

**ÉTAT DES LIEUX DES CONTRÔLES
OPÉRÉS PAR LES AUTORITÉS SANITAIRES
SUR LA SOCIÉTÉ POLY IMPLANT PROTHÈSE**



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

PARIS, LE 07 DEC. 2011

Nos Réf. : cab/CR/

OBJET : Etat des lieux de l'ensemble des contrôles effectués sur la société Poly implant prothèse (PIP)

L'Afssaps a constaté une augmentation anormale du nombre de ruptures prématurées observées sur les prothèses pré-remplies de gel de silicone fabriqués par la société Poly implant prothèse (PIP), durant le dernier trimestre de l'année 2009.

Une inspection a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010 : les éléments recueillis ont montré que des implants avaient été remplis d'un gel différent de celui déclaré par la société lors de la mise sur le marché et dans les dossiers de fabrication.

Les conclusions de cette inspection ont ainsi abouti à une décision de police sanitaire de l'Afssaps le 29 mars 2010, qui a suspendu la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel PIP

Sans préjuger des enquêtes judiciaires pénales ouvertes, je souhaite disposer d'un état complet des contrôles qui ont été effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly implant prothèse (PIP) depuis sa création, ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

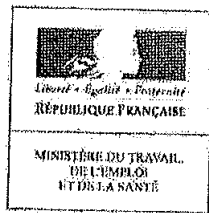
Je vous remercie de me faire parvenir cet état des lieux pour fin janvier 2012 au plus tard.

Xavier BERTRAND

Monsieur Jean-Yves GRALL
Directeur Général de la Santé
14 avenue Duquesne
75007 PARIS

Monsieur Dominique MARANINCHI
Directeur Général de l'Afssaps
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

127 RUE DE GRENELLE — 75700 PARIS
TÉLÉPHONE : 01 44 38 38 38 — TÉLÉCOPIE : 01 44 38 20 10



Paris le 01 FEV 2012

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE

Direction générale de la Santé

Le Directeur général

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

Le Directeur général

A

Monsieur le Ministre du travail, de
l'emploi et de la santé

Monsieur le Ministre,

Vous nous avez demandé, le 7 décembre 2011, un état complet des contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse (PIP) ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

Afin d'éclairer au mieux cette analyse par des éléments factuels, la méthodologie adoptée repose sur une analyse chronologique de 1995 à ce jour. Celle-ci est supportée exclusivement par les documents trouvés dans les archives du ministère et de l'AFSSAPS.

Nous vous prions de bien vouloir trouver l'ensemble de ces éléments réunis dans le rapport ci-joint.

Ce rapport inclut après une revue de la réglementation et l'organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive, une analyse historique chronologique détaillée, une analyse des données de matériovigilance, le détail des inspections effectuées par les autorités sanitaires, la synthèse des données toxicologiques disponibles sur les gels de silicone utilisés pour le remplissage des prothèses mammaires de la société PIP, les actions de sécurité sanitaire spécifiques mises en place à partir de 2010 et les répercussions internationales de ce dossier.

Les principaux constats tirés de cette analyse nous amènent à formuler plusieurs propositions afin de préparer l'avenir et de pouvoir mieux assurer la sécurité d'emploi de ces dispositifs médicaux.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Ministre, en l'assurance de notre haute considération.

Le Directeur Général de la Santé

Dr Jean Yves GRALL

Le Directeur Général

Pr Dominique MARANINCHI

8 AVENUE DE SEGUR - 75007 PARIS
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE - 93285 SAINT DENIS CEDEX

Introduction

La société Poly Implant Prothèse (PIP) est une entreprise fondée en 1991 par Jean-Claude Mas, spécialisée dans la production de prothèses mammaires internes.

Suite à une inspection diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010, le directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) prend une décision de police sanitaire le 29 mars 2010 ayant pour objet la 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.

Dès le 30 mars 2010, des recommandations de suivi à l'attention des professionnels de santé ainsi que des informations à l'attention des patientes porteuses de ces implants sont diffusées et régulièrement actualisées par l'AFSSAPS.

Le décès d'une patiente ayant porté des implants de la marque PIP des suites d'un lymphome anaplasique à grande cellule est déclaré à l'AFSSAPS le 25 novembre 2011 ; dans le même temps est signalé un adénocarcinome du sein sur prothèse chez une femme porteuse d'implants mammaires de la marque PIP. D'autres signalements relatifs à des prothèses de marque PIP seront déclarés par la suite.

La Direction générale de la santé (DGS) saisit l'Institut national du cancer (INCa) le 5 décembre 2011, ce qui permettra de conclure à une absence de sur-risque de lymphome anaplasique à grande cellule chez les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP en comparaison à des prothèses d'autres marques et à l'absence de sur risque d'adénocarcinome du sein.

Par lettre du 7 décembre 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé demande au directeur général de la santé de constituer un comité de suivi des patientes porteuses des implants de la marque PIP réunissant l'ensemble des parties prenantes : autorités sanitaires, professionnels de santé et associations de patientes. Ce comité a pour vocation de définir, mettre en place, suivre et évaluer les mesures de prise en charge des patientes porteuses de ces implants mammaires.

Dans les suites de ce premier comité de suivi et après avoir pris connaissance de l'avis de l'INCa, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat à la santé informent qu'ils souhaitent que l'explantation de prothèses, même sans signe clinique de détérioration de l'implant, soit proposée aux femmes au cours d'un entretien avec leur chirurgien.

En outre, par une autre lettre du 7 décembre 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé demande au directeur général de la santé et au directeur général de l'AFSSAPS de rédiger un rapport comportant un état complet des contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société PIP depuis sa création et les mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

Au regard de l'ancienneté de certains faits, la Direction générale de la santé et l'AFSSAPS ont adopté une méthodologie commune consistant à s'appuyer exclusivement sur les documents trouvés dans les archives du ministère chargé de la santé et de l'AFSSAPS. De ce fait, les événements dont il est fait mention, notamment dans la partie chronologique, reposent soit sur une citation dans un document officiel, soit découlent d'un document archivé.

Ce rapport fait l'objet de la présente publication.

Sommaire



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

PARIS, LE 07 DEC. 2011

Nos Réf. : cab/CR/

OBJET : Etat des lieux de l'ensemble des contrôles effectués sur la société Poly implant prothèse (PIP)

L'Afssaps a constaté une augmentation anormale du nombre de ruptures prématurées observées sur les prothèses pré-remplies de gel de silicone fabriqués par la société Poly implant prothèse (PIP), durant le dernier trimestre de l'année 2009.

Une inspection a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010 : les éléments recueillis ont montré que des implants avaient été remplis d'un gel différent de celui déclaré par la société lors de la mise sur le marché et dans les dossiers de fabrication.

Les conclusions de cette inspection ont ainsi abouti à une décision de police sanitaire de l'Afssaps le 29 mars 2010, qui a suspendu la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel PIP

Sans préjuger des enquêtes judiciaires pénales ouvertes, je souhaite disposer d'un état complet des contrôles qui ont été effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly implant prothèse (PIP) depuis sa création, ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

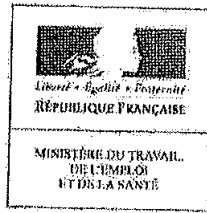
Je vous remercie de me faire parvenir cet état des lieux pour fin janvier 2012 au plus tard.

Xavier BERTRAND

Monsieur Jean-Yves GRALL
Directeur Général de la Santé
14 avenue Duquesne
75007 PARIS

Monsieur Dominique MARANINCHI
Directeur Général de l'Afssaps
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

127 RUE DE GRENELLE — 75700 PARIS
TÉLÉPHONE : 01 44 38 38 38 — TÉLÉCOPIE : 01 44 38 20 10



Paris le 01 FEV 2012

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE

Direction générale de la Santé

Le Directeur général

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

Le Directeur général

A

Monsieur le Ministre du travail, de
l'emploi et de la santé

Monsieur le Ministre,

Vous nous avez demandé, le 7 décembre 2011, un état complet des contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse (PIP) ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

Afin d'éclairer au mieux cette analyse par des éléments factuels, la méthodologie adoptée repose sur une analyse chronologique de 1995 à ce jour. Celle-ci est supportée exclusivement par les documents trouvés dans les archives du ministère et de l'AFSSAPS.

Nous vous prions de bien vouloir trouver l'ensemble de ces éléments réunis dans le rapport ci-joint.

Ce rapport inclut après une revue de la réglementation et l'organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive, une analyse historique chronologique détaillée, une analyse des données de matériovigilance, le détail des inspections effectuées par les autorités sanitaires, la synthèse des données toxicologiques disponibles sur les gels de silicone utilisés pour le remplissage des prothèses mammaires de la société PIP, les actions de sécurité sanitaire spécifiques mises en place à partir de 2010 et les répercussions internationales de ce dossier.

Les principaux constats tirés de cette analyse nous amènent à formuler plusieurs propositions afin de préparer l'avenir et de pouvoir mieux assurer la sécurité d'emploi de ces dispositifs médicaux.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Ministre, en l'assurance de notre haute considération.

Le Directeur Général de la Santé

Dr Jean Yves GRALL

Le Directeur Général

Pr Dominique MARANINCHI

8 AVENUE DE SEGUR - 75007 PARIS
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE - 93285 SAINT DENIS CEDEX

..... 3
Introduction 4

I. Réglementation et organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive	10
Dans la déclaration du 22 mai 2007, le chirurgien indique avoir remis l'implant au représentant de la société PIP.	85
- En 2008 et 2009 un nombre croissant de signalements concernant les prothèses PIP par des professionnels sont associés à des messages d'alerte	88
A. Introduction.....	119
B. Caractérisation physico-chimique et mécanique des prothèses mammaires.....	120
B.1. Matières premières	120
B.1.1. Enveloppes	120
B.1.2. Gels de remplissage.....	120
B.2. Tests mécaniques et analyses physico-chimiques	122
B.2.1. Tests mécaniques	122
B.2.2. Analyses physico-chimiques.....	123
B.3. Conclusion	126
C. Etudes toxicologiques sur les produits finis	127
C.1. Tests toxicologiques du dossier de conformité du gel NUSIL	127
C.1.1. Gel de remplissage NUSIL MED3-6300	127
C.1.2. Matière première de l'enveloppe MED-6400	127
C.2. Tests toxicologiques réalisés sur les gels PIP	132
C.2.1. Stratégie globale pour la mise en œuvre des essais	132
C.2.2. Echantillons testés.....	132
C.2.3. Evaluation des études de toxicologie réalisées en 2010 et 2011	134
C.3. Tableaux récapitulatifs des études conduites avec les gels PIP.....	139
D. Conclusion générale	140
E. Références.....	146

I. Réglementation et organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive

1) La réglementation des dispositifs médicaux

Les prothèses mammaires internes sont soumises à la législation et à la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux.

La directive n° 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, publiée au Journal officiel des Communautés européennes du 12 juillet 1993, complète le champ de la législation communautaire qui existait pour les dispositifs médicaux implantables actifs¹.

La loi n° 94/42 relative à la santé publique et à la protection sociale² est prise le 18 janvier 1994.

Il importe de souligner que cette législation se fonde sur le principe européen de la nouvelle approche (NA), lequel combine la nécessité pour les Etats-membres d'assurer sur leur territoire, la sécurité des personnes ainsi qu'un degré élevé de protection, tout en limitant, voire en supprimant les entraves techniques à la libre circulation des marchandises.

Reposant sur une harmonisation technique et normative, aux fins d'arriver à la conformité aux exigences essentielles définies par les directives dites « NA », des produits mis sur le marché communautaire, la mise en œuvre et le respect de ce principe entraînent la libre circulation sur le territoire communautaire, des produits qui répondent aux exigences essentielles. Seuls ces derniers peuvent alors être mis sur le marché et mis en service.

Ainsi, pour un niveau de sécurité similaire, l'intervention des pouvoirs publics est limitée à l'essentiel, et une grande latitude – impliquant bien évidemment leur responsabilité - est laissée aux fabricants pour remplir leurs obligations ; ce système se distingue donc fondamentalement de la législation relative aux médicaments fondée sur une harmonisation totale.

