas où le traitement du cancer est uniquement chirurgical, une reconstruction immédiate peut être proposée et est réalisée dans le même temps opératoire que la mastectomie.

Il existe différents cas de figures en fonction de la qualité de la peau des patientes :

- ❖ Qualités de peau et de cicatrice bonnes

Une mise en place rétropectorale de la prothèse est toujours réalisée. L'incision est réalisée au niveau de la cicatrice de mastectomie.
Cette intervention ne nécessite donc pas de cicatrice supplémentaire, ni de lambeau de peau.

- ❖ Qualité de la peau intermédiaire

Une reconstruction en 2 étapes peut être proposée :

- une prothèse d'expansion est d'abord introduite dans la cicatrice de mastectomie, et la symétrisation des deux seins est alors réalisée si elle est nécessaire. Un gonflage hebdomadaire est ensuite effectué, afin d'expandre la peau de façon progressive – pendant 3 mois – et de faciliter l'implantation ultérieure de la prothèse ;

- la prothèse définitive est ensuite implantée en position rétropectorale : aucune cicatrice supplémentaire, ni de lambeau de peau ne sont nécessaires. La réfection de la plaque aérolomammelonnaire et la correction des défauts éventuels se feront ensuite en ambulatoire, sous anesthésie locale le plus souvent.

- ❖ Qualité de la peau médiocre

Dans ce cas-là, un lambeau de peau à distance est nécessaire. Il existe également des techniques de reconstruction sans prothèse, pour lesquelles peuvent être utilisés la graisse, la peau, et parfois les muscles du ventre et du dos (32).

1.2.4. Les contre-indications et complications

1.2.4.1. Contre-indications

Celles-ci sont liées à la chirurgie d'une part (troubles de la coagulation, dépression du système immunitaire) et aux problèmes de cicatrisation éventuels (lésions cutanées dues aux radiations, ulcérations).

On trouve cependant parmi les contre-indications des prothèses mammaires, les maladies auto-immunes avérées ou suspectées : en effet, il a été évoqué une relation entre le gel de silicone présent dans les prothèses et le développement de maladies auto-immunes, telles que des connectivites par exemple. Ce risque a été par la suite écarté par de nombreuses études et méta-analyse ; en revanche, il existerait un risque chez certains terrains génétiquement prédisposés (34).

1.2.4.2. Complications

1.2.4.2.1. Facteurs de risque de complications

Les facteurs de risque de complication sont liés aux contre-indications de l'implantation vues ci-dessus d'une part et à un risque d'infection ou de mauvaise cicatrisation d'autre part :

- Tabagisme : risque de difficultés de cicatrisation, ou de nécrose du lambeau ;
- Surpoids voire obésité : risque de difficultés de cicatrisation, de phlébite ou d'embolie pulmonaire ;
- Prise de certains médicaments (corticoïdes, immunosuppresseurs par exemple) : risque de difficultés de cicatrisation et d'infections post-opératoires ;
- Certaines pathologies (diabète par exemple) : risque d'infections post-opératoires ;
- Antécédents d'irradiation thoracique, de chirurgie thoracique ou abdominale, de certaines maladies cardiaques ou vasculaires, et autres maladies (notamment fragilité psychologique) : facteurs pris en compte dans le choix de la reconstruction (35).

1.2.4.2.2. Complications post-opératoires

Les complications suivantes peuvent être retrouvées :

- Douleurs ;
- Hématomes, lymphorées, œdèmes ;
- Infections ;
- Troubles de la cicatrisation, nécrose ;
- Luxation de la prothèse, due à une erreur technique au cours de l'intervention (33) ;
- Séromes dorsaux lors de l'utilisation d'un lambeau de grand dorsal.

1.2.4.2.3. Complications à plus long terme

- La rétraction périprothétique

La complication la plus redoutée et la plus fréquente est la rétraction périprothétique, ou contraction capsulaire, improprement appelée coque.
Il s'agit de l'évolution anormale et excessive de la réaction physiologique normale de l'organisme au contact d'un corps étranger : l'organisme constitue autour de celui-ci une membrane d'exclusion, fibreuse, qui commence à apparaître vers la troisième semaine :

- si cette membrane reste fine et souple, l'implant ne sera pas déformé ;
- si cette membrane se rétracte, qu'elle s'épaississe ou non, voire se calcifie à long terme, l'implant va être à l'étroit dans une loge dont la surface diminue.

La conséquence au niveau du sein sera sa déformation et l'augmentation de sa fermeté.
En ce qui concerne la déformation, l'implant prend une forme plus sphérique, car à volume constant, la surface diminue : la sphère est le plus grand volume possible sous la plus petite surface.
La fermeté peut s'expliquer par le fait que la diminution de la surface s'accompagne d'une augmentation de la pression du gel ou du sérum physiologique (26).
Par conséquent, plus la rétraction périprothétique augmente, plus l'implant se déforme et devient ferme : ceci a donné à J. Baker l'idée d'une classification en 4 stades :

- stade 1 : sein en apparence naturel ;
- stade 2 : durcissement minime, perceptible à la palpation, mais le sein n'est pas déformé ;
- stade 3 : durcissement modéré, le sein est déformé ;
- stade 4 : rétraction capsulaire importante et visible, le sein est douloureux (36).

Plusieurs études ont mis en évidence que des micro-organismes pouvaient être impliqués dans la survenue de cette rétraction périprothétique, avec une infection d'évolution lente et la présence de biofilms à la surface de l'implant. Les germes responsables seraient des staphylocoques à coagulase négative ou *Propionibacterium acnes* (37).

Une rétraction périprothétique n'apparaîtra pas forcément au niveau des deux seins si l'implantation est bilatérale. De plus, son délai d'apparition est variable (de quelques mois après l'intervention, à plusieurs années).
Ce phénomène est constaté en moyenne après 2 ans, mais reste totalement imprévisible pour chaque patiente (32). En pratique, les rétractions précoces apparaîtraient dans l'année suivant l'implantation (quelques mois à quelques années), tandis que les rétractions tardives pourraient être un signe de rupture intracapsulaire de l'implant.

- Rupture

La rupture correspond à la perte de l'intégrité de l'enveloppe de l'implant conduisant à une perte rapide du volume de l'implant.

Le gel peut :

- soit rester dans l'enveloppe fibreuse qui entoure l'implant : la rupture passe alors inaperçue ; on parle de rupture intracapsulaire ;
- soit diffuser à travers l'enveloppe fibreuse et provoquer l'apparition d'une réaction à corps étranger sous forme de nodules (siliconomes) ainsi que l'apparition de ganglions inflammatoires ; on parle de rupture extracapsulaire.

En cas de rupture, l'explantation de l'implant rompu et son remplacement sont nécessaires.

Les taux de rupture des prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone sont difficiles à établir avec précision. Les séries les plus pertinentes retrouvent des taux de rupture allant de 6 à 10 %, pour des délais de 10 à 12 ans (38).

- Autres complications

  - Dégonflement

Cette complication concerne les prothèses pré-remplies ou gonflables dont le produit de remplissage est le sérum physiologique. Le diagnostic clinique est le plus souvent évident avec diminution rapide et brutale du volume d'un sein (traduisant une rupture de l'enveloppe) mais parfois ce dégonflement peut être plus progressif : il est alors observé une perte du volume du sein.

  - Formation de plis ou d'aspect de vagues

Les plis de l'enveloppe de l'implant peuvent être visibles sous la peau donnant un aspect de vagues. Ce phénomène serait d'autant plus fréquent que les prothèses sont pré-remplies d'un gel plus souple. Cette complication expose au risque de rupture par usure prématurée de l'enveloppe sur un pli.

  - Extrusion et déhiscence

L'extrusion correspond à la sortie de l'implant en dehors de sa loge vers l'extérieur, favorisée par exemple par les plis au niveau de la paroi, pouvant provoquer l'amincissement et l'érosion des tissus adjacents.
La déhiscence correspond à l'extrusion partielle de l'implant.

  - Exposition

Il s'agit de la visibilité de l'implant lors du phénomène d'extrusion (36).

La durée de vie d'une prothèse mammaire pré-remplies de gel de silicone est limitée : en général, on considère qu'elle est de 10 ans.
Cependant, certaines patientes conservent leurs prothèses mammaires beaucoup plus longtemps sans complications. Dans tous les cas, une prothèse ne peut être considérée comme implantée à vie.

1.2.5. Suivi des patientes implantées

Le contrôle post-opératoire se fait d'une façon régulière la première année. La Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique recommande une consultation de surveillance, spécifique aux implants, auprès d'un chirurgien tous les deux à trois ans.Cette consultation doit s'ajouter au suivi médical gynécologique des patientes et au dépistage du cancer du sein (27).

Les techniques d'imagerie mammaires en présence de prothèses sont les suivantes : la mammographie classique ou numérique, l'échographie et l'IRM.
Elles permettent le dépistage du cancer du sein, et la détection de complications des prothèses. Une échographie annuelle est souhaitable à partir de la 7ème ou 8ème année afin de vérifier l'intégrité de la prothèse mammaire (39).

Concernant les complications dues aux prothèses :

- Les rétractions périprothétiques : le diagnostic est d'abord clinique. La mammographie numérique met en évidence les épaississements et calcifications capsulaires ;

- Les épanchements intracapsulaires sont bien mis en évidence par tous les types d'imagerie ;

- Les ruptures :

  - intracapsulaires peuvent être diagnostiquées grâce à la mammographie numérique et l'IRM. Lorsque l'enveloppe de la prothèse est rompue et adhère à la face interne de la capsule, par suite d'une contraction capsulaire, la rupture n'est pas détectable par l'imagerie ;
  - extracapsulaires et les siliconomes se différencient des masses tissulaires lors de la réalisation de ces types d'examens. Sinon, on peut avoir recours à l'échographie (31).
  - L'échographie mammaire est indiquée en première intention car peu onéreuse, rapide et accessible, mais l'IRM est l'examen le plus sensible et sera utilisé en cas de doute à l'échographie (29).

1.3 Les prothèses mammaires en France

1.3.1. Entre 1995 et 2001

Au début des années 90, aux Etats-Unis, suite à une polémique concernant l'utilisation de prothèses mammaires en gel de silicone et la suspicion d'induction de maladies auto-immunes, les conclusions de la FDA ont porté sur l'insuffisance de données relatives aux implants en gel de silicone et sur l'absence de données confirmant l'implication directe du gel de silicone sur les maladies auto-immunes.
En 1992, la FDA a interdit les implants mammaires en gel de silicone dans le cadre de la chirurgie esthétique. Leur emploi était permis dans le cadre de reconstructions mammaires à des fins d'études cliniques. Les implants pré-remplis de sérum physiologique pouvaient être utilisés librement (36).

Suite à la polémique américaine, les prothèses mammaires remplies de sérum physiologique ont été les seules prothèses autorisées en France entre mai 1995 et 2001, suite à l'arrêté du 10 mai 1995 portant sur la suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes pré-remplies d'autres produits que du sérum physiologique.
Trois arrêtés ministériels, puis deux décisions du directeur général de l'AFSSAPS ont renouvelé par la suite cette mesure. En effet, un risque de complications, essentiellement loco-régionales, susceptibles de résulter de la diffusion du produit de remplissage hors de l'enveloppe était suspecté et devait être évalué.

L'AFSSAPS, en collaboration avec un groupe d'experts, a réalisé une réévaluation de l'ensemble des prothèses mammaires en gel de silicone.
Durant cette période, des dérogations pouvaient être accordées au cas par cas (reconstruction après mammectomie, malformation congénitale majeure ou survenue de complications justifiant le remplacement de prothèses préalablement implantées) permettant l'implantation de telles prothèses.

Après avoir demandé aux fabricants des données complémentaires relatives aux propriétés physico-chimiques et mécaniques, à la biocompatibilité de ces prothèses ainsi que des données cliniques, les prothèses mammaires en gel de silicone ont été réautorisées en France en 2001.

Les implants mammaires pré-remplis de gel de silicone ne seront réautorisés aux Etats-Unis qu'en 2005.

Depuis 2001, plus de 610 000 implants mammaires en gel de silicone ont été vendus.
Il y aurait en France plus de 300 000 femmes porteuses (ou ayant porté) des implants mammaires en gel de silicone (40).

1.3.2. 2003 : la reclassification des implants mammaires

Comme nous l'avons vu précédemment, la directive 2003/12/CE de la Commission européenne du 3 février 2003 a permis le passage des implants mammaires de la classe IIb à la classe III de la classification européenne des DM. Cette directive s'applique depuis le 1er septembre 2003.
Suite à l'adoption de cette directive, les implants mammaires mis sur le marché avant le 1er septembre 2003 ont dû être réévalués afin d'obtenir un certificat de marquage adapté aux DM de classe III.

2. L'affaire des prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèse (PIP)

2.1 La fraude

L'objet de cette affaire, révélée au grand public en 2010, est le remplacement volontaire par la société PIP d'un gel sensé obéir aux critères de conformité de l'UE par un gel non conforme, lors de la fabrication des prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone.

L'analyse de l'ensemble des éléments de cette affaire révèle que les patientes implantées, les professionnels de santé et les autorités sanitaires ont subi une tromperie de grande ampleur de la part des dirigeants de la société PIP, et ce, malgré la mise en place d'une législation communautaire transposée dans la législation française depuis 1994.

D'après le rapport de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'AFSSAPS pour le Ministre de la Santé du 1er février 2012, la fraude concernant les prothèses de la société PIP a été découverte le 17 mars 2010, à l'occasion d'une inspection par la Direction de l'Inspection des Etablissements (DIE), diligentée par la Direction De l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM), suite à de nombreux soupçons concernant le gel contenu dans ces prothèses.

La société PIP a été créée au début des années 1990 par Jean-Claude Mas, dans le but de produire à grande échelle des prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone.
A l'époque de la création de la société, la directive communautaire n° 93/42/CEE relative aux DM n'existait pas encore. Lors de l'adoption de cette directive en 1993, Jean-Claude Mas a décidé de ne pas en tenir compte, car son gel non homologué était 10 fois moins cher que celui de ses concurrents.

La chronologie des différents évènements est la suivante :

- ✓ 1991 : date du début de la commercialisation de ces prothèses et signalements d'incidents de rupture des prothèses ;
- ✓ 1996-1997 : transmission de courriers anonymes impliquant la société PIP à la Direction des Hôpitaux (DH) : mise en place d'un suivi particulier de la société ;
- ✓ avril 2001 : déclaration de la conformité par l'AFSSAPS des documents fournis par la société PIP lors de la remise sur le marché français des prothèses en gel de silicone ;
- ✓ juin 2001 : écarts mis en évidence lors d'une inspection. Cependant, les réponses de la société PIP sont jugées satisfaisantes, et les résultats d'analyse effectués par l'ON TÜV RHEINLAND sont déclarés conformes ;
- ✓ entre 2002 et 2008 : le contrôle réglementaire était effectué par l'ON TÜV RHEINLAND choisi par la société PIP ; les rapports annuels de contrôles n'étaient pas transmis à l'AFSSAPS. Le suivi de la société PIP par l'AFSSAPS n'est réalisé qu'au travers des données de matériovigilance n'ayant pas fourni d'alerte significative.
- ✓ à partir de 2008 : augmentation des signalements d'incidents sur ces prothèses ;

- ✓ fin 2009 : réception par l'AFSSAPS :

    - d'une alerte spécifique d'un chirurgien marseillais, mettant l'accent sur le fait que son dernier signalement de novembre 2008 concernant des effets indésirables graves chez des patientes implantées par des prothèses mammaires de la société PIP entre autres, était resté sans réponse, et ajoutant 9 nouveaux signalements ;
    - d'une délation concernant la société PIP, accompagnée de photos de bidons de matière première différente du gel conforme de la société NUSIL TECHNOLOGY LLC.

- ✓ mars 2010 : convocation de la société PIP par l'AFSSAPS, et nouvelle inspection de la société qui révèlera la fraude.

Suite à cette révélation, une augmentation considérable du nombre de signalements est constatée, qui concerneront essentiellement des prothèses posées entre 2008 et 2009.
Ces prothèses ont été commercialisées dans 71 pays, la part de marché de la France ne représentant que 10 % du chiffre d'affaires total.

La grande majorité des gels utilisés par la société PIP n'étaient pas conformes ; les écarts constatés entre les prélèvements effectués et le référencement interne à la société quant aux types de gels utilisés, ainsi que la grande hétérogénéité de ces gels (gel NUSIL, gel PIP 1, gel PIP 2) ne permettent pas de conforter une traçabilité par lot des matières premières utilisées.
Après l'analyse des échantillons de ces gels, aucun caractère génotoxique n'a été mis en évidence avec la limite de l'hétérogénéité des conditions de préparation des gels.
Néanmoins, une proposition d'explantation a été prise, à titre de précaution, au vu de quatre éléments avérés : la non-conformité, le défaut qualité, la variabilité d'un lot à l'autre et le pouvoir irritant de ces gels.

30 000 femmes sont concernées en France, et 400 000 dans le monde (41).

Une vingtaine de Centres de Lutte Contre le Cancer, regroupés au sein de la Fédération nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer avaient passé en 2008 un marché public avec la société PIP pour la fourniture des implants mammaires en gel de silicone (42).

Après analyse de cette affaire, des dysfonctionnements peuvent être mis en évidence :

- ✓ la société PIP ayant été inspectée deux fois par l'AFSSAPS avant 2001, n'a pas été inspectée durant la période 2001 – 2010 ;
- ✓ les signalements de matériovigilance parvenus avant 2009 n'ont pas été suffisants pour faire apparaître un sur-risque par rapport aux autres fabricants ;
- ✓ le signalement transmis par un professionnel de santé - le chirurgien marseillais - hors circuit du CLMV, n'a pas fait l'objet d'un accusé de réception ni d'échanges ;
- ✓ le système actuel de certification aux exigences essentielles de sécurité et de santé était insuffisant, notamment en ce qui concerne le rôle et le contrôle des ON et leurs relations avec les autorités compétentes, pour garantir une sécurité maximale sur ce type de DM ;
- ✓ la France a été la première autorité nationale à identifier l'alerte sanitaire ; on constate un manque d'écho de la communauté européenne et internationale à la transmission des informations et des signalements, notamment à partir de mars 2010 (43).

Cette affaire a permis de révéler de nombreux dysfonctionnements, au niveau du système de certification des DM, et de leur contrôle post-commercialisation. Nous verrons également que cela a permis de soulever d'autres problèmes, au niveau des établissements de santé, concernant par exemple la traçabilité des DMI.

2.2 Les prothèses défectueuses

2.2.1 Le gel non conforme

Il n'existe aucune traçabilité des gels utilisés en fonction des lots des prothèses commercialisés. 75 % des implants étaient remplis de gel PIP et 25 % seulement avec du gel NUSIL. La composition des gels non conformes varierait selon les lots.

Plusieurs gels de silicone de qualité non médicale auraient été utilisés :

- Huile de silicone – Baysilone® - de la société BRENNTAG, qui entrerait dans la composition du gel PIP 1 (44).

La société BRENNTAG est un distributeur allemand de produits chimiques ;

- Huile de silicone – Rhodorsil® – de la société BLUESTAR SILICONES, qui entrerait dans la composition du gel PIP 2.

La société BLUESTAR SILICONES est un des principaux fabricants de silicone industriel au niveau mondial.

Le gel NUSIL – vendu en deux parties (A et B), à mélanger ensuite afin de provoquer la réticulation des polymères – aurait été également modifié par la société PIP, qui ne respectait pas les proportions préconisées la société NUSIL TECHNOLOGY LLC.

L'enveloppe des prothèses, de mauvaise qualité, contribuerait à l'augmentation des ruptures observées.

La différence de prix est la suivante : 5 euros le litre pour le gel PIP, contre 35 euros le litre pour le gel NUSIL.

2.2.2 Les prothèses commercialisées sous des noms différents

La société néerlandaise ROFIL MEDICAL a commercialisé les prothèses PIP sous la marque M-Implant, qui ont été distribuées en Allemagne, Belgique, Pologne et République Tchèque.
Ceci n'a jamais été indiqué par l'AFSSAPS ni par le Ministère de la Santé lors des différents communiqués publiés. Seule l'OMS, dans son alerte du 17 janvier 2012 – que nous verrons au point 2.4.2.5. – fait mention de cette autre marque.

Des patientes implantées avec ces prothèses avant 2010 pourraient être reçues en consultation en France sans que le chirurgien ne sache qu'il s'agit de prothèses mammaires défectueuses.

2.3 Quelles solutions pour les patientes ?

2.3.1. Prise en charge par l'Assurance maladie des explantations et des frais associés

Dans le communiqué de presse du Ministère de la Santé du 23 décembre 2011 « Actualisation des recommandations pour les femmes porteuses de prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (PIP) », les recommandations de prise en charge des femmes porteuses ont été mises à jour. Une explantation préventive est désormais recommandée à toutes les patientes porteuses de prothèses mammaires PIP. Ceci sera détaillé au point 2.4.1.2.
De plus, un numéro de téléphone permettant d'orienter les patientes souhaitant avoir recours à une explantation préventive vers une liste d'établissements pouvant les recevoir a été mis en place par les Agences Régionales de Santé (ARS). En pratique, il existe un numéro vert national pour répondre aux questions des patientes, et un numéro de téléphone propre à chaque ARS permettant de guider les patientes vers un professionnel de santé pratiquant ces explantations.

C’est dans ce communiqué de presse qu’il est indiqué que les frais liés à l’explantation seront pris en charge par l’Assurance Maladie selon les modalités qui seront décrites ci-dessous.

Il a été demandé aux praticiens libéraux de ne pas pratiquer de dépassement d’honoraires, par le Conseil de l’Ordre des médecins et le Ministère de la Santé.
Cette prise en charge sera différente en fonction de la présence ou non d’une rupture de la prothèse, ainsi que de l’indication de l’implantation.
Dans tous les cas, un formulaire spécifique de demande d’entente préalable devra être rempli par le chirurgien et adressé par la patiente à sa caisse d’Assurance Maladie. En l’absence de réponse de la caisse dans un délai de 15 jours, cela signifie que la demande a été acceptée (45).

- Indication de pose : **reconstruction**

Prise en charge :

- des actes permettant d'établir le diagnostic de rupture (mammographie, échographie du sein) ou de l’examen clinique par le chirurgien, complété d'une échographie datant de moins de 6 mois dans les cas d’explantation préventive ;
- de l’acte d'ablation de l'implant mammaire défectueux ou de l’acte de changement d'implant mammaire ;
- de l’acte d'ablation à titre préventif des prothèses ou de l'acte de changement d'implant mammaire ;
- du ou des éventuels nouveaux implants mammaires ;
- des frais d'hospitalisation ;
- des soins post-opératoires.

- Indication de pose : **esthétique**

Prise en charge :

- des actes permettant d'établir le diagnostic de rupture (mammographie, échographie du sein) ou de l’examen clinique par le chirurgien, complété d'une échographie datant de moins de 6 mois dans les cas d’explantation préventive ;
- de l'acte d'ablation de l'implant mammaire défectueux ou de l'acte d'ablation à titre préventif du ou des implants mammaires ;
- des frais d'hospitalisation ;
- des soins post-opératoires en relation directe avec l'acte d'ablation.

Les actes suivants ne seront pas pris en charge :

- Changement d'implant mammaire ou implantation d'un nouvel implant mammaire ;
- Nouvel implant mammaire ;
- Frais d'hospitalisation en rapport avec la pose d'un nouvel implant mammaire si cette pose est effectuée dans un second temps après l'acte d'ablation ;
- Soins post-opératoires en relation avec le nouvel implant mammaire (46).

A fin 2013, 10 485 demandes d’ententes préalables pour le régime général ont été faites.
L’association de patientes PPP met en avant la problématique de la perte des trimestres de retraite induite par les arrêts de travail, facteur non pris en compte dans la prise en charge (47).
En décembre 2011, l’Assurance Maladie avait estimé le coût maximal représenté par ces explantations de prothèses PIP à une 60^{aine} de millions d'euros (48).

2.3.2. Les recours contre la société PIP

Suite à la révélation de la fraude, trois associations de patientes se sont constituées, afin de se porter partie civile lors du procès
Les associations sont les suivantes :

- Association PPP : Association des Porteuses de Prothèses PIP ;
- Association MDFPIP : Mouvement de Défense des Femmes Porteuses d'Implants et de Prothèses ; cette association s'adresse à la fois aux porteuses de prothèses PIP, mais plus largement à toutes les porteuses de prothèses mammaires en gel de silicone ;
- Association APIM : Association des femmes Porteuses d'Implants Mammaires.

De nombreuses plaintes sont également déposées individuellement par les patientes.

D'autres organismes ont également déposés plainte contre la société PIP – au civil, au pénal, ou auprès de ces deux juridictions :
- l'Assurance Maladie ;
- l'ANSM ;
- l'ON TÜV Rheinland ;
- autres : Institut Curie, Ligue Contre le Cancer.

2.3.2.1. Pénal

- Premier volet pénal

Le procès pour tromperie aggravée et escroquerie s'est tenu du 17 avril au 14 mai 2013 et a été instruit par le parquet de Marseille.

En amont, il avait été mis disposition des femmes concernées un formulaire de dépôt de plainte spécifique afin de déposer une « plainte contre X pour tromperie aggravée sur la qualité d'un produit en l'espèce des prothèses mammaires de la marque PIP qui m'ont été implantées »

Au total, 7 445 femmes originaires de 71 pays se seront portées parties civiles (49), y compris les patientes n'ayant pas eu de rupture de prothèses, ainsi que l'ON TÜV Rheinland, l'ANSM, la Ligue Contre le Cancer, et l'Institut Curie.

Le jugement a été rendu le 10 décembre 2013 :

- Jean-Claude Mas, fondateur et patron de la société PIP : quatre ans d'emprisonnement, 75 000 euros d'amende et une interdiction définitive d'exercer dans le secteur médical ou de gérer une entreprise ;
- Claude Couty, président du directoire : trois ans d'emprisonnement, dont deux avec sursis, et 30 000 euros d'amende ;
- Hannelore Font, directrice de la qualité et Loïc Gossart, en charge de la production : deux ans d'emprisonnement dont un avec sursis ;
- Thierry Brinon, responsable de la recherche et développement : 18 mois avec sursis.

Selon le jugement, deux types de préjudice ont été reconnus : l'un d'anxiété et moral, l'autre corporel pour les porteuses de prothèses ayant subi une explantation.

Jean-Claude Mas et certains des autres prévenus ont été également condamnés à verser des dommages et intérêts allant jusqu'à 6 000 euros si seul le premier préjudice est reconnu, et jusqu'à 13 000 euros si les deux préjudices sont reconnus (50).

Suite au verdict, à la fois Jean-Claude Mas et l'association PPP ont fait appel, considérant que les juges avaient subi "la pression" des nombreuses victimes pour l'un, et "pour que les victimes soient représentées lors du procès en appel" pour l'association PPP.

Ce second procès se tiendra donc devant la Cour d'Appel d'Aix-en-Provence.
Dans l'attente d'une condamnation définitive, les victimes ne pourront pas réclamer l'indemnisation de leur préjudice (51).

- Autres procédures en cours

  - Plainte pour « blessures et homicide involontaire »

En décembre 2011, le parquet de Marseille a ouvert une information judiciaire pour « blessures et homicide involontaire » après le décès d'une ancienne porteuse de prothèse PIP en novembre 2011 d'un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC).

Cet autre volet pénal est instruit par la juge d'instruction Annaïck Le Goff, et compte plus de 5 000 parties civiles, dont l'Assurance Maladie et une patiente explantée au CHU de Bordeaux :

- le 15 février 1989 : diagnostic de cancer du sein chez la patiente, nécessitant une mastectomie et la pose d'une prothèse mammaire (marque non connue) ;

- le 5 mars 2009, le Dr X (chirurgien dans un établissement privé à Bordeaux) a changé cette première prothèse contre une Prothèse PIP. Une audition de ce chirurgien sous serment est prévue ;

- en décembre 2011, la patiente ressent des brûlures et observe des tâches de couleur marron sous sa peau ;

- le 10 février 2012, la patiente réalise une échographie qui indique une rupture et une inflammation périprothétique ;

- le 15 mars 2012, le Dr Y a explanté cette prothèse PIP au CHU de Bordeaux et a posé une nouvelle prothèse de la société PEROUSE. Une audition sous serment du Dr Y est également prévue.
Dans le cadre de cette instruction, le CLMV du CHU de Bordeaux a également été auditionné :

- Audition enregistrée sous serment par la brigade de recherche de la gendarmerie au nom de la juge chargée de l'instruction (Tribunal de Grande Instance de Marseille)

  - *Pour blessures involontaires avec incapacité n'excédant pas 3 mois par violation manifestement délibérée d'une obligation de sécurité ou de prudence ;*
  - *Pour blessures involontaires sans incapacité par manquement délibérée d'une obligation de sécurité ou de prudence ;*
  - *Pour homicides involontaires par violation manifestement délibérée d'une obligation de sécurité ou de prudence.*

- Inspection de la mise en quarantaine sous clé des prothèses mammaires PIP à l'Unité de Matériovigilance du CHU de Bordeaux ;

- Saisie judiciaire de la prothèse, mise sous scellé et obligation pour l'établissement d'être gardien du scellé.

Figure 11 : Mise sous scellé de la prothèse mammaire

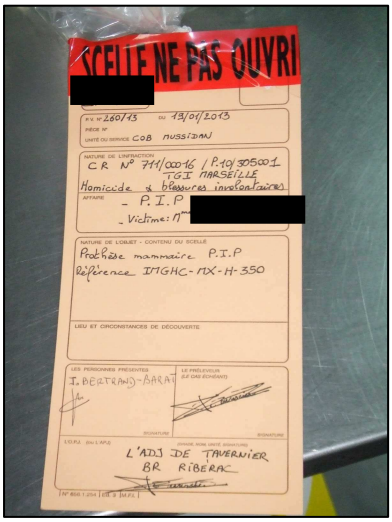


Figure 12 : Scellé de la prothèse mammaire

La date du procès n’est pas connue à l’heure actuelle.

- Plainte pour « abus de biens sociaux », de « détournement » et de « dissimulation d'actifs et de fraude fiscale »

Une autre information judiciaire a été ouverte en mai 2012 pour s'intéresser aux flux financiers tissés autour de la société PIP. Jean-Claude Mas, son ancienne compagne et Claude Couty sont notamment mis en examen pour des faits présumés d'*« abus de biens sociaux* », de « *détournement* » et de « *dissimulation d'actifs et de fraude fiscale* » (52).

2.3.2.2. Civil

- Procédure contre l’Organisme Notifié TÜV Rheinland

Quelques semaines avant le début du volet pénal du procès PIP, l’ON TÜV Rheinland a été assigné - le 22 mars 2013 - devant le tribunal de commerce de Toulon par 6 distributeurs et près de 1 500 femmes porteuses de prothèses PIP.
Cependant, plusieurs avocats défendant des femmes s’étant portées partie civile dans le volet pénal – tel que l’avocat de l’association de patientes PPP – considéraient que la recherche de la réparation

financière était précipitée. En effet, en cas de relaxe de TÜV Rheinland, ils estimaient qu'il serait difficile de réattaquer l'ON dans une autre juridiction.
De plus, la qualité de victime ayant été reconnue par le parquet de Marseille, le tribunal de commerce de Toulon, en condamnant TÜV Rheinland déjugerait le parquet de Marseille (53).

Le tribunal de commerce de Toulon a cependant considéré que TÜV Rheinland avait « manqué à ses obligations de contrôle, de prudence, de vigilance » et l'a condamné mi-novembre 2013 à provisionner 3 000 euros par victime, soit 5,8 millions d'euros au total, en attendant des expertises individuelles pour chacune d'elles. TÜV et sa filiale française ont fait appel (52).

- Procédures individuelles

Les avocats de certaines victimes se sont retournés contre l'assureur de la société PIP, Allianz. Le tribunal de commerce de Toulon a confirmé, le 14 juin 2012, la validité du contrat entre l'assureur Allianz et la société PIP : Allianz peut donc être amené à indemniser les victimes.
L'assureur a d'ailleurs été condamné, le 18 juin 2012 par le Tribunal de Grande Instance de Lyon, à verser à une porteuse de prothèses PIP 19 650 euros, avec "exécution provisoire", c'est-à-dire effet immédiat. Le 9 octobre 2012, la cour d'appel de Nîmes a également condamné l'assureur à verser une indemnité de 1 000 euros à une autre victime. Une quinzaine de procédures individuelles sont en cours contre Allianz, selon un décompte établi fin janvier 2013 (49).

A l'étranger, des procédures sont aussi en cours, au Venezuela ou en Allemagne notamment. En général au civil, elles visent souvent des chirurgiens et des cliniques, ou comme au Brésil, des distributeurs de PIP (52).
Selon Arié Alimi, un avocat de porteuses de prothèses PIP vénézuéliennes et argentines, *« c'est à l'Union européenne de créer un fonds d'indemnisation des victimes des dispositifs médicaux »*. Car selon lui, Bruxelles, en n'imposant qu'un contrôle *« laxiste »* sur les implants, *« est à l'origine de cette catastrophe »* (49).

2.4 Actions mises en place au niveau national

2.4.1. Chronologie des actions mises en place au niveau national

2.4.1.1. De l'identification de la fraude à la Décision de Police Sanitaire

Durant le dernier trimestre de l'année 2009, des signalements de matériovigilance ont mis en évidence une augmentation anormale des ruptures prématurées de prothèses mammaires PIP. A partir du mois de décembre 2009, l'AFSSAPS a interrogé à plusieurs reprises la société PIP pour essayer de comprendre les causes de l'augmentation des ruptures.
Les réponses n'ayant pas été jugées satisfaisantes, une inspection a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010 (54).

L'AFSSAPS a diffusé, onze jours plus tard (**le 30 mars 2010**) sur son site internet, une décision de police sanitaire (DPS) relative au « retrait et suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone fabriqués par la société POLY IMPLANT PROTHESE ».
En parallèle, l'information a été communiquée par fax aux directeurs d'établissements de santé et aux CLMV, afin de réaliser le retrait des DM et en informer les chirurgiens concernés.

Cette décision s'appuie sur :

- ✓ l'augmentation du nombre de signalements de matériovigilance relatifs aux prothèses mammaires PIP, et notamment aux signalements relatifs à une rupture de l'enveloppe des prothèses, le taux de rupture étant nettement plus élevé que celui constaté pour les implants mammaires des autres marques ;

- ✓ l'inspection réalisée par l'AFSSAPS du 16 au 18 mars 2010 sur les deux sites de la société PIP, révélant que le gel présent dans les implants mammaires (« gel PIP ») a une composition différente du gel indiqué dans le dossier de conception et dans des dossiers de lot de fabrication. Cette différence a été confirmée par écrit par le Président du Conseil de Surveillance de la société PIP lors de l'inspection ;

- ✓ la mise en évidence que l'ON n'a par conséquent pas évalué ce « gel PIP », notamment en termes de biocompatibilité, ce que ne permet pas d'attester de la conformité aux exigences essentielles des prothèses ;

- ✓ un rapport d'essai de transsudation de gel de silicone selon la norme de l'ASTM F 703 établi par la société PIP, montrant une vitesse de transsudation du « gel PIP », supérieure de 30 % à 8 semaines à celle d'un implant rempli avec le gel de silicone décrit dans le dossier de marquage CE. C'est cette diffusion de silicone au travers de l'enveloppe de la prothèse qui pourrait expliquer le taux de rupture observé ;

- ✓ les conséquences pour les patientes qu'engendre ce taux de rupture : réintervention chirurgicale, complications locorégionales dues à la diffusion de gel silicone dans l'organisme. Ces prothèses sont utilisées à visée esthétique et en chirurgie reconstructrice mammaire après cancer du sein, donc chez des patientes fragilisées ;

- ✓ l'infraction à la règlementation relative aux DM commise par la société PIP ;

- ✓ la suspicion de danger lors de l'utilisation de telles prothèses ;

- ✓ l'impossibilité de différencier les prothèses contenant le « gel PIP » des prothèses fabriquées avec le gel conforme (absence de traçabilité par la société PIP).

La DPS porte donc sur l'ensemble des prothèses mammaires commercialisées par la Société PIP (55).

Il est demandé aux chirurgiens de contacter les patientes concernées dans un délai de 6 mois afin des les informer de la situation et de leur prescrire une échographie de contrôle.

Les articles L. 5312-1 et suivants du CSP autorisent l'AFSSAPS à émettre des décisions administratives. La portée de ces décisions est prise en fonction du risque lié à la santé publique, la décision ultime pouvant être l'interdiction.
Dans le cas de l'affaire PIP, l'AFSSAPS a estimé que la non-conformité mise en évidence, ainsi que la suspicion de danger nécessitait la réalisation d'analyses complémentaires afin d'évaluer la gravité de la situation
La DPS a donc permis, de façon conservatoire, d'arrêter la mise sur le marché et la pose d'implants dans l'attente du résultat des tests, qui seuls, peuvent fonder le constat d'un risque grave qui justifierait une mesure d'interdiction (54).

2.4.1.2. L'information des professionnels de santé et des patientes

Le 28 septembre 2010, l'AFSSAPS diffuse un nouveau communiqué d'information aux professionnels de santé. Il y est confirmé un taux de rupture supérieur aux prothèses d'autres fabricants ; des perspirations sont évoquées, ainsi que le développement de siliconomes, même si il ne peut être déterminé si la fréquence de ces évènements est supérieure à celle observée avec les prothèses d'autres marques.

Les résultats des analyses effectuées sur le « gel PIP » et sur les prothèses sont transmis :

- le gel présent dans les prothèses correspond bien à du gel de silicone, mais ce dernier n'atteint pas le degré de qualité d'un gel destiné à des implants mammaires ;
- les analyses mécaniques démontrent une fragilité des enveloppes de ces prothèses ;

- les essais de rémanence et de résistance à la fatigue sont conformes aux normes ;
- le test d'allongement jusqu'à la rupture est non conforme ;
- le test de cytotoxicité a démontré l'absence de cytotoxicité du gel ;
- le test d'irritation intradermique a démontré un pouvoir irritant du gel ;
- le test de génotoxicité du gel in vitro était négatif, mais les résultats du test de génotoxité in vivo ne permettaient pas de conclure de la présence ou de l'absence d'un effet génotoxique. Des tests complémentaires devaient être réalisés.