La directive n° 93/42/CEE prévoit qu'un dispositif médical ne peut être mis sur le marché en Europe que s'il respecte les exigences essentielles de santé et de sécurité imposées par la directive. Pour les dispositifs les plus sensibles, comme les prothèses mammaires internes, un organisme notifié (ON) délivre un certificat attestant de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect de ces exigences, permettant au produit d'être marqué CE.

La directive prévoit que le fabricant doit rédiger la documentation technique démontrant la conformité du produit aux exigences essentielles de la directive et choisir la procédure de

¹ cf. directive n° 90/385/CEE du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs

² Elle transpose les directives n° 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs et n° 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux

marquage CE lui permettant de démontrer le respect de ces exigences essentielles. Selon la classe de risque à laquelle correspond son produit, le fabricant a le choix entre plusieurs procédures décrites dans la directive européenne.

A l'exception des dispositifs médicaux de classe de risque la plus faible (classe I), la démarche suivie par un fabricant pour attester de la conformité de la procédure avant la mise sur marché est certifiée par un ON. Les ON sont désignés par l'autorité compétente du pays européen où ils ont été établis et une liste de ces organismes est publiée au Journal officiel de l'Union européenne. Le fabricant choisit parmi l'ensemble des ON européens, celui auquel il confie sa certification.

Pour les dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III, ce dernier évalue d'une part la documentation technique et d'autre part le système d'assurance qualité du fabricant. Le niveau d'intervention et d'examen de l'organisme notifié est proportionné au niveau de risque du produit considéré.

Pour les dispositifs de classe III (cas des prothèses mammaires internes depuis 2003 cf. infra), l'examen du dossier de conception du produit est systématique. L'évaluation du système complet d'assurance qualité comprend un audit initial dans les locaux du fabricant.

A l'issue de l'évaluation sur ces deux aspects, l'ON délivre deux certificats, ce qui permet alors au fabricant de déclarer la conformité de son produit aux exigences essentielles de la directive et d'apposer le marquage CE. Le fabricant peut ensuite mettre son produit sur le marché dans l'ensemble des pays de l'espace européen.

Pour les dispositifs de classe IIa et IIb, l'examen du dossier de conception du produit se fait par échantillonnage.

Les produits fabriqués et mis sur le marché doivent être conformes à la documentation technique et notamment au dossier de conception à partir duquel l'organisme notifié a délivré son certificat. Ainsi, toute modification sur le produit (notamment les matières premières) doit être préalablement déclarée par le fabricant à l'ON. Par ailleurs, après délivrance du certificat CE, les audits sur site sont répétés périodiquement par l'organisme notifié, généralement annuellement, tout au long de la mise sur le marché des produits. Tous les audits de l'organisme notifié donnent lieu à la rédaction d'un rapport qui est transmis par l'organisme au fabricant.

Ainsi en application de la législation européenne, c'est bien l'organisme notifié qui évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles de la directive européenne. L'organisme notifié informe son autorité compétente (celle qui l'a désigné) de tous les certificats délivrés, modifiés, complétés, suspendus, retirés ou refusés. L'organisme notifié doit mettre à disposition de son autorité compétente, sur demande, toute information liée à ces certificats. On note donc que la directive européenne ne prévoit pas la transmission organisée et automatique par l'organisme notifié des dossiers d'évaluation, dont les rapports d'audit, lui permettant d'émettre les certificats.

Les principes de la nouvelle approche (NA) nécessitent donc, pour que l'évaluation de la conformité soit fiable, la mise en œuvre des principes de confiance, compétence, transparence, notamment, vis-à-vis des organismes notifiés.

Les autorités compétentes nationales (en France, l'AFSSAPS) ont un pouvoir d'intervention complémentaire en aval de la mise sur le marché, en tant que de besoin et en fonction des informations susceptibles de remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur leur marché (informations issues de la surveillance du marché et des incidents de matériovigilance). Les outils dont elle dispose à ces fins sont la gestion des vigilances, le contrôle documentaire et/ou en laboratoire de la conformité des produits sur leur marché et l'inspection.

Enfin, les dispositifs des classes IIa à III, doivent faire l'objet, lors de leur mise sur le marché ou de leur mise en service en France, d'une communication auprès de l'AFSSAPS.

La directive est transposée en droit français par la loi n° 94/43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale.

2) La réglementation et les mesures de polices sanitaires spécifiques aux prothèses mammaires

Dans le cadre de la réglementation des dispositifs médicaux, des mesures complémentaires spécifiques aux prothèses mammaires ont été prises par les autorités sanitaires.

a) Situation aux Etats-Unis d'Amérique

Aux Etats-Unis d'Amérique, une autorisation de mise sur le marché pour les prothèses mammaires internes est mise en place dès 1976 par la *Food and Drug Administration (FDA)*.

Du fait d'une suspicion sur le risque de maladies auto-immunes et de cas de ruptures et de fuites observés, l'autorité sanitaire américaine (*FDA*) décrète un moratoire sur les implants en gel de silicone en janvier 1992 et transforme ce moratoire en une mesure d'interdiction en avril 1992. Toutefois, une utilisation de ces implants dans le cadre d'essais cliniques en reconstruction ou en remplacement de prothèses rompues est permise.

Ces implants peuvent de nouveau être mis sur le marché dans le cadre de la «*Pré Market Approval*» (PMA) reposant sur des études cliniques fournies par les fabricants, en novembre 2006. Deux fabricants (ALLERGAN et MENTOR) sont autorisés dans ce cadre mais les prothèses de marque PIP en gel de silicone n'ont jamais obtenu de PMA.

Concernant les prothèses mammaires pré remplies de sérum physiologique, la procédure pour la mise sur le marché américain relève d'une autorisation par équivalence (procédure 510k) jusqu'en 2000. Par la suite, la FDA décide de renforcer les conditions de mise sur le marché des implants mammaires remplis de sérum physiologique et de les soumettre à une autorisation de type PMA. Les fabricants ayant déposé une demande de PMA sont autorisés à continuer de mettre sur le marché leurs prothèses dans l'attente de l'évaluation finale.

b) Situation en Europe et en France

Une fois qu'un produit est marqué CE, il peut librement circuler sur tous les marchés européens dans le cadre du principe dit de la « nouvelle approche » fondant la rédaction des

directives européennes dont celle sur les dispositifs médicaux. Cela a été le cas pour les prothèses mammaires quel que soit le produit de remplissage..

Cependant, il est à noter que la France est le seul pays européen à avoir pris des mesures concernant les prothèses mammaires en gel de silicone et en hydrogel. Par la suite, elle a été proactive pour encadrer les conditions de remise sur le marché de ce type d'implants.

En effet, en France, à la suite de la décision prise par les autorités américaines en janvier 1992 de restreindre l'utilisation des prothèses mammaires internes remplies de gel de silicone aux reconstructions dans le cadre d'études cliniques, le ministère chargé de la santé décide le 24 janvier 1992 d'un moratoire sur la mise en place des prothèses mammaires remplies de gel de silicone dans l'attente des conclusions d'un rapport demandé au Pr. GERVAIS qui sera remis au ministre en juin 1992.

Ce moratoire est reconduit en octobre 1992 et un second groupe d'experts présidé par le Pr. SERVANT est désigné afin de rédiger un rapport remis au ministre en mars 1993. Le moratoire est reconduit en octobre 1993, mais levé le 29 septembre 1994.

Ceci s'explique aussi par les modifications réglementaires suivantes :

En août 1994 est publiée la norme AFNOR S 94 350 relative aux prothèses mammaires implantables.

L'arrêté du 8 août 1994, modifié par un arrêté du 14 octobre 1994, prévoit une procédure nationale d'homologation pour les appareils ou produits à usage préventif, diagnostique ou thérapeutique, listés par arrêté et réglemente la mise sur le marché des prothèses mammaires internes.

La mise sur le marché d'un produit inscrit sur cette liste suppose le dépôt par le fabricant d'un dossier d'homologation. Il lui est attribué un numéro d'enregistrement, autorisant provisoirement la mise sur le marché du produit concerné jusqu'à son homologation, sous réserve de la mise en place d'un suivi clinique des patientes implantées, suivant l'avis de la Commission nationale d'homologation.

L'année 1995 représente un tournant du fait de l'entrée en vigueur progressive de la législation communautaire et de la mise en place de mesures de police sanitaire françaises. Ainsi, à compter du 1^{er} janvier 1995, la mise sur le marché français d'une prothèse mammaire interne ne peut intervenir qu'à la suite d'une homologation nationale ou du respect de la procédure de marquage CE, celle-ci ne devenant obligatoire pour tous les dispositifs médicaux qu'à partir du 14 juin 1998.

Ainsi, le 24 avril 1995, le ministre de l'économie propose au ministre chargé de la santé de prendre un arrêté de suspension de la fabrication, l'importation, la mise sur le marché et l'implantation de prothèses mammaires remplies de gel de silicone, sur le fondement de l'article L.221-5 du code de la consommation, en raison notamment des risques loco-régionaux de ce type de prothèse mammaire interne.

La mise sur le marché français d'une prothèse mammaire interne pré-remplie d'autre produit que du sérum physiologique est suspendue pour une durée n'excédant pas douze mois, suite à la publication d'un arrêté du 10 mai 1995.

Cet arrêté prévoit deux aménagements. Le premier concerne la levée de la suspension pour les produits qui feront l'objet d'un arrêté d'homologation durant ce délai. Le second prévoit une dérogation pour les produits implantés dans le cadre d'investigations cliniques.

Une circulaire de la Direction des hôpitaux du 17 mai 1995 relative à la suspension de mise sur le marché de ces prothèses mammaires internes est adressée aux établissements de santé.

Le dispositif de suspension initié par l'arrêté de 1995 sera reconduit par l'arrêté du 14 mai 1996 qui prévoit également une suspension de l'exportation des prothèses mammaires remplies d'autres produits que du sérum physiologique. Toutefois une dérogation est accordée aux prothèses mammaires internes, destinées à l'exportation, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché validée dans le pays de destination.

En outre, la suspension ne s'applique pas pour les prothèses mammaires internes se trouvant dans l'une des situations suivantes :

- Obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le respect de la procédure d'homologation nationale³ ;
- Obtention d'une autorisation de mise sur le marché résultant de l'obtention du marquage CE et inscription sur une liste établie selon une évaluation renforcée dont les modalités sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- Utilisation dans le cadre d'investigations cliniques dans les conditions fixées par le code de la santé publique.

L'arrêté du 14 mai 1996 prévoit l'élaboration d'un référentiel relatif à l'évaluation renforcée des prothèses mammaires internes portant sur l'évaluation préclinique, mécanique et toxicologique des matériaux utilisés et sur une évaluation clinique permettant la quantification des complications mécaniques. Ce référentiel, qui s'appuie sur la norme AFNOR S 94 350 publiée en août 1994 ainsi sur que le projet de norme Pr EN 12180 discuté au niveau de la Communauté européenne, est remis par le comité d'experts, chargé de son élaboration par la Direction des hôpitaux, en juin 1997, et transmis aux fabricants de prothèses mammaires et à la Commission européenne. Mais il ne fera pas l'objet d'une publication par arrêté (certaines étapes du référentiel, comme le test de suintement in vitro, sont encore au stade expérimental).

L'arrêté du 28 mai 1997 portant suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique est publié au Journal officiel du 30 mai 1997. Il reprend à l'identique les termes de l'arrêté du 14 mai 1996 précité. Cet arrêté, ainsi que celui de 1996, est notifié à la Commission européenne au titre de la clause de sauvegarde⁴.

³ Homologation prévue à l'article L.665-1 du code de la santé publique ou autorisation provisoire de vente délivrée dans le cadre de la procédure d'homologation

⁴ prévue par les dispositions de l'article 8.1 de la directive n° 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux

Une circulaire du 7 janvier 1998 de la Direction des hôpitaux procède, pour des raisons de sécurité, à l'annulation des autorisations provisoires de vente de ces prothèses mammaires internes, dans le cadre de la procédure d'homologation nationale. En effet, les services de la DH considèrent que seules les prothèses déjà homologuées ou marquées CE ont fait l'objet d'une évaluation complète, tant technique que clinique.

En outre, la DH souhaite encadrer les dispositifs implantables à visée esthétique autre que les prothèses mammaires internes, notamment la silicone liquide injectable. C'est pourquoi, il est proposé au cabinet un nouvel arrêté, reprenant les dispositions de celui du 28 mai 1997, élargi aux implants à visée esthétique posant les mêmes problèmes en termes de structure (prothèses du mollet et implant testiculaire) ou de composition (silicone liquide injectable).

L'arrêté 28 mai 1998 portant suspension de mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables à visée esthétique a pour objet la suspension durant un an de la fabrication, l'importation, l'exportation, la détention, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux ainsi que l'implantation de prothèses mammaires internes et autres implants à visée esthétique dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique ainsi que de la silicone liquide injectable à visée esthétique.

Les dispositions des arrêtés du 14 mai 1996 et du 28 mai 1997, notamment les cas de dérogations prévus à leurs articles 2, sont reprises *in extenso*.

Au niveau communautaire, la Commission européenne publie le 1^{er} juillet 1998 les « *Guidelines for conformity assessment of breast implants according to directive 93/42/EEC relatif to medical devices, MEDDEV. 2.5/7-Rev1* ». Ce document a été élaboré à partir du référentiel d'évaluation renforcée de juin 1997 transmis à la Commission européenne par les autorités françaises et du projet de norme Pr EN 12180 précité.

La loi n° 98-535 du 1er juillet 1998, dont les dispositions sont entrées en application lors de la nomination du directeur général, le 9 mars 1999, a transféré au profit de celui-ci, une compétence concernant la réglementation, mais également l'inspection, le contrôle et la vigilance, d'un certain nombre de produits de santé parmi lesquels, les dispositifs médicaux, ainsi que les pouvoirs de police sanitaire, auparavant dévolus au Ministre chargé de la santé, afférents à l'ensemble desdits produits.

Ainsi, à compter de cette date, toute décision de police sanitaire visant les dispositifs médicaux ne pouvait être prise que par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

C'est dans ce contexte que ce dernier a pris la décision portant suspension de mise sur le marché et d'utilisation de dispositifs médicaux implantables à visée esthétique, le 26 mai 1999.

A la création de l'AFSSAPS, l'arrêté du 28 mai 1998 précité est donc reconduit pour un an par décision du directeur général de l'Agence du 26 mai 1999 ; le Conseil d'Etat annule cette décision le 6 novembre 2000, à la suite d'un recours de chirurgiens français, et uniquement pour vice de forme.

Entre-temps, le 31 mai 2000, le directeur général de l'Agence a pris une nouvelle décision pour une durée de 6 mois, en l'attente de données complémentaires de la part des fabricants de prothèses mammaires internes, de façon à ce que ne soient remises sur le marché et au cas par cas, que des prothèses satisfaisant aux exigences essentielles.

La position isolée de la France en la matière, ainsi que le renforcement des exigences essentielles au sein du référentiel d'évaluation et du *guidelines* précités, permettent en effet à cette date d'envisager une remise sur le marché progressive des prothèses mammaires remplies de silicone.

Un cahier des charges est élaboré par l'AFSSAPS avec un collège d'experts à partir notamment du référentiel d'évaluation de 1997 et le MEDDEV qui en a découlé. Ce cahier des charges est repris fin 2001 sous forme d'une communication de la Commission européenne. Le respect de ce nouveau référentiel permet aux fabricants de démontrer leur conformité pour une éventuelle remise sur le marché. La norme internationale sur les implants mammaires est mise à jour en conséquence.

De plus, sur initiative française et anglaise, les prothèses mammaires internes sont reclassées en classe III, suite à l'entrée en vigueur de la directive n° 2003/12/CE de la Commission concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive n° 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. Cette reclassification garantit que le dossier technique des prothèses mammaires soit explicitement soumis à l'évaluation de l'organisme notifié dans le cadre des procédures de marquage CE.

Les prothèses en sérum physiologiques n'ont donc pas fait l'objet des mêmes mesures que les prothèses en silicone ou en hydrogel et ont été commercialisées pendant toute cette période, de même que dans les autres pays européens.

3) La réglementation et l'organisation de la matériovigilance

Le dispositif national de matériovigilance est mis en place conformément aux dispositions des directives n° 90/385/CEE et n° 93/42/CEE précitées.

La loi n° 94/42 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale et le décret n° 95/292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique transposent certaines de ces dispositions en fixant notamment les conditions de retrait des dispositifs médicaux dangereux. Plus spécifiquement, l'article L.665-6 re codifié en juin 2000 L.5212-2 du code de la santé publique impose une obligation de signalement sans délai par les fabricants, les utilisateurs ou les tiers qui font la constatation ou qui ont connaissance d'incidents ou de risques d'incident mettant en cause un dispositif médical 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 à l'autorité nationale compétente et prévoyant les sanctions pénales applicables en cas de manquement à cette obligation.

Le fabricant d'un dispositif médical est tenu d'informer l'autorité nationale compétente de tout rappel de ce dispositif du marché, motivé par une raison technique ou médicale.

Les personnes déclarant les incidents, ou risques d'incident, dont elles ont connaissance participent au système national de vigilance. Enfin, les fabricants de dispositifs médicaux ont obligation de désigner des correspondants de matériovigilance.

La circulaire DH/EM1 n° 952498 du 10 mai 1995 relative à l'organisation de la matériovigilance permet une première information en la matière et situe la matériovigilance dans un contexte élargi incluant l'épidémiologie, l'évaluation, les démarches d'assurance qualité et de traçabilité.

Le décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux définit et fixe l'organisation de la matériovigilance en France, tout en terminant la transposition des directives précitées.

Le système national de matériovigilance comprend un échelon national et local. Le premier comprend les services du ministère chargé de la santé et la commission nationale de matériovigilance qui évalue les informations sur les incidents, ou risques d'incidents, donne un avis sur les actions correctrices et propose toute étude.

L'échelon local comprend plusieurs relais de nature variée. Les correspondants locaux de matériovigilance sont désignés dans les établissements de santé, publics ou privés et les associations distribuant des dispositifs médicaux. Ils transmettent à l'échelon national toute déclaration d'incident, ou risques d'incident, en informent les fabricants et peuvent conduire toute enquête relative à la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux demandée par l'échelon central. En outre, ils veillent à la mise en place dans l'établissement d'un certain nombre de pré requis : développement de l'assurance qualité, de la formation du personnel, de la maintenance des équipements, voire, le cas échéant, d'un contrôle des performances de certains dispositifs et de la traçabilité pour les dispositifs médicaux implantables.

4) L'organisation des autorités administratives et des lieux d'implantation des prothèses mammaires internes

a) L'organisation au niveau national de la direction des hôpitaux

La direction des hôpitaux a été créée en 1981⁵. De 1993 à 1999⁶, elle avait notamment dans son champ de compétence l'homologation et les autorisations de mise sur le marché des équipements lourds et des matériels médicaux, la participation à la définition et à la mise en place, avec la direction générale de la santé, des systèmes de vigilance et la participation à l'élaboration et au suivi de la politique de normalisation nationale et internationale dans le domaine des dispositifs et matériels médicaux. Elle assurait, pour ce qui la concerne, le secrétariat de la Commission nationale de l'homologation des matériels médicaux et de la Commission nationale de matériovigilance. Elle suivait les activités du Centre national de l'équipement hospitalier dans le domaine des équipements et matériels médicaux.

⁵ Cf. décret n°81- 1008 du 10 novembre 1981.

⁶ Cf. arrêté du 23 mars 1993.

En mars 1999⁷, lors de la nomination de son directeur général, les dispositifs médicaux sont entrés dans le champ de compétence de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

b) L'organisation des services déconcentrés du ministère chargé de la santé

Avant 1999, l'inspection des fabricants de dispositifs médicaux est effectuée par les inspecteurs des directions régionales des affaires sanitaires et sociales conjointement ou non avec les inspecteurs des services déconcentrés du ministère chargé de la consommation.

Lors de la création de l'AFSSAPS, une unité d'inspection des fabricants des dispositifs médicaux est créée (cf. partie « IV. Les inspections effectuées par les autorités administratives »).

c) L'organisation des lieux d'implantation des prothèses mammaires internes

Depuis 1992, actes de chirurgie esthétique pratiqués dans les « cliniques esthétiques » ou les services, même localisés dans des établissements de santé publics ou privés, qui pratiquent la chirurgie esthétique, recevant des personnes non malades, non blessées, pour des interventions qui n'ont pas de motif thérapeutique, n'entrent pas dans la définition des missions des établissements de santé (art. L. 6111-1 et L. 6111-2 du code de la santé publique).

Ces établissements commerciaux ou ces services ne sont pas soumis pour leur création à l'autorisation de planification de l'offre de soins de santé, ni encadrés par la carte sanitaire, en son temps, ni par le schéma régional d'organisation des soins aujourd'hui.

Jusqu'en 2002, le contrôle des lieux où se pratique la chirurgie esthétique n'est possible, en cas de suspicion de risques ou de pratiques illicites, qu'au titre des compétences de police sanitaire générales du préfet, avec le concours de l'inspection départementale de la santé, et de celles de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (service de la consommation, de la qualité et de la sécurité) du ministère de l'économie, des finances et de l'industrie. Au titre du pouvoir de police sanitaire, le préfet peut fermer des structures pour infraction à la sécurité sanitaire.

Les personnels des structures peuvent faire l'objet d'un procès devant les tribunaux judiciaires pour exercice illégal de la médecine ou, s'agissant des médecins, de sanctions ordinaires pour manquements aux dispositions du code de déontologie médicale.

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a introduit dans le code de la santé publique un chapitre relatif à la chirurgie esthétique, complété par des dispositions sur les pharmacies à usage intérieur et des dispositions pénales.

La création d'installations servant à la pratique de la chirurgie à visée esthétique est désormais soumise à une autorisation, pour une durée limitée, renouvelable expressément et subordonnée à une visite de conformité.

⁷ Cf. loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et décret du 8 mars 1999 portant nomination du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les installations de chirurgie esthétique font l'objet d'autorisations délivrées entre mars et mai 2006 et leur renouvellement intervient lors du 1^{er} semestre 2011.

Une intervention de chirurgie esthétique ne peut être pratiquée que dans des installations autorisées par l'autorité administrative ayant pouvoir de police sanitaire, satisfaisant à des conditions techniques de fonctionnement et certifiées par la Haute autorité de santé. Les actes dits de « médecine esthétique » ne sont pas visés par ces dispositions légales et réglementaires.

De 2006 à 2010, l'autorisation portant sur la chirurgie esthétique relève de la compétence de police sanitaire du préfet de département. Depuis la mise en place des agences régionales de santé (ARS), l'autorisation de création des installations de chirurgie esthétique relève des compétences du directeur général de l'ARS.

L'autorisation est accordée pour une durée limitée de 5 ans, qui n'est renouvelable qu'explicitement, au regard d'un dossier complet. Elle est subordonnée au résultat d'une visite de conformité sollicitée par la personne autorisée et menée par l'ARS. L'autorisation est retirée si une publicité directe ou indirecte sous quelque forme que ce soit est effectuée en faveur de l'établissement titulaire de ladite autorisation. Celle-ci peut être suspendue totalement ou partiellement ou peut être retirée lorsqu'il est constaté, un manquement aux lois et règlements pris pour la protection de la santé publique.

La loi impose aussi une contractualisation des prestations de chirurgie esthétique proposées et des rétributions demandées au patient, par l'obligation d'un devis précis chiffré et d'un délai de réflexion de 15 jours laissé au patient avant l'intervention. Des contraventions sont prévues en cas de manquement aux obligations légales.

En outre, les installations de chirurgie esthétique font l'objet d'une certification par la Haute autorité de santé afin d'assurer l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

Les conditions techniques étendent aux installations de chirurgie esthétique certaines obligations déjà appliquées aux établissements de santé publics et privés, ainsi celles qui sont relatives à la sécurité anesthésique, à la pharmacie à usage intérieur, à la qualité de la stérilisation des dispositifs médicaux, à la lutte contre les risques infectieux, à la gestion des déchets, aux relations avec les usagers. Les conditions techniques précisent également la constitution des équipes médicales intervenant dans ces installations et établit les qualifications par spécialité compétences qui doivent être détenues par les membres de ces équipes.

Les locaux sont soumis à des conditions de qualité et une sécurité des soins (locaux d'hospitalisation, secteur opératoire, surveillance des gaz médicaux, accès aux fluides médicaux,...).