L'AFSSAPS recommande de resserrer la périodicité du suivi des patientes : examen clinique complété d'une échographie tous les 6 mois.
S'il est détecté une rupture ou une suspicion de rupture, la prothèse concernée devra être explantée, ainsi que la prothèse bilatérale si elle existe.
Ce suivi renforcé est également l'occasion pour le chirurgien de discuter avec les patientes d'une éventuelle explantation des prothèses. Un document d'aide à la décision a été rédigé par l'AFSSAPS en collaboration avec les professionnels de santé concernés et les associations de patients.

Il est évidemment demandé aux chirurgiens de poursuivre les signalements de matériovigilance concernant ces DM (56).

Le 15 avril 2011, l'AFSSAPS publie des résultats des tests complémentaires de génotoxicité, qui concluent à une absence d'effet génotoxique du gel.
Les données de matériovigilance sont également communiquées : taux de rupture très variable pouvant atteindre 10 % dès les premières années d'implantation. Le phénomène de perspiration a été confirmé avec un taux pouvant aller jusqu'à 11 %.

Le gel de silicone issu de la rupture de la prothèse sera pris en charge par le système lymphatique et s'accumulera dans les ganglions axillaires, pouvant provoquer des douleurs et/ou des inflammations. Même en l'absence de signe clinique, cette accumulation peut être dépistée à la palpation et/ou par échographie. L'ablation des ganglions peut être envisagée en cas de symptômes très invalidants (douleurs, gêne fonctionnelle). Elle ne doit pas être systématique au regard des risques de complications pouvant en résulter.
L'AFSSAPS élargit donc ses recommandations à l'examen des zones ganglionnaires axillaires, et l'explantation de la prothèse doit être envisagée également en cas de perspiration de l'implant.
L'AFSSAPS ne recommande pas de suivi particulier des patientes explantées, en dehors du suivi nécessaire à toute implantation d'implant mammaire (suivi annuel).

Une information spécifique à destination des porteuses de prothèse PIP, sous forme de Questions/Réponses, est publiée sur le site de l'AFSSAPS. Cette information sera ensuite mise à jour régulièrement en fonction des nouvelles informations disponibles (54).

Le 29 novembre 2011, l'AFSSAPS informe les professionnels de santé d'un cas de LAGC, localisé dans le sein de la patiente. C'est en réalité le décès de la patiente, le 25 novembre 2011, qui a été signalé à l'AFSSAPS.

Le LAGC est une forme très rare de lymphome et sa localisation au niveau du sein est encore plus rare (estimée à 3 cas par an sur 100 millions de femmes aux Etats-Unis, d'après les registres américains du cancer).

En janvier 2011, un recensement de ces cas de LAGC a été effectué par la FDA : dans le monde, 60 cas seraient associés à une prothèse mammaire, dont 34 localisés dans le sein (17 cas aux Etats-Unis).
Comme entre 1998 et 2009 aux Etats-Unis, 4 millions de patientes auraient été implantées avec les prothèses mammaires, la FDA conclut :

- ✓ à une fréquence supérieure de LAGC chez les femmes implantées par rapport à la population générale ;

- ✓ à la possibilité d'une association entre ce type de lymphome et le port de prothèses mammaires, d'autant plus que les cas décrits survenaient préférentiellement à proximité de la prothèse ;

- ✓ à l'impossibilité de relier ces cas de lymphomes à un type particulier de prothèse ;

- ✓ à l'impossibilité de déterminer le mécanisme physiopathologique mis en jeu ;

- ✓ à l'absence de remise en question de la sécurité des prothèses mammaires compte tenu de la faible fréquence des cas de LAGC.

Le cas français survient chez une patiente parmi les 30 000 porteuses de prothèses PIP : il s'agit donc d'une donnée épidémiologique non négligeable.
Malgré l'absence d'effet génotoxique du gel, comme annoncé par l'AFSSAPS le 15 avril 2011, cette dernière n'exclut pas que les suintements du « gel PIP » - particulièrement irritant - au contact de la capsule aient pu jouer un rôle dans le développement de ce type de lymphome.

L'AFSSAPS précise donc ses recommandations d'avril 2011, indiquant que *« la possibilité de LAGC du sein doit être évoquée notamment en cas d'épanchement séreux péri-prothétique persistant à distance de la chirurgie, de même que dans certains cas présentant une contracture de la capsule ou des masses proches de l'épanchement séreux.»* (57)

Le 30 novembre 2011 est diffusée par la DGOS l'instruction DGOS/PF2/DGS/PP n°484 relative à l'identification pour rappel et suivi des patientes porteuses de prothèses mammaires de la société PIP, dans laquelle sont données des indications relatives à la conservation des prothèses explantées.

Le 5 décembre 2011, un cas d'adénocarcinome du sein a été déclaré à l'AFSSAPS chez une patiente porteuse de prothèses PIP.
En juin 2011, la FDA avait évalué la survenue de ce type de cancer chez les porteuses de prothèses mammaires en silicone, et avait conclu à l'absence de risque accru de développement de ce type de cancer chez cette population de patientes.

Ces deux cas de cancers chez des patientes porteuses d'implants mammaires PIP ont conduit le Ministère de la Santé à saisir les agences sanitaires compétentes et les sociétés savantes, dans le but d'élaborer des recommandations relatives aux modalités de diagnostic, d'explantation éventuelle et de surveillance de ces patientes.

De plus, un comité de suivi a été mis en place par le Directeur Général de la Santé.
Ce comité est composé de membres de AFSSAPS - puis de l'ANSM - de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de l'Institut National du Cancer (INCa), de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), de l'Ordre des médecins, de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), de la Société française du cancer (SFC), de la Société française de cancérologie privée (SFCP), de la Société Française d'Hématologie (SFH), de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO), de la Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique (SOFCPRE), du Syndicat National de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique (SNCPRE), de l'Association de défense des Porteuses de Prothèses de la marque P.I.P. (PPP), du Mouvement de Défense des Femmes Porteuses d'Implants et de Prothèses (MDFPIP) et de la Ligue contre le cancer.

La première réunion du comité de suivi a eu lieu le 14 décembre 2011 et il était prévu que ce dernier se réunisse tous les mois (58). En pratique, cette fréquence ne sera pas respectée.

Le 7 décembre 2011, le ministre de la Santé demande au Directeur Général de la Santé et au Directeur de l'AFSSAPS de lui transmettre un rapport avant la fin du moins de janvier 2012, concernant les contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société PIP depuis sa création, ainsi que les mesures mises en œuvre suite à la découverte de la fraude.

Le 16 décembre 2011, l'AFSSAPS publie sa première « Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP ». 15 synthèses seront au total diffusées de décembre 2011 à fin avril 2014.
L'objectif de ces synthèses est d'estimer le nombre de rupture et de complications de type inflammatoires ainsi que les conséquences cliniques observées chez les patientes.

Le 22 décembre 2011, l'INCa réunit un comité d'experts afin d'élaborer des propositions relatives à la conduite à tenir chez les porteuses de prothèses PIP.
En premier lieu, ce comité a conclut à l'absence de sur-risque :

- ✓ de LAGC chez les patientes porteuses de prothèses PIP, par rapport aux patientes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone ou en sérum physiologique ;

- ✓ d'adénocarcinome mammaire chez les patientes porteuses de prothèses PIP par rapport à la population générale.

Le comité ne propose donc pas l'explantation systématique des prothèses mammaires PIP implantées, mais confirme les indications données par l'AFSSAPS (signes cliniques ou radiologiques évocateurs d'une altération de la prothèse, et/ou demande de la patiente), la fréquence et la modalité des examens (examen clinique et échographie tous les 6 mois), ainsi que les zones à examiner (seins et zones ganglionnaires axillaires).

Le comité d'expert précise les examens relatifs à l'explantation à réaliser. Ce point sera détaillé au point 2.4.2.1.2. Il recommande aussi la mise en place d'une étude prospective relative aux ruptures de prothèses mammaires PIP (59). Cet avis sera mis à jour en mars 2014.

Cette absence de lien entre la survenue d'un cancer et le port de prothèses mammaires PIP sera ensuite également formulée par la Commission Européenne, et plus précisément par le SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) dans son rapport du 1er février 2012.

Le 23 décembre 2011, suite à cet avis, un communiqué de presse du Ministre de la Santé et de la Secrétaire d'Etat chargée de la Santé a été diffusé, prenant en compte les recommandations du comité d'expert, et renforçant les recommandations données par l'AFSSAPS :

- vérification de la marque des prothèses chez les porteuses d'implants mammaires, à l'aide de leur carte de porteur d'implant ; en l'absence de carte, le chirurgien ou l'établissement d'implantation doit être contacté ;
- consultation du chirurgien par les porteuses de prothèses PIP : une **explantation préventive** doit être proposée à ces patientes, même s'il n'existe pas de signe clinique indiquant une détérioration de l'implant. Si la patiente ne souhaite pas subir une explantation préventive, un suivi échographique doit être réalisé tous les 6 mois ;
- en cas de rupture, de suspicion de rupture ou de perspiration de la prothèse, l'explantation de cette dernière doit être réalisée, ainsi que l'explantation de l'éventuelle seconde prothèse ;
- avant toute explantation, un bilan d'imagerie récent doit être disponible.

Il est également demandé aux ARS de mettre en place un numéro de téléphone à destination des patientes porteuses ayant des difficultés d'accès à un chirurgien.

Le 1er février 2012, le Directeur Général de la Santé et le Directeur Général de l'AFSSAPS transmettent au Ministre de la Santé le rapport demandé le 7 décembre 2011.
Figurent dans ce rapport : une analyse historique chronologique détaillée issue des documents disponibles depuis la fondation de la société PIP en 1991, une analyse des données de matériovigilance, le détail des inspections réalisées par les autorités sanitaires, la synthèse des données toxicologiques sur les gels utilisés pour le remplissage des prothèses PIP et les répercussions internationales de cette affaire.
Les constats issus de ce rapport ont permis la rédaction de propositions d'amélioration relatives à la sécurité d'emploi des DM (43).

Le 9 février 2012, l'AFSSAPS publie une mise à jour du bilan des ruptures et effets déclarés depuis 2001.

Le 11 avril 2013, L'ANSM publie un état des lieux dressant un bilan à un an des signalements de matériovigilance et comprenant les données issues de l'évaluation de la sécurité des prothèses PIP en gel de silicone réalisées en France et à l'étranger.

Le 10 décembre 2013, l'ANSM publie un communiqué de presse relatif au verdict du procès PIP dans le cadre du volet « tromperie et escroquerie ».

Le 6 mai 2014, l'ANSM publie le rapport d'évaluation de l'utilisation des prothèses mammaires en France, qui sera détaillé au point 1.3.2.1. de la 3ème partie.

Le 11 juillet 2014, l'ANSM diffuse un communiqué de presse relatif à l'Etude LUCIE sur les patientes porteuses de prothèses mammaires, que nous verrons au point 3.1.1. de la 3ème partie.

De plus, la DGOS a diffusé de façon régulière des instructions et les mises à jour de ses instructions concernant les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie, le codage des actes d'implantations, la conservation des explants, …

Cette chronologie révèle que l'information donnée aux professionnels de santé et aux patientes a été extrêmement régulière jusqu'en février 2012. Elle se poursuit au moins tous les 6 mois avec la diffusion des synthèses de données d'incidents concernant les prothèses PIP.

2.4.2. Recommandations et suivi des patientes

2.4.2.1. A l'explantation des prothèses PIP

2.4.2.1.1. Le signalement

Dans tous les documents diffusés par l'AFSSAPS et destinés aux professionnels de santé, il est rappelé l'obligation de signalement qui leur incombe face à une explantation de prothèse mammaire en général et de prothèse PIP en particulier.

Afin de faciliter le suivi des évènements indésirables survenus chez les patientes porteuses, une fiche de renseignement spécifique à destination des chirurgiens explanteurs a été élaborée par l'AFSSAPS.
Cette fiche a été mise à jour par l'ANSM en avril 2014 et est présentée en annexe 6.

Le signalement de matériovigilance effectué par le chirurgien explanteur doit être adressé au CLMV, accompagné de la fiche de recueil complétée.

Le CLMV se charge ensuite de déclarer l'incident à l'ANSM, par le biais :

- soit de la fiche Cerfa prévue à cet effet (annexe 5) ;
- soit d'un tableau informatique élaboré par l'ANSM, permettant une déclaration plus rapide de ces incidents.

2.4.2.1.2. Les prélèvements à effectuer lors de l'explantation

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le comité d'expert réuni le 22 décembre 2011 par l'INCa**,** avait élaboré des propositions relatives à la conduite à tenir chez les porteuses de prothèses PIP.

Ce comité avait précisé dans son rapport les examens relatifs à l'explantation à réaliser :

- ✓ avant toute explantation : bilan d'imagerie (mammographie et échographie mammaire et axillaire) ;
- ✓ de façon systématique : biopsie de la capsule et du tissu périprothétique. Si cela est réalisable, une capsulectomie la plus large possible doit être effectuée, ainsi qu'une analyse histologique systématique des pièces ;
- ✓ en présence d'un épanchement périprothétique anormal : analyse cytologique du liquide ;
- ✓ en présence d'une anomalie du creux axillaire : analyse histologique ou cytologique ; le curage axillaire n'est pas recommandé.

Les biopsies et les pièces opératoires doivent être fixées dans le formol pour permettre des investigations complémentaires. En cas de lésion périprothétique suspecte, une congélation des prélèvements doit être réalisée.
En cas de suspicion de lymphome, le prélèvement doit être envoyé au réseau LYMPHOPATH (réseau national anatomopathologique des lymphomes).
Une nouvelle prothèse mammaire peut être posée immédiatement, si les conditions locales le permettent. Aucun suivi spécifique des patientes n'est préconisé par le comité, compte tenu de l'absence de sur-risque de cancer (59).

2.4.2.1.3. La conservation des prothèses explantées

Les DM explantés, faisant l'objet d'un signalement de matériovigilance ou d'une alerte sanitaire, doivent impérativement être conservés.

En effet, comme nous l'avons vu dans la première partie, la loi du 4 mars 2002 prévoit qu'une responsabilité sans faute des établissements de santé peut être engagée, entre autres, du fait des produits défectueux.
Dans la jurisprudence française, plusieurs arrêts ont confirmé cette notion, comme par exemple l'arrêt Marzouk (CE, 9 juillet 2003) dans lequel le Conseil d'Etat énonçait que « *sans préjudice d'éventuels recours en garantie, le service public hospitalier est responsable, même en l'absence de faute de sa part, des conséquences dommageables pour les usagers de la défaillance des produits et appareils de santé qu'il utilise* ».
Cependant, le 12 juillet 2012, la première chambre civile de la Cour de Cassation a adopté un arrêt de revirement indiquant que le prestataire de soin ne serait responsable des dommages causés au patient par un appareil ou produit de santé dont il est utilisateur qu'en cas de faute (Civ. 1ère, 12 juillet 2012, n°11-17.510). Cet arrêt viserait à permettre au prestataire de soins un recours contre le producteur (60).
La conservation du matériel explanté est donc nécessaire en cas de recours du patient contre l'établissement de santé et/ou en cas de recours de l'établissement de santé contre le fabricant.

De plus, un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, suite à une enquête effectuée en février 1985 sur les stimulateurs cardiaques indiquait « *qu'une fois posé, le stimulateur devient juridiquement la pleine propriété du malade ou de sa famille après le décès, la Sécurité Sociale ayant remboursé en sa qualité d'assuré social.* »
Etant donc propriétaire de l'implant, le patient peut demander à ce que le DM explanté lui soit restitué.
Ceci est confirmé par l'AFSSAPS qui, dans les « Questions/Réponses » destinées aux patientes implantées, avait indiqué : « *le choix du devenir de l'explant appartient à la patiente* ».

Des données relatives à la conservation des explants chirurgicaux peuvent être retrouvées dans la norme ISO 12891-1 : Implants chirurgicaux – Retrait et analyse des implants chirurgicaux.
De plus, l'AFSSAPS avait publié, il y a une quinzaine d'années, des recommandations relatives aux modalités de conservation des DM explantés dans le cadre d'un signalement de matériovigilance. Des instructions relatives à l'identification de l'explant y sont indiquées, et il y est précisé de ne pas faire subir au DM explanté de traitement pouvant modifier sa structure (adjonction inadéquate de produits chimiques, réalisation de stérilisations agressives) (61).

Concernant les prothèses PIP en particulier, c'est dans l'instruction DGOS/PF2/DGS/PP n°484 du 30 novembre 2011 relative à l'identification pour rappel et suivi des patientes porteuses de prothèses mammaires de la société PIP, que sont données des indications relatives à la conservation des prothèses explantées : « *il convient de conserver toutes les prothèses de la marque PIP retirées. Cette instruction concerne les interventions passées, lorsque les prothèses ont pu être conservées, et obligatoirement les interventions futures. Les prothèses retirées sont conservées dans des récipients fermés comportant l'identification du patient (nom patronymique, prénom, date de naissance), la date de l'intervention, le nom du chirurgien, le nom et l'adresse de l'établissement. La liste des prothèses retirées, comportant l'identification du patient, la date de l'intervention, le nom du chirurgien, le nom et l'adresse de l'établissement, est portée sur un registre papier ou enregistrée par un système d'information permettant de conserver la traçabilité des pièces anatomiques retirées* » (62).

2.4.2.2. Recommandations concernant les patientes porteuses de prothèses mammaires PIP

Comme nous l'avons vu précédemment, le dernier communiqué de presse du Ministère de la Santé, en date du 23 décembre 2011 préconise :

- une explantation préventive de la prothèse, après consultation du chirurgien ;
- si l'explantation n'est pas souhaitée, un suivi par échographie mammaire et axillaire doit être réalisé tous les 6 mois ;
- toute rupture, toute suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse doit conduire à son explantation ainsi qu'à celle de la seconde prothèse ;
- avant toute explantation, quelle que soit son motif, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent doit être disponible.

2.4.2.3. Suivi des patientes explantées d'un implant PIP

En cas d'explantation d'un implant PIP, sachant qu'il a été mis en évidence un risque secondaire de siliconome, le groupe d'experts de l'INCa préconise une surveillance clinique et échographique annuelle (63).

2.4.2.4. Recommandations concernant les patientes porteuses de prothèses mammaires toutes marques confondues

- En l'absence de tout symptôme

L'INCa ne recommande pas la modification des modalités actuellement recommandées de dépistage et de surveillance du cancer du sein. Il est de plus précisé que le port d'implants mammaires ne constituait pas en soit une contre-indication au dépistage organisé du cancer du sein : le taux de rupture des implants n'est pas augmenté par la mammographie qui est l'examen de référence.
L'INCa indique par la suite que les modalités de surveillance des femmes permettant de s'assurer de l'intégrité des implants mammaires non PIP restent encore à préciser, le délai recommandé entre la pose de l'implant et le début de la surveillance radiologique et la fréquence de cette surveillance n'a pas encore été déterminé.
De même, la place de l'échographie mammaire par rapport aux autres techniques doit être précisée. Une IRM mammaire n'est pas indiquée en première intention, quelle que soit la marque de l'implant (63).

- En cas de signes cliniques et/ou radiologiques anormaux

Une consultation spécialisée est dans ce cadre-là recommandée (63).

2.4.2.5. Recommandations concernant l'explantation en dehors de la France

Comme nous l'avons vu au point 2.2.2, deux ans après la révélation de la fraude de la société PIP par les Autorités françaises, l'OMS a publié le 17 janvier 2012 une alerte mondiale relative aux prothèses en silicone PIP et M-Implants.

L'OMS rappelle que la France a recommandé l'explantation préventive des prothèses PIP depuis le 23 décembre 2011. Suite à cette décision, d'autres autorités sanitaires nationales ont émis leurs propres recommandations dont le contenu allait du retrait préventif des implants mammaires PIP à une surveillance des femmes porteuses de ces implants (64).

L'OMS recommande aux patientes porteuses de ces prothèses de consulter leur médecin en cas de suspicion de rupture, d'effets indésirables ou pour toute interrogation.
C'est ensuite au médecin de prendre, en cas de nécessité, les mesures en adéquation avec les recommandations de son pays.

A titre d'exemple sont présentées ci-dessous les décisions de certains pays :

- Explantations non recommandées

En Australie, où environ 9 000 prothèses PIP auraient été implantées entre 2002 et 2010 (65) ;
Au Royaume-Uni, où il est estimé que 42 000 femmes portent des implants PIP (66) ;

- Explantations non recommandées mais suivi des patientes à réaliser

En Suisse, 280 femmes seraient concernées : un contrôle est préconisé tous les six mois ;
En Finlande, les autorités recommandent une « *surveillance spéciale afin de détecter de possibles complications liées aux implants* » (66) ;

- Explantations au cas par cas

En Allemagne, où il est recommandé aux femmes d'obtenir un avis médical pour prendre une décision concernant leurs prothèses et pour se protéger des risques éventuels ;
En Belgique, où il est recommandé un examen systématique des femmes implantées. Le retrait des prothèses est recommandé en cas d'effets indésirables et après discussion avec le chirurgien dans les cas d'explantation préventive ;
En Espagne, où il est conseillé depuis le 31 mars 2010 à toutes les femmes porteuses de prothèses mammaires de vérifier les références de leur(s) implant(s) et de faire vérifier l'état des prothèses auprès d'un chirurgien (66).

3. Les conséquences de l'affaire PIP au niveau règlementaire

Suite à la révélation de la fraude PIP, de nombreux travaux ont été réalisés – à la demande du gouvernement – afin d'identifier les dysfonctionnements ayant permis la non révélation de cette tromperie mais également mettant en avant des insuffisances du système de mise sur le marché des DM.
Suite à cette affaire, des perspectives d'amélioration ont été imaginées ; certaines se sont déjà concrétisées, ou sont en cours de réalisation.

Nous allons détailler les dysfonctionnements identifiés et les perspectives d'amélioration concernant :

- le marquage CE ;
- les Organismes Notifiés ;
- l'évaluation clinique des DM ;
- la traçabilité des DM ;

- la matériovigilance.

3.1 Le marquage CE

3.1.1. Dysfonctionnements

Quelle que soit la classe du DM, et quelle que soit la procédure choisie par le fabricant pour l'obtention du marquage CE, un dossier technique doit être rédigé conformément à ce qui est indiqué dans la directive 93/42/CEE.
Ce dossier sera revu par l'ON lors des audits périodiques de qualité et lors d'inspections inopinées.
Le dossier technique regroupe la documentation nécessaire permettant de contrôler et de vérifier la conception des DM, les données d'évaluations pré-clinique et le cas échéant clinique, ainsi qu'une analyse de risque.

Le dossier technique, notamment les parties concernant l'analyse des risques et l'évaluation clinique, est mis à jour en fonction des données issues de la surveillance post-marché, de l'évolution de l'état de l'art, des données cliniques disponibles sur le DM et des modifications de conception et/ou de fabrication intervenant au cours de la vie du DM.
Lorsque les modifications sont importantes, le fabricant doit les soumettre pour approbation à l'ON (67).

L'analyse de risques constitue un élément fondamental des opérations de conception en matière de maîtrise des risques. Toutefois, les directives européennes ne donnent aucun élément quant aux actions à mener pour réaliser cette analyse. Il faut donc se référer à la norme EN ISO 14971:2009 « Medical devices. Application of risk management to medical devices ». Cette norme a été élaborée dans le cadre d'un mandat donné au CEN par la Commission Européenne et vient à l'appui des exigences essentielles des directives européennes 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CE.

La norme EN ISO 14971:2009 spécifie un processus pour permettre au fabricant :

- d'identifier les phénomènes dangereux et les situations dangereuses associés aux DM ;
- d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité de cette maîtrise.

Les exigences de cette norme s'appliquent à tous les stades du cycle de vie d'un DM. Cependant, cette norme ne s'applique pas à la prise de décision clinique, ne spécifie pas les niveaux d'acceptabilité des risques, n'exige pas du fabricant qu'il mette en place un système de management de la qualité. Toutefois, la gestion des risques peut faire partie intégrante d'un système de management de la qualité.

L'analyse de risques constitue un élément fondamental qui présente plusieurs avantages :

- d'une part, elle atténue les effets d'une classification inadaptée ou d'une lacune des textes de référence ;
- d'autre part, elle ouvre le dialogue entre l'ON et le fabricant même en l'absence de référence normative (12).

Nous avons vu que le contenu du dossier de marquage est inspecté par l'ON lors de la délivrance du certificat de conformité et également lots de la réalisation d'audits.
Si des éléments de non-conformité sont détectés par ce dernier, une fiche de non-conformité est alors fournie au fabricant, sur laquelle il doit indiquer les actions correctives proposées. Cet élément permet donc à la fois d'identifier certaines anomalies, et de permettre au fabricant de les corriger, sous peine que la certification CE lui soit retirée.
Dans le cas de l'affaire des prothèses mammaires PIP, il apparaît que certains points de l'analyse de risque ont été délibérément falsifiés par le fabricant, mais également que certains de ces derniers points auraient pu retenir l'attention de l'ON afin de permettre à ces derniers de découvrir la fraude.

La société PIP avait choisi comme procédure de certification l' « examen CE de type » qui correspond à la procédure décrite par l'annexe III de la directive de 1993.
Dans cette procédure, l'ON doit constater et attester qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences essentielles.
Cet examen CE de type s'effectue à partir de la documentation fournie par le fabricant mais également grâce à des inspections et des essais réalisés par l'ON. Seul un échantillon de la production est contrôlé, ce qui favorise les possibilités de fraude de la part du fabricant, comme c'était le cas dans cette affaire pour laquelle un gel conforme remplaçait le gel non conforme lors des contrôles par l'ON.

En effet, d'après Jean-Claude Ghislain, directeur de l'évaluation des DM à l'AFSSAPS à l'époque : *«L'entreprise PIP pratiquait des fabrications en désaccord total avec leur dossier de mise sur le marché, alors que leur documentation sur les lots fabriqués était conforme. Donc il y avait falsification de la documentation, ce qui rend évidemment les audits très difficiles »*. De la même façon, un des inspecteurs de l'AFSSAPS ayant découvert la tromperie a constaté que *« le dossier de marquage CE est de bonne tenue »*. C'est en réalité parce que les membres de l'inspection ordonnée par l'AFSSAPS avaient des soupçons, dus à la réception d'une délation, qu'ils sont retournés sur le premier site inspecté où on ne les attendait pas, et qu'ils ont pu ainsi découvrir la fraude (68).

C'est pourquoi, lorsque les barrières constituées par l'analyse de risque et la documentation technique ne suffisent pas à la détection d'anomalies, ou en l'occurrence de fraudes dans la production au moment de la certification CE, les visites périodiques des ON sont prévues pour en théorie révéler ces dernières.
Cependant, l'exemple de PIP démontre l'insuffisance de ce système, et la nécessité d'un contrôle accru de la production par les ON, sous la forme, entre autres, de visites inopinées.

3.1.2. Projet de révision des directives européennes

Le 26 septembre 2012, la Commission européenne a publié deux propositions de règlement européen soumis au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne.
Ces deux règlements remplaceront les directives européennes 90/385/CEE et 93/42/CEE concernant les DM, et 98/79/CE concernant les DMDIV.
L'un des règlements sera applicable aux DMDIV et le second à tous les autres DM.

Les règlements ne nécessitant pas de transposition par les Etats Membres – contrairement aux directives – ceci permet d'éviter les difficultés d'interprétation. Les règlements entrent en vigueur à la date qu'ils fixent ou, à défaut, le 20ème jour suivant leur publication.
Ces deux propositions de règlement pourraient être adoptées en 2014 et mises en application entre 2015 et 2019 (69).

Trois objectifs principaux sont avancés par la Communauté européenne concernant cette révision des directives :

- s'assurer d'un niveau élevé de protection de la santé humaine et de sécurité. Il est prévu pour cela le renforcement des certaines exigences des évaluations cliniques, de la surveillance post-commercialisation et des activités de vigilance pour les acteurs économiques et les autorités compétentes et une obligation traçabilité pour tous les DM. Pour les DM de classe III, un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques est prévu ainsi que l'intervention, pour certains d'entres eux, avant l'émission du certificat de marquage et en sus de la procédure d'évaluation réalisée par l'ON, d'un Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux chargé de la revue du rapport d'évaluation préliminaire ;

- garantir le fonctionnement du marché intérieur, par la mise en place d'un cadre règlementaire applicable avec cohérence à travers l'UE, c'est-à-dire comblant les disparités des dispositions légales propres à chaque État membre ou harmonisant la façon dont sont traités les produits-frontières et les questions de classification ;

- fournir un cadre réglementaire cohérent et soutenant l'innovation et la concurrence dans le secteur européen des DM (69).

Nous avons donc mis en évidence les principaux dysfonctionnements concernant le marquage CE, n'ayant pas permis de détecter précocement la fraude de la société PIP. Néanmoins, nous avons également souligné que le système de certification CE actuel permet difficilement, au moment de l'octroi du marquage, de détecter ce genre de tromperie car les documents servant à l'évaluation peuvent être aisément falsifiés. Le rôle des ON - comme nous le verrons dans la partie suivante - est dénoncé, même si ces derniers sont sous la responsabilité des Autorités Compétentes des Etats membres, qui doivent donc, entre autres, davantage encadrer les activités de ces derniers.

3.2 Les Organismes Notifiés

3.2.1. Les inspections réalisées par les Organismes Notifiés

Pour vérifier que le fabricant applique en permanence son système d'assurance qualité, les directives stipulent que :

- le but de la surveillance est de s'assurer que le fabricant remplit correctement les obligations qui découlent du système de qualité approuvé ;
- le fabricant autorise l'ON à effectuer toutes les inspections nécessaires et à lui fournir toutes les informations pertinentes.

L'ON procède périodiquement aux inspections et aux évaluations appropriées afin de s'assurer que le fabricant applique le système qualité approuvé et lui fournit un rapport d'évaluation.
Des visites inopinées peuvent être faites au fabricant par l'ON durant lesquelles ce dernier peut, s'il l'estime nécessaire, effectuer ou faire effectuer des essais pour vérifier le bon fonctionnement du système de qualité. Il fournit alors au fabricant un rapport d'inspection et, si un essai a été effectué, un rapport d'essai.

Les directives ne précisent pas la fréquence de ces inspections périodiques, en dehors du contrôle réalisé tous les 5 ans lors de la recertification d'un DM.
Cependant, la directive de 1993 prévoit, comme nous l'avons vu ci-dessus, des contrôles inopinés du fabricant. Ces contrôles ne sont en réalité que très peu pratiqués. Pourtant, dans le cadre de l'affaire des prothèses mammaires PIP, l'effet de surprise aurait été le seul moyen de découvrir la tromperie.

Le LNE/G-Med estime qu'une inspection par an constitue la fréquence appropriée, en pouvant faire varier celle-ci, en fonction des éléments qui fondent sa conviction et qui sont propres à chaque fabricant.
Le contenu de l'inspection ou de la visite inopinée est limité à ce qui peut être considéré comme nécessaire et suffisant, compte tenu du but de l'inspection ou de la visite et de son contexte.
De même, les visites inopinées ne lui semblent justifiées que par des craintes particulières, compte tenu des demandes qui peuvent lui être faites par une Autorité Compétente d'un Etat membre, dans le cadre de l'exercice de la vigilance, de la surveillance du marché ou de la « clause de sauvegarde ».

La « clause de sauvegarde » correspond à une clause contenue dans les directives «nouvelle approche», qui oblige les États Membres à restreindre, retirer du marché ou interdire la mise sur le marché et la mise en service de produits dangereux, ou non conformes aux termes de certaines directives. Les États Membres doivent informer la Commission lorsqu'ils prennent une telle mesure. Lorsque la Commission considère que la mesure nationale est justifiée, elle en informe tous les États Membres qui doivent prendre les mesures appropriées eu égard à l'obligation générale d'appliquer la législation communautaire (12).

Nous avons vu que les directives de 1990 et 1993 prévoient que tout changement important dans le système de fabrication doit être signalé à l'ON.
A l'heure actuelle, peu d'ON procèdent à des audits annuels ou semestriels du système de qualité de leurs fabricants. La mise en place d'un système de gestion des changements au sein d'un processus de

qualité de production semble cependant incontournable, et devrait faire l'objet d'audits réguliers par l'ON.
Lors de son audition, l'ON TÜV Rheinland a indiqué procéder au moins une fois par an à un audit du fabricant, au cours duquel le système de contrôle de qualité est vérifié après sa certification. Tous les cinq ans, un nouveau contrôle du produit est effectué, pouvant être diligenté en cas d'incidents remettant en question la recertification du produit.
Le certificat de système qualité délivré par l'ON au cours d'une inspection est valable 3 ans. Il peut être reconduit sur demande introduite au moment convenu dans le contrat signé entre les deux parties (2).

3.2.2. Le libre choix de l'Organisme Notifié par le fabricant

Dans le système de certification CE, nous avons vu que le fabricant avait la possibilité de choisir la procédure qui lui semblait la plus à même de garantir à son DM l'octroi du marquage CE. Pour un DM de classe III, tel qu'une prothèse mammaire, il existe donc deux procédures possibles : « l'examen CE de type », et « la déclaration CE de conformité ».
L'ON n'a aucun moyen de se prononcer sur l'opportunité de la procédure choisie par le fabricant, compte tenu des caractéristiques et de la finalité du produit.
La société PIP avait quant à elle choisi la procédure de « l'examen CE de type », avec les conséquences que l'on connaît.

De plus, les fabricants peuvent être tentés de choisir l'ON le plus abordable en terme de prix, qui audite le plus vite, et qui n'est pas réputé pour être excessivement exigeant sur un certain nombre de caractéristiques techniques.
Un tarif unique pourrait donc être envisagé, afin de concilier la concurrence et un niveau élevé de sécurité.

Enfin, on peut aussi se poser la question de la place occupée par les conflits d'intérêts dans le processus de certification, entre les experts engagés par les ON et entreprises contrôlées. En effet, jusqu'au nouveau règlement relatif aux ON que nous verrons dans la partie 3.2.5. , aucune déclaration de conflits d'intérêts n'est prévue concernant les ON (2).

Nous avons vu précédemment qu'il était du ressort des Autorités Compétentes de chaque Etat membre de l'UE de désigner les ON en fonction de différents critères définis dans les directives. Cependant, des niveaux d'exigence différents sont appliqués lors de leur désignation, et lors des contrôles ensuite effectués. Il est donc indispensable de définir au niveau européen des règles plus précises concernant la désignation et l'encadrement des ON.
Des réflexions ont été menées ces dernières années sur ce sujet, afin d'améliorer la législation.
Les principales critiques de la règlementation européenne concernent la latitude concédée aux fabricants dans le choix de leurs ON et dans la procédure de certification.

En effet, même si la France ne possède qu'un seul ON– le LNE/G-Med – l'Allemagne en compte quatre, l'Italie cinq, et la Belgique trois. Il est donc difficile d'apprécier l'uniformité des critères de compétence et de transparence sur la base desquels les organismes sont notifiés par les Etats Membres de la Communauté Européenne (2).

3.2.3. L'absence de publicité des données par l'Organisme Notifié

En mai 2011 a été publiée, dans le *British Medical Journal*, une étude consacrée aux liens entre les rappels de DM au Royaume-Uni et le système de régulation applicable. Cette étude a dénoncé l'absence totale de publicité sur les données cliniques transmises par les fabricants aux ON. Les auteurs de l'enquête ont souligné s'être à plusieurs reprises heurtés au refus de ces derniers de communiquer les éléments cliniques associés aux DM de classe III autorisés, au motif que « *toutes les données cliniques concernant des dispositifs médicaux qu'ils ont autorisés ne pouvaient être mises à*

la disposition du public. L'ON est un client travaillant pour le compte du fabricant, et considère les données cliniques comme des informations à caractère commercial sensibles » (2).

Ceci illustre un des dysfonctionnements concernant la place des ON dans le système de certification : en effet, une collaboration accrue de ces derniers avec les Autorités Compétentes serait souhaitable, afin que les ON n'apparaîssent plus comme des clients du fabricant, mais comme de véritables acteurs de la sécurité sanitaire des DM. Ceci fait également l'objet d'un point dans le règlement relatif aux ON détaillé dans la partie 3.2.5.

3.2.4. Les responsabilités des Organismes Notifiés

A l'heure actuelle, les ON doivent avoir contracté les assurances de responsabilité civile nécessaires pour couvrir leur activité professionnelle, à moins que la responsabilité soit garantie au titre de la législation nationale de l'État Membre. Le champ d'application et la valeur financière globale de l'assurance de responsabilité doivent aller de pair avec le niveau des activités de l'ON. Toutefois, le fabricant continue d'assumer notamment la responsabilité globale de la conformité du produit à toutes les exigences des directives applicables, même si certaines phases de l'évaluation de la conformité sont effectuées sous la responsabilité d'un ON.

Il pourrait donc être envisagé un partage de la responsabilité du fait des produits défectueux entre le fabricant et l'ON, afin de responsabiliser davantage ce dernier, qui devra alors pleinement assumer les conséquences d'un contrôle négligent. On pourra alors se demander si l'ON serait condamné en raison de contrôles insuffisants, ou en raison de l'engagement pour la réalisation de ces contrôles d'un personnel insuffisamment qualifié, alors qu'il est spécifié dans les directives que l'ON doit se doter d' « *un personnel scientifique en nombre suffisant, et doté de connaissances suffisantes pour évaluer, sur le plan médical, le caractère fonctionnel et les performances des dispositifs* » et que ce dernier doit également avoir « *une bonne formation professionnelle portant sur l'ensemble des opérations d'évaluations et de vérifications pour lesquelles l'Organisme est désigné* ».

La décision du tribunal de commerce de Toulon de novembre 2013, évoquée au point 2.3.2.2., indique qu'à l'heure actuelle, une condamnation des ON est possible, non dans le cadre d'une responsabilité partagée avec le fabricant, mais dans celui d'un *« manque à ses obligations de contrôle, de prudence, de vigilance »*.

De plus, à travers la question de la responsabilité de l'ON dans un scandale tel que PIP se pose la question de la responsabilité pénale de l'Etat : en effet, les ON participent à une mission de service public qu'est la délivrance du certificat de conformité aux exigences essentielles. De ce fait, la responsabilité de l'Etat peut être également engagée devant les tribunaux administratifs, non pour la faute de l'ON, mais pour sa propre faute de service, voire sans faute.

3.2.5. Le nouveau règlement concernant les Organismes Notifiés

Un règlement d'exécution n° 920/2013 relatif à la désignation et au contrôle des ON a été publié le 25 septembre 2013 au JOUE, pour une entrée en vigueur le 23 octobre 2013.

Ce règlement :

- arrête une interprétation commune des principaux éléments des critères utilisés pour la désignation des ON ;
- définit la procédure de désignation de ces organismes ;
- prévoit la possibilité pour la Commission européenne d'enquêter sur la compétence des ON.

Ce règlement est accompagné d'une recommandation relative aux audits et évaluations réalisés par les ON qui a pour objectif de faciliter le travail des ON et l'évaluation de ce dernier par les Etats Membres.

Des précisions sont données à l'annexe I du règlement concernant l'interprétation des critères de désignation énoncés dans les annexes VIII de la directive 90/385/CEE et XI de la directive 93/42/CEE.

Ces précisions portent notamment sur :

- l'indépendance des ON par rapport aux fabricants et à tout opérateur économique ;
- les conflits d'intérêts ;
- la rémunération des cadres supérieurs des ON et des évaluateurs qui ne doit pas dépendre du nombre d'évaluations effectuées et de leurs résultats ;
- la sous-traitance, qui doit être limitée à des tâches spécifiques et ne doit pas comporter par exemple les fonctions décisionnelles de certification d'un DM ;
- les moyens humains (formation, expérience), financiers, matériels pour mener une évaluation, ainsi que la nécessité de disposer de procédures transparentes et reproductibles, et d'un système de gestion de la qualité ;
- l'assurance de responsabilité civile contractée par l'ON ;
- le secret professionnel sauf à l'égard des autorités de désignation, des autorités compétentes et de la Commission.

Concernant la désignation des ON, il est prévu un formulaire de candidature pour l'organisme prétendant à une notification, comportant de nombreux documents à fournir (42 critères pour des exigences organisationnelles et générales).

L'évaluation de l'ON comprend une évaluation sur place par l'autorité de désignation de l'Etat Membre d'établissement de l'ON, un représentant de la Commission Européenne, et des représentants d'autorités de désignation de deux autres l'Etats Membres.
Toutes les autorités de désignation des Etats Membres de l'UE sont informées de la candidature de l'organisme, peuvent demander à consulter les rapports rédigés par les autorités ayant réalisé l'évaluation, et *« poser des questions ou soulever des préoccupations et demander un complément de documentation dans un délai d'un mois »*.

Une réponse aux éventuelles préoccupations évoquées ci-dessus sera donnée dans un nouveau délai d'un mois par l'autorité de désignation de l'Etat Membre concerné ; suite à cette réponse, dans un troisième délai d'un mois, les autorités de désignation des Etats Membres ou la Commission peuvent adresser des recommandations à l'autorité de désignation de l'Etat Membre, qui, si cette dernière ne tient pas compte de ces recommandations, doit motiver son choix dans les deux semaines suivant sa décision.
L'Etat Membre notifie à la Commission la décision de notification par le système d'information NANDO (cf point 1.2.3.2. de la 1ère partie) ; la validité de la désignation est de cinq ans. Il existe une possibilité d'extension de la portée de la désignation, et/ou de renouvellement en remplissant à nouveau le formulaire de candidature.

Concernant les ON désignés avant l'entrée en vigueur du règlement, « *dont la durée de validité n'est pas précisée ou dépasse cinq ans* », le renouvellement doit avoir lieu dans les trois ans après l'entrée en vigueur du règlement.

Suite à la désignation de l'ON, sa surveillance et son suivi sont également prévus par le règlement et sont réalisés par l'autorité de désignation de l'Etat Membre concerné :
- au moins tous les 12 mois pour les ON ayant plus de cent clients ;
- au moins tous les 18 mois pour les autres.

L'Autorité de désignation examinera les changements intervenus et les tâches accomplies depuis la dernière évaluation.

La réalisation de visites inopinées ou à préavis limité est possible.
Un suivi en continu de l'ON est également réalisé, comportant l'examen des réclamations, des rapports de vigilance et des informations transmises par les autres Etats Membres *« susceptibles de*

donner à penser qu'un organisme notifié ne satisfait pas à ses obligations ou s'écarte de la pratique générale ou des pratiques exemplaires ».
La Commission peut réaliser une enquête portant sur la compétence de l'ON, en consultant l'autorité de désignation de l'Etat Membre concerné ; si l'ON ne répond plus aux exigences relatives à sa notification, la Commission informe l'Etat Membre concerné et peut lui demander de prendre les mesures correctives nécessaires.

Les autorités de désignations doivent également disposer d'un personnel compétent, objectif, impartial, sans conflits d'intérêts. La décision de notification ne doit pas être prise par la personne ayant réalisé l'évaluation de l'organisme. Si l'autorité de désignation est différente de l'autorité compétente, cette dernière est consultée avant toute prise de décision, et participe aux évaluations.

Les dispositions de ce nouveau règlement prennent en compte les dysfonctionnements mis en évidence par l'affaire des prothèses mammaires PIP évoqués ci-dessus.
En revanche, un point d'amélioration proposé par le Sénateur Bernard Cazeau dans son *« Rapport d'information fait au nom de la mission d'information portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique »* de juillet 2012 ne fait pas partie du règlement relatifs aux ON, mais sera peut être retrouvé dans le règlement prévu pour 2014. Ce point concerne la mise au point d'un cahier des charges communs à tous les ON, qui définit clairement la procédure aboutissant à la délivrance du marquage CE, car nous avons vu qu'il n'existait pas de méthodologie harmonisée au sein de l'UE, et que le fabricant pouvait choisir l'ON le plus complaisant.
De même, la question de la responsabilité des ON reste toujours en suspend.

3.3 Le développement de l'évaluation des dispositifs médicaux

Les dysfonctionnements majeurs concernant les essais cliniques sont d'une part l'insuffisance de données cliniques : en effet, même si, comme nous l'avons vu, les essais cliniques sont obligatoires depuis 2010 pour certains DM, cette obligation est souvent détournée par le fabricant. Nous verrons d'autre part, que la méthodologie adaptée aux essais sur le médicament ne se transpose pas correctement dans le domaine des DM.

3.3.1 L'insuffisance de données cliniques

Les évaluations cliniques doivent dans le système français répondre aux exigences de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes participant à des recherches biomédicales. La norme ISO 14155 « *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains* » donne également les instructions nécessaires au promoteur pour la réalisation des recherches.
Toutefois, il apparaît que les fabricants, en particulier les fabricants de DM de classe I, ne disposent pas toujours de données cliniques.
De plus, les ON ne vérifient pas suffisamment l'adéquation des données cliniques fournies en ce qui concerne les caractéristiques et les performances des DM.
Le cadre des investigations cliniques pour les DM est plus souple que celui mis en place pour les médicaments. La notion de données cliniques qui englobe les investigations et les études bibliographiques, est trop large pour une interprétation uniforme dans toute l'Europe.
La directive 2007/47/CE a rendu obligatoire, depuis le 21 mars 2010, les investigations cliniques pour les DM implantables actifs et de classe III, *« sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié »*.

Lors de la *Mission d'information sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique* de janvier 2012, Jean-Luc Harousseau, président de la Haute Autorité de Santé, a estimé que : « *les essais cliniques, que la directive 2007/47/CE encourage pour les dispositifs de classe III, se mettent en place lentement, les produits étant souvent fabriqués par des toutes petites entreprises pour des publics très ciblés […]. Il faudrait inciter, plus que ne le fait la directive, les industriels à lancer des études* ».

En l'absence de lignes directrices claires, le terme de ces études est négocié entre le fabricant et l'ON. Les Autorités Compétentes n'ont pas directement accès à ces données, et ne peuvent pas s'assurer que les études sont réalisées selon un protocole scientifiquement irréprochable. De la même façon, elles ne connaissent pas non plus le plan de surveillance établi par le fabricant afin d'obtenir la certification CE.
Les dispositions de la directive de 2007 sont contournées de manière quasi systématique, et interprétées de telle sorte que les fabricants sont exonérés de leurs obligations. En effet, nous avons vu que ces études doivent être réalisées « *sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié* » ; cependant, aucun contrôle n'est effectué sur le recours à cette alternative qui devrait rester une exception. La mauvaise application de cette règlementation lui ôte donc toute sa force (2).

De plus, les Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux élaborées par l'Académie Nationale de médecine en 2003 mettent en avant d'autres nombreuses insuffisances :

- le poids des différents types d'essais dans le dossier de marquage peut varier considérablement et ces essais sont avant tout destinés à vérifier la sécurité et les performances des DM. Ils ne sont pas conçus pour déceler les erreurs de conception, sources d'effets indésirables rares ou tardifs, que seul le suivi après mise sur le marché permet de révéler ;
- les fabricants proposent parfois aux médecins des essais cliniques sans qu'il soit clair que l'essai porte sur la sécurité et les performances et non sur l'efficacité du DM ;
- les évaluateurs méconnaissent souvent le contenu des normes permettant d'établir un plan d'investigation clinique sur des bases méthodologiques solides ;
- le suivi des essais s'arrête en règle générale lors de la mise sur le marché du DM.

La situation pourrait changer du fait de la place faite aux essais cliniques dans les nouvelles normes.
À titre d'exemple, on trouve dans la norme sur les prothèses endovasculaires (70), tout d'abord que « *les essais cliniques ont pour objectif d'évaluer la performance du système de mise en place, de prouver la sécurité et les performances à court terme du dispositif médical et non pas à long terme* », mais aussi que la durée du suivi peut aller au delà de la mise sur le marché, le suivi étant ainsi décomposé en deux phases, avant et après marquage, chacune d'elles ayant des exigences particulières. L'introduction de ce suivi clinique après la mise sur le marché du DM est destinée à ne pas retarder la commercialisation, tout en poursuivant la collecte des données. Cette nouveauté rapproche le marquage CE du système de mise sur le marché nord-américain pour les DM innovants (19).

D'après le *Rapport d'information sur les dispositifs médicaux implantables*, il apparaît indispensable que les obligations en matière d'évaluation clinique soient précisées et rendues plus contraignantes. Les ON pourraient se montrer plus exigeants au niveau de l'évaluation des données de conception des DMI. La démarche d'évaluation de la performance clinique d'un DM par son fabricant devrait être soumise aux Autorités Compétentes. De plus, afin de s'assurer de la qualité de l'expertise scientifique, il serait même souhaitable de mettre en place une double validation, par l'ON puis par l'Autorité Compétente des données cliniques avant la délivrance du marquage CE.

La procédure d'évaluation clinique par équivalence, basée sur la littérature scientifique existante, devrait être mieux encadrée afin qu'elle cesse d'être choisie dans près de 90 % des cas. Il est donc nécessaire que l'ON et l'Autorité Compétente exigent du fabricant davantage de détails concernant la méthodologie utilisée, et vérifient si cette dernière est applicable.
Il convient également de mieux encadrer la notion d'équivalence, afin d'éviter un « effet domino » qui permet aux fabricants, par une suite d'équivalences successives, de considérer que la littérature scientifique relative à un DM existant est pertinente pour évaluer le comportement d'un DM sensiblement différent. Il faut donc définir clairement les critères permettant d'apprécier cette équivalence, et restreindre cette dernière à une équivalence en lien direct entre deux DM précis. De plus, cette voie d'évaluation devrait être limitée aux cas où le DM auquel le fabricant prétend que son produit est équivalent a lui-même fait l'objet d'investigations cliniques avant sa commercialisation (2).

3.3.2 Une méthodologie non adaptée

Les essais cliniques portant sur les DM présentent certaines spécificités, en comparaison aux essais cliniques portant sur les médicaments, pour les raisons suivantes :

- la population cible est plus faible ; l'estimation des populations cibles montre que pour certains DM, elles sont de l'ordre de quelques centaines de patients, ce qui est comparable à celles des maladies orphelines (71) ;

- il existe un risque de confusion entre l'évaluation du DM en lui-même et l'évaluation d'une technique ;

- les interventions, souvent complexes, sont difficiles à standardiser : il est nécessaire de réaliser plusieurs études afin de mettre en place la technique d'implantation avec les différents temps opératoires, le plateau technique et le personnel nécessaires (71) ;

- le bénéfice clinique peut dépendre du DM lui-même, mais également :
  - des performances de l'équipe médicale : respect du protocole par l'opérateur, niveau de compétence, courbe d'apprentissage ;
  - du niveau d'équipement du centre.

- le type d'étude ne sera pas le même en fonction de la classe du DM : par exemple, pour des DM utilisés dans la prévention des escarres, une étude contrôlée randomisée peut être difficile à mener (71) ;

- le principe de randomisation – seul moyen d'obtenir deux groupes comparables en éliminant le biais de sélection – est difficilement accepté, aussi bien par le médecin que par le patient ;

- le choix du comparateur est varié : cela peut être un autre DM, un médicament, une prise en charge chirurgicale ou autre, ou un placebo, ce que est parfois impossible ;

- l'aveugle est difficile à réaliser : il peut être envisagé une simulation de l'utilisation d'un dispositif en rééducation par exemple, ou une inactivation de certains DM : ces méthodes sont complexes et posent des problèmes éthiques (ex : simulation d'interventions en chirurgie) ; de plus; de nombreux phénomènes peuvent modifier de façon unilatérale les groupes à comparer (traitements complémentaires, surveillance particulière) rendant ces groupes non comparables à la fin de l'essai (72) ;

- le même centre ne pourra pas forcément appliquer indifféremment chacune des interventions comparées (préférence notoire pour une d'entre elle, équipements indisponibles etc…) ;

- deux types d'évènements indésirables peuvent être rapportés : ceux directement liés au DM, et ceux liés à la technique chirurgicale (71) ;

- certains DM évoluent très rapidement : leur cycle de vie peut être plus court que la durée des essais cliniques.

L'essai idéal serait prospectif, randomisé, effectué en aveugle avec groupe contrôle simultané et devrait porter sur un nombre suffisant de patients pour détecter, avec un niveau de confiance acceptable, les véritables avantages du DM.

Cependant, la méthode des essais cliniques randomisés peut être difficile à appliquer voire complètement inapplicable aux DM. En effet, selon N. Black, spécialiste de la méthodologie des essais médicamenteux : « *Les essais cliniques randomisés sont considérés comme « l'étalon or » universel pour l'évaluation d'un traitement et les méthodes d'observation sont jugées par beaucoup comme*

n'ayant pas de valeur. Cette idée reçue repose sur une méconnaissance des limites des essais randomisés qui peuvent être non nécessaires, inadaptés, impossibles ou inadéquats. (…) Le rejet systématique de tout essai non randomisé nous prive d'informations de qualité. (…) Les études d'observations sont nécessaires pour répondre aux questions auxquelles les essais cliniques randomisés ne peuvent répondre, et pour concevoir et interpréter leurs conclusions » (73).

Les essais fondés sur la simple observation sont de plus en plus souvent proposés en substitution ou en complément des essais cliniques randomisés.
Parmi ces essais, le registre doit reposer sur une méthodologie rigoureuse, mais comporte de nombreux avantages :

- possibilité de réunir un grand nombre d'observations en provenance de plusieurs centres ;
- organisation rapide dès l'apparition d'un DM innovant ou lors de l'émergence d'une technique nouvelle ;
- bonne adaptation au suivi clinique après mise sur le marché ;
- fort impact sur les utilisateurs potentiels ;
- application aussi bien à un DM nouveau qu'à une technique ;
- méthodologie relativement simple à mettre en œuvre ;
- possibilité de suivi par un tiers indépendant (comité de suivi ou organisme de recherche clinique) ;
- respect des bonnes pratiques de recherche clinique telles qu'elles figurent dans la norme EN 14 155 (19).

Plusieurs autres méthodes d'essais cliniques peuvent être utilisées pour s'adapter au mieux aux particularités des DM.

3.4 La traçabilité des dispositifs médicaux

Le scandale PIP a mis en évidence les défauts de contrôles des DM après leur commercialisation. Ce contrôle passe également par une traçabilité accrue des DM implantés.

A l'heure actuelle, la traçabilité des DM n'est pas satisfaisante, car chaque acteur (fabricant, distributeur et établissements de santé) dispose souvent de son propre moyen d'identification. Il faudrait pouvoir identifier de façon non ambiguë les DM, et disposer immédiatement de toutes les données nécessaires relatives à ces derniers. La solution repose donc sur un système permettant l'identification unique de ces DM.

Le système UDI (Unique Device Identification) consiste à attribuer à chaque DM un identifiant unique.

Aux Etats-Unis, en 2007, une directive avait été votée par le Congrès selon laquelle la FDA devait développer des réglementations pour assurer la traçabilité des DM, la lutte contre la contrefaçon et faciliter les rappels de lots. Au début du mois juillet 2012, la FDA a effectué une proposition de loi concernant l'UDI.

Au niveau Européen, la décision 768/2008/CE du 9 juillet 2008 du Parlement Européen et du Conseil de l'Europe a introduit une obligation légale de traçabilité des DM dans chaque future législation.
De plus, la révision des directives européennes relatives aux DM devrait incorporer cet UDI.

Beaucoup d'autres pays (notamment Australie, Brésil, Canada, Japon, Chine, Inde et Russie) considèrent comme nécessaire la mise en œuvre de règlements UDI. De ce fait, depuis février 2012, l'IMDRF (qui a succédé au GHTF comme nous l'avons vu dans la 1ère partie, point 1.2.3.2) a constitué un Groupe de travail dont la mission est de réaliser des guides et un modèle pour la mise en œuvre globale de l'UDI (74).

Les objectifs de l'UDI sont d'améliorer :

- l'identification des produits ;
- la traçabilité, la sécurité des approvisionnements et la lutte contre la contrefaçon ;
- la documentation sur l'utilisation des DM, l'utilisation pour le dossier patient ou les systèmes d'information hospitaliers par exemple ;
- la prévention des erreurs médicales ;
- les rapports d'incidents et la surveillance après vente ;
- les rappels de produits.

Le système UDI repose sur la combinaison de plusieurs éléments interdépendants :

- le développement d'un système standardisé pour mettre au point les identifiants uniques des DM, comprenant une partie statique (identifiant produit) et une partie dynamique (identifiant production) ;
- la mise en place de l'UDI en format lisible et/ou en identification automatique sur le DM, sur une étiquette, ou les deux (marquage par code à barres de ces informations) ;
- l'alimentation et la maintenance des bases de données pour permettre l'interprétation du code à barres et le suivi du produit ;
- l'utilisation d'un réseau interconnecté de bases de données interopérables (« pools ») avec un registre mondial tel que GDSN (Global Data Synchronisation Network), permettant aux entreprises du monde entier d'échanger des données standardisées avec leurs partenaires commerciaux à l'aide d'une classification de produits standardisée pour optimiser l'efficience de la « supply chain » (chaîne d'approvisionnement) de tous les partenaires.

L'UDI est donc une identification unique, non ambiguë, standardisée, harmonisée et définitive, conçue pour améliorer la sécurité des patients et aider à l'optimisation de la prise en charge médicale, en facilitant :

- l'identification ;
- la traçabilité pour les utilisateurs, les fabricants, les autorités ;
- la logistique performante du fabricant à l'utilisateur final ;
- la notification d'effets indésirables ;
- l'optimisation du risque médical ;
- la fiabilité de la documentation.

Il doit être appréhendé selon une approche pragmatique en respectant un échéancier qui puisse permettre de faire évoluer les systèmes, les processus, et les équipes.
A l'avènement de l'UDI, aucun autre système d'identification non conforme ne devra subsister. De plus, les bases de données doivent reposer sur des systèmes normalisés (75).

3.5 L'évolution de la matériovigilance

Comme nous l'avons vu dans la 1ère partie, point 2.3.1., la matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents relatifs aux DM après leur mise sur le marché.
La matériovigilance doit donc être placée au cœur du système de sécurité sanitaire. Il appartient à tous les acteurs du secteur des DM de faire remonter toutes les informations dont ils disposent concernant un incident potentiellement causé par un DM.

Cependant, l'ensemble des professionnels de santé n'est pas l'unique acteur de la matériovigilance. L'article L. 5212-2 du CSP dispose que les fabricants, utilisateurs de DM, et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident doivent le signaler à l'ANSM.
Il importe donc d'avoir au niveau local des structures aptes à pouvoir recueillir des signalements : comme nous l'avons déjà vu, chaque établissement de santé et chaque fabricant de DM est tenu de désigner un CLMV, qui déclarera ensuite si besoin les incidents reçus à l'ANSM. Quant aux tiers, notamment les médecins libéraux, ces derniers sont tenus de faire directement une déclaration à l'ANSM.

L'ANSM, une fois informée, peut ensuite prendre les mesures que la situation impose.

Malgré cette obligation de signalement définie dans le CSP, la *Mission d'information portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique* a révélé le fait que certains professionnels de santé ne respectaient pas cette obligation, et que lorsqu'ils signalaient, l'ANSM ne les tenait pas informés des suites qu'elle donnait à leur signalement, ni du délai de traitement de ces informations. Dans le cas de l'affaire PIP, la détection de la fraude n'a pas été optimale, et il y a eu très peu de déclarations d'effets indésirables graves par rapport au nombre de patientes porteuses de prothèses avant l'inspection de la société par l'AFSSAPS en mars 2010.

Le sénateur Bernard Cazeau, à travers son rapport d'information, a élaboré différentes propositions visant à remettre la matériovigilance au cœur du système de sécurité sanitaire :

- Simplification de la procédure de signalement des incidents de matériovigilance

A l'heure actuelle, cette procédure consiste en l'envoi d'un formulaire Cerfa par fax ou par e-mail à l'ANSM. Si un accusé de réception n'a pas été reçu par le signalant dans les dix jours, ce dernier devra alors confirmer son envoi par lettre recommandée avec accusé de réception. La mise en place d'un portail unique par internet permettrait à la fois une télétransmission rapide et sécurisée, et de répondre à une partie des demandes des professionnels devant le caractère fastidieux de la procédure actuelle.

- Meilleure association des déclarants aux suites données aux déclarations de matériovigilance

L'obligation de l'ANSM à prendre contact de façon systématique avec le déclarant, et de le tenir informé des suites données à son signalement permettrait d'impliquer davantage le signalant, qui pourrait faire part de façon plus détaillée de ses observations, et verrait sa démarche mieux prise en considération.

- Information sur les enjeux de la matériovigilance

L'Ordre des Médecins, autant au niveau national que départemental, pourrait être associé aux pouvoirs publics afin de mener une campagne d'information centrée sur la matériovigilance, de façon à identifier plus rapidement les DM qui présentent, à l'usage, un risque particulier pour la santé.
Un nombre de signalements accru et une plus grande implication des professionnels de santé permettraient d'éviter de laisser prospérer des cas de fraudes avérées comme dans l'affaire des prothèses PIP.

- Développement du partage des informations

Actuellement, le partage des données au niveau européen est limité aux seules conclusions des Autorités Compétentes, c'est-à-dire les DPS prises. Les autres mesures de police, plus « administratives », telles que les sanctions à l'égard des entreprises, sont au mieux rendues publiques sur les sites Internet des agences de surveillance, mais ne donnent lieu à aucune alerte.
L'affaire des prothèses mammaires PIP est symptomatique de l'absence de cadre opérationnel en vue d'un travail commun, en Europe, sur les données de vigilance. En effet, même si la France avait pris soin d'informer la Commission Européenne, les Etats Membres et d'autres pays de sa DPS concernant les prothèses PIP, certains d'entre eux ont malgré tout continué à commercialiser ces DM, parfois jusqu'en décembre 2011 (ce qui est le cas de la Chine, par exemple).
Dans ces conditions, on peut donc constater qu'une suspension de commercialisation n'est pas interprétée comme contraignante par les autres Etats. C'est une faiblesse du système des DM, qui ne se retrouve pas dans celui des médicaments. En effet, dans ce domaine, la déclaration par une Autorité Compétente de la suspension d'un produit déclenche une procédure européenne dans le cadre de laquelle l'Agence Européenne du Médicament est conduite à ouvrir une instruction, afin de déterminer si le médicament en question doit être également suspendu dans les autres Etats membres.

Afin de protéger le signalement d'éventuelles sanctions du fait de son signalement, la loi « Médicament » du 29 décembre 2011 a défini l'étendue de la protection offerte au lanceur d'alerte.

Un lanceur d'alerte est une personne physique, professionnel de santé ou non, qui permet la découverte de fraudes sur un DM, ou de problèmes de conceptions majeurs, en portant à la connaissance des pouvoirs publics les informations dont il dispose sur le sujet. Leur rôle est reconnu depuis de nombreuses années dans plusieurs pays occidentaux, notamment aux Etats-Unis où ils bénéficient d'un statut juridique particulier. Le droit français, avec la loi « Médicament » reconnaît pour la première fois juridiquement les lanceurs d'alertes dans le domaine médical. Désormais, quiconque a alerté de bonne foi son employeur, la justice, ou les autorités administratives de faits découverts dans l'exercice de ses fonctions, concernant la sécurité sanitaire des produits de santé, est protégé contre d'éventuelles sanctions, notamment au niveau de sa carrière (L. 5312-4-2 du CSP).
De plus, en cas de litige, la charge de la preuve est présumée bénéficier au lanceur d'alerte, et c'est donc à l'employeur de démontrer que les mesures prises à l'égard du lanceur d'alerte sont sans lien avec l'initiative que ce dernier a prise (2).

Comme nous l'avons vu dans la première partie, il existe depuis la Décision de l'ANSM DG n°2013-315 du 31 juillet 2013, un Comité Technique de matériovigilance et de réactovigilance au sein de l'ANSM, créé pour une durée de 6 ans.
En collaboration avec ce comité technique, un réseau local de matériovigilance est en cours d'élaboration par l'ANSM, qui à terme, se rapprocherait de ce qui existe pour la pharmacovigilance (un Centre Régional de PharmacoVigilance couvrant une zone géographique déterminée, 31 centres en France).
Ceci permettrait dans un premier temps de faciliter les échanges entre les signalants et l'ANSM et de former les professionnels de santé aux signalements, certains établissements ne signalant que très peu d'incidents.

Deux régions pilotes ont été choisies pour initier ce projet : l'Aquitaine et le Nord-Pas-de- Calais.
Des évolutions sont donc attendues dans les mois ou années à venir.

LES DONNEES DE MATERIOVIGILANCE RELATIVES AUX IMPLANTS MAMMAIRES PRE-REMPLIS DE GEL DE SILICONE

Dans cette dernière partie, nous verrons, dans un premier temps, les données de matériovigilance relatives aux prothèses mammaires en gel de silicone tout fabricant confondu, puis nous nous intéresserons en particulier à celles relatives aux prothèses mammaires PIP.

1. Données nationales

1.1 Alertes descendantes diffusées par l'AFSSAPS – puis par l'ANSM - relatives aux prothèses mammaires

La gestion des alertes descendantes à l'Unité de Matériovigilance du CHU de Bordeaux passe par la numérotation de chaque alerte de la façon suivante : AD/Année/Numéro d'ordre.
Pour chaque alerte, un dossier papier est créé, l'alerte est enregistrée sous forme électronique, et entrée dans une base de données de type Access utilisée depuis janvier 2004.
Cette base de données a permis de répertorier les alertes relatives aux prothèses mammaires diffusées par l'ANSM ou reçues directement par les fabricants, depuis 2004.
Les alertes antérieures à janvier 2004 ont été retrouvées à partir du site internet de l'ANSM. Les implants mammaires en gel de silicone ayant été ré-autorisés en France à partir de 2001, la recherche sur le site internet de l'ANSM a été réalisée de 2001 à 2003.

On dénombre au total, depuis 2001, 30 alertes descendantes concernant :

- les prothèses mammaires PIP suite à la découverte de la fraude (20 alertes) ;
- une référence de prothèse mammaire de la société PIP avant la découverte de la fraude (1 alerte) ;
- des prothèses mammaires de la société EUROSILICONE (1 alerte) ;
- des prothèses mammaires ou des gabarits mammaires de la société PEROUSE (4 alertes) ;
- des prothèses mammaires et des gabarits mammaires de la société CEREPLAS (3 alertes concernant le même problème) ;
- une évaluation par l'ANSM des implants mammaires commercialisés en France de 2010 à 2013 (1 alerte).

1.1.1 Alertes descendantes relatives aux prothèses mammaires PIP diffusées par l'AFSSAPS puis par l'ANSM suite à la découverte de la fraude

- AD 2010/058 : Décision de police sanitaire
- AD 2010/248 : Recommandations de suivi des patientes
- AD 2010/283 : Déclaration des explantations à l'AFSSAPS et à l'ARS
- AD 2010/322 : Guide d'aide à l'explantation
- AD 2011/110 : Analyse des implants et Questions/réponses à destination des patientes implantées
- AD 2011/390 : Premier décès chez une porteuse de prothèses PIP suite à un lymphome anaplasique à grandes cellules
- AD 2011/409 : Deux cas de cancers du sein chez les patientes porteuses d'implants mammaires PIP
- AD 2011/428 : Renforcement des recommandations et organisation régionale
- AD 2011/439 : Synthèse des incidents déclarés et modalités de prise en charge
- AD 2012/001 : Actualisation de la synthèse des données
- Instruction DGOS du 25 janvier 2012 relative à l'organisation régionale de la prise en charge, à la conservation des prothèses explantées et à la prise en charge par l'Assurance Maladie des explantations
- AD 2012/055 : Bilan des ruptures et des effets indésirables déclarés depuis 2001

- AD 2012/166 : Instruction DGOS sur un complément des modalités de conservation des prothèses mammaires PIP
- AD 2012/420 : Synthèse des données fin septembre 2012
- AD 2012/474 : Synthèse des données fin octobre 2012
- AD 2013/140 : Etats des lieux concernant les prothèses PIP à avril 2013
- AD 2013/463 : Synthèse des données fin septembre 2013
- AD 2014/036 : Synthèse des données à fin décembre 2013
- AD 2014/352 : Etude LUCIE
- AD 2014/401: Synthèse des données à fin avril 2014

Toutes ces alertes ont fait l'objet d'une messagerie d'information aux utilisateurs concernés.

1.1.2 Alertes descendantes relatives à d'autres incidents que la fraude de la société PIP

- Société PIP

  - Retrait d'un lot de prothèses de la société PIP du 29 juin 2001
    - Identification d'une non conformité, par rapport aux spécifications techniques, des proportions des deux parties du gel de silicone
    - Les éléments à disposition de l'AFSSAPS à l'époque ne permettaient pas de mettre en cause la sécurité des patientes
    - Le CHU de Bordeaux n'était pas concerné, car n'avait pas conclu de marché avec la société PIP.

- Société EUROSILICONE

  - Retrait des prothèses de la société EUROSILICONE du 5 novembre 2001
    - Identification de procédés de stérilisation non validés
    - Retrait de tous les numéros de série de prothèses ; aucun élément ne serait de nature à remettre en cause la sécurité des patientes

- Société PEROUSE

  - AD 2011/316 du 12 octobre 2011 diffusée par la société PEROUSE via le site internet de l'ANSM
    - Retrait de lot de plusieurs numéros de série de prothèses mammaires Perthèse Sensitive de la société PEROUSE qui auraient « quitté l'usine de production par inadvertance ». Le test de résistance à la rupture ne serait pas conforme. L'AFSSAPS ne préconise pas de suivi particulier des patientes implantées.
    - Le CHU de Bordeaux n'était pas concerné

  - AD 2013/075 du 4 mars 2013 diffusée par la société PEROUSE via le site internet de l'ANSM
    - Retrait de plusieurs références et lots de prothèses mammaires PERTHESE et PERTHESE ESTHEA, en raison d'une falsification de la date d'expiration des DM par un des distributeurs au Mexique.
    - Messagerie d'information diffusée le 29 mars 2013 aux utilisateurs concernés
    - Aucune unité en stock au CHU de Bordeaux

  - AD 2014/083 du 19 février 2014 diffusée par la société PEROUSE par courrier
    - Retrait de plusieurs références et lots de dispositifs PERTHESE étiquetés entre 2007 et 2011 avec une date d'expiration incorrecte et de plusieurs références et lots de dispositifs PERTHESE et MENTOR expédiés entre 2007 et 2011 au-delà de leur date d'expiration.
    - Messagerie d'information diffusée le 26 février 2014 aux utilisateurs concernés

    - Aucune unité en stock au CHU de Bordeaux
    - Une patiente a été implantée avec une des prothèses PERTHESE concernée en 2010 : le chirurgien a été informé, et une surveillance particulière a été demandée.

- AD 2014/291 du 10 juin 2014 diffusée par la société PEROUSE via le site internet de l'ANSM
    - Retrait de deux lots de gabarits mammaires de la société PEROUSE PLASTIE, en raison d'une erreur d'étiquetage des volumes des gabarits.
    - Le CHU de Bordeaux n'était pas concerné

▪ Société CEREPLAS

- AD 2014/081 du 18 février 2014 diffusée par la société CEREPLAS via le site internet de l'ANSM
    - Retrait de tous les lots des prothèses mammaires et gabarits associés de la société CEREPLAS suite à une suspension du marquage CE pour des raisons règlementaires concernant la maîtrise du procédé de fabrication et la qualification des équipements utilisés en production. Il est précisé qu'il existe aucun risque pour les patientes déjà implantées.
    - Le CHU de Bordeaux n'était pas concerné

- AD 2014/082 du 17 février 2014 diffusée par l'ANSM
    - Information de la suspension du marquage CE des implants mammaires commercialisés par la société CEREPLAS (idem AD 2014/081)
    - Le CHU de Bordeaux n'était pas concerné

- AD 2014/201 du 22 avril 2014
    - Diffusion de la décision de police sanitaire de l'ANSM relative aux prothèses mammaires de la société CEREPLAS, suite aux AD 2014/081 et 082
    - Décision de police sanitaire de l'ANSM suspendant la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des prothèses mammaires et gabarits de la société CEREPLAS jusqu'à la mise en conformité concernant la maîtrise du procédé de stérilisation, la qualification des équipements utilisés en production
    - Messagerie d'information diffusée le 16 mai 2014 aux utilisateurs concernés.

▪ Autres

- AD 2014/245 du 06 mai 2014
    - Diffusion du rapport relatif à l'utilisation des prothèses mammaires hors PIP de 2010 à 2013 : données de vigilance et celles issues d'inspections et de contrôles effectués par l'ANSM sur ces produits et les industriels qui les fabriquent.
    - Messagerie d'information diffusée le 04 juin 2014 aux utilisateurs concernés
    - Le contenu de cette alerte sera détaillé au point 1.3.2.1.

On constate qu'un grand nombre d'alertes descendantes ont été diffusées concernant les suites de la découverte de la fraude de la société PIP (environ 67 % des alertes descendantes relatives aux prothèses mammaires entre 2001 et 2014). De façon plus générale, jamais un DM n'a fait l'objet de la diffusion d'un si grand volume d'informations de sécurité.
Le nombre d'alertes descendantes concernant les DM augmente chaque année. En 2001, l'AFSSAPS avait diffusé 24 alertes descendantes ; en 2013, l'Unité de Matériovigilance du CHU de Bordeaux en a enregistré 587.
Ceci permet en partie d'expliquer le faible nombre d'alertes descendantes concernant les prothèses mammaires entre 2001 et 2010.

Après 2010, 27 % du nombre total d'alertes descendantes répertoriées ci-dessus et ne concernant pas la fraude de la société PIP ont été diffusées aux utilisateurs concernés. Ceci ne

représente que 8 alertes, dont une relative aux inspections réalisées par l'ANSM concernant les prothèses mammaires, et trois concernant la société CEREPLAS relatives à des non-conformités révélées par cette campagne d'inspection.
Le contenu des alertes de la société PEROUSE révèle que des fraudes sont bien évidemment encore possibles, pouvant compromettre la sécurité des patientes.

1.2. Signalements reçus par l'AFSSAPS – puis l'ANSM – relatifs aux prothèses mammaires PIP

De 2001 à 2003, 30 déclarations de matériovigilance relatives à des prothèses mammaires PIP pré-remplies de gel de silicone - dont 10 cas de rupture - ont été signalées par des professionnels de santé à l'AFSSAPS. La survenue des incidents donne alors lieu systématiquement à l'explantation des prothèses.

De 2004 à 2006, la plupart des incidents concernant les prothèses PIP sont rapportés à l'AFSSAPS par la société elle-même. Seulement 27 déclarations de matériovigilance, dont 13 cas de rupture, proviennent de chirurgiens avec une durée très variable entre l'implantation et la rupture.

En 2007, 8 déclarations de matériovigilance sont transmises par des professionnels de santé dont 6 ruptures/fractures, un cas d'adénopathie et un cas de siliconome.

En 2008, 34 incidents de matériovigilance concernant les prothèses PIP sont rapportés à l'AFSSAPS par des professionnels, parmi lesquels 21 cas de rupture dont 4 avec siliconome.

En 2009, 41 déclarations sont faites à l'Agence dont 29 cas de rupture d'implants mammaires souvent précoces, 10 cas de siliconomes ou d'adénopathies et 4 cas de rétractions périprothétiques.
Les déclarations d'incidents concernant les prothèses PIP se multiplient après la DPS de 2010 : elles seront 11 fois plus importantes entre mars 2010 et décembre 2011 qu'entre 2001 et mars 2010 et portent fréquemment sur des ruptures survenues en 2008 ou 2009 (43).

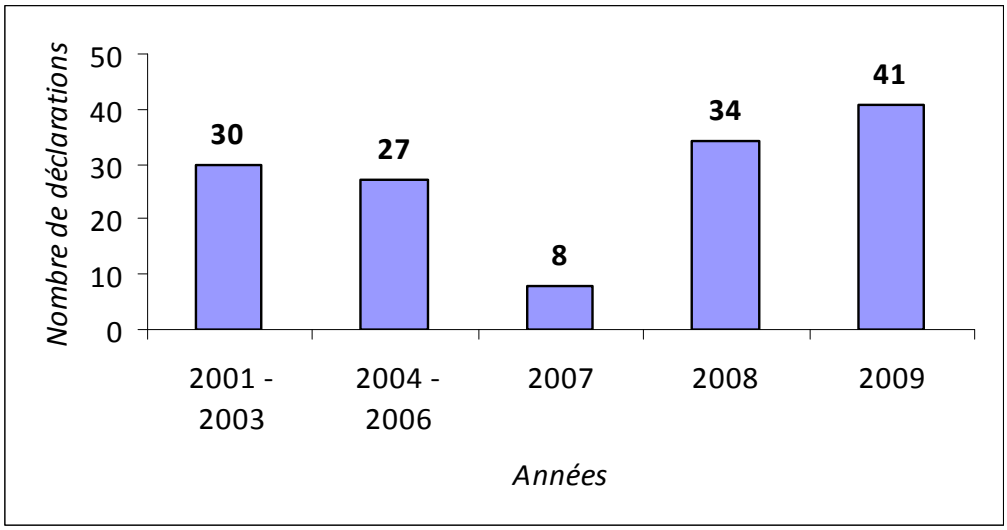


Figure 13 : Nombre de déclarations de matériovigilance concernant les prothèses mammaires PIP transmises par les professionnels de santé à l'AFSSAPS entre 2001 et 2009.