Le titulaire de l'autorisation est tenu d'assurer la permanence et la continuité des soins et la possibilité de transferts d'urgence (obligation de convention dès lors que la structure ne peut assurer la prise en charge en urgence des complications).

II. Analyse chronologique des données disponibles

1) ANNÉES 1995 / 1999

Jusqu'en 1995, il n'y a pas d'événements spécifiques à la société Poly Implant Prothèse, créée en 1991, qui apparaissent dans les archives disponibles en vue de l'élaboration du présent rapport. Les paragraphes surlignés en gris ne font pas spécifiquement référence à la société PIP mais sont nécessaires à la compréhension de la chronologie.

a) Année 1995

12 janvier 1995 : courrier de la société PIP au secrétariat de la commission nationale d'homologation : demande d'informations sur les numéros d'enregistrement de plusieurs dossiers de demande d'homologation pour des prothèses mammaires internes de silicone, d'hydrogel et de sérum physiologique.

Projet de réponse de la DH à la société PIP : confirmation de l'attribution d'un numéro d'enregistrement d'une prothèse mammaire interne de sérum physiologique texturée (n° 95/7590 du 4 janvier 1995) qui donne autorisation provisoire de mise sur le marché mais ne vaut pas homologation.

20 janvier 1995 : courrier de la DH à la société PIP : confirmation de l'enregistrement du dossier de demande d'homologation pour une prothèse mammaire interne pré remplie de gel de silicone sous le n° 95/7680.

Cet enregistrement autorise la mise sur le marché provisoire de ce dispositif jusqu'à homologation, sous réserve de la mise en place d'un suivi clinique des patientes implantées.

24 janvier 1995 : courrier de la DH à la société PIP : confirmation de l'enregistrement du dossier de demande d'homologation pour une prothèse mammaire interne pré remplie d'hydrogel texturée sous le n° 95/7681.

Cet enregistrement autorise la mise sur le marché provisoire de ce dispositif jusqu'à homologation, sous réserve de la mise en place d'un suivi clinique des patientes implantées.

15 mars 1995 : courrier de la DH à la société PIP : demande de transmission des actions entreprises par la société afin de s'assurer que le suivi clinique des patientes implantées soit effectif. Ce suivi conditionne l'autorisation provisoire de mise sur le marché pour les prothèses mammaires internes de silicone dans le cadre de l'enregistrement du dossier de demande d'homologation.

16 mars 1995 : décret n° 95-292 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique transposant les directives 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs et 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux.

26 avril 1995 : lettre recommandée avec A/R de la DH à la société PIP :

- Décision de suspension de l'étude clinique demandée dans le cadre de la procédure d'homologation de nouvelles prothèses mammaires remplies d'hydrogel (enregistrement n°

95/7681). Les données cliniques du dossier de demande d'homologation font apparaître la survenue de plusieurs cas de rupture de prothèse, sans que ces événements graves aient été notifiés au ministre chargé de la santé.

- Annulation de l'autorisation provisoire de mise sur le marché de ce dispositif

Information du cabinet du ministre délégué à la santé par la DH par note du 3 mai 1995.

10 mai 1995 : arrêté portant suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes pré remplies d'autre produit que du sérum physiologique pour une durée de douze mois.

10 mai 1995 : circulaire DH/EM1 n° 952498 relative à l'organisation de la matériovigilance.

17 mai 1995 : circulaire de la Direction des hôpitaux relative à la suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes.

18 mai 1995 : courrier de réponse de la société PIP à la DH suite à une demande de renseignements de la DH concernant les factures des dossiers d'homologation de la société PIP. La société PIP annonce joindre les factures conformes pour les prothèses mammaires internes remplies d'hydrogel et de gel de silicone texturées.

12 juin 1995 : lettre recommandée avec A/R de la DH à la société PIP : demande d'éléments complémentaires non fournis dans le cadre de l'étude clinique des prothèses mammaires internes remplies d'hydrogel pour lesquelles la société PIP agit en qualité de promoteur (étude suspendue par lettre de la DH du 26 avril 1995).

b) Année 1996

15 janvier 1996 : décret n° 96/32 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux transposant les directives 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs et 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux.

2 février 1996 : courrier de la DH au directeur du G-MED : demande de transmission en urgence d'informations actualisées sur des dossiers de prothèses mammaires internes de silicone, dont le dossier n° 95/7680 de la société PIP (transmission au laboratoire par les fabricants des échantillons manquants et réalisation des rapports d'essai).

12 avril 1996 : note interne à la DH faisant mention du climat « malsain » régnant au sein de la sous-commission « Prothèses mammaires internes » de la commission nationale d'homologation, avec des craintes exprimées par certains membres de la sous-commission en raison de pressions ressenties lors des auditions.

Mai 1996 : rapport de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) intitulé « Les implants mammaires remplis de gel de silicone » recommandant notamment une évaluation clinique et toxicologique des prothèses mammaires remplies de gel de silicone avant leur mise sur le marché.

14 mai 1996 : arrêté portant suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique pour une durée de douze mois, sauf dérogations.

31 mai 1996⁸ : transmission par le Secrétariat général du comité interministériel pour les questions européennes à la Représentation permanente de la France auprès de l'Union européenne d'une note du 28 mai 1996 de la Direction des hôpitaux relative à la mise en œuvre de l'article 8.1 de la directive 93/42/CEE pour ce qui concerne la mise sur le marché des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique.

9 août 1996 : courrier de la DH à un chirurgien octroyant une dérogation nominative d'implantation d'une prothèse mammaire interne de silicone de marque PIP, subordonnée à la mise en place d'un suivi clinique régulier approprié nécessitant un engagement préalable de la patiente.

12 août 1996 : transmission anonyme à la DH de différents courriers / télécopies impliquant la société PIP sur le non respect de certaines dispositions du code de la santé publique, la non notification réglementaire d'incidents et le rappel de lots à l'autorité administrative.

Suite à cette dénonciation :

- 26 août 1996 : saisine de la DRASS PACA par la DH pour une demande d'enquête concernant les conditions de la mise sur le marché des prothèses mammaires internes par la société PIP ;
- 26 août 1996 : saisine du procureur du Tribunal de grande instance de Toulon par la DH ;
- 10 septembre 1996 : saisine de la DGCCRF par la DH ;
- 12 septembre 1996 : note de la DH au cabinet du Secrétariat d'Etat à la Santé l'informant des actions engagées suite à la dénonciation anonyme.
- 8 octobre 1996 : saisine complémentaire de la DRASS PACA par la DH concernant les conditions de mise sur le marché par la société PIP de prothèses mammaires internes suite à la transmission par voie anonyme d'éléments de dénonciation complémentaire les 13, 16 et 17 septembre 1996.
- 31 octobre 1996 : transmission de la DRASS PACA à la DH et au procureur du Tribunal de grande instance de Toulon du rapport d'enquête établi par la DRASS PACA

4 novembre 1996 : lettre-circulaire relative aux procédures judiciaires mises en place aux Etats-Unis d'Amérique relatives aux plaintes de personnes contre la société Dow Corning quant aux implants contenant du silicone.

10 décembre 1996 : courrier de la DH à la société PIP : suspension de l'autorisation provisoire de mise sur le marché n°95/7590 des prothèses mammaires internes de sérum physiologique texturée (donnée dans le cadre de la procédure d'homologation) et rappel des prothèses incriminées, suite au rapport d'enquête faisant apparaître un risque élevé de

⁸ Citation dans une note du 17 juin 1996 de la DH au Secrétariat général du comité interministériel pour les questions européennes.

rupture au niveau de la pastille d'occlusion. La DH demande en outre des informations complémentaires, notamment liées à la pastille d'occlusion des prothèses mammaires incriminées.

Entre le 10 et le 20 décembre 1996 : courrier de la société PIP au ministre chargé de la santé présentant l'argumentaire de la société suite à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

20 décembre 1996 : courrier de la DH à la société PIP visant à la levée provisoire de la suspension d'autorisation de mise sur le marché de la prothèses mammaires internes sérum physiologique texturée (dossier n° 95/7590) jusqu'au 10 janvier 1997 (délai accordé pour la transmission à la DH des informations évoquées lors de 2 entretiens avec un conseiller technique du secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale, les 16 et 19 décembre 1996)

c) Année 1997

2 janvier 1997 : lettre recommandée AR de la société PIP à la DH : présentation d'un argumentaire et de différents documents comme suite aux courriers de la DH des 10 et 20 décembre 1996.

7 janvier 1997 : courrier de la DH à la FDA : demande de confirmation relative à l'autorisation sur le marché américain des prothèses mammaires internes de sérum physiologique texturée de la société PIP.

7 janvier 1997 : courrier de la DH à l'organisme notifié allemand *TÜV Rheinland Product Safety GMBH* : demande de confirmation sur la mise en œuvre de procédures de marquage CE auprès de l'organisme concernant les prothèses mammaires internes de sérum physiologique texturée de la société PIP.

3 mars 1997 : courrier de la DH au directeur du G-MED : demande de transmission d'un bilan à jour de l'instruction de plusieurs dossiers de demande d'homologation concernant les prothèses mammaires internes et d'éléments spécifiques pour certains dossiers, dont le dossier n° 95/7590 de la société PIP.

14 avril 1997 : invitation de la DH à une réunion de présentation à l'ensemble des fabricants de prothèses mammaires internes du référentiel d'évaluation renforcée en cours d'achèvement, avec une invitation pour la société PIP.

21 avril 1997 : courrier de la DH à la société PIP : confirmation de l'autorisation provisoire de mise sur le marché d'une prothèse mammaire interne pré remplie de sérum physiologique texturée (dossier n° 95/7590) conformément à la procédure d'homologation nationale. Ce courrier précise également que cette prothèse devra satisfaire aux conditions de marquage CE obligatoire à partir du 14 juin 1998.

28 mai 1997 : arrêté portant suspension de mise sur le marché des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique pour une durée de douze mois.

Juin 1997⁹ : remise à la DH par les Dr. KOEGER et FLEURETTE de « Recommandations pour l'évaluation des prothèses mammaires internes avant leur autorisation de commercialisation » par un groupe d'experts pluridisciplinaires mis en place à la suite de l'arrêté du 14 mai 1996 précité afin de contribuer à l'élaboration du référentiel d'évaluation spécifique des prothèses mammaires internes.

9 juillet 1997 : note de la DH au Secrétariat général du comité interministériel pour les questions de coopération européenne justifiant auprès de la Commission européenne la mise en œuvre de la clause de sauvegarde prévue à l'article 8.1. de la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux suite à la prise des arrêtés des 14 mai 1996 et 28 mai 1997 précités.

5 août 1997 : courrier de la DH à un chirurgien : refus d'une dérogation nominative d'implantation de prothèses PIP remplies de gel de silicone, non marquées CE.

Octobre 1997 : Certification par l'organisme notifié TÜV RHEINLAND du système complet d'assurance qualité de la société PIP pour la gamme des implants mammaires stériles, suite à l'audit initial qui s'est déroulé les 15 et 16 juillet 1997¹⁰. Les audits de suivi (ou de surveillance) ont eu lieu en octobre 1998, janvier 2000, novembre 2000 et décembre 2001. Le périmètre du certificat couvre spécifiquement les implants en gel de silicone à partir de juin 1999.

14 octobre 1997 : réponse de la DH à un courrier du 29 avril 1997 relative à une demande d'informations complémentaires et demande de transmission de tout élément d'information sur l'éventuelle dangerosité de prothèses mammaires internes de la société PIP.

31 octobre 1997 : note de la DH au cabinet du secrétaire d'Etat à la santé faisant un bilan de la matériovigilance quant à son organisation, sa mise en place et les problèmes constatés.

12 novembre 1997 : courrier de la DH à un chirurgien : accord pour une dérogation nominative d'implantation d'une prothèse de marque PIP remplie de gel de silicone, marquée CE, subordonnée à la mise en place d'un suivi clinique régulier approprié nécessitant un engagement préalable de la patiente.

24 novembre 1997 : note de la DH au cabinet du secrétaire d'Etat à la santé concernant une demande d'informations complémentaires relative à la mise en place du système national de matériovigilance.