1.3. Suivi des prothèses mammaires réalisé par l'ANSM

1.3.1. Données de matériovigilance concernant les prothèses mammaires PIP

L'ANSM transmet, de façon régulière, la mise à jour des signalements de matériovigilance relatifs aux explantations de prothèses PIP.
Au total, 15 synthèses seront diffusées de décembre 2011 à fin avril 2014.

Les suivis sont désormais adressés tous les 4 mois.

Entre 2001 et fin avril 2014, 17 750 patientes ont été explantées de prothèses PIP en gel de silicone (soit 359 de plus qu'à fin décembre 2013) sur les 30 000 patientes concernées, soit un total de 30 731 explants (soit 632 de plus qu'à fin décembre 2013)

- Dysfonctionnements constatés

8 288 dysfonctionnements ont été constatés pour 7 774 implants (soit 140 implants de plus qu'à fin décembre 2013).
Ces dysfonctionnements concernent 5 855 patientes (soit 101 de plus qu'à fin décembre 2013)
Le taux d'implants défectueux s'élève à 25,3 %.

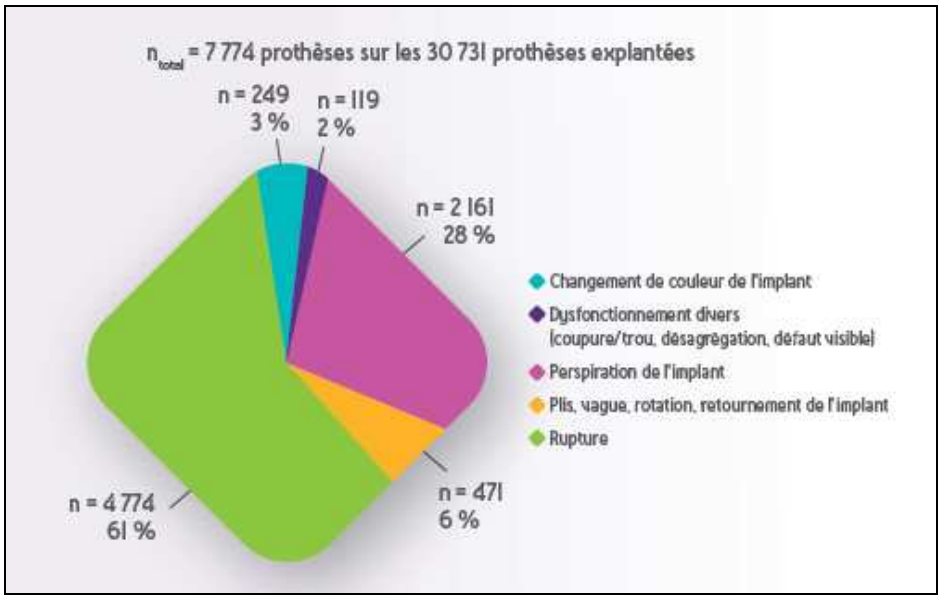


Figure 14 : Répartition des différents types de dysfonctionnements des implants mammaires PIP déclarés à l'ANSM

- Effets indésirables constatés

5 033 effets indésirables ont été constatés (soit 105 de plus qu'à fin décembre 2013) chez 3 143 femmes (soit 62 de plus qu'à fin décembre 2013). Il s'agit dans la majorité des cas de réactions inflammatoires.
Le taux d'effets indésirables constatés concernant les prothèses PIP s'élève à 16,4 %.

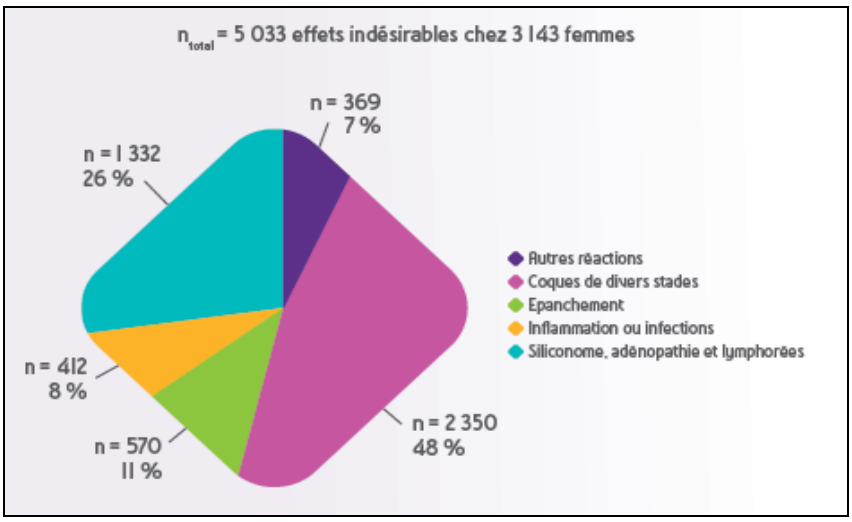


Figure 15 : Répartition des effets indésirables suite à l'explantation d'une prothèse PIP déclarée à l'ANSM

5 855 patientes ont rencontré un dysfonctionnement de leur prothèse, et 3 143 patientes au moins un effet indésirable - une même patiente pouvant avoir rencontré à la fois un dysfonctionnement de la prothèse et un effet indésirable.

- Explantations suite à la détection d'un effet indésirable

Ces explantations concernent 4 647 patientes (soit 87 de plus qu'à fin décembre 2013), explantées sur signe d'appel (suite à la détection d'un dysfonctionnement de l'implant et/ou d'un signe clinique nécessitant l'explantation de la prothèse).

- Rupture de la prothèse

Il a été détecté chez 3 079 femmes (soit 74 de plus qu'à fin décembre 2013) une rupture de prothèse avec signe d'appel clinique ou détectée lors d'une échographie ; ceci correspond à 3 762 implants rompus (soit 106 de plus qu'à fin décembre 2013).

En moyenne, la rupture de l'implant survient 7 ans après l'implantation (médiane : 6,7 ans).

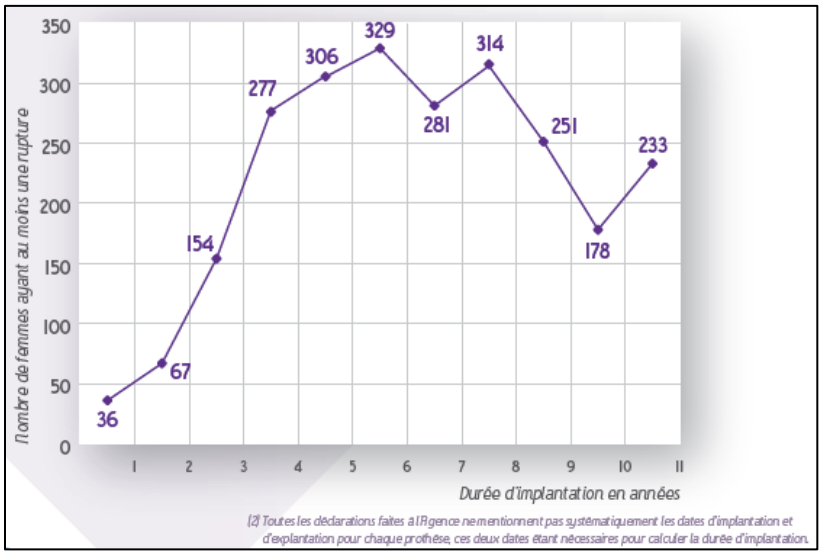


Figure 16 : Nombre de femmes ayant au moins une rupture d'implant PIP déclarée à l'ANSM en fonction de la durée d'implantation

- Effets indésirables constatés

L'ANSM a recensé 2 035 femmes explantées sur signe d'appel, et ayant présenté au moins un effet indésirable (soit 40 de plus qu'à fin décembre 2013).
Ceci correspond à 2 762 prothèses (soit 58 de plus qu'à fin décembre 2013).
Les effets indésirables ont été rapportés avec ou sans dysfonctionnement de l'implant, et sont essentiellement des réactions inflammatoires.

L'apparition des effets indésirables a été analysée chez 1 640 femmes au regard de la durée d'implantation.
Ces effets indésirables surviennent quelle que soit la durée d'implantation. Cependant, ils sont constatés dès les premières années d'implantation, et en moyenne 6,5 ans après l'implantation (médiane : 6,2 ans).

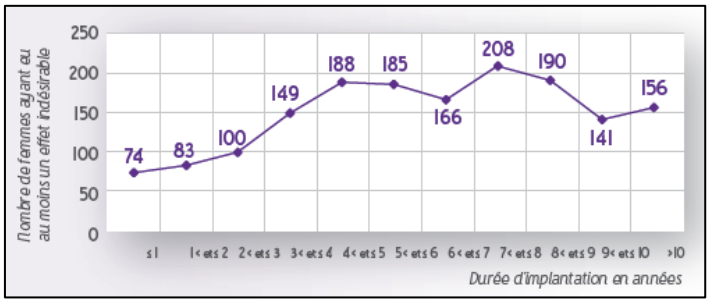


Figure 17 : Répartition des femmes ayant eu au moins un effet indésirable suite à l'explantation d'une prothèse PIP déclarée à l'ANSM

- Explantations préventives

D'avril 2010 à avril 2014, il a été signalé 13 073 explantations préventives (soit 251 de plus qu'à fin décembre 2013) pour lesquelles la patiente a donc émis le souhait de faire retirer ses prothèses mammaires PIP, sans qu'aucun signe d'appel n'ait été détecté.

Dans 12 126 cas, des dates d'explantation ont été renseignées par le déclarant.

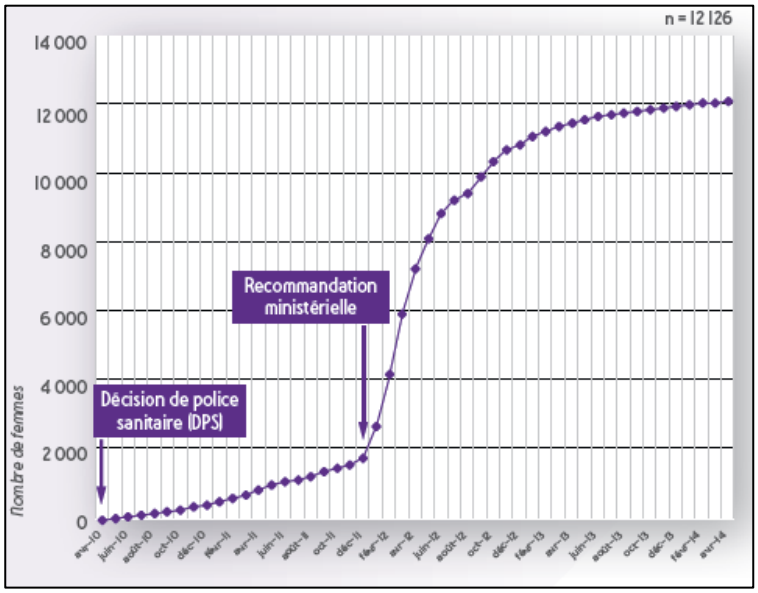


Figure 18 : Evolution mensuelle en cumul du nombre de femmes ayant été explantées préventivement d'une prothèse PIP d'avril 2010 à fin avril 2014

Dans 20 % de ces cas d'explantations préventives – 2 598 femmes, soit 43 de plus qu'à fin décembre 2013 – il a été découvert un dysfonctionnement de la prothèse et/ou un effet indésirable non détecté par les examens ayant précédé l'intervention.

- Dysfonctionnement d'implant chez les patientes explantées de façon préventive

Un dysfonctionnement de la prothèse a été observé chez 1 895 patientes (soit 26 de plus qu'à fin décembre 2013).

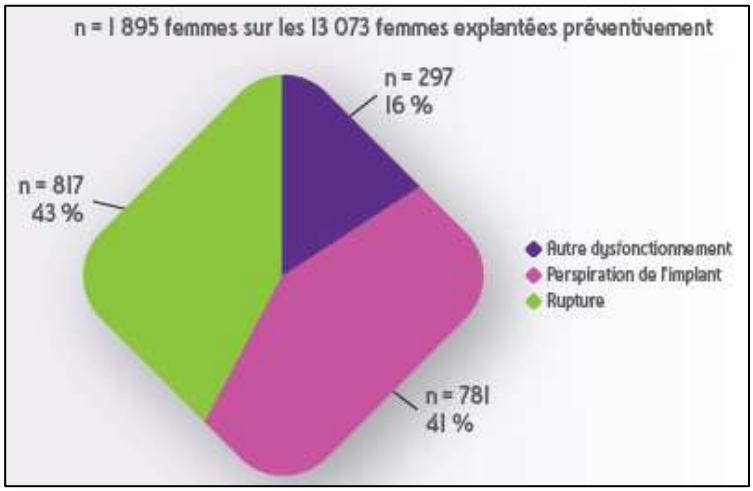


Figure 19 : Nombre de femmes concernées par un dysfonctionnement d'une prothèse mammaires PIP rencontré lors de l'explantation préventive déclarée à l'ANSM

- Effets indésirables constatés chez les patientes explantées de façon préventive

Chez 1 108 patientes, un effet indésirable a été constaté lors de l'explantation.
Chez 404 de ces patientes, il avait été constaté un dysfonctionnement de l'implant, alors que chez 704 de ces patientes, l'implant était intact.

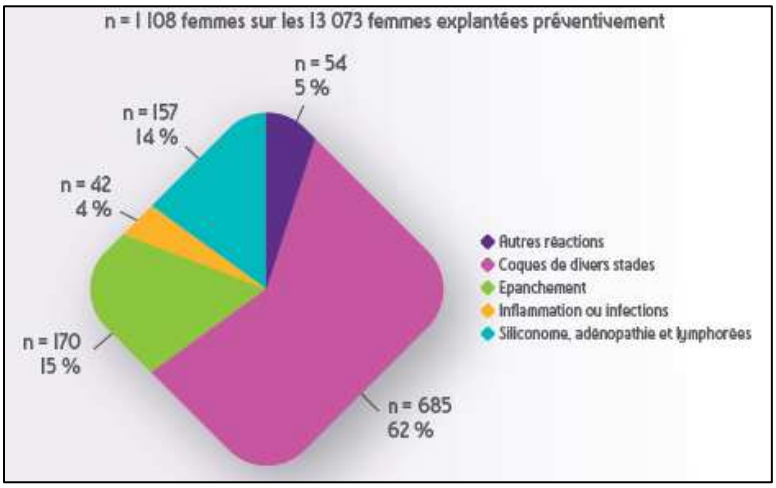


Figure 20 : Effets indésirables constatés à l'explantation préventive des prothèses mammaires PIP déclarée à l'ANSM

Dans le cadre de ces explantations préventives, les effets indésirables et les dysfonctionnements d'implant apparaissent en moyenne 6,9 ans après l'implantation (médiane : 6,5 ans, cette durée médiane n'étant qu'indicative, car des anomalies infra-cliniques ont pu apparaître avant l'explantation).

- Lésions tumorales chez les patientes porteuses de prothèses PIP

Comme nous l'avons indiqué précédemment, il n'a pas été établi de lien entre les tumeurs déclarées et les prothèses mammaires PIP.

Au total, 77 adénocarcinomes mammaires ont été signalés à fin avril 2014 (soit 3 cas de plus qu'à fin décembre 2013). Ces cas sont apparus aussi bien chez des patientes implantées pour des raisons esthétiques que chez celles ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire après cancer.

Un cas de LAGC a été signalé en novembre 2011 (76).
Les cas de cancers non mammaires et les autres types de lymphomes ne sont plus communiqués depuis la synthèse diffusée le 18 décembre 2011 (77).

1.3.2. Suivi relatif aux implants mammaires hors PIP

Comme nous l'avons vu précédemment, les signalements de matériovigilance relatifs à des implants mammaires font l'objet à l'ANSM d'un suivi spécifique.

Le 6 mai 2014, l'ANSM a publié une évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone hors PIP en France de 2010 à 2014 qui sera présentée ensuite (78).
Cette évaluation comprend dans une première partie les données de vigilance et dans une seconde partie, les résultats des inspections réalisées chez les fabricants d'implants mammaires.

Le nombre de femmes implantées entre 2001 (date de la réintroduction des prothèses mammaires en silicone sur le marché français) et 2012 est estimé à 336 051. Durant cette même période, 610 113 implants auraient été vendus en France.
82,7 % des implantations auraient été réalisées à visée esthétique (les patientes sont ici porteuses de 2 implants, ce qui représenterait 252 282 femmes), contre 17,3 % pour reconstruction (les patientes sont ici porteuses de 1 à 2 implants, ce qui représenterait 83 769 femmes).

L'ANSM précise que les chiffres ci-dessus correspondent à une estimation haute, car une même femme a pu bénéficier de plusieurs implantations au cours de cette période.

La méthode d'analyse statistique utilisée dans la détection de signaux en matériovigilance est la méthode dite Proportional Reporting Ratio (PRR).

Pour un DM donné, le PRR est défini comme le rapport entre la fréquence à laquelle la typologie étudiée est déclarée pour le fabricant en question (par rapport à toutes les typologies d'incidents rapportées pour ce DM et ce fabricant) et la fréquence avec laquelle la même typologie se produit pour tous les autres fabricants de ce DM (par rapport à toutes les typologies d'incidents rapportées de ce groupe de comparaison).
Pour un fabricant et une typologie, le nombre d'événements doit être supérieur à 5 pour être interprétable individuellement.
Un PRR supérieur à 1 indique que la typologie d'incident étudiée est plus communément observée chez le fabricant d'intérêt, par rapport aux fabricants de comparaison. Un PRR dépassant 1 pourrait aussi refléter la variation d'échantillonnage dans les données, des rapports biaisés, ou un certain nombre d'autres causes (78).

1.3.2.1. Données de matériovigilance relatives aux implants mammaires hors PIP

Entre 2010 et 2012, 2 169 déclarations d'incidents relatifs à des implants mammaires ont été rapportées à l'AFSSAPS puis à l'ANSM.
Quatre déclarations sur cinq sont réalisées par des professionnels de santé.
24 incidents correspondent à des prothèses mammaires de fabricants inconnus ou ne commercialisant plus d'implants à l'heure actuelle.

- Les explantations préventives

Ces explantations interviennent dans les cas où aucune anomalie n'a été détectée. Elles ont lieu à la demande de la patiente en général, ou sur conseil du chirurgien.
Cette typologie d'incident a été créé depuis l'affaire PIP : auparavant, ce type d'incident n'était pas pris en compte dans le cadre de la matériovigilance.

Au total, 400 déclarations d'incidents correspondent à des explantations préventives :

- 222 cas pour lesquels l'explantation a eu lieu sans signe annonciateur d'une défectuosité de l'implant ;
- 178 cas pour lesquels une défectuosité avait été identifiée sur le sein controlatéral, conduisant à l'explantation préventive de l'autre sein.

Sur ces 400 explantations préventives, il a été constaté 51 ruptures lors de l'explantation.

- Les ruptures

1 148 déclarations correspondent à des ruptures, soit plus de 65 % des incidents signalés.
Ces signalements de rupture ont actuellement tendance à baisser : l'ANSM attribue cette baisse à la médiatisation ayant eu lieu en 2010 et 2011 autour de l'affaire PIP.

➢ Taux de rupture

Ce taux a été estimé pour les déclarations pour lesquelles la date l'implantation était connue, et à partir de 2001.

L'ANSM a récupéré les données de vente de prothèses mammaires entre 2011 et 2012, afin de calculer ce taux : [nombre de ruptures déclarées entre 2010 et 2012] / [nombre de prothèses vendues durant l'année de l'implantation (entre 2001 et 2012) pour le fabricant correspondant]

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

Figure 21 : Taux de rupture d'implants mammaires avec signes annonciateurs par année d'implantation tous fabricants confondus (données enregistrées entre 2010 et 2012)

Le taux de rupture cumulé est de 0,13%.

Concernant les fabricants commercialisant des prothèses mammaires en France depuis 2001 (Allergan, Mentor, Perouse Plastie, Sebbin et Eurosilicone), les données de vente ont été récupérées pour la période 2001-2012. L'ANSM a indiqué que les taux de rupture cumulés variaient de 0,08 % à 0,22 %, avec des différences significatives entre ces 5 fabricants.

A partir de 2007, deux nouveaux fabricants sont présents sur le marché français : les taux de rupture cumulés ont été calculés pour cette période, et varient de 0,01 à 0,09 %, de façon significativement différente entre tous les fabricants.

- Délai moyen d'apparition des ruptures

La totalité des ruptures de prothèses mammaires n'est pas déclarée.
Les incidents déclarés sont ceux pour lesquels la rupture apparaît comme « anormale » car survenue dans les 10 premières années suivant l'implantation, et/ou accompagnée de complications cliniques.

Le délai moyen de rupture par fabricant a été établi dans les cas où les dates d'implantation et d'explantation étaient connues.

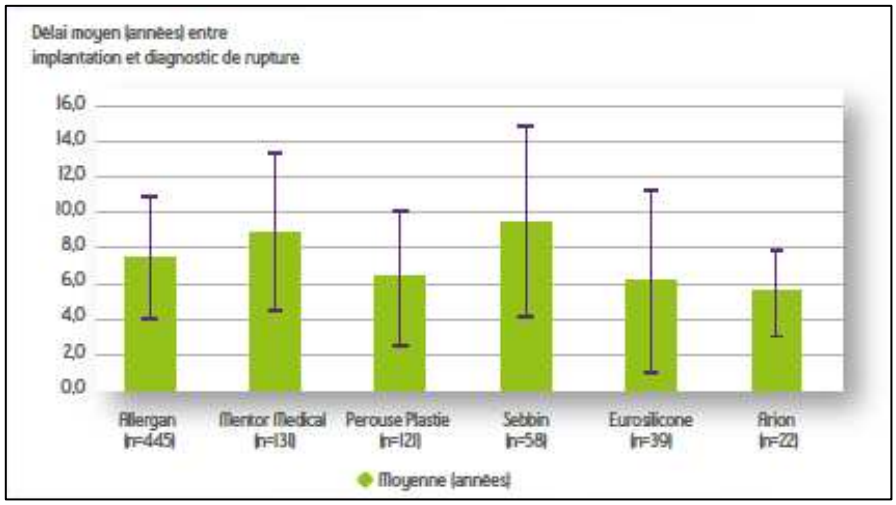


Figure 22 : Délai moyen de rupture (en année) et écart-type correspondant par fabricant entre la pose de l'implant et la découverte d'une rupture déclarée à l'ANSM

Deux fabricants n'apparaissent pas sur le graphique (Silimed et Cereplas) car leurs prothèses ont été commercialisées en France à partir de 2007. Le nombre de leurs prothèses implantées est donc limité, de même que le nombre de déclarations de rupture les concernant.

L'ANSM a estimé que le délai moyen de rupture était de 7,6 ans (écart-type : 4 ans), pour l'ensemble des fabricants.
Aucune différence significative du délai de rupture entre fabricants n'a été mise en évidence.

Des ruptures ont été observées de façon statistiquement plus significative avec les fabricants Allergan (1,16 fois plus de ruptures, IC 95 % = [1,08 ; 1,24]) et Sebbin (1,22 fois plus de déclarations de ruptures, IC 95 % = [1,10 ; 1,36]) comparativement aux autres typologies d'incident.

Aucun signal d'alerte n'a été mis en évidence concernant les prothèses mammaires entre 2010 et 2012 ; le délai de rupture ne différant pas entre les fabricants.
Cependant, des différences de taux de rupture ont été constatées suivant la date d'implantation, et entre fabricants. L'ANSM précise que ces données de matériovigilance doivent être interprétées avec la plus grande précaution, compte tenu de la façon dont sont obtenues les déclarations (phénomène passif), et de la non exhaustivité des données.

- Les rétractions périprothétiques

235 déclarations correspondent à des rétractions périprothétiques, soit 13 % des incidents signalés.
Un tiers de ces déclarations ne précisent pas le stade d'après la classification de Baker.

Cependant, parmi les déclarations pour lesquelles ce stade est renseigné, il s'agit dans 82 % des cas de rétractions périprothétiques de stade 3 et 4 (définis dans la 2de partie, point 1.2.4.2.3.).

- Les adénocarcinomes mammaires

L'adénocarcinome mammaire est le cancer du sein le plus fréquent (environ 95 % des cas).

De 2001 à fin octobre 2013, 22 cas d'adénocarcinomes mammaires ont été rapportés à l'ANSM concernant des patientes porteuses de prothèses mammaires en silicone. Ces lésions ont été observées pour des implantations à visée esthétique ou à visée reconstructrice.

Des avis donnés par la FDA, l'INCa et le SCENIHR s'accordent à conclure à une absence d'augmentation de risque d'adénocarcinome mammaire chez les porteuses d'implants mammaires par rapport à la population générale.

- Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

D'après les registres américains du cancer (79), il est estimé qu'une femme sur 500 000 est atteinte de ce type rare de lymphome chaque année aux États-Unis.
La localisation au niveau du sein de cette forme de lymphome est encore plus rare, estimée aux États-Unis à 3 cas par an sur 100 millions de femmes.

Le premier cas de LAGC du sein chez une femme porteuse d'implants mammaires PIP a été déclaré à l'ANSM en novembre 2011.
A l'heure actuelle, 5 cas ont été signalés chez des femmes porteuses d'implants mammaires en silicone hors PIP.
De plus, 1 cas est porté à la connaissance de l'ANSM à travers les données de la littérature, ce qui porte à 6 cas le nombre de LAGC du sein chez des porteuses d'implants mammaires en silicone hors PIP ; 1 cas concerne une porteuse d'un implant rempli de sérum physiologique.

En dehors du décès de la patiente ayant porté des implants PIP, aucun décès n'a été signalé à l'ANSM, et l'évolution clinique des patientes atteintes serait favorable.

Pour ces 6 patientes, les données collectées par l'ANSM sont les suivantes :

- 3 patientes implantées pour raison esthétique ;
- 3 patientes implantées dans le cadre d'une reconstruction mammaire ;
- une durée médiane d'implantation de 10 ans au moment du diagnostic de LAGC ;
- 1 cas non encore confirmé par le réseau LYMPHOPATH ; ce dernier n'a d'ailleurs pas été informé de cas supplémentaire.

Le réseau LYMPHOPATH a transmis à l'ANSM les données en sa possession : 9 cas de lymphomes mammaires chez des patientes porteuses d'un implant mammaire enregistrés depuis le 1er janvier 2010. Les cas associés à une prothèse mammaire en silicone sont les cas connus de l'ANSM.

L'ANSM précise que les professionnels de santé et les fabricants sont particulièrement vigilants depuis le premier cas de LAGC chez la patiente porteuse d'implants mammaires PIP. Avant 2010, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire lors des explantations n'était pas systématique.

L'ANSM a également demandé une analyse de risque aux fabricants, prenant en compte tous les cas répertoriés rapportés ou publiés dans la littérature au niveau international.
L'ANSM a interrogé d'autres pays européens : 5 cas ont été rapportés (2 au Royaume-Uni, 1 en Suisse, 2 en Espagne). Par ailleurs, un fabricant a rapporté à l'ANSM deux cas supplémentaires : 1 en Italie et 1 aux Pays-Bas.

1.3.2.2. Inspections et contrôles des fabricants de 2010 à 2013

Suite à la révélation de la fraude de la société PIP, l'ANSM a réalisé une campagne d'inspection de l'ensemble des fabricants commercialisant en France des prothèses mammaires en gel de silicone. Les résultats de cette campagne ont été publiés en mai 2014.

En effet, deux interrogations majeures relatives aux implants mammaires pré-remplis de gel de silicone, avaient été suscitées par l'affaire PIP :

- concernant les matières premières contenues dans les prothèses : sont-elles bien celles spécifiées dans le dossier de marquage CE ?
- concernant les procédés de production : sont-ils maîtrisés, dans la mesure où la part automatisée de la production est particulièrement faible ?

- Déroulement et objectifs

➢ Etapes et méthodologie

Cette campagne d'inspection s'inscrit dans le cadre plus général du plan d'action de l'ANSM pour la surveillance des DM à risque.
Elle s'est déroulée d'octobre 2010 à décembre 2013, en 2 phases :

- durant la première phase – d'octobre 2010 à décembre 2012 – l'inspection de l'ensemble des fabricants et distributeurs établis en France et intervenant dans la production et la commercialisation des implants mammaires sur le territoire français a été réalisée ;

- durant la seconde phase – de janvier 2012 à décembre 2013 – des inspections de suivi ont été effectuées pour vérifier les actions correctives mises en œuvre par les fabricants suite aux inspections effectuées en première phase et pour vérifier la validation des transferts de production concernant deux fabricants.

Des inspections de l'ensemble des fabricants identifiés à l'étranger et commercialisant leurs DM en France ont été également réalisées. Pour l'ensemble des fabricants, les conditions de stérilisation et la maîtrise des résidus d'oxyde d'éthylène dans les implants stérilisés ont été vérifiés.

Une méthodologie d'inspection a été élaborée pour harmoniser ces inspections :

- un module général examiné lors de chaque inspection : gestion du personnel, système de management de la qualité, certificats CE, documentation technique, conditions de production, contrôle et libération des lots, traçabilité; gestion des non-conformités et de la matériovigilance, contrats entre fabricants, fournisseurs et sous-traitants ;

- des modules spécifiques propres à l'activité de l'opérateur inspecté :

  - pour les fabricants, vérification approfondie de la documentation technique, en particulier l'analyse des risques, les données précliniques, cliniques et les essais de sécurité mécaniques de ces DM ;
  - pour les sites de production : vérification de la cohérence avec les informations données dans le dossier de marquage du gel utilisé et des procédés de production ; vérification de l'identification et de la maîtrise des points critiques de fabrication et de production ;
  - pour les sites de production et les distributeurs : prélèvement de produits finis et de gel de remplissage afin de vérifier la conformité du gel, les caractéristiques de libération de silicone des implants; la résistance des implants au test d'allongement à la rupture.
    Les produits prélevés ont été transmis à la Direction des Contrôles de l'ANSM, ainsi qu'au Laboratoire National de Métrologie et d'Essai (LNE) pour analyses ;

- pour les sites gérant la matériovigilance : vérification des conditions de gestion des signalements de matériovigilance et recueil des principales catégories de signalements, au regard du nombre d'unités vendues par année et par pays.

- Opérateurs inspectés

Il a été estimé qu'en moyenne 78 000 implants mammaires ont été mis sur le marché français chaque année entre 2010 et 2012.
La part représentée par les fabricants étrangers est de 36 %.
Les fabricants français réalisent une part de 70 % à 90 % de leur chiffre d'affaires hors de France (Europe incluse). Le plus gros marché est l'Amérique du Sud qui représente en moyenne 40 % du chiffre d'affaires des fabricants implantés en Europe.

Au total, ont été inspectés :

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

35 inspections ont été réalisées (20 inspections initiales et 15 inspections de suivi), dont 9 à l'étranger. Certains fabricants ont été inspectés à deux voire trois reprises. Plus de 50 % des opérateurs établis en France ont fait l'objet d'une inspection inopinée.

Il avait été identifié douze fabricants commercialisant ou susceptibles de commercialiser des implants mammaires en France. Onze de ces douze fabricants ont été inspectés, comme nous l'avons indiqué ci-dessous.
Seule la société sud-coréenne HansBiomed Corporation – dont les implants sont susceptibles d'être commercialisés en Europe sous différents noms de marque - n'a pas pu l'être en raison d'une indisponibilité récurrente de cette société pour recevoir les inspecteurs de l'ANSM. La synthèse de l'ANSM n'intègre donc pas d'informations concernant ce fabricant.

- Résultats

➢ Concernant les matières premières utilisées

Comme nous l'avons vu dans la 2de partie, point 1.1.2.3., les matières premières utilisées dans la fabrication des implants mammaires proviennent de 2 fournisseurs américains : NUSIL TECHNOLOGY LLC et APPLIED SILICONE CORPORATION.
Parmi les 11 fabricants d'implants mammaires inspectés :
- 6 n'utilisent que des matières premières fournies par NUSIL TECHNOLOGY LLC ;
- 3 n'utilisent que des matières premières fournies par APPLIED SILICONE CORPORATION ;
- 2 utilisent des matières premières qui peuvent provenir de ces 2 fournisseurs.

Concernant le fabricant NUSIL TECHNOLOGY LLC : 9 références différentes de gel de remplissage sont commercialisées et utilisées par les fabricants d'implants mammaires.

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

Concernant la société APPLIED, 4 références différentes peuvent être utilisées, avec des teneurs en molécules à chaînes courtes D4 et D5 qui varient dans le temps et selon les clients ; pour une des références, les valeurs de ces teneurs limites n'ont pas pu être fournies aux inspecteurs de l'ANSM.

L'ANSM estime toutefois que malgré l'hétérogénéité des gels utilisés, ces derniers demeurent compatibles avec un usage médical.

- Concernant les prélèvements de gels de remplissage et d'implants mammaires

Les échantillons prélevés ont fait l'objet d'essais :

- de dosage des molécules courtes (D4 et D5) dans les gels et les implants, de détermination de la masse molaire moyenne et de la répartition des masses

- les matières premières provenant de NUSIL TECHNOLOGY LLC présentent de faibles teneurs en molécules courtes, excédant rarement et de manière très modérée les limites spécifiées ;
- les matières premières provenant d'APPLIED SILICON CORPORATION présentent des teneurs en molécules courtes de faible masse molaire nettement plus variables par rapport aux spécifications.

Pour 5 fabricants, des dépassements aux limites données par les fournisseurs ont été relevés : ces fabricants ont par la suite apportés des explications et pris des mesures correctives.
Les rapprochements comptables établissant la cohérence entre les quantités de gel commandées et réceptionnées avec le nombre d'implants mammaires fabriqués sont satisfaisants, écartant a priori l'hypothèse d'une mise sur le marché, par ces fabricants, d'implants mammaires dont le gel de remplissage serait différent de celui spécifié dans le dossier de marquage CE.
Les résultats des calculs des masses molaires moyennes et de la répartition des masses confirment une bonne qualité du gel de NUSIL TECHNOLOGY LLC.
Ceci permet de révéler qu'un des deux fournisseurs de matières premières livre des matières premières de qualité supérieure (concernant le critère de teneur en D4 et D5) et plus constante que le second.

- de libération de silicone des implants

Les niveaux de libération de silicone des implants prélevés sont variables en fonction des fabricants.
Les résultats de la libération de silicone ne semblent pas corrélés aux teneurs en D4 et D5 : les prothèses pré-remplies de gel du fabricant pour lesquelles les teneurs en D4 et D5 sont parfois élevées ne présentent pas de teneurs en silicone libérées supérieures à celles observées pour les prothèses remplies de gel provenant du fabricant pour lesquels les teneurs en D4 et D5 sont moindres.
Il n'existe pas de relation entre la nature des gels de remplissage (références de gels, fournisseurs d'origine des matières premières), le type d'enveloppe (texturée ou non texturée) et les quantités de silicone libérées.
Les limites d'acceptation en matière de libération de silicone ne font pas l'objet d'une définition normative. Il est prévu que ce soit au fabricant de maîtriser les risques liés à la libération de silicone de leurs implants mammaires en lien avec les effets indésirables. Ceci pose un problème majeur, car les perspirations ne sont pas forcément symptomatiques.

- d'allongement à la rupture des implants

Ces essais révèlent que tous les implants présentent un allongement d'au moins 450 % ce qui est conforme à l'exigence de la norme NF EN ISO 14 607. Les propriétés d'allongement sont toutefois très variables – de 450 % à 925 % – en fonction des fabricants.

- Concernant les autres points ayant fait l'objet de l'inspection

L'ANSM a identifié des points positifs, et des points nécessitant une amélioration.
Les fabricants pour lesquels des non-conformités ont été notifiées se sont engagés à mettre en œuvre les actions correctives nécessaires.

- Points conformes

Les points globalement conformes concernent :
- la gestion documentaire ;
- la documentation technique ;
- l'étiquetage et les instructions d'utilisation – qui restent à préciser pour 6 fabricants ;
- la traçabilité des matières, composants et produits semi-finis entrants et la traçabilité des produits finis sortants – cohérente pour l'ensemble des fabricants ;
- la gestion des non-conformités, de la matériovigilance, des réclamations et des rappels – à améliorer pour un fabricant.

L'ensemble des signalements de matériovigilance reportés par les fabricants n'excède pas 1 % des volumes mis sur le marché. Les premières causes de signalements sont les ruptures d'enveloppe et les rétractions capsulaires. Certains fabricants reportent également des incidents liés à la manipulation faite par les chirurgiens lors de l'implantation (coups de scalpel sur l'implant) ;
- les contrats avec les fournisseurs et sous-traitants : 5 fabricants doivent préciser et compléter ces contrats et 3 fabricants n'ont établi des contrats qu'avec certains de leurs fournisseurs de matières et composants.

- Points à améliorer

- les audits des fournisseurs et des sous-traitants de stérilisation, à améliorer pour 8 fabricants ;

- la gestion du personnel procédant à la libération des lots, pour lequel l'habilitation doit être formalisée et la formation aux opérations critiques organisée ; ce point est non conforme chez 10 des 11 fabricants;

- la stérilisation des implants mammaires : sur 11 fabricants, 3 fabricants stérilisent les implants mammaires à la chaleur sèche et 8 à l'oxyde d'éthylène. Parmi ces 8 fabricants, 2 sont en cours de validation d'un procédé de stérilisation par la chaleur sèche. La plupart des fabricants font sous-traiter l'activité de stérilisation.

Chez 7 fabricants parmi les 11 : la validation du procédé de stérilisation et des méthodes de contrôle doit être complétée, la stérilisation et la désorption des résidus d'oxyde d'éthylène doivent être mieux maîtrisées, et une validation de la traçabilité de la stérilisation et de la désorption des résidus d'oxyde d'éthylène doit être effectuée ;

- la production des implants mammaires : d'importantes non-conformités de production ont été relevées chez 2 fabricants, portant sur :

  - les conditions de fabrication et de contrôle des enveloppes, du patch et des solutions de collage ;

  - le contrôle bactériologique de l'environnement et des produits finis ;

  - les conditions de stérilisation.