2) ANNÉES 1998 / 2000 (mai)

a) Année 1998

En dehors de plusieurs signalements de matériovigilance (cf. Chapitre correspondant), les archives disponibles ne permettent pas de dégager d'événements spécifiques à la société PIP pour les années 1998 et jusqu'à juin 2000.

⁹ Citation dans une note du 9 février 1999 de la DH au cabinet du ministre chargé de la santé.

¹⁰ Documents dont les autorités sanitaires n'ont pas eu connaissance au moment des faits.

7 janvier 1998 : circulaire de la DH relative aux prothèses mammaires internes ayant pour objet l'interdiction d'utilisation de prothèses mammaires internes bénéficiant d'une autorisation provisoire de vente délivrée dans le cadre de la procédure d'homologation.

14 juin 1998 : entrée en vigueur du caractère obligatoire du marquage CE pour tous les dispositifs médicaux mis sur le marché de la Communauté européenne (article 22.4 de la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux).

28 mai 1998 : arrêté portant suspension de mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables à visée esthétique pour une durée de douze mois.

1^{er} juillet 1998¹¹ : publication des *Guidelines for conformity assessment of breast implants according to directive 93/42/EEC relative to medical devices, MEDDEV. 2.5/6-Rev1.*

b) Année 1999 (mars)

9 février 1999 : courrier de la DH au cabinet du ministre chargé de la santé présentant un récapitulatif concernant les prothèses mammaires internes, suite à des demandes de média.

4 mars 1999 : transfert des missions en matière de surveillance du marché des dispositifs médicaux de la DH à l'AFSSAPS : décret n° 99-145 relatif aux transferts de compétences en matière de dispositifs médicaux et modifiant le livre V bis du code de la santé publique.

26 mai 1999 : décision du directeur général de l'AFSSAPS portant suspension de mise sur le marché et d'utilisation de dispositifs médicaux implantables à visée esthétique.

c) Année 2000

Mai 2000 : rapport parlementaire européen « MORENO » (suite à une pétition de 1998, de femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone adressée au Parlement européen, celui-ci a ordonné une étude sur les risques pour la santé des implants en silicone en général, et des implants mammaires en particulier ; celle-ci a été menée par une équipe de conseillers scientifiques sous la direction du professeur MORENO) qui conclut notamment à l'absence de corrélation entre les pathologies auto-immunes et le gel de silicone présent dans les implants. Les incertitudes portent plus spécifiquement sur la conception et les caractéristiques des produits, les complications loco-régionales, la transsudation, la contracture capsulaire et la rupture de l'enveloppe.

31 mai 2000 : décision du directeur général de l'AFSSAPS portant suspension d'importation, de mise sur le marché et d'utilisation de dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction, pour une durée de 6 mois. Cette durée s'explique par la nécessité de procéder à l'évaluation, au cas par cas, des données fournies par chaque fabricant qui souhaite mettre sur le marché national des implants remplis de gel de silicone (parmi lesquels figure PIP), au vu du référentiel précité. L'objectif de ce contrôle du marché est

¹¹ Citation dans une note du 9 février 1999 de la DH au cabinet du ministre chargé de la santé.

notamment de vérifier les données d'évaluation destinées à attester la sécurité de ces prothèses, et par suite, soit de reconduire individuellement les suspensions, soit de permettre la mise sur le marché des produits.

3) ANNÉE 2000 (à partir de juin)

Juin 2000 : « warning letter » de la FDA à la société PIP faisant état de non conformités aux exigences de bonne pratique de fabrication (système qualité). Ce courrier a été envoyé suite à une inspection de la FDA dans les locaux de PIP en mai 2000 lors du changement de procédure de mise sur le marché américain des prothèses remplies de sérum physiologique (passage d'une autorisation par équivalence 510 k à une autorisation « pré-market approval » PMA)¹².

19 septembre 2000 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP demandant les documents nécessaires à une remise sur le marché des prothèses concernées, suite à la décision du 31 mai 2000 : liste des prothèses, informations réglementaires (nombre de prothèses posées depuis leur première mise sur le marché en 1995, certificats de conformité CE du TÜV RHEINLAND, notice d'information aux patientes), dossier d'analyse des risques, données précliniques et données cliniques.

11 octobre 2000 : réponse de la société PIP au courrier de l'AFSSAPS du 19 septembre 2000 et transmission des documents sollicités. Sont notamment inclus les documents concernant les prothèses contenant du gel de silicone dénommées « implants mammaires pré-remplis de Gel Haute Cohésivité (IMGHC). La société PIP mentionne notamment dans les données précliniques que la durée de vie de ses implants est d'au moins 10 ans, que certaines études n'ont pas été réalisées dans la mesure où les normes ou le MEDDEV de 1998 ne le prévoient pas (ex : tests après implantation chez l'animal, toxicité de la reproduction, biodégradation), et enfin que d'autres études sont encore en cours (ex : cancérogénicité et toxicité chronique).

Concernant les données cliniques : l'analyse statistique des réclamations permet à PIP de conclure à un taux très faible d'incidents survenu depuis 1995, ainsi qu'à un taux de satisfaction des utilisateurs de 96 % concernant ces produits, depuis 1992.

27 octobre 2000 : Réunion du groupe de groupe de travail sur les dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction (décision de création du 13 novembre 2000); dossier relatif aux différentes analyses menées à partir des données cliniques, toxicologiques et pharmacologiques adressé aux experts le 9 octobre 2000. Document synthétisant notamment les analyses de l'ANDEM et du rapport MORENO adressé aux experts le 23 octobre 2000. Recueil de référentiels normatifs et document FDA « *Guidance on Preclinical and Clinical Data and labeling for Breast Prostheses* » adressé aux experts le 24 octobre 2000. L'objet principal de ce groupe de travail est de se prononcer sur la gravité des complications loco-régionales telles que décrites dans les différents rapports, les indications à retenir, les alternatives thérapeutiques, les conditions particulières à remplir avant

¹² Document dont les autorités sanitaires n'ont pas eu connaissance au moment des faits.

implantation, l'information et le suivi des patientes, et les données cliniques minimales à fournir.

6 novembre 2000 : décision du Conseil d'Etat annulant la décision du 26 mai 1999 du directeur général de l'AFSSAPS pour non respect de la procédure prévue au I de l'article L. 793-5 du code de la santé publique.

13 novembre 2000 : décision portant création et nomination au groupe de travail précité sur les dispositifs médicaux à visée esthétique ou de reconstruction.

14/15 novembre 2000 : Courriers de l'AFSSAPS à plusieurs experts du groupe de travail, leur demandant notamment de donner leur avis sur les données précliniques et cliniques concernant les prothèses en silicone de marque PIP (envois de documents et données complémentaires pour avis, courant décembre 2000).

20 novembre 2000 : Réunion du groupe de travail sur les dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction. Cette réunion était consacrée d'une part aux données relatives aux complications générales et locorégionales des prothèses mammaires internes, d'autre part à l'évaluation des dossiers soumis par les fabricants et notamment à l'élaboration d'une grille de données précliniques permettant cette évaluation, et enfin aux conditions d'utilisation desdites prothèses.

23 novembre 2000 : Courrier d'un oncologue à l'AFSSAPS transmettant un article qui souligne l'absence de lien entre les implants en silicone et le cancer du sein. Ce document précise notamment qu'aucune relation entre le cancer du sein et l'implant de silicone n'a été mise en évidence, et qu'il n'y a pas de preuve scientifique d'augmentation significative du risque de maladie auto-immune chez les femmes porteuses d'implants remplis de gel de silicone.

1^{er} décembre 2000 : note de l'AFSSAPS au cabinet du ministre chargé de la santé

4 décembre 2000 : courriel de l'AFSSAPS (DEDIM) aux experts du groupe de travail, leur soumettant un projet de document d'information destiné aux patientes. Ce document précise notamment qu'aucune relation entre le cancer du sein et l'implant de silicone n'a été mise en évidence, et qu'il n'y a pas de preuve scientifique d'augmentation significative du risque de maladie auto-immune chez les femmes porteuses d'implants remplis de gel de silicone.

4 décembre 2000 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP : les données fournies par la firme le 11 octobre 2000 n'apportent pas de garanties suffisantes sur les propriétés physico-chimiques et mécaniques ainsi que sur la biocompatibilité des prothèses. L'Agence annonce le projet de suspension de mise sur le marché et d'utilisation desdites prothèses, jusqu'à évaluation par l'AFSSAPS, des données complémentaires qu'elle sollicite dans le même courrier, et qui permettront d'établir leur conformité aux exigences essentielles.

6 décembre 2000 : Courrier aux experts du groupe de travail, les informant qu'au vu des premiers travaux du groupe, le directeur général de l'AFSSAPS envisage :

- de ne pas reconduire la décision de suspension générique des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que le sérum physiologique, prise le 31 mai 2000 ;
- de prendre une décision de suspension pour certaines prothèses, pour lesquelles les données complémentaires transmises par chaque fabricant ne permettent pas de s'assurer de leur conformité aux exigences essentielles ;
- de prendre une décision « générique » concernant la publicité faite en faveur de ces produits et l'information spécifique des femmes candidates à l'implantation.

7 décembre 2000 : - Réunion à l'AFSSAPS avec la société PIP, dans le cadre du contradictoire portant sur les projets de décisions concernant la société PIP (y compris le projet de décision fixant des conditions particulières).

- Courrier contradictoire, remis en main propre lors de la réunion, concernant le projet de décision fixant des conditions particulières d'utilisation des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que le sérum physiologique (aspect publicité et information des femmes).

8 décembre 2000 : courrier de la société PIP à l'AFSSAPS suite à la réunion du 7 décembre donnant engagement de réaliser les tests nécessaires pour la conformité aux exigences essentielles applicables aux prothèses mammaires.

8 décembre 2000 : courrier de trois experts suite au courrier du 6 décembre indiquant leur inquiétude sur la condition des levées de suspension des prothèses mammaires, qui reposerait sur les seules données pré-cliniques.

12 décembre 2000 : Réponse de la société PIP à l'AFSSAPS : annonce la réalisation des tests demandés par l'AFSSAPS : biocompatibilité, tests mécaniques et physico-chimiques.

20 décembre 2000 : Courrier aux experts du groupe de travail précisant que 3 fabricants de prothèses remplies de gel de silicone ont répondu de manière satisfaisante aux demandes de données complémentaires ; la décision de suspension prenant fin le 9 décembre 2000, et aucune mesure individuelle n'étant prise à leur encontre, leurs produits pourront donc potentiellement être remis sur le marché.

Pour les prothèses de PIP en revanche, l'Agence est toujours en attente de données complémentaires concernant notamment le suintement in vitro et la biocompatibilité du produit de remplissage ; l'agence va donc dans cette attente suspendre la mise sur le marché des dites prothèses.

Ce courrier annonce également, compte tenu des incertitudes sur la durée de vie des implants, la mise en place de mesures spécifiques de matériovigilance active.

20 décembre 2000 : note de l'AFSSAPS au cabinet du ministre chargé de la santé l'informant de la prochaine décision de police sanitaire en matière de prothèses mammaires internes.

22 décembre 2000 : Décisions de police sanitaire prises par le directeur général de l'AFSSAPS, au vu des données fournies par chaque fabricant demandeur :

- décision individuelle suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes pré remplies de gel de silicone fabriquées par la société PIP ; cette

suspension avait pour échéance l'obtention par l'agence de données complémentaires satisfaisantes concernant notamment le suintement in vitro et la biocompatibilité du produit de remplissage. Courrier de notification de la décision du 22 décembre 2000.

- décision individuelle suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes pré remplies d'hydrogel fabriquées par la société PIP,
- décision générique fixant des conditions particulières d'utilisation des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que le sérum physiologique : elle vise à interdire la publicité grand public concernant les prothèses mammaires, à encadrer la publicité à destination des professionnels, ainsi qu'à renforcer l'obligation d'information des patientes, concernant les risques résiduels et la durabilité des prothèses.

VIGILANCE Année 2000

3 déclarations de rupture ont été enregistrées en 2000.

4) ANNÉES 2001 / 2010 (mars)

a) Année 2001

12 janvier 2001 : - Réunion du groupe de travail sur les dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction ;

- Rapport « Evaluation clinique des prothèses mammaires implantables (PMI) » à discuter lors de la réunion, émanant de 3 experts. Ce document comporte une partie générale et des parties consacrées aux différentes prothèses dont les implants PIP.