L'ANSM a estimé que ces non-conformités n'entraînaient pas de risque pour les patientes. En revanche, les fabricants concernés ont été mis en demeure de procéder aux actions correctives nécessaires :

- la société EUROSILICONE a fait l'objet d'une inspection de suivi qui a permis de constater des actions d'amélioration satisfaisantes ; cependant, de nouveaux constats ont justifié une nouvelle mise en demeure. Ce fabricant reste sous surveillance renforcée par l'ANSM ;

- la société CEREPLAS a fait l'objet d'une inspection de suivi qui a permis de constater que certains des engagements pris n'avaient pas été tenus. Des mesures correctives ont été mises en œuvre à la demande de l'ANSM permettant de garantir la sécurité des produits. Un tel régime dérogatoire ne pouvant toutefois être maintenu dans la durée, l'ANSM a pris une DPS en février 2014, comme nous l'avons vu au point 1.1.2 de cette 3ème partie ;

- un troisième fabricant, établi à l'étranger, a reçu le rapport final d'inspection accompagné d'un avertissement en raison de l'absence de réponses satisfaisantes aux non-conformités notifiées. Ce fabricant ne met actuellement pas d'implants mammaires sur le marché français. Une inspection a été néanmoins réalisée dans ses locaux dans l'hypothèse d'une commercialisation à venir en France. Ce fabricant fait donc l'objet d'une surveillance particulière (78).

- Conclusion

L'ANSM n'a pas mis en évidence de nouveaux cas de fraudes concernant les implants mammaires, et les non-conformités relevées ne mettent pas en danger la santé des patientes.
En revanche, ceci a permis de révéler que la qualité des implants était très variable d'un fabricant à un autre, et que la libération de silicone n'était pas suffisamment encadrée.
L'ANSM poursuivra bien évidemment le suivi des fabricants faisant l'objet d'une surveillance particulière, et procédera également chaque année à des inspections inopinées choisies en fonction de l'évolution des produits, des fabricants et des incidents de matériovigilance

2. Données locales

2.1 Signalements de matériovigilance relatifs aux prothèses mammaires au CHU de Bordeaux

A l'instar des alertes descendantes, la gestion des signalements à l'Unité de Matériovigilance du CHU de Bordeaux passe par la numérotation de chaque alerte de la façon suivante : AA/Année/Numéro d'ordre.
Pour chaque alerte, un dossier papier est créé, et les renseignements relatifs au signalement sont entrés dans une base de données de type Access utilisée depuis janvier 2003.
On dénombre au total 111 signalements relatifs à des implants mammaires, toutes marques confondues ; les signalements d'explantations de prothèses mammaires PIP sont inclus dans ce nombre total.

2.1.1. Entre 2003 et 2008

Durant cette période, 26 signalements concernant des implants mammaires ont été reçus, dont 11 relatifs aux prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone.
Quatre fabricants sont impliqués dans ces signalements, et la cause d'incident majoritairement signalée est une rupture d'implant.

Tableau 1 : Description des signalements de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires pré-remplies en gel de silicone reçus entre 2003 et 2008.

MARQUE	NOMBRE DE SIGNALEMENTS	DESCRIPTION INCIDENT
PIP silicone	1	Rupture prothèse, date de pose non renseignée
DOW CORNING	1	Rupture prothèse posée depuis 16 ans
EUROSILICONE	1	Accident de la voie publique
	1	Non renseignée
	2	Désunion de la valve de la prothèse
	1	Rupture prothèse posée depuis 7 ans
PEROUSE	2	Incidents lors de la pose (rupture, plis)
	1	Rupture prothèse posée depuis 4 ans
	1	Réaction inflammatoire 1 an après la pose, et effraction enveloppe de la prothèse

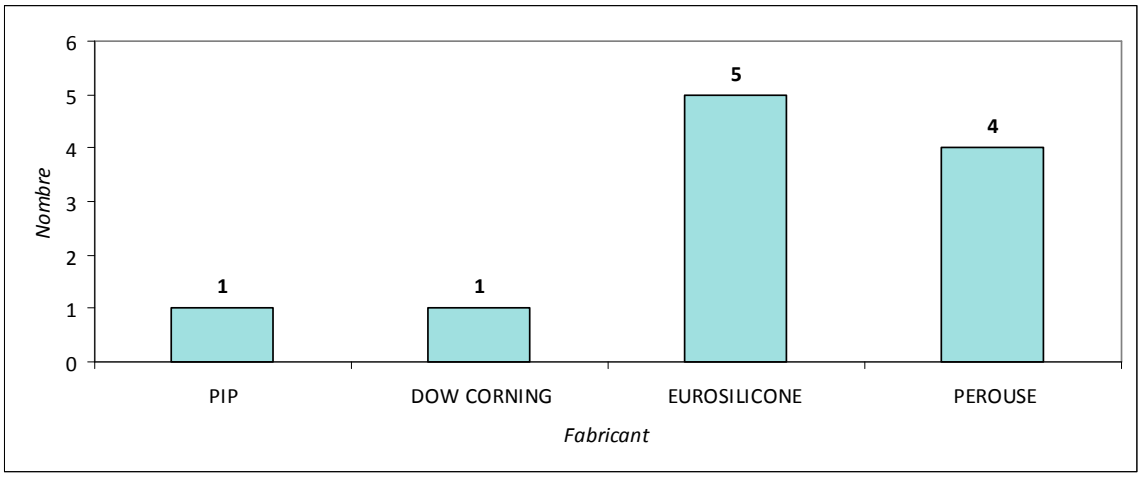


Figure 23 : Fabricants de prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone impliqués dans des signalements de matériovigilance au CHU de Bordeaux entre 2003 et 2008

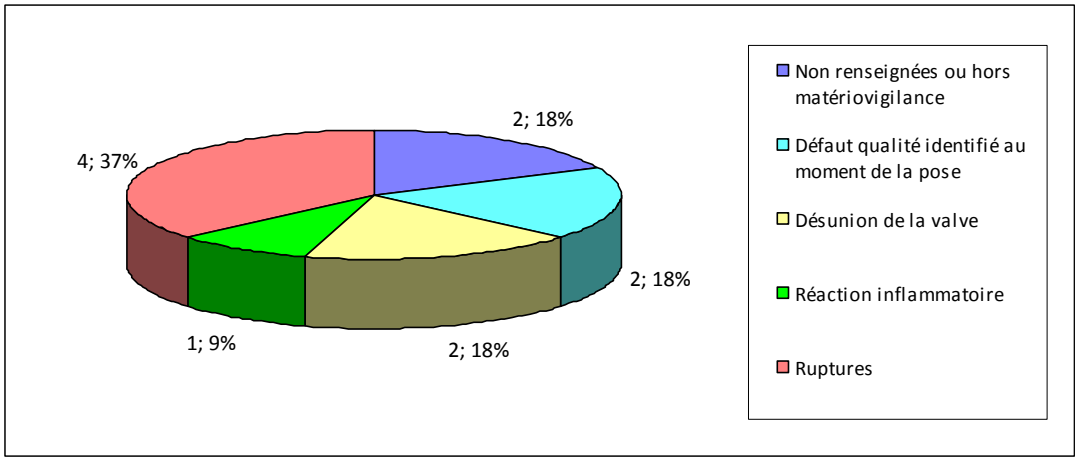


Figure 24 : Description des causes des incidents de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone signalés à l'Unité de Matériovigilance entre 2003 et 2008

Avant 2010, l'Unité de Matériovigilance n'a reçu qu'un seul signalement relatif à des prothèses mammaires PIP en gel de silicone. Ceci peut être est expliqué par le fait que les prothèses PIP en gel de silicone ne faisaient pas partie du marché des prothèses mammaires du CHU de Bordeaux, contrairement aux implants des marques PEROUSE et EUROSILICONE.

2.1.2. A partir de 2010

A partir de la DPS relative aux prothèses PIP, 85 signalements ont été réceptionnés à l'Unité de Matériovigilance dont 58 concernent des prothèses PIP.
Nous allons donc nous intéresser aux 27 signalements concernant des prothèses mammaires autres que PIP, et plus particulièrement aux 24 signalements relatifs aux prothèses mammaires en gel de silicone.

Tableau 2 : Signalements de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires pré-remplies en gel de silicone entre 2010 et 2014

MARQUE	NOMBRE DE SIGNALEMENTS	DESCRIPTION INCIDENT
ALLERGAN	1	Rupture prothèse posée depuis 12 ans
	1	Mauvaise référence de prothèse présente dans le conditionnement
DOW CORNING	1	Rupture prothèses - date de pose non connue
ETHICON/MENTOR	1	Douleur / Suspicion de rupture
EUROSILICONE	1	Rupture prothèses posées depuis 9 ans
MAC GHAN	1	Rupture prothèse posée depuis 2 ans
	1	Rupture prothèse posée depuis 6 ans
PEROUSE	2	Suspicion de rupture
	3	Coques de stades 3 ou 4 - contexte non infectieux

PEROUSE	2	Présence de bulles dans la prothèse, identifiée à la pose
	1	Inflammation chronique bilatérale
	2	Rupture prothèses posées depuis 1 et 3 ans
	2	Rupture prothèses posées depuis 7 et 10 ans
SEBBIN	1	Rupture prothèse posée depuis 17 ans
	1	Rupture constatée quelques heures après la pose
NON CONNU	3	Ruptures - durées de pose non connues

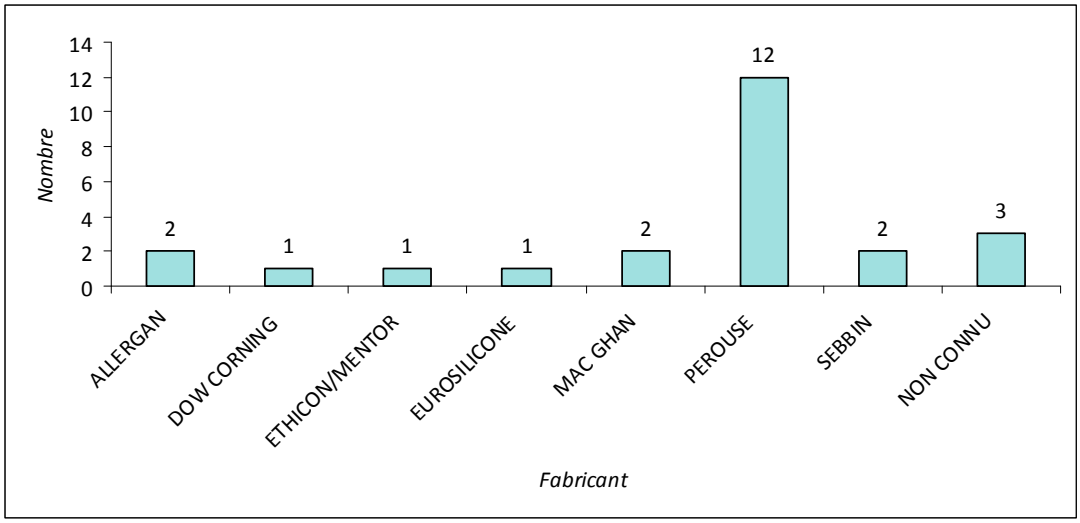


Figure 25 : Fabricants de prothèses mammaires impliqués dans des signalements de matériovigilance au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014

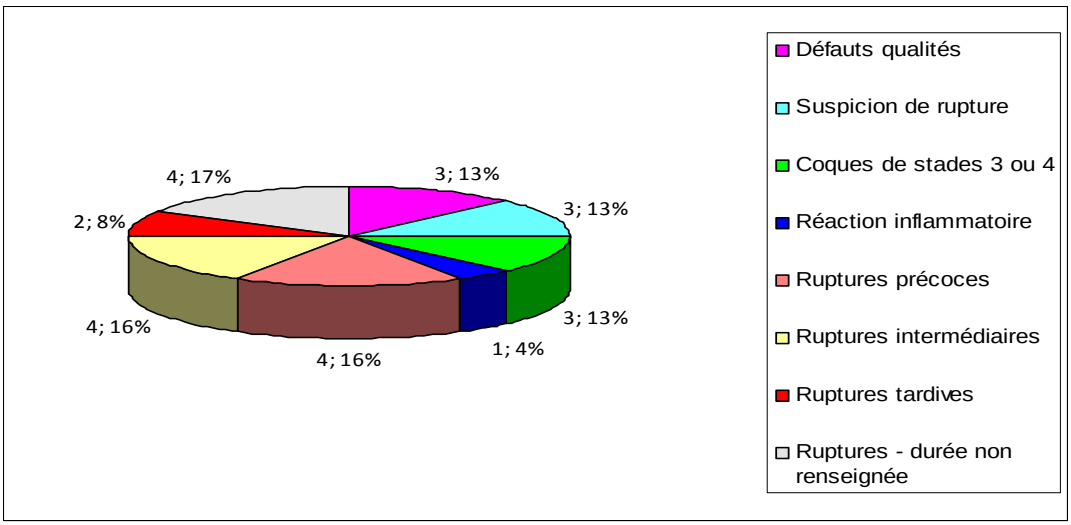


Figure 26 : Description des causes des incidents de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires signalés au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014

Les ruptures considérées comme précoces sont celles intervenant entre la pose et les 5 premières années d'implantation ; les ruptures intermédiaires entre la 6ème et la 10ème année d'implantation ; les ruptures tardives, au-delà des 10 premières années d'implantation.

Les ruptures de prothèses représentent plus de la moitié des incidents signalés (58 %).
On comptabilise autant d'incidents concernant des ruptures précoces et intermédiaires, mais 2 fois moins d'incidents concernant des ruptures tardives. On peut se demander si la totalité des ruptures tardives de prothèses sont effectivement signalés en matériovigilance, ou si les praticiens considèrent qu'il s'agit d'une « usure » normale de la prothèse.
Dans un des cas de rupture précoce de prothèse mammaire, la patiente avait été explantée auparavant de prothèses PIP.

La moitié des incidents signalés concernent des DM de la société PEROUSE, ce qui est expliqué par le fait qu'il s'agissait du fabricant en marché avec le CHU de Bordeaux de 2001 à 2014.
Depuis juillet 2014, ce sont les prothèses mammaires en gel de silicone de la société SEBBIN qui sont en marché au CHU de Bordeaux.

Tous ces incidents ont fait l'objet d'une déclaration obligatoire à l'ANSM, à l'exception des incidents relatifs à des défauts qualités qui ont fait l'objet d'une déclaration facultative.

2.2 Signalements d'explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

La première explantation de prothèse mammaire PIP au CHU de Bordeaux a eu lieu le 30 novembre 2010, au bloc de chirurgie plastique du Centre François-Xavier Michelet.

Suite à la DPS de 2010, l'Unité de Matériovigilance a tenté d'obtenir la liste des patientes implantées au CHU de Bordeaux de prothèses mammaires en gel de silicone de la société PIP.
Ces implantations faisaient suite au changement à titre gracieux de prothèses mammaires pré-remplies de sérum physiologique par la société PIP, par des prothèses pré-remplies de gel de silicone. A très petite échelle, des implantations de prothèses PIP en gel de silicone ont pu être réalisées, dans le cadre d'une sollicitation directe des chirurgiens par la société PIP.

Les prothèses PIP en gel de silicone n'étaient donc pas référencées au CHU de Bordeaux. La traçabilité de l'implantation de ces implants n'a pu être faite que dans les plages de commentaire du logiciel informatique : aucune requête permettant d'obtenir la liste des implants posés n'était donc possible.

La liste des patientes implantées a été récupérée grâce à une liste effectuée par la cadre de santé du bloc, qui assurait une traçabilité de ces implants.

Ces informations auraient pu être recherchées dans les dossiers papier des patientes. Cependant, la vérification de tous les dossiers des patientes ayant été implantées d'une prothèse mammaire entre 2001 et 2010 s'est avéré impossible car extrêmement chronophage et incompatible avec les ressources en personnel de l'Unité de Matériovigilance.

Un courrier a été adressé aux patientes par les services de soins ou par l'Unité de Matériovigilance, afin de les informer qu'elles étaient porteuses de ces prothèses et des mesures à prendre.

2.2.1 Traitement des explantations

2.2.1.1. Par le service de soin

Les explantations de prothèses mammaires PIP sont réalisées au plateau technique de chirurgie du Centre François-Xavier Michelet, au niveau du Groupe Hospitalier Pellegrin.

Les patientes ont au préalable été reçues en consultation par le chirurgien et l'anesthésiste.

Le cadre du service a été sensibilisé par une réunion sur ce sujet spécifique par l'Unité de Matériovigilance.
Suite à l'explantation, le chirurgien ou le personnel paramédical remplit une fiche de signalement de matériovigilance et le formulaire relatif aux explantations de prothèses mammaires PIP élaboré par l'ANSM (annexe 6).

Les prothèses sont conservées dans des bocaux de prélèvement en plastique jusqu'à leur récupération par l'Unité de Matériovigilance

2.2.1.2. Par le service d'anatomopathologie

Des prélèvements sont réalisés par le chirurgien lors de l'explantation, conformément aux recommandations de l'INCa.

Une demande d'analyse de ces prélèvements est effectuée auprès du laboratoire d'anatomopathologie.
Les pièces opératoires sont conservées dans du formol, et les liquides prélevés sont analysés à l'état frais.
Le laboratoire d'anatomopathologie réalisant les prélèvements relatifs à la gynécologie est situé au niveau du Groupe Hospitalier Sud.
Le transport des prélèvements est effectué par une navette, les prélèvements réalisés jusqu'en début d'après-midi arrivant le soir au laboratoire, et ceux réalisés dans la seconde partie de la journée arrivant le lendemain matin.

Les prélèvements de pièces opératoires sont analysés suivant le même protocole :

- mesure de la taille de la pièce
- analyse macroscopique minutieuse :
  - si existence d'une zone suspecte : prélèvement réalisé au niveau de cette zone ;
  - si aucune zone suspecte n'est mise en évidence : un ou deux prélèvements sont réalisés au niveau de la pièce, à titre systématique.

Ces prélèvements sont ensuite introduits en un bloc de paraffine. Le bloc sera coupé en très fines tranches appelées « coupes », que l'on dispose ensuite sur une lame permettant l'analyse histologique.

Les liquides sont centrifugés, puis disposés sur une lame pour l'analyse microscopique.
Chaque lame doit être conservée 10 à 15 ans, chaque bloc doit être conservé 20 ans.
L'INCa recommande la congélation des prélèvements en cas de lésions péri-prothétiques suspectes : ces prélèvements étant adressés fixés au laboratoire, ils ne seront pas congelés.

Certains chirurgiens demandent la recherche de la présence d'un LAGC.

2.2.1.3. Par l'Unité de Matériovigilance

L'Unité de Matériovigilance reçoit des signalements par fax, par e-mail, ou de façon plus récente via l'outil informatique KALIWEB®.

Concernant les signalements relatifs aux explantations de prothèses mammaires PIP, ces derniers sont en règle générale transmis par fax, car la fiche de recueil spécifique de l'ANSM est jointe au signalement, avec parfois les photos des prothèses explantées.

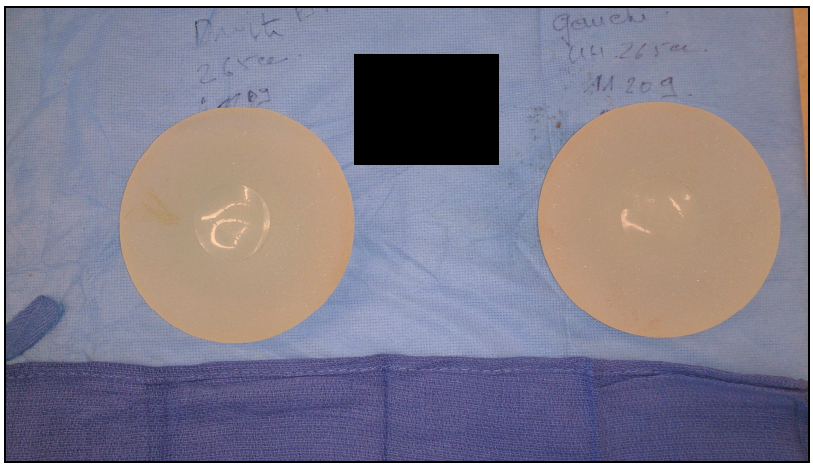


Figure 27 : Prothèses mammaires PIP explantées au bloc de chirurgie plastique du CHU de Bordeaux

Chaque signalement est enregistré : un numéro d'ordre est donné, un dossier papier est créé, et le signalement est saisi dans la base de données interne à l'Unité de Matériovigilance.

Une recherche est ensuite effectuée, afin de recueillir les données nécessaires à la déclaration de l'explantation à l'ANSM.

Ces données, si elles ne sont pas précisées par le déclarant, peuvent être retrouvées dans le dossier informatisé de la patiente :

- date de la pose de(s) prothèse(s) ;
- indication de la pose (esthétique ou reconstruction) ;
- raison de l'explantation (dysfonctionnement de l'implant avéré ou suspecté, souhait de la patiente) ;
- explantation bilatérale ou unilatérale (dans ce cas, côté concerné par l'explantation) ;
- identification de(s) prothèse(s) de remplacement ;
- état de la prothèse à l'explantation ;
- évènements indésirables constatés en per-opératoire (coque(s), épanchement(s), siliconome(s), etc…).

Les prothèses explantées sont ensuite récupérées par l'Unité de Matériovigilance. Les numéros de lot et de série de la prothèse sont vérifiés, ainsi que l'état de la prothèse.

La prothèse est décontaminée à l'aide d'un trempage dans l'ANIOSYME DD1® pendant 20 minutes. Cette décontamination par trempage n'a lieu que si la prothèse est intacte.
La prothèse est ensuite conservée entre 2 et 8°C, dans un récipient en plastique, sur lequel figurent, conformément à ce qui a été préconisé par l'ANSM, l'identification du signalement (AA 201X/XXXX), l'identification de la patiente, l'identification de la prothèse et le nom du chirurgien ayant réalisé l'explantation.

Dans le cas où la prothèse est rompue, une décontamination de contact est effectuée et le gel est conservé dans un flacon en verre, comportant la même identification que le bocal en plastique.

Figure 28 : Flacon en verre pour récupération du gel de silicone issu d'une prothèse mammaire PIP à l'Unité de Matériovigilance

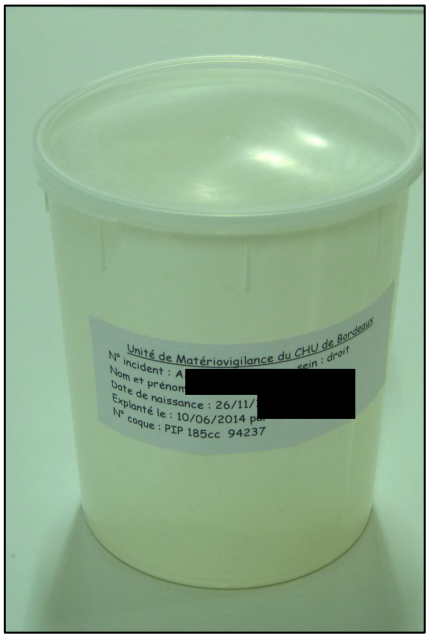


Figure 29 : Bocal pour prélèvement en plastique pour conservation de la prothèse mammaire PIP à l'Unité de Matériovigilance

Les prothèses sont stockées sous clé dans un réfrigérateur au sein de l'Unité de Matériovigilance.
Conformément aux recommandations de l'ANSM, un tableau recensant les prothèses présentes dans ce réfrigérateur est complété au fur et à mesure des explantations.
Il est ainsi possible de connaître à tout moment le nombre de prothèses mammaires stockées à l'Unité de Matériovigilance et le nom des patientes concernées.

Figure 30 : Réfrigérateur permettant le stockage des prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Une fois, les prothèses récupérées, la déclaration à l'ANSM peut être rédigée.

En juillet 2012, l'ANSM a proposé un nouveau format pour ces déclarations : fichier Excel, transmis ensuite par e-mail. Plusieurs déclarations peuvent être réalisées sur le même fichier, ce qui facilite la transmission des informations

En parallèle, les données sont transmises à l'ARS.

2.2.2 Données relatives aux explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014

2.2.2.1. Matériel et méthode

Les données issues des signalements d'explantations de prothèses mammaires PIP du 30/11/2010 au 10/06/2014 ont été résumées sous forme d'un unique tableau.
Des éléments complémentaires ou relatifs au suivi des patientes ont été ensuite recherchés dans les dossiers médicaux informatisés des patientes.
Ce tableau comporte donc au total les 31 critères suivants :

- Critères relatifs à l'identification des patientes :

- N° signalement ;
- Nom et prénom de la patiente ;
- Adresse ;
- Numéro de téléphone ;
- Nom anonymisé ;
- Date de naissance ;

- Critères relatifs à l'implantation de(s) prothèse(s) PIP :

- Date de pose ;
- Lieu de pose ;
- Chirurgien ayant procédé à l'implantation ;
- Référence, numéros de lot et de série de l'implant droit ;
- Référence, numéros de lot et de série de l'implant gauche ;
- Indication de la pose ;
- Si pose de prothèse(s) PIP fait suite à une précédente pose, renseignements complémentaires ;

- Critères relatifs à l'explantation de(s) prothèse(s) PIP :

- Date d'explantation ;
- Lieu d'explantation ;
- Numéro d'indentification permanent du patient (propre au CHU de Bordeaux) ;
- Numéro de séjour de l'explantation (propre au CHU de Bordeaux) ;
- Chirurgien ayant procédé à l'explantation ;
- Analyse de l'épanchement ;
- Analyse de la capsulectomie ;
- Motif(s) de l'explantation ;
- Référence, numéros de lot et de série de l'implant de remplacement droit ;
- Référence, numéros de lot et de série de l'implant de remplacement gauche ;
- Déclaration à l'ANSM ;
- Déclaration à l'ARS ;
- Commentaires ;
- Récupération des implants ;

- Critères relatifs au suivi de la patiente :

- Suivi à un an ;
- Coordonnées du médecin traitant ;
- Effets indésirables éventuels à la suite de la réimplantation ;
- Référence des nouvelles prothèses si réexplantation.

2.2.2.2. Résultats

Entre le 30/11/2010 et le 10/06/2014, 56 signalements ont été reçus à l'Unité de Matériovigilance, concernant 55 patientes explantées de prothèses PIP pré-remplies de gel de silicone (deux signalements ayant été reçus pour l'explantation du sein gauche puis du sein droit de la même patiente, à 5 mois d'intervalle), soit un total de 99 explants.

- Critères relatifs aux patientes

Pour la totalité des patientes, l'ensemble des données relatives à leur identification ont été collectées.
Seul le numéro de téléphone de certaines patientes n'est pas renseigné.
Certaines de ces données, correctes au moment de l'explantation, ne le sont plus aujourd'hui.

- Age

  - Age des patientes en 2014

L'âge moyen des patientes en 2014 est de 50 ans (écart-type : 14 ans ; médiane = 48 ans ; $IC_{95\%}$= [46 ; 54]).

- Age à l'implantation

Pour 3 patientes, la date d'implantation n'est pas connue.
L'âge moyen à l'implantation est de 40 ans (écart-type = 14 ans ; médiane = 39 ans ; $IC_{95\%}$= [36 ; 44])

- Age à l'explantation

L'âge moyen à l'explantation est de 48 ans (écart-type : 14 ans ; médiane = 46.5 ans ; $IC_{95\%}$= [44 ; 52])

- Critères relatifs à l'implantation des prothèses PIP

➢ Chirurgiens impliqués dans les implantations et lieu d'implantation

L'identité du chirurgien ayant procédé à l'implantation n'a pas pu être retrouvée dans 41 % des cas.

➢ Lieux d'implantation

Les lieux d'implantation des prothèses sont les suivants :

- Bordeaux et Communauté Urbaine de Bordeaux (CUB) = 28 implantations (50 %)
- Hors Bordeaux et CUB = 11 implantations (19,64 %)
- Hors territoire français = 1 implantation (0,02 %)
- Non connus = 16 implantations (28.57 %)

Parmi les 41 % de cas pour lesquels l'identité du chirurgien n'était pas connue de la patiente, le lieu de pose n'était pas non plus connu dans 65 % des cas.

➢ Indications d'implantation des prothèses PIP

- esthétique : 41 patientes, soit 74,5 %
- reconstruction : 14 patientes, soit 25,4 %
  - après cancer du sein : 10 patientes
  - autres : 4 patientes [seins tubéreux (2 patientes), syndrôme de Poland (1 patiente), changement de sexe (1 patiente)].

➢ Types d'implantation

- Implantations bilatérales

- de prothèses mammaires PIP pré-remplies de gel de silicone
Ce type d'implantation concerne 43 patientes (78 %).

- d'une prothèse mammaire PIP pré-remplie de gel de silicone et d'une prothèse mammaire pré-remplie de gel de silicone d'une autre marque
Ce type d'implantation concerne 2 patientes (4 %).

- d'une prothèse mammaire PIP pré-remplie de gel de silicone et d'une prothèse mammaire PIP pré-remplie de sérum physiologique
Ce type d'implantation concerne 1 patiente (2 %).

- Implantations unilatérales

Ce type d'implantation concerne 9 patientes (16 %).

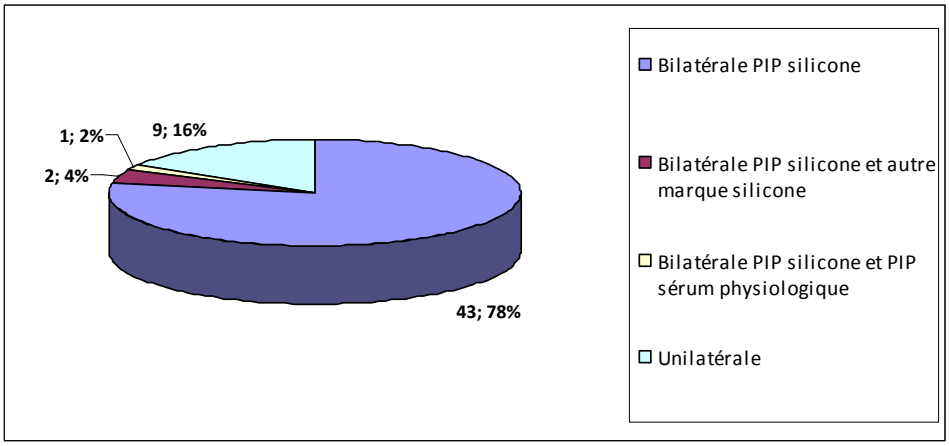


Figure 31 : Répartition des implantations par type chez les patientes explantées au CHU de Bordeaux

- Identification des implants

Dans tous les cas, l'identification des implants a été récupérée. Ces données sont indiquées directement sur l'implant.

- Renseignements complémentaires concernant l'implantation

Pour 8 patientes, les prothèses PIP ont été implantées suite au changement de précédentes prothèses ayant présenté un dysfonctionnement.
Pour 6 de ces patientes, nous savons qu'il s'agissait d'un dégonflement de prothèses en sérum physiologique. Pour une des patientes, il s'agissait d'une prothèse PIP en sérum physiologique ; pour les autres, la marque des prothèses n'est pas précisée.
Pour les 2 autres patientes, le type de prothèse n'est pas connu.

  - Critères relatifs à l'explantation des prothèses PIP

- Répartition des explantations

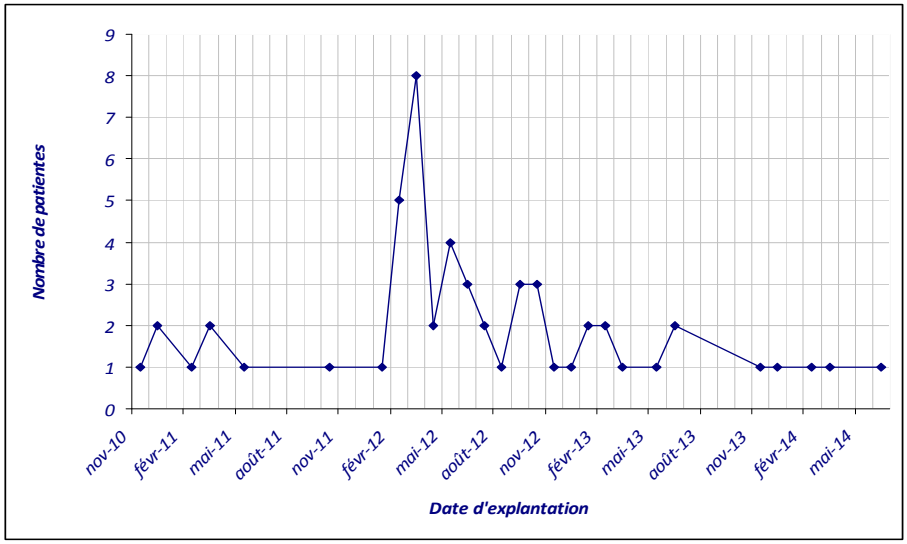


Figure 32 : Répartition des explantations d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux entre novembre 2010 et juin 2014

➢ Chirurgiens impliqués dans les explantations

9 chirurgiens ont réalisé ces explantations de prothèses mammaires PIP durant la période concernée.

➢ Indication de l'explantation

On peut classer en quatre catégories les raisons de la prise de décision de l'explantation :

- explantation préventive, concerne la majorité des explantations réalisées ;
- explantation en raison de l'apparition d'un effet indésirable ;
- explantation en raison d'un dysfonctionnement de la prothèse ;
- explantation en raison d'une suspicion de rupture de la prothèse, qui n'a pas été ensuite confirmée à l'explantation.

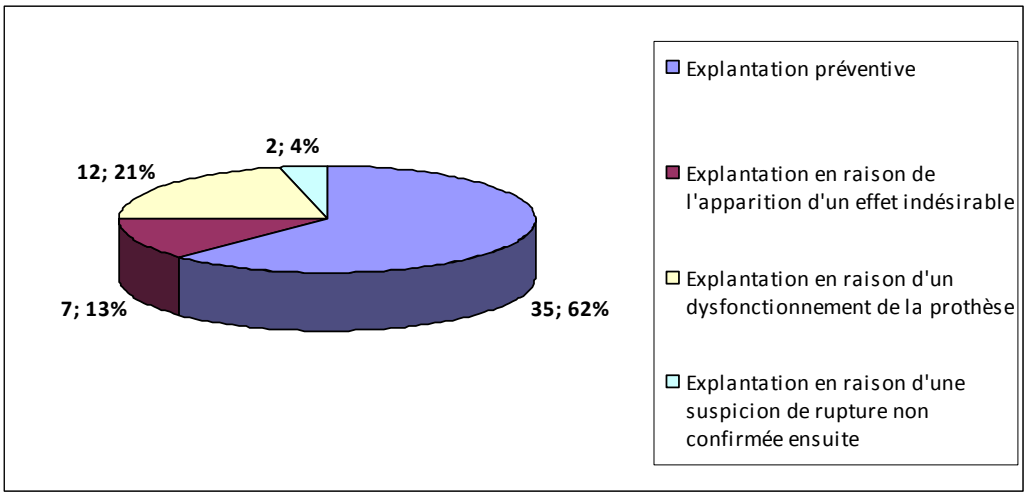


Figure 33 : Indication de l'explantation chez les patientes explantées d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux

➢ Durées d'implantation

Pour 3 patientes, la date d'implantation n'étant pas connue, la durée d'implantation ne peut par conséquent être calculée.
La durée moyenne d'implantation est de 7,43 ans (écart type = 4,23 ans ; médiane = 6 ans ; valeurs extrêmes [2 ans – 30 ans]; $IC_{95\%}$ [6,28 ; 8,58]).

➢ Récupération des implants

Tous les implants explantés ont été récupérés et sont conservés à l'Unité de Matériovigilance.

➢ Déclaration des explantations

La totalité des explantations de prothèses mammaires PIP en gel de silicone a fait l'objet d'une déclaration à l'ANSM et à l'ARS.

➢ Dysfonctionnements d'implants constatés

50 défectuosités ont été constatées sur 42 implants. Ces dysfonctionnements concernent 32 patientes (58,2 %)
Le taux d'implants défectueux s'élève à 42,4 %.

Tableau 3 : Dysfonctionnements constatés concernant les implants mammaires PIP explantés au CHU de Bordeaux

Dysfonctionnement	Valeur
Changement couleur	6
Exposition	1
Fissure	1
Perspiration	19
Pli	5
Retournement	1
Rupture	17

- Rupture de la prothèse

Il a été détecté chez 13 patientes une rupture de la prothèse : 8 patientes explantées suite à l'identification d'un dysfonctionnement de la prothèse, 2 patientes explantées suite au développement d'un effet indésirable, et 3 patientes explantées de façon préventive à la base, mais pour lesquelles une rupture a été identifiée.
Toutes les patientes concernées par les ruptures étaient implantées de façon bilatérale, et pour 4 de ces patientes, les 2 implants étaient rompus.

Au total, nous avons constaté la rupture de 17 implants. Le taux d'implants rompus s'élève à 17,1 %.

Dans un cas, la date d'implantation n'est pas connue.
Connaissant pour 12 des 13 cas la date d'implantation, nous pouvons donc représenter sur la figure ci-dessous le nombre d'implants rompus en fonction de leur durée de pose.