22 janvier 2001 : transmission par l'AFSSAPS à deux experts, d'un complément de dossier sur les prothèses silicone de PIP, et sollicitant un avis rapide sur son contenu.

2 février 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS du protocole de suintement pour les prothèses concernées.

5 février 2001 : - Transmission de l'AFSSAPS (DEDIM) à un expert, du protocole d'essai de PIP sur le test de suintement, pour avis quant à sa validation par l'Agence ; réponse de l'expert le 8 février : le protocole peut être validé.

- Transmission par la société PIP à l'AFSSAPS du test de sensibilisation chez le cobaye, sur la matière première Nusil, réalisé par la société NAMSA (dont la société Biomatech est filiale depuis 1995), et des rapports de biocompatibilité des gels (données complétées par courrier du 13 février 2001, sur l'hémocompatibilité).

15 février 2001 + 26 mars 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS de « brouillons » de consentement éclairé et d'une notice d'utilisation concernant les implants remplis de silicone.

19 février 2001 : rapport d'un expert sur les tests biologiques sur les matières premières, enveloppes et gels de silicone NUSIL utilisés par la société PIP.

20 février 2001 (+ 23 février 2001) : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS du rapport d'essai de suintement.

28 février 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS du test de toxicité aigüe.

1^{er} mars 2001 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP annonçant la levée possible de la mesure du 22 décembre 2000 concernant les prothèses contenant du gel de silicone, au vu des données transmises par la firme, et sous la double réserve de la transmission d'un calendrier prévisionnel concernant la fourniture des données manquantes et de l'obtention de résultats encore en cours.

8 mars 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS de rapports d'essais sur l'animal, dans le cadre de la biocompatibilité (irritation intradermique, toxicité aigüe), annonce des résultats du test de pyrogénicité et de la réalisation future de tests de toxicité chronique.

9 mars 2001 : transmission à la Commission européenne des décisions du 22 décembre 2000, en application de l'article 14ter de la directive 93/42/CEE.

15 mars 2001 : note interne à l'AFSSAPS (DIE à la DEDIM) demandant les données et éléments attendus par cette dernière, dans le cadre de la campagne d'inspection concernant les implants mammaires, qui va débiter. Cf. 10 avril 2001 : note DEDIM à la DLC qui annonce une réunion pour cadrer la campagne d'inspection.

21 mars 2001 : courrier de la société PIP à l'AFSSAPS déplorant la perte de sa situation de leader sur le marché du fait de la suspension du 22 décembre 2000 et demandant à l'Agence d'y remédier rapidement.

26 mars 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un courrier attestant du démarrage des tests de toxicité demandés par l'AFSSAPS sur le gel de silicone et l'enveloppe.

30 mars 2001 : contact téléphonique entre l'AFSSAPS (DEDIM) et la société PIP à propos des résultats des tests de suintement selon la méthode ASTM et annonce par PIP de la réalisation d'un nouveau test de suintement selon un protocole ASTM modifié¹³.

3/4/11 avril 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un protocole d'étude clinique et d'un rapport d'essai concernant le test de suintement selon un protocole ASTM modifié. La conception de l'enveloppe (NUSIL) et de la pastille d'occlusion (NUSIL) se révèlent très satisfaisante selon PIP.

10 avril 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'éléments du dossier technique des IMGHC, et de la liste de ces implants.

10 avril 2001 : note interne à l'AFSSAPS (DEDIM à la DLC) demandant de procéder, selon certaines modalités, à la caractérisation qualitative et quantitative des différents gels de silicone utilisés par les différents fabricants de prothèses mammaires (cf. courrier DLC à la

¹³ Document interne du 10 avril 2001.

société PIP du 20 juin 2001) ainsi qu'à la détermination des solvants résiduels, et prévoyant la réalisation régulière de tests de suintement sur les prothèses. (Note de synthèse récapitulant les résultats de la DLC : 11 avril 2003). Cette note annonce de plus une réunion DLC/DEDIM/DIE au 27 avril 2001 qui doit notamment permettre de préciser les actions demandées à la DIE dans le cadre des inspections engagées chez les fabricants.

13 avril 2001 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP annonçant que les données complémentaires demandées, concernant les propriétés physico-chimiques et mécaniques, la biocompatibilité des prothèses internes pré remplies de gel de silicone, ainsi que les données cliniques, ont été jugées suffisantes pour attester de la conformité desdites prothèses aux exigences essentielles.

13 avril 2001 : document de travail interne sur les données relatives à l'évaluation du suintement (comparaison favorable par rapport aux prothèses Mac Ghan et Mentor dont la suspension de mise sur le marché n'a pas été reconduite en décembre 2000) et à l'évaluation de la biocompatibilité (garanties sur la biocompatibilité du gel de silicone utilisé par PIP).

13 avril 2001 : note DEDIM au directeur général de l'AFSSAPS, proposant l'abrogation de la décision du 22 décembre 2000 concernant les prothèses PIP remplies de gel de silicone, la société ayant répondu de manière pertinente aux compléments demandés et spécifiant toutefois d'une part que les données relatives à l'évaluation clinique sont toujours en cours d'instruction par l'Agence, d'autre part que la société PIP s'est engagée à réaliser une étude clinique.

18 avril 2001 : décision du directeur général de l'AFSSAPS levant la suspension du 22 décembre 2000 de mise sur le marché et d'utilisation des prothèses mammaires internes pré remplies de gel de silicone fabriquées par PIP.

Le rapport du 12 janvier 2001 et un du 19 février 2001, ainsi que l'évaluation interne sur le suintement et la biocompatibilité établie le 13 avril 2001, ajoutés à l'engagement de PIP de faire des essais cliniques, ont permis de considérer que PIP répondait au référentiel permettant de lever la suspension pour les prothèses remplies de silicone.

19 avril 2001 (et 18 mai 2001) : courrier de l'AFSSAPS (DEDIM) à PIP demandant que des modifications soient apportées sur la notice pour les utilisateurs et l'information des patientes.

23 avril 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS des tests de biocompatibilité effectués sur la matière première des enveloppes des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone.

10 mai 2001 : commission nationale de matériovigilance : présentation d'un questionnaire à remplir en cas de signalement d'un incident ou risque d'incident relatif à une prothèse mammaire implantable qu'il donne lieu ou non à réintervention.

14 mai 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS du rapport « recherche des substances pyrogènes ».

18 mai 2001 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP sur les commentaires et précisions rédactionnelles qu'appelle leur notice.

5 et 6 juin 2001 : inspection de la société PIP dans le cadre de la campagne d'inspection « implants mammaires ».

8 juin 2001 : note de l'AFSSAPS au cabinet d ministre chargé de la santé relative à la levée de la suspension de la commercialisation des prothèses mammaires internes dont le contenu est autre que du sérum physiologique.

14 juin 2001 : envoi aux experts du compte rendu de la réunion du 12 janvier 2001 intégrant notamment l'évaluation du 19 février d'un expert sur les prothèses de la marque PIP.

20 juin 2001 : courrier de l'AFSSAPS (DLC) à la société PIP demandant à la firme de lui adresser la liste des lots en stocks ainsi que 5 prothèses mammaires remplies de gel de silicone, afin qu'elle puisse réaliser les analyses demandées par la DEDIM dans le cadre du contrôle du marché desdites prothèses engagé depuis septembre 2000 par l'AFSSAPS.

27 juin 2001 : transmission par la société PIP, à la demande de l'AFSSAPS formulée suite à l'inspection des 5 et 6 juin, d'une note de synthèse du directoire qualité concernant la préparation de la solution de gel à haute cohésivité (mode opératoire de préparation du gel de remplissage), concernant le lot n° 06701. Ce document conclut à l'existence de risques non critiques, à la nécessité d'effectuer des contrôles complémentaires et au blocage provisoire des lots concernés.

27 juin 2001 : note interne AFSSAPS (DIE à la DEDIM) : l'inspection a révélé que les spécifications du gel NUSIL quant aux proportions du mélange des 2 composants, n'étaient pas respectées : la DIE transmet à la DEDIM les éléments techniques transmis par PIP sur ce point, lui demande d'évaluer le risque qui en découle, et informe qu'elle a pris contact avec PIP pour que soient placés en quarantaine les lots concernés.

28 juin 2001 : transmission de la DEDIM à la DIE de la proposition de courrier fournie par PIP concernant l'information destinée aux utilisateurs quant au retrait du lot.

29 juin 2001 : retrait du lot de prothèses en silicone n° 06701, effectué par la société PIP à la demande de l'AFSSAPS, pour non-conformité des proportions des 2 parties du gel de silicone. Pas de remise en cause de la sécurité des patients implantées.

Note DIE à la DEDIM informant du retrait de lot, avec copie du courrier envoyé à la société PIP ;

Note de l'AFSSAPS au Cabinet du ministre chargé de la santé informant du retrait de lot.

Le rapport d'inspection ne précise pas pourquoi la non conformité ne portait que sur un seul lot, ce qui laisse supposer qu'il s'agissait d'un contrôle aléatoire de quelques dossiers de lots, au sein desquels un seul a révélé l'existence d'un produit non conforme. C'est une pratique courante en inspection : plusieurs dossiers sont examinés et seuls les points non conformes sont notifiés, ce qui laisse supposer que les autres dossiers sont conformes.

29 juin 2001 : réunion du groupe de travail sur les dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction : présentation des mesures de « vigilance renforcée » pour les prothèses mammaires implantables.

3 juillet 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un rapport complémentaire sur la caractérisation du phénomène de suintement – comparaison avec et sans couche barrière.

4 juillet 2001 : note du Cabinet du ministre chargé de la santé au directeur général de l'AFSSAPS lui demandant de s'assurer que les mesures nécessaires au suivi et à l'information des patientes implantées avec le lot retiré, ont été ou seront prises.

5 juillet 2001 : bilan des rappels effectués par la société PIP, adressé à l'AFSSAPS et engagement de transmettre à celle-ci un rapport sur les tests de transsudation mis en place sur le lot concerné par le retrait.

17 juillet 2001 : transmission par la société PIP de documents des laboratoires MXM relatif à la validation de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène des prothèses en gel de silicone.

20 juillet 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS, à sa demande, une fiche technique concernant le stéranios, produit désinfectant à base de glutaraldéhyde, utilisé par la firme sur les prothèses en silicone (suites de l'inspection).

27 juillet 2001 : décision du Conseil d'Etat annulant la décision du directeur général de l'AFSSAPS du 31 mai 2000 pour le non-respect de la procédure contradictoire, au regard des délais.

1^{er} août 2001 : note interne AFSSAPS (DIE à la DEDIM) : demande d'évaluer si l'utilisation du glutaraldéhyde ne présente pas de risque pour la santé.

8 août 2001 : projet de réponse à la demande du Cabinet du ministre chargé de la santé du 4 juillet 2001.

10 août 2001 : courrier de la société Laboratoires ANIOS qui indique ne pas préconiser l'utilisation de leur produit à base de glutaraldéhyde, le stéranios, pour la désinfection des dispositifs médicaux de type prothèses mammaires.

13 août 2001 : mise en demeure de la société PIP par l'AFSSAPS, de suspendre sans délai la mise sur le marché et l'utilisation des implants pour lesquels le procédé de fabrication utilise le stéranios, au regard du risque possible de relargage de glutaraldéhyde. Et demande d'organiser le rappel des produits et l'information des utilisateurs. Mention manuscrite sur le courrier : « pb : procédure contradictoire non respectée + refus du fabricant d'effectuer le rappel ».

14 août 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS de l'analyse de risque sur la possibilité de relargage du stéranios dans le temps.

14 août 2001 : réunion interne AFSSAPS sur l'utilisation du STERANIOS par la société PIP.

17 août 2001 : réunion interne AFSSAPS sur les risques liés au stéránios dans les implants mammaires, concluant d'une part à l'absence de maîtrise par PIP de l'utilisation de ce produit, d'autre part à la nécessité de demander à PIP des données complémentaires sur le sujet.

17 août 2001 : télécopie de la société PIP rappelant avoir déjà transmis de l'information sur la validation du processus de stérilisation.

20 août 2001 : transmission à l'AFSSAPS par la société PIP du bilan d'audit du TÜV RHEINLAND ne faisant pas apparaître de risques particuliers.

- Compte rendu d'un entretien téléphonique avec un expert de l'AFSSAPS, sur la toxicité du glutaraldéhyde.

- Courriel de l'AFSSAPS aux autorités compétentes européennes demandant des informations sur le processus de stérilisation des implants mammaires (stérilisation à l'oxyde d'éthylène, utilisation du glutaraldéhyde) : réponse des autorités suédoise et belge le 21 août 2001.

22 août 2001 : courriel de l'autorité compétente australienne qui se plaint du manque de réponse et de la qualité des réponses de la société PIP, soupçonnant un défaut du système de qualité de ce fabricant. Réponse de la DIE du même jour, retraçant les conclusions de l'inspection des 5 et 6 juin.

- Courriel interne AFSSAPS suite à inspection de la société PIP évoquant 2 écarts de matériovigilance relevés, auxquels des réponses satisfaisantes ont été apportées par PIP.

- Transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'informations techniques concernant la production des implants mammaires et les modes de stérilisation des prothèses au fil du temps et mentionnant que le « lavage au STERANIOS » de toutes les prothèses a été mis en place le 5 décembre 1996.

- Transmission par la société PIP à l'AFSSAPS de résultats d'analyses concernant les traces de stéránios dans les implants mammaires, effectuées par le laboratoire indépendant SERMA TECHNOLOGIES, lesquelles concluent à la présence de glutaraldéhyde dans les implants d'une teneur inférieure à 2 mg. PIP annonce une future analyse de risques sur le sujet à partir d'investigations biologiques.

23 août 2001 : réunion interne AFSSAPS qui conclut à la conformité du procédé de désinfection préalable à la stérilisation aux données fournies pour le marquage CE ; position validée par le TÜV RHEINLAND. Abandon du projet de suspension de commercialisation.

- Télécopie de la société PIP sur les enveloppes de leurs prothèses : enveloppes identiques quels que soient les gels et donc référence aux tests de biocompatibilité des enveloppes des prothèses en sérum physiologique.

27 août 2001 : courrier de l'AFSSAPS à la société PIP faisant suite au courrier du 13 août 2001 et demandant à la firme des données techniques concernant notamment l'étape de désinfection préalable à la stérilisation, l'interaction possible de l'agent stérilisant avec le glutaraldéhyde, et la biocompatibilité du produit fini traité par stéránios. L'objectif est notamment que soit justifiées l'utilisation et l'innocuité du procédé, au regard de l'utilisation du glutaraldéhyde.

3 et 11 septembre 2001 : réponse de la société PIP à la demande du 27 août 2001 concernant le process de production, qui mentionne l'utilisation du stérianos : tout a déjà été transmis lors de la demande de certification CE en 1997, au TUV RHEINLAND (utilisation du stérianos, non évaluée par le TUV RHEINLAND comme un risque potentiel), ainsi qu'à la direction des hôpitaux dans le cadre de la demande d'homologation.

5 septembre 2001 : courrier d'agrément de l'AFSSAPS sur le protocole de l'étude clinique sur les implants silicone fourni par la société PIP.

20 septembre 2001 : transmission à la DEMEB pour évaluation de la réponse détaillée de PIP du 11 septembre 2001 relative à l'utilisation de glutaraldéhyde.

24 et 25 septembre 2001 : sollicitations d'experts sur l'évaluation de la réponse détaillée de PIP du 11 septembre 2001 relative à l'utilisation du glutaraldéhyde.

25 septembre 2001 : transmission à la DIE pour examen commun de la réponse détaillée de la société PIP du 11 septembre 2001 relative à l'utilisation de glutaraldéhyde.
Transmission par la société PIP d'un complément (rapport sur l'évaluation de la cytotoxicité du laboratoire LEMI) au courrier du 11 septembre 2001.

26 septembre 2001 : télécopie de la société PIP informant l'AFSSAPS que depuis le 24 août 2001, la société lave des prothèses en gel de silicone à l'eau oxygénée à 10 volumes. Cette télécopie précise la situation américaine des prothèses PIP.

. Pour les prothèses en gel de silicone : description de la situation générale des prothèses en gel de silicone (interdiction depuis 1992 à l'exception des études cliniques et des cas particuliers de dérogation). La société PIP précise qu'à son avis « un changement n'est pas possible avant 2005 ou 2006 (peut-être même jamais) »

. Pour les prothèses en sérum physiologique : descriptions du changement de procédure par la FDA en 1999 (passage d'une autorisation par équivalence 510 k à une autorisation « pré-market approval » PMA). La firme explique n'avoir pas eu l'autorisation PMA en 2000 car les études attendues dans ce cadre ne seront terminées qu'en juin 2002. Aucune mention de l'inspection de la *Food and Drug Administration* de 2000, ni de la *Warning Letter*.

10 octobre 2001 : rapport d'un expert sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalable à la stérilisation.

15 octobre 2001 : rapport de la DEMEB sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalable à la stérilisation.

16 octobre 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS de données de sécurité et de la fiche technique détaillée portant sur le produit bactéricide Claro II (savon bactéricide pour les mains).

Rapport d'un expert sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalable à la stérilisation.

17 octobre 2001 : courrier de la *Medical Devices Agency*, autorité compétente anglaise, donnant des informations sur le procédé de stérilisation des implants mammaires (stérilisation à l'oxyde d'éthylène, utilisation du glutaraldéhyde).

24 octobre 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un rapport de « cytotoxicité en contact direct », effectué sur un implant en gel de silicone lavé à l'eau oxygénée à 10 volumes.

Transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un rapport de test de suintement avec comparaison sur le lot 06701 retiré suite à l'inspection (pas de différence significative).

26 octobre 2001 : envoi par l'AFSSAPS à la société PIP du rapport d'inspection initial (rapport final adressé le 14 décembre 2001). Ce rapport conclut à l'existence de plusieurs non conformités importantes, pour lesquelles il est demandé à la firme de mettre en place des actions correctives immédiates, dans la mesure où les dispositions ne permettent pas de garantir la qualité des produits et la sécurité de la santé publique :

- l'assurance de la qualité de la matière première n'est pas suffisante,
- l'absence de recherche de tous les dérivés toxiques de l'oxyde d'éthylène potentiellement formés lors de la stérilisation,
- l'absence de détermination de valeurs tolérées pour les proportions des deux composants de silicone entrant dans le mélange.

26 octobre 2001 : transmission par la société PIP à l'AFSSAPS d'un rapport complémentaire concernant les résultats obtenus lors de la poursuite de l'étude pour la détermination des teneurs résiduelles en glutaraldéhyde.

28 octobre 2001 : rapport d'un expert sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalablement à la stérilisation.

29 octobre 2001 : courriel d'un expert sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalablement à la stérilisation.

31 octobre 2001 : remise par la société PIP à l'AFSSAPS d'un rapport sur la mise au point de la méthode « par HPLC » pour dosage de glutaraldéhyde dans les implants mammaires.

Courrier de l'AFSSAPS à la société PIP lui indiquant prendre acte du lavage à l'eau oxygénée 10 volumes et lui indiquant que cette modification de l'étape de lavage entraîne une modification majeure devant être portée à la connaissance de l'organisme notifié. Ce courrier demande à PIP de transmettre à l'AFSSAPS, avant mise sur le marché des prothèses traitées par ce procédé, le dossier de validation complet.

7 novembre 2001 : courrier de la société PIP à l'AFSSAPS annonçant le dépôt prochain du dossier de validation et transmettant copie de l'information faite à l'organisme notifié.

12 novembre 2001 (+ 3 décembre 2001) : réponse de la société PIP à l'AFSSAPS concernant les écarts relevés dans le rapport initial, accompagnée de 15 annexes comprenant notamment la déclaration de conformité, différentes procédures, et des résultats de

contrôles. La société PIP s'engage également sur la mise en place de certaines actions correctives.

15 novembre 2001 : Communication de la Commission européenne relative aux dispositions communautaires et nationales applicables aux implants mammaires, concernant principalement les exigences essentielles et les systèmes d'évaluation de la conformité établis par la directive 93/42/CEE, le contenu du message délivré aux patientes aux fins de recueillir leur consentement éclairé, l'information délivrée aux utilisateurs, et les exigences de suivi et de surveillance imposées aux fabricants après la mise sur le marché de leurs prothèses. Suite à un consensus entre la Commission, le Parlement européen et les autorités nationales, qui s'est dégagé en faveur d'une politique à l'échelon communautaire en la matière, permettant de renforcer la protection de la santé tout en maintenant le cadre juridique existant. Cette communication s'inspire largement du MEDDEV précité et donc du référentiel français de 1997, à l'origine du renforcement des exigences de sécurité concernant ces produits

15 novembre 2001 : transmission par la société PIP du rapport de toxicité subchronique fait sur les gels de silicone et annoncé dans le courrier du 8 mars 2001.

16 novembre 2001 : remise par la société PIP à l'AFSSAPS d'un dossier sur la recherche d'un bactéricide exempt de glutaraldéhyde pour le lavage des implants mammaires de PIP pré-remplis de gel de silicone (validation du procédé de lavage à l'eau oxygénée).

26 novembre 2001 : rapport d'un expert sur l'utilisation d'eau oxygénée à 10 volumes préalable à la stérilisation.

30 novembre 2001 : rapport d'un expert sur l'étape de désinfection utilisant du glutaraldéhyde préalablement à la stérilisation. Observation : pas de trace d'un avis définitif de l'AFSSAPS sur ce point. Il ressort des documents que la firme PIP a utilisé l'eau oxygénée à la place du glutaraldéhyde (Cf. 31 octobre 2001).

5 décembre 2001 : rapport d'un expert sur l'utilisation d'eau oxygénée à 10 volumes préalablement à la stérilisation.

14 décembre 2001 : transmission à la société PIP par l'AFSSAPS du rapport d'inspection final, faisant apparaître d'une part qu'il a été répondu de manière satisfaisante aux écarts relevés, d'autre part qu'il a été pris note des engagements pris par la société PIP, dont la mise en œuvre sera vérifiée par l'AFSSAPS lors d'une prochaine inspection. La conclusion finale du rapport mentionne : « Tous les écarts du présent rapport sont levés » : Cela n'est en effet pas un élément déclenchant une réinspection de vérification. Il y a des échanges complémentaires (cf. chronologie des 27 et 29 juin 2001 du présent rapport).

Pas de soupçon de fraude pour les raisons précitées. En revanche, la DIE programme d'autres inspections dès 2001 chez tous les autres fabricants d'implants mammaires (Eurosilicone, MC Ghan, Mentor, PVP-Sebbin, Perouse Plastie). Un problème de maîtrise de la stérilisation se révèle chez l'un d'eux : Eurosilicone. Celui-ci sera alors réinspecté en 2002 puis 2007, puis mars 2011 puis janvier 2012.

21 décembre 2001 : rapport d'un expert sur l'utilisation d'eau oxygénée à 10 volumes préalablement à la stérilisation.

VIGILANCE Année 2001 (30 avril 2001 à 14 décembre 2001)

9 déclarations de chirurgiens sont transmises à l'AFSSAPS, elles portent sur :
3 ruptures, une explosion per opératoire au moment de la pose, un dégonflement, et 4 incidents divers : motifs esthétique, coque, suspicion de rupture ...

Faits marquants dans ces déclarations :

- Les déclarants sont souvent les mêmes professionnels de santé.
- Certaines déclarations de vigilance sont faites systématiquement dès lors qu'une explantation est réalisée, mais parfois les motifs des explantations ne sont pas précisés dans les déclarations.
- Les durées d'implantation des prothèses concernées sont généralement assez courtes (quelques mois pour certaines patientes).
- Dans les déclarations transmises à l'AFSSAPS, la survenue des incidents donne lieu systématiquement à l'explantation des prothèses.

b) Année 2002

2002 : création d'une fiche de déclaration spécifique aux prothèses mammaires implantables¹⁴

6 février 2002 : demande de l'AFSSAPS à la société PIP sur les modèles d'implants disponibles sur le marché français.

8 février 2002 : réponse de la société PIP à l'AFSSAPS indiquant quels modèles d'implants mammaires sont disponibles sur le marché français et transmettant les certificats CE.