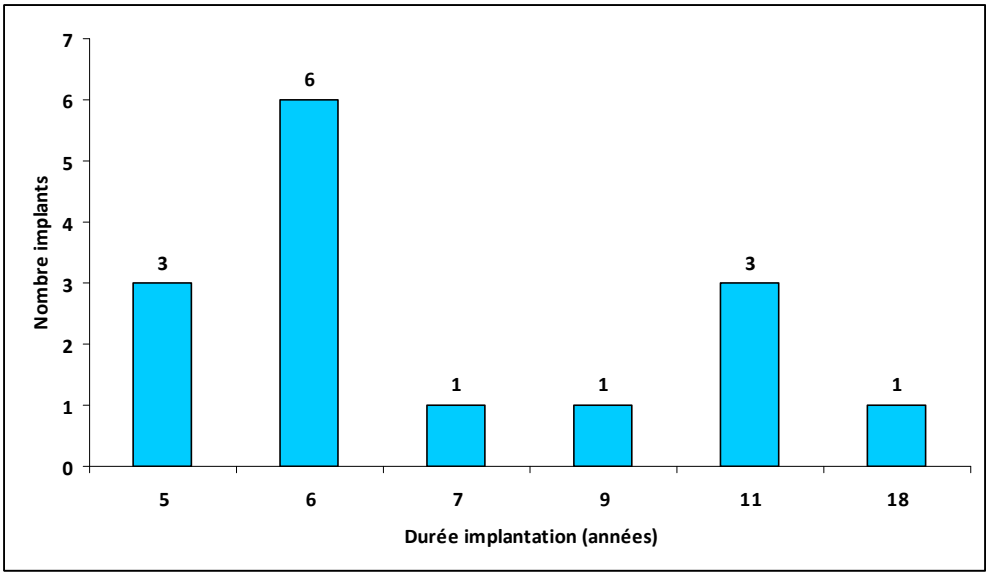


Figure 34 : Nombre de prothèses mammaires PIP rompues explantées au CHU de Bordeaux en fonction de la durée d'implantation

En moyenne, la rupture de l'implant est détectée 7,02 ans après l'implantation (écart-type : 2,87 ans ; médiane : 6 ans ; IC95% [5,20 ; 8,84]).

- Effets indésirables constatés

28 effets indésirables ont été constatés chez 20 patientes (36,4 %).
Il s'agit dans la majorité des cas de réactions inflammatoires.
Tableau : Répartition des effets indésirables constatés chez les patientes explantées d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Effets indésirables	Valeur
Adénopathies	2
Coque stade III ou IV	1
Epanchements	10
Douleurs	7
Infection	1
Modifications volume du sein	3
Nodosités	2
Siliconomes	2

Le taux d'effets indésirables constatés est de 28,3 % (28/99)

32 patientes (58,2 %) ont rencontré au moins un dysfonctionnement de prothèse et 20 patientes (36,4 %) au moins un effet indésirable.
16 patientes (29,1%) ont rencontré à la fois un dysfonctionnement de la prothèse et un effet indésirable.

Dans deux cas, les dates d'implantations ne sont pas connues.
Ces effets indésirables surviennent au bout de 7,94 ans (écart type : 6,33 ans ; médiane : 7,5 ans ; IC95% [3,59 ; 12,29]).

- Explantations non préventives

Ces explantations concernent 21 patientes (38,2 %).
Parmi ces 21 patientes, 19 d'entre elles (90,5 %) ont réellement rencontré un effet indésirable ou un dysfonctionnement de la prothèse.
Pour les 2 patientes restantes, une rupture de prothèse avait été suspectée à l'imagerie. Les prothèses étaient néanmoins intactes à l'explantation. En revanche, une des deux patientes présentait une coque de stade III.

Il a été recensé 15 femmes explantées sur signe d'appel (71,4 %) ayant présenté au moins un effet indésirable.

- Explantations préventives

35 patientes ont été explantées de façon préventive : ce sont les patientes qui ont émis le souhait de faire retirer leurs prothèses mammaires PIP, sans qu'aucun signe d'appel n'ait été détecté.
Ces patientes représentent 63,6 % des patientes explantées.

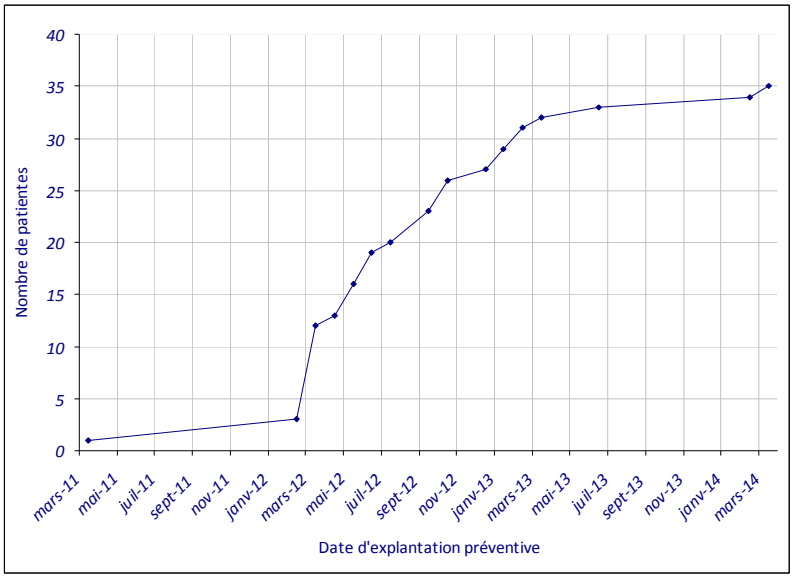


Figure 35 : Evolution en cumul du nombre de femmes ayant été explantées de façon préventive de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Dans 42,9 % de ces cas d'explantations préventives (15 patientes), il a été découvert au moins un dysfonctionnement de la prothèse et dans 14,3 % des cas (5 patientes) au moins un effet indésirable non détecté par les examens ayant précédé l'intervention.
15 patientes n'ont rencontré ni dysfonctionnement de leur(s) prothèse(s), ni effet(s) indésirable(s).

45,7 % des patientes explantées de façon préventive (16 patientes) sont concernées par au moins un dysfonctionnement de la prothèse et un effet indésirable.

- Dysfonctionnements d'implants constatés lors de l'explantation préventive

Un dysfonctionnement de la prothèse a été détecté chez 15 patientes explantées de façon préventive (42,8 %).
Au total, 26 dysfonctionnements ont été constatés.

Les causes des dysfonctionnements sont représentées sur le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Dysfonctionnements rencontrés lors des explantations préventives de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Dysfonctionnement	Valeur
Fissure	1
Modification de coloration	5
Perspiration	13
Pli	3
Rupture	4

- Effets indésirables constatés lors de l'explantation préventive

Chez 5 patientes (14,3 %), un effet indésirable a été constaté lors de l'explantation.
Il s'agit dans 83 % des cas d'un épanchement et dans 17 % des cas d'un siliconome.

- Délai d'apparition des effets indésirables et/ou dysfonctionnements

Dans un des cas d'explantation préventive, la date d'implantation n'était pas connue.
Dans le cadre de ces explantations préventives, les effets indésirables et les dysfonctionnements d'implant apparaissent en moyenne 7,24 ans après l'implantation (écart-type : 2,81 ans ; médiane : 6,5 ans ; cette durée médiane est indicative car des anomalies infra-cliniques ont pu apparaître avant l'explantation ; IC95% [5,92 ; 8,56]).

- Données biologiques et anatomopathologiques

  - Analyse de l'épanchement

Un prélèvement a été réalisé au moment de l'explantation dans 29 cas (52,7 %)
Or, un épanchement n'a été décrit comme constaté lors de l'explantation dans le signalement de matériovigilance pour 10 explantations seulement.

    - Examen bactériologique

Un examen bactériologique a été réalisé dans 26 cas.

Dans 2 cas, le prélèvement n'était pas conforme et aucun résultat n'a pu être donné.
Dans 5 cas (19 %), des germes ont été retrouvés par l'examen bactériologique.

Ces cas d'analyse bactériologique positive concernent 5 patientes :

- pour 2 d'entre elles, aucun effet indésirable ni dysfonctionnement n'est associé à cette culture positive ;

- pour une des patientes, la culture est positive pour les prélèvements réalisés à gauche (Staphylococcus epidermidis) et à droite (Staphylococcus hominis) ; la patiente a développé une coque de stade III à droite uniquement ;

- un cas de culture positive correspond à la patiente explantée pour une exposition de sa prothèse dans un contexte infectieux (Staphylococcus lungdunensis) ;

- la dernière patiente concernée ne présentait pas d'effet indésirable, mais sa prothèse était rompue (germe retrouvé : Staphylococcus aureus).

    - Examen cytologique

Un examen cytologique de l'épanchement a été réalisé dans 9 cas. Cet examen a dans tous les cas révélé l'absence de cellules suspectes de malignité.

  - Analyse de la capsulectomie

Une analyse de la capsulectomie a été réalisée dans 44 cas (78,6 %). Dans tous les cas, il n'existait pas de cellules suspectes de malignité.

Dans 5 cas, des témoins de la présence de gel de silicone ont été retrouvés :

- dans 3 cas la prothèse était intacte et l'explantation était préventive ;
- dans 2 cas, la prothèse était rompue.

  - Lésions tumorales

Comme nous l'avons indiqué précédemment, il n'a pas été établi de lien entre les tumeurs déclarées et les prothèses mammaires PIP.

Aucun cas d'adénocarcinome mammaire n'a été diagnostiqué au CHU de Bordeaux chez les patientes explantées.

Cependant, un cas de lymphome T cutané à grandes cellules CD30+ (prolifération cellulaire maligne de lymphocytes T exprimant en majorité l'antigène CD30) au niveau du bras correspondant au côté où la prothèse PIP avait été implantée, a été diagnostiqué en octobre 2013 dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Bordeaux.
La patiente avait subi l'implantation en 2006 d'une prothèse mammaire PIP dans le cadre d'une reconstruction après carcinome mammaire hors CHU de Bordeaux, et l'explantation avait été réalisée dans le même centre en 2011.
La patiente est actuellement en rémission.

- Implants de remplacement posés suite aux explantations

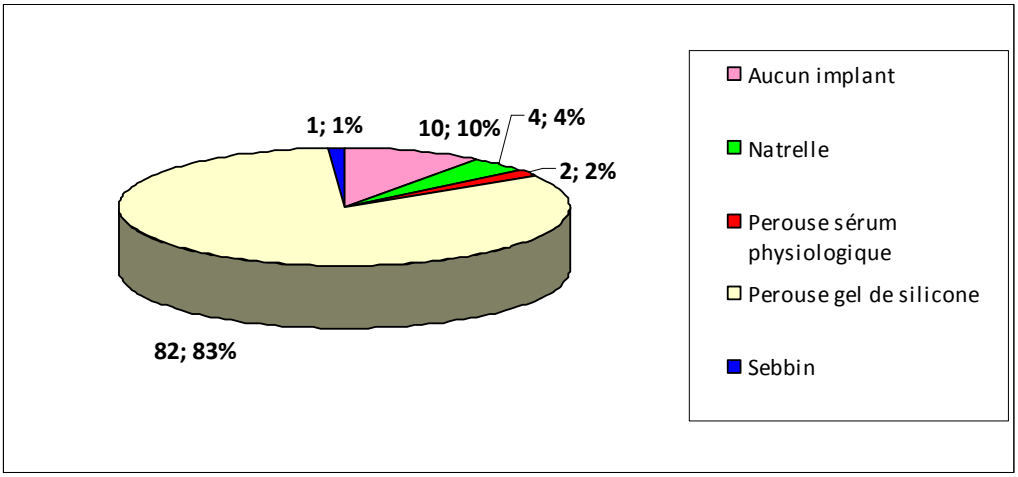


Figure 37 : Implants de remplacement posés à la suite des explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

- Critères relatifs au suivi des patientes

Ces résultats seront développés au point 3.2 relatif au suivi mis en place par l'Unité de Matériovigilance.

2.2.2.3. Discussion

Avant la révélation de la fraude en mars 2010, il existait peu d'articles relatifs aux prothèses mammaires PIP.
En 2005, Lahiri et Waters (80) décrivaient le cas d'une patiente de 45 ans, pour laquelle des adénopathies axillaires droites et une rupture extracapulaire massive avaient été identifiées après 6 ans d'implantation. Il avait été décrit sur l'implant controlatéral des irrégularités au niveau de l'enveloppe.
En 2007, Berry (81) décrivait un cas similaire à celui de Lahiri et Waters, chez une patiente de 33 ans, après 3 ans d'implantation.

Depuis la DPS de mars 2010, plusieurs études françaises et internationales ont été publiées sur le sujet, comprenant des séries plus ou moins importantes de patientes. De plus, l'ANSM transmet de façon régulière ses données de matériovigilance relatives aux implants mammaires PIP.
Les 55 patientes explantées au CHU de Bordeaux représentent 0,31 % de la totalité des femmes explantées en France à fin avril 2014.

- Dysfonctionnements d'implants constatés

Le taux d'implants défectueux au CHU de Bordeaux (42,4 %) est plus élevé que celui retrouvé au niveau national (25,3 %). Ceci pourrait être dû d'une part au faible nombre de patientes de notre série, et d'autre part, au fait que certaines données complémentaires ont été récupérées dans le compte-rendu opératoire de l'explantation, mais n'étaient parfois pas indiquées dans la fiche de signalement.

Le taux de rupture de notre série s'élève à 17,1 %. Il se rapproche de celui retrouvé au niveau national : 15,5 % d'après les données publiées à fin avril 2014. En revanche, les données issues de la littérature rapportent des taux inférieurs : 12 % pour Aktouf et al. (38), 10,6 % pour Blugerman et al. (82) et 7,73 % pour Oulharj et al. (41).

Au CHU de Bordeaux, la rupture de l'implant est détectée en moyenne 7 ans après l'implantation (médiane : 6 ans), ce qui est très proche de ce qui est retrouvé au niveau national (moyenne = 7 ans, (médiane : 6,7 ans).

Les taux de rupture des prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone sont difficiles à établir avec précision. Les séries les plus pertinentes retrouvent des taux de rupture allant de 6 à 10 %, pour des délais de 10 à 12 ans.

Dans notre cas, le taux de rupture est de 6 % à 6 ans et de 11,1 % à 10 ans ; Benadiba (83), dans une étude portant sur 306 implants en gel de silicone de plusieurs marques différentes, retrouvait 1,4 % de rupture à 6 ans, 6,6 % de rupture à 10 ans, avec une incidence annuelle de 1,33 %.

En revanche, l'ANSM a estimé, à l'occasion de son évaluation des implants mammaires vue au point 1.3.2.1. de cette même partie, que le délai moyen de rupture était de 7,6 ans (écart-type : 4 ans), pour l'ensemble des fabricants. Ces données ne sont pas en accord avec celles décrites dans la littérature ; ce taux de rupture se rapproche de celui retrouvé pour les prothèses mammaires PIP.
Ce délai a été calculé à partir des ruptures ayant fait l'objet d'un signalement de matériovigilance à l'ANSM. Les ruptures déclarées sont en règle générale celles considérées comme prématurées au regard des données concernant la durée de vie de ces implants.
Il est donc important que toutes les ruptures de prothèses mammaires soient déclarées à l'ANSM, afin qu'un suivi exhaustif de ces incidents puisse être réalisé.
Pour cela, au CHU de Bordeaux, un arbre décisionnel sera proposé aux chirurgiens, afin que ces derniers identifient au mieux les cas nécessitant ou non la réalisation d'un signalement de matériovigilance.

Nous constatons donc que le taux de rupture des prothèses PIP de notre série est supérieur à ceux décrits dans la littérature pour les prothèses mammaires en silicone de toutes marques, surtout concernant les ruptures intervenant dans les premières années d'implantations.

- Effets indésirables constatés

Le taux d'effets indésirables de notre série (28,3 %) est largement supérieur à celui retrouvé au niveau national (16,4 %). Dans ce cas-là aussi, le faible nombre de patientes de notre série et la recherche complémentaire de certaines données directement dans le dossier médical des patientes peuvent expliquer en partie ces résultats.

Ces effets indésirables surviennent à 7,9 ans (médiane : 8,5 ans) au CHU de Bordeaux, ce qui se rapproche en revanche des données nationales : 6,5 ans (médiane : 6,2 ans) pour les explantations non préventives, 6,9 ans (médiane : 6,5 ans) pour les explantations préventives.
Cependant, ces délais sont indicatifs et potentiellement bien supérieurs à la réalité, car des effets indésirables infra-cliniques ont pu survenir chez ces patientes avant leur consultation.

Le pourcentage de rétraction périprothétique de notre série est de 4 % ; ce dernier est proche de celui retrouvé par Blugerman et al. (82) qui est de 1 %. Le taux décrit par Oulharj et al. (41) est de 13,9 %. Ces taux sont en revanche bien inférieurs à celui donné par l'ANSM (48 %).

Concernant les adénopathies et siliconomes retrouvées chez nos patientes, le taux s'élève à 14 %. Dans 1 des 4 cas, ni rupture de la prothèse, ni perspiration n'ont été décrites pas le chirurgien. Aucun prélèvement n'ayant été réalisé à l'explantation, nous ne pouvons savoir si du gel de silicone a pu être retrouvé dans la capsule.
Ce taux est inférieur au taux national (26 %), à celui décrit par Aktouf et al. (38) (36 %).

- Explantations préventives

Les patientes explantées de façon préventive au CHU de Bordeaux représentent 63,6 % du nombre total de patientes explantées, ce qui est proche des 73,7 % de patientes explantées au niveau national.

Au CHU de Bordeaux, dans 45,7 % de ces cas d'explantations préventives, il a été découvert un dysfonctionnement de la prothèse et/ou un effet indésirable non détecté par les examens ayant précédé l'intervention, contre 20 % au niveau national. Cette différence peut être expliquée comme précédemment par le faible nombre de patientes et le recueil à postériori des informations dans le dossier informatisé des patientes et non indiquées dans le signalement initial.

En revanche, dans notre série, les effets indésirables et les dysfonctionnements d'implants apparaissent en moyenne 7,2 ans après l'implantation (médiane : 6,5 ans), ce qui est similaire aux données nationales (moyenne : 6,9 ans ; médiane : 6,5 ans).

- Lésions tumorales

Aucune patiente explantée au CHU de Bordeaux n'a été atteinte d'un cancer après la pose des prothèses PIP, contrairement aux 77 patientes signalées au niveau national. Ceci peut être facilement expliqué par le petit nombre de patientes de notre série.

Plusieurs données de notre série se rapprochent des données décrites au niveau national, concernant les ruptures de prothèses notamment.
Nous constatons, au vu des résultats nationaux et locaux, qu'un nombre conséquent de patientes explantées de façon préventive rencontrent dans la plupart des cas un dysfonctionnement de leur(s) prothèse(s).
La recommandation de réalisation d'explantations préventives effectuée par la France en décembre 2011 a été réalisée à raison au vu des résultats discutés ci-dessus.
Cependant, certains centres en France – comme le CHU de Rouen – proposaient ce type d'explantations aux patientes avant même ces recommandations ministérielles, en raison des résultats de l'étude menée par Aktouf et al. (38).

L'explantation préventive n'est pas la recommandation adoptée dans la plupart des autres pays.
Des ruptures non visualisées à l'imagerie et des perspirations de prothèses pourraient donc engendrer des conséquences cliniques à terme chez les patientes toujours implantées.

3. Perspectives à partir de 2014

3.1 Perspectives nationales

3.1.1. Le suivi épidémiologique des patientes porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire PIP au niveau national : l'Etude LUCIE

3.1.1.1. Généralités

Sachant qu'à l'heure actuelle, aucun risque sanitaire associé au port de prothèses mammaires PIP n'a été mis en évidence, mais que la fréquence des ruptures et la qualité non médicale du gel utilisé pourraient entraîner un risque différé pour les patientes ayant été implantées, l'ANSM a demandé à l'INSERM de constituer une cohorte nationale de femmes porteuses ou ayant porté une prothèse mammaire.
En effet, il n'existe pas actuellement d'étude épidémiologique de grande taille et de puissance suffisante pour évaluer les risques associés à ces ruptures.

Cette cohorte a été mise en place et gérée par l'U1018 de l'INSERM et est menée en France depuis le mois de juillet 2014 et ce pendant 10 ans.
Il s'agit d'une étude de cohorte nationale observationnelle longitudinale multicentrique post-autorisation de mise sur le marché, rétrospective et prospective.

L'étude est financée par l'ANSM durant les trois premières années, puis l'équipe responsable de la cohorte prendra en charge le financement.

3.1.1.2. Objectifs

Son objectif principal est d'évaluer et de décrire l'incidence des évènements indésirables précoces et tardifs (adénocarcinome mammaire, lymphome du sein et autres pathologies malignes et bénignes, ainsi que tout autre évènement indésirable) après implantation de prothèses PIP.

Ses objectifs secondaires sont de :

- décrire l'incidence des réactions inflammatoires précoces ou tardives et des dysfonctionnements d'implants chez les femmes porteuses ou ayant porté une prothèse PIP, et de la comparer à celle observée chez les autres femmes de la cohorte ;
- d'identifier les facteurs de risque d'évènements indésirables et d'assurer les conditions nécessaires pour des études plus approfondies en cas d'alerte sanitaire ;
- d'assurer une surveillance médicale exhaustive des femmes porteuses ou ayant porté une prothèse PIP ;
- de mettre en place les conditions nécessaires pour améliorer les connaissances et la compréhension des DM et leur utilisation auprès des femmes portant ou ayant porté des prothèses mammaires ;
- de constituer une plateforme de recherche ouverte aux autres chercheurs, en particulier à ceux travaillant sur la santé des femmes, ainsi qu'aux chirurgiens plasticiens.

3.1.1.3. Constitution de la cohorte

La réalisation de ces objectifs nécessitera l'inclusion dans cette cohorte de toutes les femmes ayant porté une prothèse en gel de silicone toutes marques confondues entre 2001 et 2015, implantées en France, afin de permettre la comparaison du devenir médical des femmes ayant eu une prothèse PIP avec celui des femmes ayant eu une prothèse mammaire d'un autre fabricant.

L'U1018 de l'Inserm, afin d'obtenir une cohorte exhaustive et sans biais, base sa constitution sur les données suivantes :

- données de la base de matériovigilance de l'ANSM, transmises directement par l'ANSM et comportant, entre autres, le nom de l'institution ayant déclaré un incident concernant une prothèse mammaire. En effet, l'identité du patient n'apparaissant pas sur les informations transmises à l'ANSM, le contact des déclarants sera nécessaire ;

- données des institutions ayant posé ou explanté des prothèses mammaires – telle que le CHU de Bordeaux. Ces institutions seront identifiées par la base de données de l'ANSM, et par d'autres moyens tels que le PMSI ou les ARS ;

- campagnes de communication dans la presse ou sur les réseaux sociaux – twitter, facebook, linkedIn - permettant aux femmes concernées de se connecter sur le site internet de l'étude[6] et de remplir un auto-questionnaire après avoir donné un consentement électronique.
Les sites internet des associations de patientes porteuses de prothèses PIP relaient également l'information afin d'atteindre un maximum de femmes concernées.

A partir de ces 3 sources de données potentielles, les informations seront croisées et les éventuels doublons éliminés.
Le statut vital des femmes sera vérifié par l'interrogation du RNIPP (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques) ; en cas de décès, la cause du décès sera recherchée dans la base de données du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès) de l'Inserm.
Les dernières coordonnées postales seront récupérées via les caisses d'Assurance Maladie.

Il est prévu un suivi actif des femmes concernées à l'aide d'un questionnaire, et un suivi passif grâce aux différentes bases de données existantes.

Les femmes concernées seront donc contactées par courrier, soit directement par l'équipe en charge de l'étude, soit par les institutions concernées si elles en expriment le souhait. Il leur sera indiqué les objectifs de la cohorte, l'adresse du site internet pour leur participation, leur droit et les moyens d'exprimer leur refus.
Les femmes mentionnant leur refus de participation seront retirées de la cohorte.

Cette cohorte comprendra donc en théorie 50 000 à 100 000 femmes portant ou ayant porté une prothèse mammaire en gel de silicone ayant été implantée en France, dont environ 30 000 ayant porté une prothèse PIP.

3.1.1.4. Puissance de l'étude

- Suivi passif

La cohorte devra inclure 30 000 porteuses ou anciennes porteuses de prothèses PIP – soit la totalité des femmes implantées en France – pour obtenir une puissance suffisante afin de détecter des évènements rares.
La cohorte n'aura en revanche pas la puissance suffisante pour étudier l'incidence de certains évènements très rares comme les LAGC - incidence de 0,1 à 0,3 cas par an - et pour la comparer avec celle des porteuses de prothèses mammaires d'autres fabricants.

[6] http://alarecherchedelucie.fr/

- Suivi actif

La comparaison de la fréquence des évènements indésirables observée chez ces 30 000 porteuses ou anciennes porteuses de prothèses PIP avec celle observée chez les autres femmes de la cohorte aura la puissance nécessaire pour étudier les évènements dont la fréquence dans la cohorte exposée est de l'ordre de 1 % c'est-à-dire : les ruptures de prothèse, les rétractions périprothétiques, les siliconomes, les lymphorées, et les réactions inflammatoires. Les évènements très rares, comme les nécroses, ne pourront être étudiés.

Ces calculs se sont basés sur les données présentes dans la base de l'ANSM. Les fréquences ont été estimées en rapportant le nombre d'évènements indésirables au nombre total de porteuses de prothèses PIP.

3.1.1.5. Etude de faisabilité

Compte tenu de la multiplicité des sources de données envisagées, et de l'incertitude concernant la qualité du recueil des données nominatives, une étude de faisabilité est prévue à 6 et 12 mois, portant sur la possibilité de reconstituer la cohorte de femmes porteuses de prothèses mammaires PIP, de constituer la cohorte témoin et de contacter ces femmes. Cette étude permettra d'évaluer le taux d'acceptation de l'étude, ainsi que la qualité des données recueillies.

3.1.1.6. Autorisations spéciales

- Information des patientes

Toutes ces femmes seront donc incluses dans la cohorte, sauf si une demande contraire de leur part a été effectuée.

La loi du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé permet aux professionnels de santé de transmettre les données personnelles de santé qu'ils détiennent dans le cadre de recherches dans le domaine de la santé, telles que les études épidémiologiques par exemple.
Les patientes incluses dans l'étude doivent être informées au préalable individuellement de leurs droits pour être en mesure de s'opposer, si elles le souhaitent, à la transmission de données les concernant.[7]

Une demande de dérogation à l'information préalable des personnes a donc été effectuée auprès de la CNIL, concernant les femmes incluses dans la base de données de l'ANSM et celles des fichiers des établissements de santé. L'autorisation a été accordée le 6 févier 2014.

- Accès aux coordonnées des femmes incluses dans la cohorte

Un arrêté ministériel a été demandé afin d'obtenir un accès aux données du RNIAM (Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie) pour récupérer les coordonnées à jour des femmes concernées.

- Accès aux données du SNIIR-AM (Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie)

[7] http://www.cnil.fr/documentation/fiches-pratiques/fiche/article/communication-des-donnees-de-sante/

Un décret en Conseil d'Etat sera dans un second temps demandé – afin de ne pas retarder l'initiation de l'étude – pour obtenir l'accès aux données du SNIIR-AM nécessaires au suivi passif des femmes n'ayant pas manifesté leur volonté de ne pas participer à la cohorte.

3.1.1.7. Suivi des femmes incluses dans la cohorte

- Suivi actif

Nous avons vu qu'une participation des femmes concernées est prévue via le site internet de l'étude afin d'effectuer un suivi actif.
Ces femmes seront contactées tous les 2 à 5 ans après leur inclusion, afin de répondre à un nouveau questionnaire.
Les participantes seront sensibilisées de façon régulière sur la nécessité de mettre à jour leurs coordonnées afin de pouvoir répondre aux questionnaires de suivi.
Les données collectées au moyen de l'auto-questionnaire sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Données collectées par l'auto-questionnaire de l'étude LUCIE

Identification du patient	Date de naissance, lieu de naissance, adresse postale, numéro de téléphone, adresse e-mail
Données anthropométriques	Poids actuel et à l'âge de 18 ans, taille
Données sociales	Statut marital / Diplôme obtenu (par la participante, conjoint, père et mère) / Catégorie socio-professionnelle
Diagnostic	Date de diagnostic
	Cytologie/histologie/immuno/cytogénétique/ bio mol/marqueurs
	Localisation/ Stade d'extension
1ère opération d'implantation	Age à l'implantation / Raison et côté d'implantation
	Prothèse (marque, type de coque, volume)
	Effets ou évènements indésirables
	Rupture de prothèse / Explantation
Nème opération d'implantation	Age à l'implantation / Raison et côté d'implantation
	Prothèse (marque, type d'enveloppe, volume)
	Effets ou évènements indésirables
	Rupture de prothèse / Explantation
Suivi	Evénements indésirables
	Date / Statut actuel de port de prothèses
Antécédents	Age aux premières règles, contraceptifs oraux / Statut ménopausique, traitement hormonal substitutif de la ménopause / Grossesse, descendance et allaitement
	Tabac / Alcool / Exposition aux UV / Activités physique
	Pathologies chroniques : Asthme / Allergie / Maladie auto-immune
	Histoire familiale et personnelle de cancer
	Nombre d'opérations de pose de prothèses mammaires

Les pathologies et évènements indésirables étudiés à partir des données de cet auto-questionnaire sont les suivantes:

- lymphorées / épanchements ;
- adénopathies axillaires, nodules, siliconomes ;
- lymphoedèmes ;
- coques de stades 3 et 4, modification de la taille et la forme du sein ;
- douleurs, rougeurs mammaire, inflammations, infections ;
- autres réactions.

- Suivi passif

La cohorte sera également suivie de façon passive par croisement avec les bases de données médicaux-administratives (format DCIR (Données de Consommation Inter-Régimes) des données du SNIIR-AM chaînées avec les données hospitalières du PMSI et du BGNA (Budget Global National), données du statut vital de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) et causes médicales de décès du CépiDc.
Ce suivi est nécessaire pour garantir le suivi exhaustif et sans biais de la cohorte – que ne peut garantir à lui seul le questionnaire – et car les évènements graves étudiés sont létaux : une étude limitée aux sujets vivants ne peut donc répondre aux questions posées concernant le risque iatrogène grave à court, long ou très long terme après une pose de prothèse PIP.

Les pathologies et évènements indésirables suivants seront étudiés à partir des données du SNIIR-AM, grâce à leur codage CIM 10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes) :

- Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrôme de Sjögren's) ;
- Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (siliconome/granulome, sclérodermie) ;
- Maladie de l'appareil circulatoire (syndrome de Raynaud) ;
- Tumeurs (nodules/tumeurs bénignes).

- Cas particulier

Les données des femmes ayant porté une prothèse à visée reconstructrice seront analysées séparément, car il sera nécessaire de prendre en compte les effets iatrogènes des traitements du cancer du sein.

3.1.1.8. Collaborations

- Conseil Scientifique

Le conseil Scientifique a pour missions de gérer l'accès à la plateforme de recherche, de proposer des modifications au protocole, de valider les résultats de l'étude avant publication et d'évaluer les projets soumis par d'autres équipes.

Le conseil scientifique est composé de spécialistes des domaines concernés.

- Comité de Pilotage

Le comité de Pilotage a pour missions de veiller à l'exécution correcte de la convention et au bon déroulement de l'étude et de valider toute modification du protocole.
Le comité de Pilotage comprend des représentants de la DGS, de la CNAMTS, de deux syndicats de chirurgiens plasticiens (la SOFCPRE et la SNCPRE), des trois associations de patientes (PPP, MDFPIP, APIM) et de l'Inserm.
Un représentant de l'ANSM est présent en tant qu'observateur.

- Etude BRICK

Une autre étude épidémiologique française financée également par l'ANSM et concernant les prothèses mammaires est actuellement en cours : l'étude BRICK.
Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et prospective comportant deux étapes : l'évaluation de la qualité et de la fiabilité des implants mammaires en chirurgie esthétique et reconstructrice et l'étude de la relation entre la présence d'implants mammaires esthétiques et le développement d'un cancer du sein en termes de caractéristiques cliniques et pathologiques, de traitement, de récidive locorégionale et de survie globale.
La première partie de cette étude porte sur plus de 4 000 femmes traitées pour un cancer du sein à l'Institut Curie et à l'Institut Gustave Roussy entre 2001 et 2011 qui ont bénéficié d'une pose d'implant mammaire soit lors d'une chirurgie reconstructrice soit lors d'une symétrisation du sein controlatéral. Quatre principales marques de prothèses ont été utilisées : Mentor/Perthese, McGhan/Allergan/Natrelle, Perouse et PIP.
Les 20 centres du réseau UNICANCER seront ensuite sollicités dans la seconde partie de cette étude. Elle portera sur des femmes porteuses d'implants mammaires esthétiques et développant un cancer du sein.
Une collaboration entre les équipes en charge des études BRICK et LUCIE est prévue.

3.1.2 Mise en place d'un dispositif de surveillance spécifique renforcée

La loi « médicament » du 29 décembre 2011 avait pour objectif de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé et renforçant notamment la surveillance des produits de santé et des DM.

L'article 41 de cette loi prévoit 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.
Dans ce cadre-là, l'ANSM a produit un rapport au parlement en septembre 2012 proposant un plan d'actions de surveillance renforcée de certains DM, en particulier ceux appartenant à la classe III implantables à long terme.

La mise en place d'une surveillance spécifique renforcée des implants mammaires en gel de silicone est donc en cours.

Ce dispositif comprend :

- le renforcement de la matériovigilance ;
- l'amélioration qualitative et quantitative des déclarations de matériovigilance ;
- l'analyse du risque de rupture ;
- l'analyse du risque de cancers et de LAGC.

- Renforcement du dispositif de matériovigilance

Il sera demandé aux fabricants d'implants mammaires de fournir les documents complémentaires suivants :

- un Rapport Périodique de Sécurité (RPS) annuel

Les RPS ont pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un DM après sa mise sur le marché et sont soumis par le fabricant à l'Autorité Compétente à intervalle régulier.
Ces rapports renforcent la sécurité d'utilisation du produit en apportant des données complémentaires à celles déposées lors de la mise sur le marché. Ils permettent donc de déterminer si de nouveaux risques sont apparus, ou si les risques antérieurement connus se sont modifiés, et d'évaluer leur impact sur les bénéfices et les risques du DM. Ceci permet une évaluation clinique tout au long du cycle de vie du DM.

- un rapport de tendance des évolutions au fil du temps d'un certain nombre d'incidents attendus et dont les conséquences cliniques sont limitées (plissements de la prothèse par exemple) ;

- une déclaration immédiate des incidents graves qui nécessitent une déclaration obligatoire – comme c'est déjà le cas actuellement – et des incidents inattendus et suspectés d'être en lien avec la prothèse mammaire.

- Amélioration qualitative et quantitative des déclarations de matériovigilance

Afin d'améliorer l'exhaustivité des incidents déclarés, l'ANSM a prévu une nouvelle fiche de déclaration de matériovigilance simplifiée relative aux prothèses mammaires implantables en général présentée en annexe 6.
Ceci doit permettre un recueil facilité des informations et de données plus pertinentes. Le déclarant aura la possibilité de remplir cette fiche en ligne, de l'enregistrer à des fins de traçabilité et de l'adresser par mail à l'ANSM.

- Analyse du risque de rupture

L'ANSM prévoit un suivi comparatif des risques de rupture entre les différents fabricants permettant de détecter une fréquence anormalement élevée de rupture.
Le moyen le plus efficace de mettre en place ce suivi est en cours d'étude.

- Analyse du risque de cancers et de lymphomes anaplasiques à grandes cellules

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

- Plan de suivi des inspections

Considérant que les implants mammaires sont des DM à risque, l'ANSM a prévu de procéder chaque année à des inspections inopinées des fabricants choisis en fonction de l'évolution des implants et des incidents de matériovigilance rapportés.

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

L'ANSM souhaite une information claire des femmes concernant les risques liés à l'acte chirurgical et à l'implant en lui-même, et la durée de vie limitée des implants.
Ceci permettra la formulation d'un consentement éclairé dont le professionnel de santé gardera trace.
Un formulaire de consentement spécifique doit être élaboré en collaboration avec les sociétés savantes et la HAS.

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

Comme nous l'avons vu précédemment, un suivi médical régulier est recommandé aux femmes porteuses d'implants mammaires.
L'ANSM, en collaboration avec la HAS et les sociétés savantes, va mettre en place des recommandations sur l'information et le suivi de ces femmes (78).

3.2 Perspectives locales : le suivi des patientes explantées de prothèses PIP au CHU de Bordeaux

Les données concernant les patientes explantées au CHU de Bordeaux ont été recueillies sous forme de tableau, comme nous l'avons vu précédemment.
Un suivi de ces patientes a été mis en place par l'Unité de Matériovigilance.
Pour cela, une interrogation des patientes a été nécessaire, par le biais d'un questionnaire.

3.2.1. Présentation du questionnaire

Nous avons réalisé le suivi des 52 patientes ayant été explantées de leur(s) prothèse(s) PIP au CHU de Bordeaux entre 2010 et fin 2013 afin d'avoir un recul d'au moins 6 mois sur les éventuels effets indésirables survenus suite à l'explantation.

Pour ce faire, un questionnaire de suivi a été élaboré, comportant deux parties :

- une partie relative à leurs suivis clinique et radiologique ;
- une partie relative aux effets indésirables des patientes.

Ce questionnaire a fait l'objet d'une validation par le pôle de spécialités chirurgicales et est présenté en annexe 7.
L'objectif du questionnaire est de réaliser un état des lieux du suivi des prothèses réalisé par les patientes, d'identifier la survenue de siliconomes à distance de l'explantation des prothèses PIP, et de mettre en évidence de nouveaux dysfonctionnements concernant des prothèses d'une autre marque.

3.2.2. Matériel et méthode

52 questionnaires ont été adressés aux patientes le 28/07/2014 par courrier.
Le questionnaire était accompagné d'une lettre explicative et d'une enveloppe pré-affranchie pour faciliter le retour du questionnaire.

10 courriers ont été retournés.
Les patientes concernées ont été contactées par téléphone afin de récupérer leurs coordonnées postales actuelles.
Les coordonnées de 2 patientes ont pu être actualisées par ce biais-là.

3 patientes ont été contactées par téléphone (message laissé sur leur répondeur) mais n'ont pas donné suite.
Pour 5 autres patientes, les coordonnées téléphoniques n'étaient pas à jour : les médecins traitants ont été contactés et les coordonnées de 2 patientes ont pu être retrouvées par ce moyen.

Au total, 46 questionnaires auraient été reçus par les patientes, et 29 patientes ont retourné le questionnaire complété ; ceci représente 63 % des questionnaires reçus.

Le recueil des données a été réalisé mi-septembre 2014.

3.2.3. Résultats

- Suivi des patientes
  - Carte de porteur d'implant

2 patientes n'ont pas été réimplantées suite à l'explantation de leur(s) prothèse(s) PIP.

18 patientes (62,1 %) ont indiqué posséder une carte de porteur d'implant ; 8 patientes (27,6 %) n'en possèdent pas ; 1 patiente (4,0 %) a perdu sa carte.
Parmi les patientes n'ayant pas de carte, une patiente a indiqué « qu'elle l'attendait toujours ».

Pour 2 des patientes n'ayant pas de carte, la traçabilité de l'implant n'est pas réalisée ou incomplète dans le logiciel informatique du CHU.

- Information des patientes

  - Concernant l'explantation

19 patientes (65,5 %) estiment avoir bénéficié d'une information suffisante.

  - Concernant la nouvelle implantation

2 patientes ne sont pas concernées car n'ont pas bénéficié d'une nouvelle implantation.

Parmi les patientes concernées (27 patientes), 18 d'entre elles (66, 7 %) estiment avoir bénéficié d'une information suffisante.

- Suivi clinique et radiologique

  - Echographie récente réalisée ou prévue

16 patientes (55,2 %) ont réalisé récemment ou ont prévu de réaliser une échographie mammaire.
Parmi elles, une patiente n'a pas été réimplantée et avait été atteinte d'un cancer du sein.

Sur ces 15 patientes porteuses actuellement de prothèses mammaires, 9 d'entre elles avaient été implantées pour raison esthétique.
Pour les 6 autres patientes, il s'agissait d'une reconstruction après cancer du sein.

11 patientes indiquent réaliser une échographie mammaire tous les ans, 1 patiente tous les 18 mois et une patiente tous les 2 ans.
2 patientes indiquent ne pas réaliser d'échographie tous les ans.

  - Consultation clinique

19 patientes (34,5 %) indiquent avoir consulté leur médecin pour le suivi de leur prothèse, une patiente n'a pas répondu et 9 patientes n'ont pas été reçues en consultation.

La fréquence de consultation moyenne chez les patientes ayant répondu à l'item (14 patientes) est de 1.23 consultations par an.

11 patientes (37,9 %) réalisent ces deux types de suivi. 10 d'entre elles ont été réimplantées et parmi elles, 5 pour raison esthétique.
La patiente non réimplantée et réalisant ce suivi a été atteinte d'un cancer du sein.
Au total, 24 patientes effectuent soit un suivi échographique régulier, soit clinique régulier, soit les deux. 5 patientes indiquent ne pas réaliser de suivi.

- Confiance en la qualité des implants

2 patientes ne sont pas concernées, car n'ont pas été réimplantées à la suite de leur explantation.
18 patientes indiquent avoir confiance en la qualité de leur(s) implant(s), 6 patientes déclarent ne pas avoir confiance.
Une patiente n'a pas répondu, une patiente a répondu « à priori », une autre « un peu ».

- Liens entre les données de suivi du questionnaire et les données recueillies dans le tableau de suivi des patientes explantées de prothèses mammaires PIP

Sur l'ensemble des patientes indiquant réaliser un suivi de leur prothèse de façon régulière (24 patientes) :

- 19 patientes avaient rencontré un ou des dysfonctionnement(s) de leur(s) prothèse(s). Parmi ces patientes, 10 d'entre elles indiquent avoir confiance en la qualité de leurs implants.
- 23 d'entre elles ont été implantées pour raison esthétique. 20 de ces 23 patientes ont été réimplantées suite à leur explantation de prothèses mammaires PIP.

Parmi elles, 5 patientes ont indiqué ne pas avoir confiance en la qualité de ses implants, une patiente n'a pas répondu.

- Effets indésirables éventuellement rencontrés

  - Développement de siliconomes suite à la rupture de la prothèse PIP

4 patientes ont déclaré avoir rencontré cet effet indésirable et parmi elles, 2 patientes auraient subi une intervention chirurgicale pour leurs ablations (patientes pour lesquelles des traces de silicone ont été retrouvées).
Ces 4 patientes ne correspondent pas aux 2 patientes pour lesquelles le tableau de suivi indiquait un siliconome comme effet indésirable (ces 2 patientes n'ont pas répondu au questionnaire).
Pour 2 de ces 3 patientes, une rupture de prothèse et/ou une perspiration de silicone avaient été observées. La troisième patiente avait rencontré une exposition de sa prothèse PIP au bout de 2 ans.

Concernant les 3 autres patientes pour lesquelles des témoins de la présence de silicone avaient été retrouvés lors de l'examen anatomopathologique : 1 patiente n'a pas répondu au questionnaire de suivi ; les 2 autres n'ont pas signalé la présence de siliconomes.

Au total : 4 patientes ont indiqué avoir rencontré des siliconomes, ce qui porte à 6 le nombre de patientes concernées par cet effet indésirable au CHU de Bordeaux.
16 patientes ont indiqué ne pas être concernées par le développement de siliconomes.
Une patiente ne sait pas, 7 patientes n'ont pas répondu.

  - Réimplantation de prothèse(s) mammaire(s) réalisée

27 patientes ont été réimplantées suite à l'explantation des prothèses défectueuses.

  - Effets indésirables constatés suite à la réimplantation

Parmi les 27 patientes concernées, les effets indésirables suivants ont été constatés :

- réaction inflammatoire chez 3 patientes apparue 15 jours après l'implantation pour l'une d'entre elle, 5 à 6 mois pour l'autre ; une patiente n'a pas indiqué le délai d'apparition.
- rétraction périprothétique chez 2 patientes (8 %) apparue une semaine après l'implantation chez une des patientes, et 5 à 6 mois après pour la seconde. 4 patientes n'ont pas répondu à cet item.
- rupture : aucune patiente n'a indiqué avoir rencontré de rupture de sa ou ses nouvelles prothèses. En revanche, 6 patientes n'ont pas répondu. Une patiente indique que sa prothèse s'est ramollie et que cette dernière tombe.

- autres effets indésirables :

3 patientes ont indiqué n'avoir rencontré aucun effet indésirable, 19 patientes n'ont pas répondu.

- pli : 2 patientes ont une impression de « vagues » concernant leurs prothèses : une patiente a indiqué ressentir des plis au niveau de ses 2 prothèses, une autre a indiqué ressentir également des plis, mais le côté concerné n'est pas précisé.

- cicatrices : 2 patientes ont rencontré des difficultés de cicatrisation, dont une cicatrice réouverte. 1 patiente se plaint de l'aspect de sa cicatrice.

- Remarques des patientes

13 patientes n'ont pas de remarques particulières.

- satisfaction : 3 patientes se disent satisfaites de la prise en charge réalisée au CHU de Bordeaux ;

- incidence psychologique : une patiente indique que cet évènement a été très traumatisant, une autre met l'accent sur l'absence de prise en charge psychologique ;

- coût : une patiente indique que l'implantation était onéreuse et son arrêt de travail long. Cette patiente avait été implantée pour raison esthétique.

- suivi médical : une patiente ayant rencontré un effet indésirable se dit inquiète et aimerait que le chirurgien l'examine à nouveau. Une patiente s'étonne de l'absence de suivi réalisé par l'hôpital depuis son explantation ;

- intérêt du questionnaire : une patiente souhaite un retour pour comprendre à quoi va servir le questionnaire ;

- effets indésirables rencontrés : 3 patientes reviennent sur les effets indésirables rencontrés lors de l'explantation et la réimplantation ;

- affaire PIP : une patiente aimerait savoir si la prothèse explantée était nocive ;

- autres : une patiente se dit ravie de ne plus avoir d'implants mammaires, une patiente est déçue de la taille de ses implants.

3.2.4. Discussion

- Suivi des patientes

Ce questionnaire a mis en évidence que seulement 80 % des patientes possèdent une traçabilité de leur DM implantable.
Le fait que 20 % des patientes n'aient pas de carte, qu'une patiente indique qu'elle l'attend toujours, et qu'une absence de traçabilité ou une traçabilité incomplète ait été retrouvée chez certaines de ces patientes indique que la traçabilité des DMI au CHU de Bordeaux n'est pas optimale.

Or, nous avons indiqué précédemment que la traçabilité des DMI était obligatoire depuis 2010.
En cas de nouvelle alerte sanitaire concernant des prothèses mammaires, ces patientes ne seront pas en mesure de savoir si elles sont concernées ou pas.
Il serait également nécessaire de sensibiliser les patientes à l'importance de la traçabilité des DMI, afin d'éviter les pertes de carte ; il pourrait être envisagé d'adresser un double de la carte au médecin traitant.

En cas d'explantation d'un implant PIP, sachant qu'il a été mis en évidence un risque secondaire de siliconome, le groupe d'experts de l'INCa a préconisé une surveillance clinique et échographique annuelle (63).

Un peu plus de la moitié des patientes réalisent une échographie mammaire de façon régulière ; ces patientes suivraient donc les recommandations de l'INCa.

Concernant le suivi d'un cancer du sein, la mammographie est l'examen de référence, l'échographie mammaire est réalisée en complément de la mammographie, ou en cas de contre-indication à la mammographie.
Compte tenu du nombre assez élevé de patientes indiquant réaliser une échographie, on peut se demander si le terme d'échographie a été bien compris, ou si un amalgame a pu être réalisé entre mammographie et échographie. La mammographie dans le cadre d'un dépistage du cancer du sein est recommandée en France à partir de 50 ans.

Si l'on considère le suivi échographique réalisé par les patientes implantées pour raison esthétique, pour les 3 patientes ayant moins de 50 ans, le suivi réalisé pourrait ne pas rentrer dans le cadre d'un dépistage du cancer du sein mais du suivi particulier de la prothèse. Nous ne pouvons l'affirmer car nous ne connaissons pas avec certitude les antécédents familiaux de ces patientes, bien qu'aucun antécédent familial de cancer du sein n'ait été indiqué dans le dossier informatisé des patientes.

Ce point renforce la nécessité de bien informer les patientes sur le suivi à effectuer.

Un peu plus du tiers des patientes sont reçues régulièrement en consultation chez leur médecin. Il était précisé que la consultation portait sur l'examen des seins et des aires axillaires à la recherche d'un éventuel effet indésirable. Cependant, on peut là-aussi se demander si toutes les patientes ont considéré dans leur réponse ce motif de consultation spécifique, ou s'il s'agissait d'une consultation médicale ou gynécologique classique.

Le questionnaire a révélé qu'une patiente ne réalisait aucun suivi malgré une exposition avec le gel de silicone issu de sa prothèse PIP. Un suivi serait nécessaire pour cette patiente afin de vérifier l'absence de développement d'effets indésirables dus au contact de l'organisme avec du gel de silicone de qualité non médicale.

En conclusion, nous avons pu remarquer que la quasi-totalité des patientes (79,3 %) effectuent un suivi clinique et/ou d'imagerie. Ce dernier, s'il est poursuivi, permettra donc la détection d'un dysfonctionnement de la nouvelle prothèse ou de la survenue d'un effet indésirable.

Malgré l'expérience vécue, la majorité des patientes estiment avoir confiance en la qualité de leurs implants mammaires.

Globalement, les patientes estiment avoir reçu une information satisfaisante concernant leur explantation et leur éventuelle nouvelle implantation. Un item aurait dû être ajouté afin de recueillir les points sur lesquels elles estiment l'information non suffisante.
Concernant la prise en charge de façon plus générale, aucune patiente n'a indiqué - dans la partie consacrée aux remarques personnelles - ne pas être satisfaite et au contraire, trois patientes ont exprimé leur satisfaction.
Une patiente fait état de l'absence de prise en charge psychologique, ce qui fait défaut dans la prise en charge globale. En effet, cette dernière n'entre pas dans les actes pris en charge par l'Assurance Maladie.

- Effets indésirables

Les nouvelles données apportées par le questionnaire de suivi amènent à 6 le nombre de patientes explantées au CHU de Bordeaux et ayant rencontré des siliconomes. Ce chiffre est peut être encore en-dessous de la réalité compte tenu des non-réponses à l'item et au questionnaire (61,8 % des patientes explantées au CHU de Bordeaux).
Au total, 10,1 % des patientes de notre série présentent un siliconome. Ce taux demeure néanmoins toujours inférieur aux taux décrits au niveau national (26 %) et par Aktouf et al (38) (36 %).

Concernant les effets indésirables rencontrés avec les nouvelles prothèses implantées, il s'agit de réactions inflammatoires et de rétractions périprothétiques ; 3 patientes sont concernées (une patiente ayant rencontré ces deux phénomènes). Cependant, comme nous l'avons vu précédemment,

l'apparition d'une coque est un phénomène aléatoire qui intervient chez 20 à 40 % des patientes explantées.

Concernant les dysfonctionnements, aucune patiente n'a rencontré à ce jour de rupture de sa prothèse. Si une rupture avait été observée, il se serait agit d'une rupture très précoce, car l'implantation la plus ancienne remonte à 2011. 2 patientes suspectent l'apparition de plis : une consultation du chirurgien serait nécessaire afin de confirmer ce dysfonctionnement qui peut entraîner une rupture de la prothèse.

La lecture de certaines réponses des patientes a suscité des interrogations.
L'idéal aurait été d'interroger les patientes au cours d'un entretien individuel afin d'avoir la certitude que les questions étaient bien comprises. De plus, ceci aurait permis d'éviter les non-réponses à certains items.
En pratique, un entretien individuel était difficile à réaliser, car la quasi-totalité des patientes ne sont plus suivies par leur chirurgien et auraient dû se déplacer au CHU de Bordeaux pour répondre au questionnaire. Un entretien téléphonique a été envisagé ; cependant, ce dernier a été jugé difficilement réalisable car extrêmement chronophage ; de plus, le moment de la journée où les patientes sont à priori disponibles ne coïncidait pas forcément avec nos disponibilités.

Ce questionnaire a permis à certaines patientes d'exprimer des inquiétudes ou des interrogations concernant leurs implants. Une réponse à ces patientes devra être envisagée après discussion avec le pôle des spécialités chirurgicales. De plus, une carte de porteur d'implant pourra être envoyée à celles qui n'en ont pas eu ou l'ont égarée.

Les données recueillies par l'intermédiaire du questionnaire ne mettent pas en avant de suspicions particulières concernant une potentielle défectuosité des prothèses réimplantées.
Cependant, notre échantillon est très limité, et une étude à plus grande échelle serait nécessaire. L'ANSM, qui assure désormais un suivi spécifique concernant les prothèses mammaires sera certainement à même de détecter ce type de signal.

Pour que ce suivi soit exhaustif, il faut néanmoins sensibiliser les professionnels de santé concernés :
- aux signalements de matériovigilance de tous les cas d'explantations de prothèses mammaires et que les CLMV transmettent correctement ces informations à l'ANSM ;
- à la traçabilité des implants mammaires à la fois dans le dossier informatisé des patientes et par le biais de la carte de porteur d'implant.

3.3 Perspectives régionales

Comme nous l'avons annoncé précédemment, l'Aquitaine a été choisie comme région pilote en vue de la création d'un niveau régional de Matériovigilance.

Dans ce cadre-là, il serait intéressant de réaliser en Aquitaine, un était des lieux des déclarations de matériovigilance effectuées relatives aux prothèses mammaires PIP, en fonction du nombre de prothèses PIP posées.

Les CLMV pourraient être interrogés sur le nombre de signalements de matériovigilance reçus et ces derniers pourraient être comparés à ceux déclarés à l'ANSM, afin de présumer des l'exhaustivité des données transmises.

D'autre part, un suivi des patientes pourrait être envisagé au niveau régional ; le moyen de ce suivi devra être discuté.

CONCLUSION

La fraude des prothèses mammaires PIP a permis de révéler les insuffisances concernant la règlementation des dispositifs médicaux, comme nous venons de le démontrer.

Il reste néanmoins encore beaucoup à faire pour avoir l'assurance de la sécurité des DM commercialisés en Europe. La modification de la règlementation en cours ne suffira pas ; il faudra s'assurer que les essais cliniques soient effectivement menés et obtenir des Autorités Compétentes une modification de l'existant concernant les expertises des DM identifiés comme étant défectueux.

En effet, à l'heure actuelle, ce sont les sociétés mettant sur le marché les DM qui réalisent elles-mêmes ces expertises ; ceci est justifié par le fait que les DM commercialisés étant nombreux et parfois techniquement très complexes, aucune autre structure que le fabricant du DM ne pourrait être à même de réaliser de telles expertises.
Cependant, nous n'avons aucune certitude quant à la véracité des conclusions d'expertises rendues ; notre expérience nous a montré que dans certains cas, la bonne foi du fabricant est remise en cause à la lecture des rapports d'expertises.
Il faudrait peut être élaborer des normes concernant la réalisation de ces expertises et/ou que celles-ci soient réalisées sous le contrôle de tiers ; des inspections des conditions de réalisation des expertises – inopinées ou non – pourraient être imaginées.

L'analyse des données de matériovigilance relatives aux prothèses mammaires PIP a mis en évidence que des dysfonctionnements de prothèses et/ou des effets indésirables étaient constatés lors des explantations préventives chez des patientes asymptomatiques pour lesquelles aucun incident n'avait été révélé par l'imagerie. Ces cas concernent près de la moitié des patientes explantées de façon préventive de notre série, ce qui est néanmoins deux fois supérieur à ce qui est observé au niveau national.

Concernant les ruptures de prothèses PIP, les taux de rupture sont similaires à ceux retrouvés au niveau national.
Le suivi des patientes du CHU de Bordeaux a permis de constater que la traçabilité des implants n'était pas réalisée dans tous les cas, ce qui est problématique du point de vue de la materiovigilance.
En revanche, la majorité des patientes assurent un suivi régulier de leur prothèse, et ne semblent pas rencontrer d'évènement pouvant remettre en cause la sécurité de leurs nouveaux implants.

Le recul et les données recueillies à ce jour sont insuffisants pour évaluer les conséquences à long terme du gel issu des prothèses PIP. L'étude LUCIE devrait, dans quelques années, nous apporter les réponses attendues.

TABLEAUX

Tableau 1 : Description des signalements de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires en gel de silicone reçus entre 2003 et 2008.

Tableau 2 : Signalements de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires en gel de silicone entre 2010 et 2014

Tableau 3 : Dysfonctionnements constatés concernant les implants mammaires PIP explantés au CHU de Bordeaux

Tableau 4 : Répartition des effets indésirables constatés chez les patientes explantées d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Tableau 5 : Dysfonctionnements rencontrés lors des explantations préventives de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Tableau 6 : Données collectées par l'auto-questionnaire de l'étude LUCIE

FIGURES

Figure 1 : Evaluation des déclarations de materiovigilance reçues par l'ANSM

Figure 2 : Implant texturé rond

Figure 3 : Implant texturé anatomique

Figure 4 : Implant mammaire à enveloppe lisse

Figure 5 : Implant mammaire revêtu de mousse de polyuréthane - société SILIMED

Figure 6 : Aspect de la surface et en coupe d'une micro et d'une macro texture

Figure 7 : Structure de base d'une molécule de silicone

Figure 8 : Les voies d'abord concernant l'implantation ou l'explantation de prothèses mammaires

Figure 9 : Prothèse mammaire en position retroglandulaire

Figure 10 : Prothèse mammaire en position retropectorale

Figure 11 : Mise sous scellé de la prothèse mammaire

Figure 12 : Scellé de la prothèse mammaire

Figure 13 : Nombre de déclarations de matériovigilance transmises par les professionnels de santé à l'AFSSAPS entre 2001 et 2009

Figure 14 : Répartition des différents types de dysfonctionnements des implants mammaires PIP déclarés à l'ANSM

Figure 15 : Répartition des effets indésirables suite à l'explantation d'une prothèse PIP déclarée à l'ANSM

Figure 16 : Nombre de femmes ayant au moins une rupture d'implant PIP déclarée à l'ANSM en fonction de la durée d'implantation

Figure 17 : Répartition des femmes ayant eu au moins un effet indésirable suite à l'explantation d'une prothèse PIP déclarée à l'ANSM

Figure 18 : Evolution mensuelle en cumul du nombre de femmes ayant été explantées préventivement d'une prothèse PIP d'avril 2010 à fin avril 2014

Figure 19 : Nombre de femmes concernées par un dysfonctionnement d'une prothèse mammaires PIP rencontré lors de l'explantation préventive déclarée à l'ANSM

Figure 20 : Effets indésirables constatés à l'explantation préventive des prothèses mammaires PIP déclarée à l'ANSM

Figure 21 : Taux de rupture d'implants mammaires avec signes annonciateurs par année d'implantation tous fabricants confondus (données enregistrées entre 2010 et 2012)

Figure 22 : Délai moyen de rupture (en année) et écart-type correspondant par fabricant entre la pose de l'implant et la découverte d'une rupture déclarée à l'ANSM

Figure 23 : Fabricants de prothèses mammaires impliqués dans des signalements de matériovigilance au CHU de Bordeaux entre 2003 et 2008

Figure 24 : Description des causes des incidents de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires en gel de silicone signalés à l'Unité de Matériovigilance entre 2003 et 2008

Figure 25 : Fabricants de prothèses mammaires impliqués dans des signalements de matériovigilance au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014

Figure 26 : Description des causes des incidents de matériovigilance relatifs à des prothèses mammaires signalés au CHU de Bordeaux entre 2010 et 2014

Figure 27 : Prothèses mammaires PIP explantées au bloc de chirurgie plastique du CHU de Bordeaux

Figure 28 : Bocal en verre pour récupération du gel de silicone issu d'une prothèse mammaire PIP à l'Unité de Matériovigilance

Figure 29 : Bocal en plastique pour conservation de la prothèse mammaire PIP à l'Unité de Matériovigilance

Figure 30 : Réfrigérateur permettant le stockage des prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Figure 31 : Répartition des implantations par type chez les patientes explantées au CHU de Bordeaux

Figure 32 : Répartition des explantations d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux entre novembre 2010 et juin 2014

Figure 33 : Indication de l'explantation chez les patientes explantées d'implants mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Figure 34 : Nombre de prothèses mammaires PIP rompues explantées au CHU de Bordeaux en fonction de la durée d'implantation.

Figure 35 : Evolution en cumul du nombre de femmes ayant été explantées de façon préventive de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

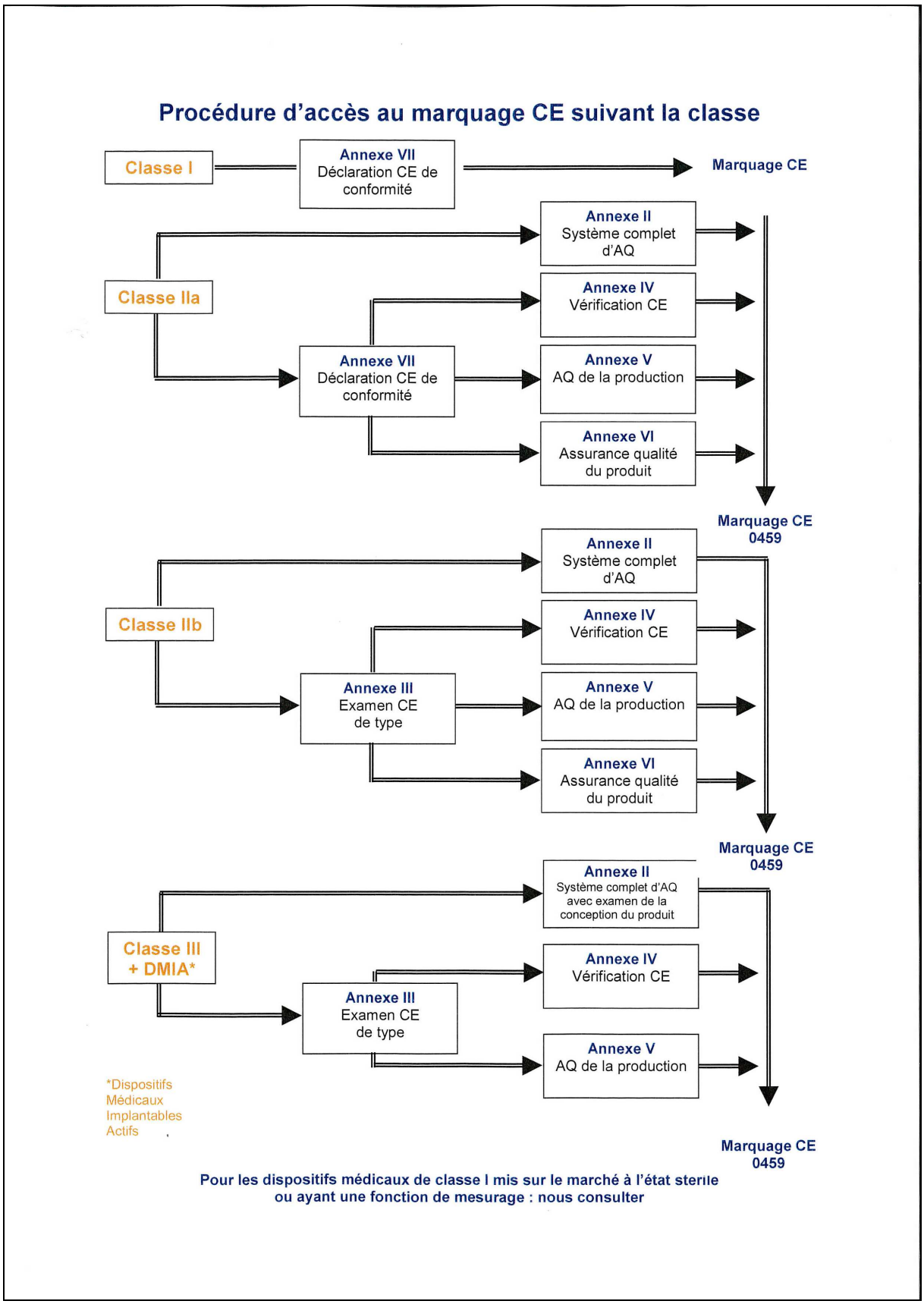
Figure 36 : Dysfonctionnements rencontrés lors des explantations préventives de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Figure 37 : Implants de remplacement posés à la suite des explantations de prothèses mammaires PIP au CHU de Bordeaux

Annexe 1 : Classification des dispositifs médicaux selon la règlementation européenne (2)

Classe de dispositif	Exemples de dispositifs concernés
Classe I *(risque faible)*	Dispositifs non invasifs, pansements, abaisse-langue, scalpels, fauteuils roulants, lunettes
Classe II*a* *(risque faible à modéré)*	Instruments de diagnostic, lentilles de contact, appareils d'aide auditive, oxygénateurs, agrafes cutanées
Classe II*b* *(risque modéré à élevé)*	Dispositifs contraceptifs, préservatifs, hémodialyseurs, pompes à perfusion, sutures internes
Classe III *(risque élevé)*	Dispositifs invasifs en contact avec le cœur, le système sanguin ou le système nerveux central, prothèses mammaires, sondes d'aspiration aortique, prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule

Annexe 2 : Procédure d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical



Source : http://www.gmed.fr/pdf/procedure-marquage-ce-dm-dmia.pdf

Annexe 3 : Exigences essentielles relatives aux implants mammaires

Annexe 1

EXIGENCES ESSENTIELLES EN MATIERE DE SECURITE ET SYSTEMES D'EVALUATION DE LA CONFORMITE ETABLIS PAR LA DIRECTIVE 93/42/CEE RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX, APPLICABLES AUX IMPLANTS MAMMAIRES

I. INTRODUCTION

La présente annexe prévoit les exigences essentielles définies à l'annexe I de la directive 93/42/CEE et les dispositions applicables à l'évaluation de la conformité au titre de cette directive afin de préciser les dispositions communautaires pertinentes applicables aux implants mammaires.

En ce qui concerne l'annexe I de cette directive, la présente communication concerne en particulier les exigences générales énoncées dans la partie I, les exigences relatives aux propriétés chimiques, physiques et biologiques visées au point 7 de la partie II, ainsi que les exigences relatives aux informations fournies par le fabricant (point 13 de la partie II).

Quant aux systèmes d'évaluation de la conformité, une attention particulière est accordée à l'évaluation clinique telle que définie à la section 1 de l'annexe X de la directive 93/42/CEE.

Afin d'assurer une application cohérente et correcte des dispositions susmentionnées relatives aux dispositifs médicaux, il convient de donner aux exigences prévues par cet acte législatif l'interprétation suivante.

II. EXIGENCES GENERALES

Les implants mammaires doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique, la sécurité ou la santé des patients, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues. Les risques résiduels ou les effets secondaires indésirables liés à leur utilisation doivent constituer des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient, compte tenu du fait que les avantages de ces prothèses sont principalement considérés comme étant de nature esthétique et psychologique qu'il s'agisse de chirurgie esthétique ou reconstructive.

Lors de la conception des implants mammaires, le fabricant est tenu de procéder à une analyse des risques en vue de s'assurer que tous les risques connus et prévisibles soient clairement identifiés et de prendre l'ensemble des mesures utiles et fondées pour les éliminer ou les réduire autant que possible.

L'analyse des risques et l'évaluation de la conformité doivent porter sur le produit de remplissage, l'enveloppe et l'implant mammaire.

Les principaux points concernant l'utilisation d'implants mammaires sont les suivants:

– le taux de rupture;

7

– le taux de contracture capsulaire;

– le potentiel de migration du produit de remplissage;

– la transsudation du produit de remplissage.

Il convient de veiller tout particulièrement à ce que l'état clinique et la sécurité du patient ne soient pas compromis pendant la durée de vie attendue du dispositif dans des conditions normales d'utilisation.

III. ÉVALUATION AVANT LA MISE SUR LE MARCHE

Dans son évaluation, le fabricant examine les points énumérés ci-dessous. Il est appelé à évaluer les données et à soumettre ses spécifications de conception à l'organisme notifié compétent afin qu'elles soient examinées conformément aux procédures d'évaluation applicables. Les données obtenues doivent être prises en compte dans l'analyse des risques.

1. Caractéristiques de conception

Il convient de tenir compte des facteurs suivants:

– les matériaux et leur biocompatibilité, y compris l'usure et les produits de dégradation provenant des matériaux utilisés;

– les propriétés physiques, mécaniques et chimiques des matériaux, compte tenu de l'effet des procédés de fabrication;

– l'ampleur et les effets d'une fuite et/ou d'une diffusion des produits de remplissage à travers l'enveloppe intacte (transsudation);

– la capacité à détecter une rupture;

– la compatibilité entre l'implant et les tissus corporels;

– la capacité à implanter, à retirer et à remplacer l'implant.

2. Données pré-cliniques

Les matériaux et les revêtements utilisés dans la fabrication des implants mammaires doivent être choisis en fonction des propriétés nécessaires à la destination de l'implant, compte tenu de l'effet des procédés de fabrication sur les matériaux et des éventuelles réactions du dispositif après l'implantation. Il convient d'étudier l'incidence du vieillissement sur les propriétés chimiques, biologiques et mécaniques des matériaux.

Un dossier technique pré-clinique complet doit être établi; il doit évaluer la couverture des points spécifiés ci-après.

Des études *in vivo* peuvent, en particulier, être nécessaires pour examiner la réaction de l'organisme aux produits de remplissage et pour déterminer les éventuels risques toxiques (y compris l'immunotoxicité et la toxicité pour la reproduction) résultant d'une exposition chronique.

A. Matériaux et composants

A.1. Analyse chimique

a) Matériau de l'enveloppe, élastomère de silicone ou matériaux revêtus

Une analyse des produits chimiques extractibles ou libérables (en particulier la caractérisation et la quantification des matériaux de faible poids moléculaire) est nécessaire pour évaluer la sécurité du dispositif.

b) Matériaux de remplissage

Une caractérisation chimique détaillée du produit de remplissage doit être effectuée.
Des données sur la stabilité à long terme, déterminées dans des conditions physiologiques, et des études sur le vieillissement accéléré doivent être fournies pour démontrer l'incidence du temps et de la température sur les caractéristiques physiques et chimiques du dispositif.

A.2. Toxicologie

Il convient d'évaluer la toxicité locale et systémique de toute substance introduite dans l'organisme par l'implant mammaire.

L'évaluation toxicologique doit reposer sur la caractérisation chimique et la toxicocinétique des matériaux, sur les données scientifiques disponibles portant sur les dangers ou les risques toxicologiques et, si nécessaire, sur des essais spécifiques.

L'évaluation doit considérer le potentiel d'effets à court et long terme, y compris la cytotoxicité, l'hémocompatibilité, la génotoxicité, l'immunotoxicité et d'autres formes de toxicité systémique, la toxicité pour la reproduction et la carcinogénicité. Cette évaluation doit être prise en compte dans l'analyse des risques (voir partie II, *Exigences générales*).

Il est nécessaire de connaître la toxicocinétique d'éléments ou de produits de dégradation potentiellement toxiques ou réactifs, si ceux-ci peuvent être libérés en quantités importantes dans l'organisme après l'implantation. Il faut donc disposer d'informations sur la diffusion, la transformation et l'élimination applicables à la voie d'exposition.

A.3. Propriétés mécaniques

Tous les essais doivent être réalisés sur des dispositifs ou des composants complets et stérilisés.

a) Cohésivité du gel de silicone

L'essai de cohésivité doit être effectué pour mesurer à la fois les

propriétés rhéologiques et l'intégrité du gel afin de concilier au mieux les performances cliniques et la sécurité.

b) Rupture de l'enveloppe

Afin de réduire le risque de rupture, il convient d'examiner des données d'essai portant sur l'allongement à la rupture, la résistance à la traction et la résistance au déchirement du matériau utilisé pour l'enveloppe, suivant des méthodes d'essai appropriées. L'adéquation des critères de réussite/échec retenus doit être vérifiée avant les essais.

B. Enveloppe

Il convient de déterminer le taux de transsudation du produit de remplissage à travers l'élastomère.

La compatibilité entre le matériau de remplissage et l'enveloppe doit être démontrée à l'aide de données à long terme sur les performances et l'intégrité de l'enveloppe.

Il est nécessaire d'évaluer les effets de la texture de la surface de l'enveloppe sur les tissus avoisinants.

Chaque type de joint entre le patch et l'enveloppe et la valve et l'enveloppe doit présenter une résistance suffisante à la rupture.

C. Implant

Des essais de rupture statiques, des essais de rupture à la fatigue et des essais au choc doivent être réalisés sur le dispositif, suivant des méthodes d'essai adaptées. Les données d'essai doivent être analysées de manière à garantir un faible taux de rupture du dispositif dans des conditions normales d'utilisation. L'adéquation des critères de réussite/échec retenus doit être vérifiée avant les essais.

Il convient d'évaluer les éventuelles réactions des implants aux rayonnements et aux champs électromagnétiques.

L'abrasion/usure de la surface de l'enveloppe doit être testée par une méthode simulant des conditions *in vivo*.

3. Évaluation clinique

L'objectif de l'évaluation clinique est d'estimer la fréquence et le taux d'apparition de complications locales (contracture capsulaire et rupture/dégonflement des implants, en particulier) après la mise en place correcte d'un implant mammaire.

Les interventions chirurgicales subséquentes nécessaires pour corriger les complications doivent être évaluées. D'autres complications, telles qu'une infection postopératoire, une formation de plis, etc., qui sont liées aux

conditions de l'intervention plutôt qu'à l'implant mammaire lui-même, peuvent être détectées.

Les données cliniques doivent s'appuyer sur un suivi des patients pendant une période raisonnable et sur un nombre suffisant de patients représentatifs, afin de permettre une analyse précise des résultats.

Les données cliniques fournies par le fabricant doivent provenir:

– soit d'enquêtes cliniques prospectives réalisées avec les implants mammaires en question, conformément à un programme approprié;

– soit de la littérature, d'investigations cliniques antérieures ou de données reposant sur l'expérience acquise à partir de l'utilisation d'implants ayant les mêmes paramètres de conception et les mêmes caractéristiques de performance que les implants mammaires à évaluer.

Le recours à des données tirées de la littérature ou obtenues à partir d'autres produits doit obéir à plusieurs critères, à savoir:

– l'équivalence entre le dispositif à évaluer et les dispositifs visés par les rapports doit être démontrée en ce qui concerne les paramètres de conception critiques et les caractéristiques de performance;

– toutes les données utilisées doivent résulter d'essais cliniques dûment contrôlés, d'études de cas/contrôle ou de cohorte conçues et conduites correctement ou encore d'observations médicales parfaitement documentées. Les données cliniques doivent être produites, présentées et évaluées de manière critique par des experts reconnus disposant d'une expérience suffisante. Dans l'idéal, les données devraient être publiées dans des revues professionnelles. Les preuves résultant de rapports isolés, d'expériences aléatoires, de rapports ne présentant pas suffisamment de détails pour permettre une évaluation scientifique ou d'avis non fondés ne sauraient être utilisés à cette fin.

Les critères d'acceptation (sécurité et efficacité) de l'évaluation clinique doivent être clairement identifiés afin de pouvoir évaluer les risques/avantages et de fournir une preuve de la sécurité et des performances de l'implant.

4. Dispositions relatives au suivi après la mise sur le marché

Dans le cadre des exigences à satisfaire avant la mise sur le marché, le fabricant doit également prendre les dispositions nécessaires à l'évaluation clinique prospective des taux de performance et de complication à long terme. Ces dispositions doivent prévoir l'analyse du taux de contracture capsulaire, du taux de rupture et des effets systémiques après des périodes prédéterminées.

IV. SUIVI APRES LA MISE SUR LE MARCHE INCOMBANT AU FABRICANT

Lorsque l'évaluation avant la mise sur le marché d'un implant mammaire donné est positive, le fabricant doit mettre en place, pour la prothèse concernée, un programme

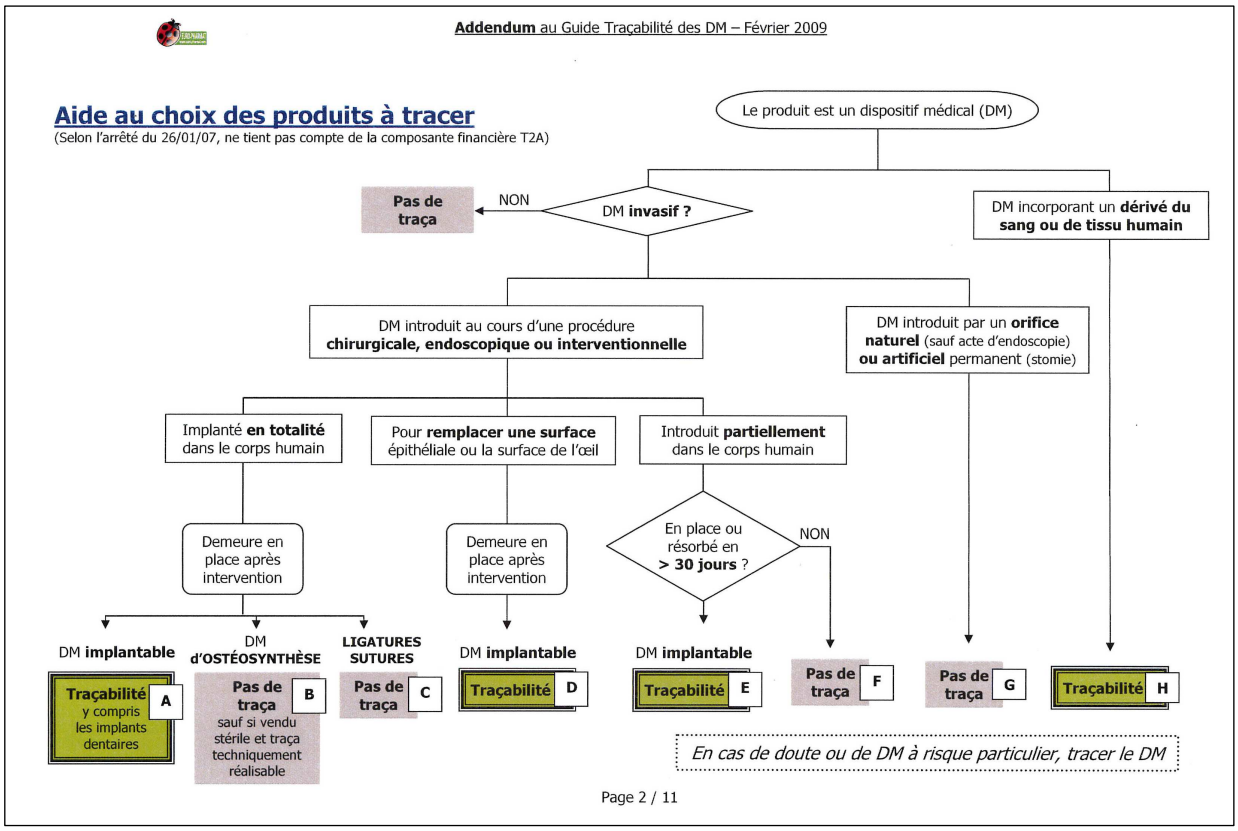
d'évaluation clinique après la mise sur le marché, conformément aux dispositions prévues au cours de l'évaluation avant la mise sur le marché.

V. INFORMATION ET ETIQUETAGE

Le fabricant doit faire figurer les informations suivantes sur l'étiquette ou dans la notice d'utilisation:

- pour l'utilisateur, en particulier:
  - la description du dispositif et les instructions pour l'utilisation;
  - le cas échéant, les contre-indications pour l'implantation, les précautions à prendre lors de l'intervention;
  - les instructions pour l'implantation/le retrait, les exigences en matière de formation;
  - les possibilités de formation;
  - l'incidence des implants sur les techniques de diagnostic (par exemple, la mammographie);
  - la méthode et la fréquence d'évaluation de l'intégrité de l'implant;
- pour le patient, un ensemble d'informations communiquées par écrit, comportant en particulier les renseignements suivants:
  - les complications éventuelles et les remèdes possibles;
  - les avantages et les risques prévisibles;
  - les activités pouvant détériorer l'implant;
  - la nécessité éventuelle de retirer/remplacer le dispositif;
  - la durée de vie attendue de l'implant mammaire, de préférence exprimée en pourcentage de durabilité de la prothèse après dix ans (ou un délai plus court si ces données ne sont pas encore disponibles), conformément à la méthode de Kaplan Meier;
- sur l'étiquette, les informations suivantes:
  - les informations nécessaires à la traçabilité, le code du lot/numéro de série et la date de péremption;
  - la mention "STÉRILE";
  - la mention "À USAGE UNIQUE".

Annexe 4 : Aide à la décision concernant les dispositifs médicaux à tracer



Annexe 5 : Formulaire Cerfa de déclaration d'incident ou de risque d'incident à l'ANSM

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

143/147, bd Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex
Fax : 01 55 87 37 02

ENVOI PAR FAX :
Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les ***10 j.*** prière de confirmer le signalement par **ENVOI POSTAL AVEC A.R.**

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

N° 10246*05 cerfa

SIGNALEMENT D'UN INCIDENT ou RISQUE D'INCIDENT

Code de la Santé publique : articles L. 5212-2, R. 5212-14 à 16

Cadre réservé à l'ANSM
Numéro
Attributaire
Sous-commission
Date d'attribution

Date d'envoi du signalement

L'émetteur du signalement

Nom, prénom

Qualité

Adresse professionnelle

code postal | *commune*

E:mail

Téléphone | Fax

☐ Etablissement de santé : N° FINESS

☐ Association distribuant DM à domicile ☐ Fabricant / Fournisseur ☐ Autre

L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ? Oui ☐ Non ☐

Le dispositif médical impliqué (DM)

Dénomination commune du DM

Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence

N° de série ou de lot | Version logicielle

Nom et adresse du fournisseur

code postal | *commune*

Nom et adresse du fabricant

code postal | *commune*

L'incident ou le risque d'incident

Date de survenue | Lieu de survenue

Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter

Circonstances de survenue / Description des faits

Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes, ☐ *et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.*

Conséquences cliniques **constatées**

Mesures conservatoires et actions entreprises

Situation de signalement (de A à N) ☐ *voir nomenclature page 2/2*

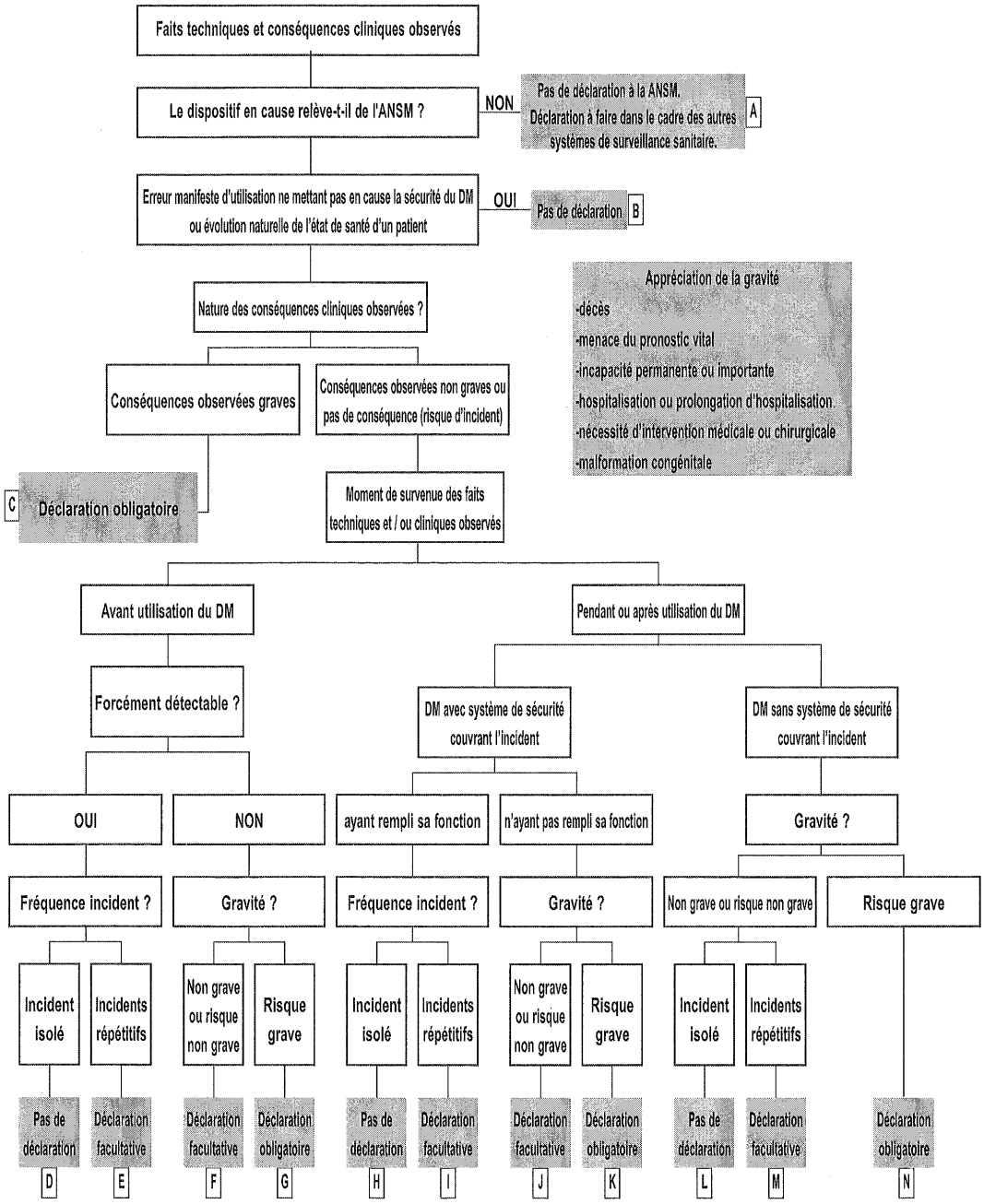
Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ? Oui ☐ Non ☐

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (l'ANSM).

1/2

Aide au signalement des incidents

N° 10246*05 cerfa



2/2

Annexe 6 : Fiche de recueil des données relatives aux prothèses mammaires implantables

DIRECTION DE SURVEILLANCE

Tél/Fax : + 33 01 55 87 42 51 / 37 02
E-mail : materiovigilance@ansm.sante.fr

Date de signalement à l'ANSM :
N°enregistrement ANSM :

FICHE DE RECUEIL DES DONNEES

Prothèses mammaires implantables

Identification du déclarant et de l'établissement :

Déclarant : nom, tél. / fax, mail :
Praticien (si différent du déclarant) : nom, tél. / fax, mail :
Établissement de santé : nom, coordonnées postales, tél. / fax, mail :
Correspondant de matériovigilance : nom, tél. / fax, mail :

cachet de l'établissement ou du praticien

Identité et caractéristiques médicales notables de la personne porteuse d'implants :

Nom (3 premières lettres) :
Age lors de la déclaration :
Antécédents notables et autres éléments à signaler :

Renseignements concernant la ou les prothèses mises en cause :

Fabricant : .....
Modèle / Référence : .....
Volume : .....
Numéro de lot : Gauche...../ Droite.....
Numéro de série : Gauche...../ Droite.....

Type de prothèse* :	**Type d'enveloppe*** :	**Forme*** :
☐ Silicone	☐ Lisse	☐ Ronde
☐ Sérum physiologique	☐ Texturée	☐ Anatomique
☐ Hydrogel	☐ Micro-texturée	
☐ Mixte (silicone + sérum physiologique)	☐ Polyuréthane	

*Si différent à droite et à gauche, préciser le côté concerné

Indication de mise en place :

☐ Esthétique
☐ Reconstruction
☐ Malformation thoracique / mammaire

Formulaire ANSM – 04/2014 www.ansm.sante.fr 1/3

Date d'implantation : / /

S'agit-il d'une primo-implantation : ☐ oui ☐ non

Si non, renseignements sur implants précédents à préciser (fabricant, type de prothèse, référence, date de primo-implantation) :

Date de l'explantation : / /

Le cas échéant, constatations faites au moment de l'explantation :

Circonstances de découverte de l'incident:

☐ Signes d'appel clinique
☐ Signes à l'échographie ou à l'IRM
☐ Découverte fortuite

Description de l'incident ou de l'évènement indésirable:

Dates de constat et/ou survenue de l'incident : / /

Typologie de l'incident et délai de survenue :

Pendant la pose :

☐ Rupture (Gauche / Droite)
☐ Autre (précisez) : (Gauche / Droite)

Post-opératoire :

☐ Rupture (Gauche / Droite)
☐ Rotation (Gauche / Droite)
☐ Dégonflement (Gauche / Droite)
☐ Perspiration de gel au travers de l'enveloppe (Gauche / Droite)
☐ Plis, déformation (Gauche / Droite)

Type de complication clinique, le cas échéant :

☐ Adénomégalie (Gauche / Droite)
☐ Diffusion ganglionnaire
☐ Granulome (Siliconome) (Gauche / Droite)
☐ Infection (Gauche / Droite)

☐ Coque Stade I (Gauche / Droite)
☐ Coque Stade II (Gauche / Droite)
☐ Coque Stade III (Gauche / Droite)
☐ Coque Stade IV (Gauche / Droite)

☐ Douleur (Gauche / Droite)
☐ Epanchement (Gauche / Droite)
☐ Inflammation du sein (Gauche / Droite)
☐ Lymphorrhée (Gauche / Droite)

☐ Retard de cicatrisation (Gauche / Droite)

☐ Cancer du sein (Gauche / Droite)
☐ Connectivites
☐ Troubles psychiatriques

☐ Autre évènement indésirable dans le cadre de la surveillance de ces prothèses :

Formulaire ANSM – 04/2014 www.ansm.sante.fr

L'incident peut-il être relié à un événement traumatique ? ☐ Oui ☐ Non

La prothèse a-t-elle été retournée au fabricant ? Si oui, préciser la date : / /

Si non, a-t-elle été conservée ? ☐ oui ☐ non

Vos commentaires sur cet incident :

« Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à la collecte des données de matériovigilance concernant les implants mammaires. Le destinataire des données est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 143/147 Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis.

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Formulaire ANSM – 04/2014 www.ansm.sante.fr

Annexe 7 : Questionnaire à destination des patientes ayant subi une explantation de prothèse(s) PIP au CHU de Bordeaux

CHU Hôpitaux de Bordeaux

N° identification :

QUESTIONNAIRE A DESTINATION DES PATIENTES AYANT SUBI UNE EXPLANTATION DE PROTHESE(S) PIP AU CHU DE BORDEAUX

Ce questionnaire comporte deux parties : une partie relative à votre suivi médical, et une partie concernant les effets indésirables éventuellement constatés.
Merci de bien vouloir cocher les cases suivantes :

❖ **Suivi**

- Avez-vous une carte de porteur d'implant comprenant les caractéristiques de(s) prothèse(s) nouvellement implantée(s) ?

  Oui ☐ Non ☐

- Avez-vous reçu une information suffisante par l'équipe chirurgicale :
  - Concernant votre explantation (effets indésirables en cas de rupture) ?

    Oui ☐ Non ☐

  - Concernant votre éventuelle nouvelle implantation (durée de vie et nature des implants) ?

    Oui ☐ Non ☐

- Avez-vous ou allez-vous effectuer une échographie mammaire depuis votre explantation ?

  Oui ☐ Non ☐

  - Si oui :
    - ✓ Quelle est la date de votre dernière ou prochaine échographie ? .....
    - ✓ Réalisez-vous une échographie mammaire tous les ans ?

      Oui ☐ Non ☐

- Postérieurement à votre explantation, avez-vous consulté un médecin pour l'examen de vos seins et de vos aisselles à la recherche d'un éventuel effet indésirable ?

  Oui ☐ Non ☐

  - Si oui, à combien de reprises ? .....

- Avez-vous confiance en la qualité de vos nouveaux implants ?

  Oui ☐ Non ☐

Unité de Matériovigilance

Page 1 sur 2

❖ Effets indésirables éventuellement rencontrés

- Dans le cas où votre explantation de prothèse(s) mammaire(s) PIP était liée à la rupture de vos implants PIP, des siliconomes se sont-ils développés par la suite ?

Oui ☐ Non ☐

  - Si oui, avez-vous subi une intervention chirurgicale supplémentaire pour leur ablation ?

Oui ☐ Non ☐

- Suite à votre explantation, une réimplantation de prothèse(s) mammaire(s) a-t-elle été effectuée ?

Oui ☐ Non ☐

  - Si oui, avez-vous rencontré les effets indésirables suivants avec votre ou vos nouvelle(s) prothèse(s) :

✓ Réactions inflammatoires :

Oui ☐ Non ☐

Si oui, combien de temps après l'implantation ? .....

✓ Rétraction périprothétique ou coque :

Oui ☐ Non ☐

Si oui, combien de temps après l'implantation ? .....

✓ Rupture :

Oui ☐ Non ☐

Si oui, combien de temps après l'implantation ?.....

L'implant rompu a-t-il été changé à nouveau ?

Oui ☐ Non ☐

✓ Autres effets indésirables éventuellement rencontrés : .....
.....
.....
.....

Remarques : .....
.....
.....
.....

BIBLIOGRAPHIE

(1) AULOIS–GRIOT M. Les dispositifs médicaux. Editions Litec 2002 – Droit Pharmaceutique pp. 2 – 7

(2) CAZEAU B. Santé, beauté, une priorité : la sécurité [en ligne] Paris : Sénat, 2011-2012. (Rapport d'information ; 653 tome I) pp. 30-38 [consulté le 15 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.senat.fr/notice-rapport/2011/r11-653-1-notice.html

(3) Note de Synthèse réalisée par le réseau Enterprise Europe Network de la CCI de Lyon. Règlementation communautaire relative aux dispositifs médicaux [en ligne] 12 mars 2009 p. 13 [consulté le 15 septembre 2014]. Disponible à l'URL : www.lyon.cci.fr/.../20090608104106100.../Cahier-Lyonnais-dispostifs- medicaux.pdf

(4) BERG O. La notion de risque de développement en matière de responsabilité du fait des produits défectueux. JCP éd. G, I, 3945 ; LARROUMET C. La notion de risque de développement, risque du XXIème siècle, Clés pour le siècle. Dalloz 2000, p. 1589

(5) LAMERE JM. Vers une réforme de l'assurance de responsabilité civile en France. Risques n°52, déc. 2002

(6) CHAUMET F. Pour l'appréciation de l'état scientifique des connaissances. Les assurances de responsabilité de l'entreprise, 4ème édition, 2008, p. 241

(7) VEY L. Le produit dans l'assurance responsabilité civile produits[en ligne] Chapitre 2 Section 1 partie 2 : La défectuosité future : le risque de développement - Association des Diplômés de l'Institut des Assurances de Lyon, 2012 [consulté le 15 septembre 2014] Disponible à l'URL : http://www.institut-numerique.org/2-la-defectuosite-future-le-risque-de-developpement-4fd200036f58a

(8) ROCHER S. La responsabilité du fait des produits de santé [en ligne] – Université Paris 5 [consulté en septembre 2012].

(9) RADE C. Responsabilité sans faute. Cours donné dans le cadre du Master 2 Droit de la Santé, Université Bordeaux 4, 2012

(10) CHRETIEN S. ROCHE T. De la responsabilité en matière de dispositifs médicaux [en ligne], 29 mars 2012 [consulté le 15 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.delsolavocats.fr/sdv/de-la-responsabilite-en-matiere-de-dispositifs-medicaux-4/

(11) ROY F. Les Organismes Notifiés et les dispositifs médicaux : du constat aux perspectives. Le Pharmacien Hospitalier 44(3) 132-137 (2009)

(12) LNE/G-MED. Marquage CE des dispositifs Médicaux – Mode d'emploi. Edition 2003, pp.7-60

(13) THOMASSET T. L'ISO, l'AFNOR, les normes [en ligne] 2012 [consulté le 15 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/unites/infos/normes/Les_normes.pdf

(14) Groupe Operationnel Des Organismes Notifies (GOON). Manuel des Autorités Notifiantes [en ligne], pp. 9-22 [consulté le 15 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.nbog.eu/resources/da_handbook_fr.pdf

(15) MEDDEV 2.10-2 Rev.1. Designation and monitoring of notified bodies within the framework of EC directives on medical devices [en ligne] avril 2001 [consulté le 15 septembre

2014]. Disponible à l'URL : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_10_2date04_2001_en.pdf

(16) ANSM. Mise en place et conduite en france d'essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [en ligne] version 2, juillet 2013, pp. 4-5 [consulté le 16 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cedfac1210d31d08893e4904d9d22b68.pdf

(17) Recommendation NB-Med/2.7/Recl. Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-Med) on Council Directives 90/385/EEC and 98/79/EC, "Guidance on clinicals"

(18) ANSM. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations [en ligne] septembre 2012 (Rapport au parlement) p. 57 [consulté le 16 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf

(19) Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux [en ligne] Bull. Acad. Natle Méd., 2003, 187, n° 4, 779-783, séance du 29 avril 2003 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.academie-medecine.fr/publication100035056/

(20) PARQUIN F. AUDRY A. Contraintes de spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Thérapie 2012 Juillet-Août; 67 (4): 301–309, p. 4

(21) HAS. Parcours du dispositif médical - Guide pratique [en ligne] V2, 2013, [consulté le 24 septembre 2014]. 36 p, Disponible à l'URL : http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf

(22) EUROPHARMAT. Guide traçabilité des dispositifs médicaux [en ligne] octobre 2007, [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.euro-pharmat.com/documents/guide_tracabilite/Guidetraçabilité.pdf

(23) AFSSAPS. Recommandations à l'attention des fabricants de dispositifs médicaux concernés par la mise en place des règles de traçabilité précisées par le décret du 29 novembre 2006 et l'arrêté du 26 janvier 2007, Novembre 2007

(24) FDA. Strenghthening our national system for medical device postmarket surveillance – Centre for devices and radiological health U.S Food and Drug Administration [en ligne] September 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf

(25) GLICENSTEIN J. Chirurgie esthétique et histoire. Ann. Chir.Plast.Esth 2003;48:257-72.

(26) BRICOUT N. Implants mammaires et silicone [en ligne] e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2010, 9 (1) : 36-42 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2010_9_1_036x042.pdf

(27) Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique. Prothèses mammaires et hypoplasie des seins ou plastie d'augmentation mammaire par prothèse [en ligne] Version 5 Novembre 2013 [consulté le 24 septembre 2014] 6 p. Disponible à l'URL : http://www.plasticiens.fr/fiches_informations/francais/13_protheses_mammaires.pdf

(28) ANSM. Les prothèses mammaires implantables PIP- État des lieux [en ligne], Avril 2013 [consulté le 24 septembre 2014] 35p. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-

d-information-Points-d-information/Les-protheses-mammaires-implantables-PIP-etat-des-lieux-un-an-apres-les-dernieres-recommandations-Point-d-information

(29) TROPET Y. OULHARJ S. PAUCHOT J. Prothèses PIP : à propos de 217 cas d'explantation. Bull. Acad. Natle Méd., 2013, 197, no 1, 123-131, séance du 8 janvier 2013

(30) BERNER LP. COULON A. TOURASSE C. MOJALLAL A. BOUSSEL L. Imagerie des ruptures de prothèses mammaires [en ligne] Journées Françaises de Radiologie 19-23 octobre 2012, Paris [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://pe.sfrnet.org/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intIdPoster=5776

(31) Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Questions – Réponses à propos des prothèses mammaires [en ligne] Synthèse de la SFSPM Bulletin 3 [consulté le 24 septembre 2014] Disponible à l'URL : http://www.senologie.com/publications/bulletin-3/

(32) WACKER S. WISNIEWSKI S. ON CHU W. Les prothèses mammaires. Le Moniteur Hospitalier, 2011 Janvier; 232: 31-38.

(33) Laboratoires SEBBIN. Les implants mammaires [en ligne] Journées EUROPHARMAT 11-13 octobre 2011, Lyon [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_lyon/Ateliers_lyon/implants_chirurgie_plastique/11atelierlyon.pdf

(34) MAMLOUK K. DANONO A. CUMINET J. REVOL M. SERVANT JM. Les complications des actes de chirurgie esthétique et réparatrice. In: VAYRE P, VANNINEUSE A, Le risque annoncé de la pratique chirurgicale, Paris: Springer; 2003 p.171-176

(35) Institut Gustave Roussy. La chirurgie reconstructrice mammaire [en ligne] version du 8 juillet 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/chirurgie-de-reconstruction-mammaire_1310#consultationspreoperatoires

(36) HAS. Evaluation des implants mammaires, prothèses d'expansion tissulaire et prothèses externes de sein [en ligne] mai 2009 [consulté le 24 septembre 2014] 157 p. Disponible à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/rapport_implants_mammaires.pdf

(37) LEBEAUX D. PITTET-CUENOD B. Infections liées aux prothèses mammaires. Revue du praticien, 2014 Mai, 64: p.665-666.

(38) AKTOUF A. AUQUIT-AUCKBUR I. COQUEREL-BEGHIN D. DELPIERRE V. MILLIEZ PY. Augmentation mammaire par prothèse en gel de silicone de la marque Poly Implant Prothèse : étude rétrospective de 99 patientes. Analyse des ruptures et prise en charge. Ann Chir Plast Esthétique 2012; 57: 558-66.

(39) Société Française de Chirurgiens Esthétiques Praticiens. Augmentation mammaire [en ligne] [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://chirurgiens-esthetiques-plasticiens.com/les-opérations/augmentation-mammaire-5_12.html

(40) Direction de l'information légale et administrative. Implants mammaires en silicone : que faut-il savoir ? [en ligne] 7 mai 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.service-public.fr/actualites/003088.html?xtor=RSS-66

(41) OULHARJ S. PAUCHOT J. TROPET Y. PIP breast implant removal : a study of 828 cases. J Plast Reconstr Aesth Surg 2014; 67:302-307

(42) CANELLAS C. Les centres anticancéreux utilisaient des prothèses PIP [en ligne], L'Express, 5 janvier 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.lexpress.fr/actualites/2/actualite/les-centres-anticancereux-utilisaient-des-protheses-pip_1068596.html

(43) Rapport Direction Générale de la Santé et AFSSAPS au ministère de la Santé. Etat des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse [en ligne], 1er février 2012 [consulté le 24 septembre 2014] 170 p. Disponible à l'URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_complet_PIP_def_01_02_12.pdf

(44) Le Monde.fr. Le patron de PIP admet avoir produit un gel non homologué [en ligne] 6 janvier 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/06/le-patron-de-pip-admet-avoir-produit-un-gel-non-homologue_1626492_3224.html

(45) Direction de l'information légale et administrative. Accord préalable de la Sécurité sociale (Assurance maladie) [en ligne] mis à jour Mai 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F168.xhtml

(46) L'Assurance Maladie. Implants mammaires [en ligne] mis à jour Mars 2013 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/implants-mammaires.php

(47) Comité de suivi des femmes porteuses de prothèses PIP. Compte-rendu de la séance du 21 janvier 2014 [en ligne] [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://sd-g1.archive-host.com/membres/up/16ef850e6fa202d2980b6671128e51d058ed8c27/CR_comite_de_suivi_21_janvier_2014.doc

(48) L'Express. Prothèses PIP : un coût de 60 millions d'euros pour la Sécu [en ligne] 23 décembre 2011 [consulté le 24 septembre 2014], Disponible à l'URL : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/protheses-pip-un-cout-de-60-millions-d-euros-pour-la-secu_1064757.html

(49) JAUSSENT V. Prothèses PIP : qui va indemniser les victimes ? [en ligne] Francetvinfo 17 mai 2013 [consulté le 24 septembre 2014], Disponible à l'URL : http://www.francetvinfo.fr/societe/justice/protheses-pip-qui-va-indemniser-les-victimes_310877.html

(50) PANVERNE M. Procès des prothèses PIP : 4 ans de prison pour Jean-Claude Mas [en ligne] 20 minutes, 11 décembre 2013 [consulté le 24 septembre 2014], Disponible à l'URL : http://www.20minutes.fr/societe/1261397-20131210-proces-protheses-pip-quatre-ans-prsion-jean-claude-mas

(51) MALONGO O. Condamné à 4 ans de prison, Jean-Claude Mas fait appel [en ligne] France 3 Provence Alpes, 10 décembre 2013 [consulté le 24 septembre 2014], Disponible à l'URL : http://france3-regions.francetvinfo.fr/provence-alpes/2013/12/10/condamne-4-ans-de-prison-jean-claude-mas-fait-appel-374999.html

(52) Le Monde.fr. Scandale PIP : premier jugement pénal attendu ce mardi [en ligne] 10 décembre 2013 [consulté le 24 septembre 2014], Disponible à l'URL : http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/12/10/scandale-pip-premier-jugement-penal-attendu-ce-mardi_3528182_1651302.html

(53) PIEL S. Prothèses PIP : l'organisme certificateur allemand assigné par les victimes. Le Monde 23 mars 2013, p.11

(54) AFSSAPS. Implants mammaires PIP - Informations pratiques à destination des femmes porteuses de prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (PIP) [en ligne] Février 2012 [consulté le 24 septembre 2014] 4 p. Disponible à l'URL : http://www.google.fr/url?url=http://ansm.sante.fr/content/download/37727/495962/version/9/file/QR-DGS-PIP-090212_snv.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=jgInVLKvE83aaJ2SgeAN&ved=0CBQQFjAA&usg=AFQjCNGPXY_UcvI18jcBb3hfsrk892A7Rg

(55) AFSSAPS. Décision portant retrait et suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société POLY IMPLANT PROTHESE [en ligne] 30 mars 2010 [consulté le 24 septembre 2014] 3 p. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-retrait-et-suspension-de-la-mise-sur-le-marche-de-la-distribution-de-l-exportation-et-de-l-utilisation-des-implants-mammaires-pre-remplis-de-gel-de-silicone-fabriques-par-la-societe-POLY-IMPLANT-PROTHESE/(language)/fre-FR

(56) ANSM. Actions mises en œuvre pour le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone PIP [en ligne] [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Implants-mammaires-PIP-pre-remplis-de-gel-de-silicone/Actions-mises-en-oeuvre-pour-le-suivi-des-femmes-porteuses-d-implants-mammaires-en-gel-de-silicone-PIP-depuis-2010/(offset)/0

(57) AFSSAPS. Information nouvelle importante concernant un cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires préremplis de gel de silicone PIP [en ligne] 29 novembre 2011 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/content/download/37290/490061/version/1/file/lp-111129-Implants_Pip.pdf

(58) Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Prothèses mammaires [en ligne] 1er février 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.sante.gouv.fr/protheses-mammaires.html

(59) INCa. Prothèses mammaires PIP : avis du groupe d'experts coordonné par l'INCa [en ligne] 23 décembre 2011 V2 Mai 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/84/6737-protheses-mammaires-pip-avis-du-groupe-dexperts-coordonne-par-linca

(60) CHATEL-CHEVET A. Responsabilité médicale et produits défectueux [en ligne] [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.chatel-chevet.fr/a-44-responsabilite-medicale-et-produits-defectueux.php

(61) AFSSAPS. Modalités de conservation des dispositifs médicaux explantés dans le cadre d'un signalement de matériovigilance [en ligne] [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.hosmat.eu/aide/dmexplant.pdf

(62) Ministère du travail de l'emploi et de la santé – Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. Instruction DGOS/PF2/DGS/PP n° 484 du 30 novembre 2011 relative à l'identification pour rappel et suivi des patientes porteuses de prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèse [en ligne] BO Santé – Protection sociale – Solidarité, 2012/2 du 15 mars 2012, p. 284. [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-02/ste_20120002_0100_0070.pdf

(63) INCa. Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires : Avis d'experts coordonné par l'Institut National du Cancer (INCa) [en ligne] Mars 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.google.fr/url?url=http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/12022-avis-dexperts-propositions-implants-

mammaires-mars-2014&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=QgsnVPePKoLlavungNAE&ved=0CBQQFjAA&usg=AFQjCNFBT2iW8cksAGHa9KUzSl1ylj5Vkw

(64) OMS. Alerte et action au niveau mondial : Implant en silicone [en ligne] 17 janvier 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.who.int/csr/don/2012_01_17/fr/

(65) Australia Government – Department of Health. Poly Implant Prothese (PIP) breast implants - the Australian perspective [en ligne] 4 janvier 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-breast-implants-120104.htm

(66) Le Parisien.fr. Prothèses PIP : quelles recommandations dans les autres pays? [en ligne] 23 décembre 2011 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.leparisien.fr/laparisienne/sante/protheses-pip-quelles-recommandations-dans-les-autres-pays-23-12-2011-1781632.php

(67) Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Le marquage CE [en ligne] 7 avril 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Le-marquage-CE

(68) CAZI E. CLAVREUL L. A l'Afssaps : « Je n'ai jamais vu une telle fraude de ma vie » [en ligne] Le Monde, 14 janvier 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/14/a-l-afssaps-je-n-ai-jamais-vu-une-telle-fraude-de-ma-vie_1629736_3224.html

(69) LNE/G-MED. Révisions des directives européennes sur les dispositifs médicaux [en ligne] 2 octobre 2012 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.gmed.fr/pages/dossiers/revision-directives-dm.asp#1

(70) NF EN 12006. Implants chirurgicaux non actifs - Exigences particulières relatives aux implants cardiaques et vasculaires - Partie 3 : dispositifs endovasculaires. Juillet 2009.

(71) BERNARD A. VICAUT E. Dispositifs médicaux. Première partie : de quels types d'étude avons-nous besoin ? Medecine, 2008 Décembre; 354: 464-7

(72) PICOT MC. Evaluation des dispositifs médicaux – spécificités méthodologiques [en ligne] EUROBIOMED; 15 avril 2011; Montpellier [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.eurobiomed.org/fileadmin/mes_documents/Les_services/documents/Evaluation_des_dispositifs_m%C3%A9dicaux/Pr%C3%A9sentation_MC_Picot.pdf

(73) BLACK N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health case. BMJ 1996 ; 312 : 1215-1218

(74) GHTF. Système d'identification unique des dispositifs médicaux (UDI) Document final du Groupe de travail « ad hoc » du GHTF [en ligne] 16 décembre 2011 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.publications.gs1.fr/ressources/telecharger/3605/

(75) GUILLOU J. Vers une traçabilité efficiente des Dispositifs Médicaux : mise en place progressive de l'UDI [en ligne] Eurasanté; 5 juillet 2012; Lille [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.eurasante.com/wp-content/uploads/2014/01/Le-renforcement-de-la-s%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire.pdf

(76) ANSM. Données PIP - Mise à jour des signalements de matériovigilance [en ligne] Mai 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.google.fr/url?url=http://ansm.sante.fr/content/download/63291/811529/version/1/file/

PIP_Bilan-Materiovigilance_Mai%2B2014.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=wBgnVO-rK4LhaKWcgLgI&ved=0CBQQFjAA&usg=AFQjCNHNuTTiA6mUeJmBAeedLRzhuwiP6w

(77) AFSSAPS. Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants PIP [en ligne] 28 décembre 2011 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f5479c95d4a35fcdd7cd75ed48cd358.pdf

(78) ANSM. Évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2010-2013 [en ligne] Mai 2014, [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/content/download/62285/799025/version/1/file/25012+ANSM+rapport_implants_mammaires.pdf

(79) FDA. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses [en ligne] Janvier 2011, [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'URL : http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239996.htm

(80) LAHIRI A. WATERS R. Locoregional silicone spread after high cohesive gel silicone implant rupture. J Plast Reconstr Aesth Surg 2006;59:885-6

(81) BERRY RB. Rupture of PIP breast implants. J Plast Reconst Aesthet Surg 2007 ; 60:967-8.

(82) BLUGERMAN G. SCHAVELZON D. CHOMYZYN A. et al. Rupture of Poly Implant Prothese breast implant : experience with the removal of 884 implant. Eur J Plast Surg (2013) 36:579-584

(83) BENADIBA L. Complications des prothèses mammaires [Thèse] Médecine : Paris; 1998

(84) DESOUCHES C. AHARONI C. MAGALON G. Analyse descriptive des différents implants mammaires disponibles sur le marché européen en 2005. Ann Chir Plast Esthétique 2005; 50 : 694–701

LES IMPLANTS MAMMAIRES PRE-REMPLIS DE GEL DE SILICONE

IMPACT DE LA FRAUDE DE LA SOCIETE POLY IMPLANT PROTHESE SUR LA REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

ANALYSE DES EXPLANTATIONS AU CHU DE BORDEAUX DU POINT DE VUE DE LA MATERIOVIGILANCE

RESUME

Les implants mammaires ont été développés dans les années 1960 et sont utilisés de nos jours dans les cas d'hypoplasie mammaire et de reconstruction. La réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux (DM) et le système actuel de matériovigilance ont été mis en place dans les années 1990. En 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a révélé ce qui apparaît à ce jour comme le scandale sanitaire le plus important concernant des DM : la société Poly Implant Prothèse a volontairement pré-rempli ses implants mammaires en gel de silicone avec un gel de qualité non médicale. Ces implants ont été distribués dans 71 pays et implantés chez 400 000 femmes dans le monde, dont 30 000 en France. Cette affaire a permis de révéler de nombreuses insuffisances dans les systèmes d'évaluation, de mise sur le marché et de vigilance des DM.
En France, il est recommandé à ces patientes de réaliser une explantation de ces prothèses, même en l'absence de tout dysfonctionnement ou effet indésirable. Au CHU de Bordeaux, 55 patientes ont été prises en charge afin de réaliser cette explantation, ce qui représente 99 implants. Un questionnaire a été adressé aux patientes dans le but d'identifier le suivi des prothèses réalisé, la survenue de siliconomes à distance de l'explantation et de mettre en évidence d'éventuels dysfonctionnements concernant des prothèses d'une autre marque. L'ensemble des données a été analysé du point de vue de la matériovigilance. Aucune suspicion concernant la sécurité sanitaire des prothèses réimplantées n'a été relevée. Cependant, un suivi à plus long terme de ces patientes est absolument nécessaire devant le taux d'effets indésirables ou de dysfonctionnements observés chez près de la moitié des patientes explantées de façon préventive. De façon plus générale, la problèmatique des implants défectueux renforce encore la notion impérative de traçabilité.

Breast implants have been developed in the 1960s and are used nowadays in the case of breast hypoplasia and reconstruction. European regulations concerning medical devices (MD) and the current MD vigilance systems were set up in the 1990s. In 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé has revealed what appears to date as the biggest health scandal involving MD : the company Poly Implant Prothèse voluntarily prefilled her silicone breast implants with a inappropriate silicone gel. These implants have been distributed in 71 countries and implanted in 400,000 women worldwide, including 30,000 in France. This case revealed many shortcomings in the MD marketing, evaluation and vigilance systems.
In France, the removal of implants is recommended to patients even in the absence of any adverse effects or malfunction. In CHU de Bordeaux, 55 patients were explanted, representing 99 implants. A questionnaire was sent to patients in order to identify prostheses dysfunction, the occurrence of the migration of silicone to the axillary lymph nodes and any problems concerning protheses of another brand. The data was analyzed in terms of medical device vigilance systems. No suspicion about the safety of prostheses reimplanted were found. However, a longer-term follow-up of these patients is absolutely necessary because of the rates of adverse events or malfunctions observed in nearly half of patients explanted preventively. More generally, the problematic faulty implants reinforces the imperative traceability concept.

MOTS CLES : Implant mammaire, Poly Implant Prothèse, Matériovigilance, Marquage CE, Suivi des patientes