2 avril 2002 : premiers résultats des analyses sur les implants de la marque PIP, réalisées par la DLC suite à la demande de la DEDIM du 10 avril 2001 (cf. notes de synthèse en date du 11 avril 2003).

16/18 juillet 2002 : audit de recertification de la société PIP par l'organisme notifié TÜV RHEINLAND, qui aboutit à un second certificat relatif au système complet d'assurance qualité délivré le 17 octobre 2002^{15 16}.

VIGILANCE Année 2002 : janvier 2002 au 17 décembre 2002

9 déclarations de chirurgiens sont transmises à l'AFSSAPS, portant sur 3 ruptures (dont une à 11 ans), 4 changements de prothèses pour motif esthétique, 2 infections avec douleurs au niveau de la prothèse.

¹⁴ En décembre 2011, est créée une fiche spécifique aux prothèses mammaires implantables de la marque PIP.

¹⁵ Événement dont les autorités sanitaires n'ont pas eu connaissance au moment des faits.

¹⁶ Suite à la reclassification européenne des implants mammaires en classe III, le premier audit de surveillance du second certificat relatif au système complet d'assurance qualité est accompagné d'un audit spécifique d'extension à l'évaluation du dossier technique des implants mammaires dont ceux en gel de silicone. A l'issue de ce processus le certificat sur le dossier de conception est délivré le 15 mars 2004. Il s'ensuit des audits de suivi en novembre 2004 et mars 2006.

Faits marquants dans ces déclarations :

- Les déclarants sont souvent les mêmes professionnels de santé.
- Certaines déclarations de vigilance sont faites systématiquement dès lors qu'une explantation est réalisée ; dans 3 cas les motifs des explantations ont été des motifs esthétiques (patiente non satisfaite du résultat).
- La durée d'implantation des prothèses concernées est, ou très longue pour le seul cas de rupture documenté (11 ans), ou très courte (quelques mois pour certaines patientes) pour les 2 cas d'infection enregistrés et pour les explantations pour motif esthétique.
- Dans les déclarations transmises à l'AFSSAPS, la survenue des incidents donne lieu systématiquement à l'explantation des prothèses.

c) Années 2003/2004

3 février 2003 : directive n° 2003/12/CE de la commission concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.

11 avril 2003 : deux notes de synthèse récapitulative de la DLC, concernant l'ensemble des résultats des analyses portant sur les gels contenus dans les prothèses mammaires : les résultats obtenus pour la société PIP sont similaires à ceux des autres fabricants. Evaluation du potentiel cytotoxique : résultat conforme. Relargage de silicium : résultats similaires à ceux obtenus pour des prothèses contenant du sérum physiologique. Il ressort donc de ces analyses que seul le gel NUSIL a été utilisé pour les implants prélevés.

27 août 2003 : un chirurgien de Seine-Maritime déclare une explantation suite à la fissure de l'enveloppe d'une prothèse de l'une de ses patientes. Sans réponse de l'Agence lui confirmant la réception de sa déclaration, il envoie une lettre recommandée avec avis de réception le 19 novembre 2003 retransmettant sa déclaration. Aucune trace de cette déclaration d'août 2003 n'a été retrouvée (erreur n° de fax ?), il dit ne pas avoir eu une confirmation de réception du fax. La déclaration a été intégrée dans la base de matériovigilance lors de ce 2ème courrier de novembre 2003.

VIGILANCE Année 2003 : 21 mars 2003 au 19 novembre 2003

9 déclarations de chirurgien sont transmises à l'AFSSAPS pour les mêmes motifs que les années précédentes (1 rupture, 2 cas infections, 3 cas de formation de coque, des douleurs...).

Faits marquants dans ces déclarations :

- Certaines déclarations de vigilance sont faites systématiquement dès lors qu'une explantation est réalisée, mais parfois les motifs des explantations ne sont pas précisés dans les déclarations.
- Les durées d'implantation des prothèses concernées pour certaines typologies d'incident (infections, coques) sont généralement assez courtes (quelques mois pour certaines patientes).
- Dans les déclarations transmises à l'AFSSAPS, la survenue des incidents donne lieu systématiquement à l'explantation des prothèses.

VIGILANCE Année 2004 : 14 janvier 2004 au 10 décembre 2004

12 déclarations de chirurgien sont transmises à l'Agence :

- 5 ruptures, (après des durées d'implantation longues pour 2 d'entre elles),
- 5 coques,
- 1 explantation pour motif esthétique,
- 1 dégonflement
- 1 cas de pli de l'implant ;
- 1 intolérance
- 7 de ces déclarations provenaient du même chirurgien qui avait déjà déclaré en 2002 et 2003.

Dans cet intervalle de temps, pour un cas de rupture (déclaration du 6 mai 2004), la société PIP a demandé à récupérer l'implant ; dans sa déclaration, le chirurgien souligne que la rupture ne peut correspondre à une blessure traumatique par aiguille lors de la pose.

c) Années 2005 à 2007

12 avril 2005 : un document qualité interne, géré dans le système qualité du département des vigilances intitulé « Instruction : protocole d'évaluation spécifique des signalements d'incidents relatifs aux prothèses mammaires implantables ». Le mode de traitement des incidents par cette procédure est détaillé dans la partie Matéiovigilance de ce rapport.

VIGILANCE Année 2005 : 7 janvier 2005 au 16 décembre 2005

9 déclarations de chirurgien sont transmises à l'Agence dont :

- 4 cas de ruptures des implants avec durée d'implantation à 16 ans, 8 ans et 4 ans,
- 1 dégonflement,
- 1 cas d'usure physiologique et une coque.

VIGILANCE Année 2006 : 9 mars 2006 au 20 novembre 2006

6 déclarations de chirurgien sont transmises à l'Agence :

- 4 cas de rupture dont 2 sans durée d'implantation connue, 1 à 1 an, 1 à 3 ans,
- cas de fissures en per opératoire,

Mai 2006 : 28 plaintes sont déposées simultanément à Nottingham en Angleterre dans le cadre d'un « *Consumer Protection Act* ». Les plaintes portaient sur le fait que les enveloppes des implants PIP en cause n'étaient pas suffisamment résistantes, pouvant entraîner des douleurs et des inflammations en cas de fuite. Une autre plainte pour les mêmes raisons est déposée à la Haute Cour de Londres la même année. Celle-ci notifie les jugements sur toutes ces plaintes à la société PIP en juillet 2008, qui réclament notamment 2,3 millions de dollars de dommages et intérêts. Selon nos informations, les autorités sanitaires britanniques n'ont pas été informées de ces plaintes¹⁷.

¹⁷ Evénements dont les autorités sanitaires n'ont pas eu connaissance au moment des faits.

VIGILANCE Année 2007 : 13 février 2007 au 11 décembre 2007

8 déclarations de chirurgien sont enregistrées en 2007 :

- 5 ruptures à 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans et 1 non connue,
- 1 adénopathie,
- 1 cas de fracture de l'implant.
- 1 siliconome suite à coupure.

Dans la déclaration du 22 mai 2007, le chirurgien indique avoir remis l'implant à un représentant de la société PIP qui déclarera la tenir à disposition de l'Agence pour un contrôle éventuel.

4/7 septembre 2007 : audit de certification de la société PIP par l'organisme notifié TÜV RHEINLAND, aboutissant à l'émission du 3ème certificat du système complet d'assurance qualité le 13 décembre 2007. Deux audits de suivi ont lieu en février 2009 et janvier 2010 avant la suspension du certificat relatif à la conception des implants en gel de silicone en date du 26 mars 2010, suite à l'information transmise par l'AFSSAPS sur le projet de décision de police sanitaire, précédant le retrait de l'ensemble des certificats délivrés par l'organisme notifié TÜV pour l'ensemble des activités de la société PIP le 6 avril 2010¹⁸.

d) Année 2008

12 novembre 2008 : commission nationale des dispositifs médicaux : il est fait état d'une publication récente dans une revue scientifique (JAMA, novembre 5th, 2008-Vol 300, N°17 pp 2030-2035) d'un article portant sur un lien possible entre une forme très rare de lymphome et le port de prothèses mammaires. Il ne peut toutefois, sans études complémentaires dont l'AFSSAPS évalue l'intérêt qu'il y aurait à les engager (ces études ont été programmées mais pas engagées) être conclu de façon formelle sur ce sur-risque, qui resterait en tout état de cause très faible compte tenu de la rareté de ce type de lymphome. La commission ne juge pas nécessaire la publication d'un communiqué de presse.

VIGILANCE Année 2008 : 25 mars 2008 au 10 décembre 2008

34 cas de matériovigilance ont été rapportés à l'Agence par des chirurgiens, parmi lesquels :

- 21 cas de rupture dont 4 avec siliconome,
- 1 cas d'allergie,
- 1 problème d'étiquetage,
- 2 coques,
- 3 cas de fuites,
- 1 explantation sans rupture confirmée,
- 1 motif esthétique,
- 1 épanchement non grave dans la loge prothétique.

Parmi ces déclarations :

¹⁸ Evénements dont les autorités sanitaires n'ont pas eu connaissance au moment des faits.

- 1^{ère} déclaration d'un chirurgien sur les implants PIP le 17 juillet mentionnant 1 rupture précoce à 8 mois et informant qu'il a demandé au fabricant de retirer le lot concerné.
- 2^{ème} déclaration d'un chirurgien le 14 octobre 2008 mentionnant une rupture de prothèse avec présence d'adénopathies axillaires
- 3^{ème} déclaration d'un chirurgien le 27 octobre déclarant un siliconome ganglionnaire et précisant qu'il a questionné le fabricant et qu'il arrête de poser des implants PIP.
- 4^{ème} déclaration d'un chirurgien le 3 décembre 2008 mentionnant une rupture spontanée à 3 ans découverte lors d'une mammographie

A chacune de ses déclarations, le chirurgien indique demander à la société PIP d'expliquer les raisons de ces ruptures et d'identifier les lots susceptibles d'être concernés par ces risques.

De la même façon, un médecin avertit l'Agence des demandes du fabricant de restitution des implants rompus et sollicite l'avis de celle-ci sur ce point (déclaration du 18 septembre 2008).

Une déclaration du 10 décembre 2008 effectuée par un médecin porteuse d'implants de marque PIP mentionne une rupture bilatérale de ces implants à 5 ans et précise que son chirurgien lui a précisé avoir rencontré 17 cas semblables.

Certains déclarants ont fait plusieurs signalements, essentiellement dans la région sud est (Marseille, Mougins, Cannes sur mer, Toulon...). 1 déclaration a été faite par le centre anti cancer Gustave Roussy. Un signalement a également été communiqué par l'institut du sein.

e) Année 2009

22 avril 2009 : présentation au conseil scientifique de l'Agence, du bilan des incidents reçus sur les prothèses mammaires toutes marques confondues et quel que soit le liquide de remplissage, sérum physiologique ou silicone.

Ce bilan indique que :

- pour les PMI en silicone, le ratio du nombre incidents sur le volume de vente est stable pour les années 2006, 2007 et 2008 et est de 0.5%. Le nombre d'incidents sur les PMI silicone est globalement stable bien que le volume de vente soit en croissance.
- pour les PMI remplies de sérum physiologique, le même ratio est variable (12.5 % en 2006, 16 % en 2007 et 5 % en 2008). Le volume des ventes de ces implants est en baisse.
- environ 400 à 500 incidents concernant les prothèses mammaires sont déclarés chaque année quel que soit le liquide de remplissage de l'implant, ce sont essentiellement des ruptures ou des dégonflements d'implant en post-opératoire.
- Elaboration d'un document interne AFSSAPS concernant la matériovigilance des prothèses mammaires implantables, pré remplies de silicone ou de sérum physiologique, sur la période 2006/2008 ; ce document fait apparaître :
- que le rapport du nombre d'incidents par le volume de ventes est stable sur ces 3 années, pour les prothèses pré remplies de silicone, alors qu'il est variable pour les autres ;
- que le nombre de ruptures et de dégonflements est en hausse croissante sur cette période ; le pourcentage de signalements concernant les implants en silicone a augmenté de 15 % entre 2006 et 2007 ;

Août 2009 : document interne AFSSAPS (DEDIM) synthétisant les données de vigilance portant sur les prothèses implantables en silicone, qui met en évidence une augmentation du nombre de ruptures PIP, la dérive débutant en 2008, bien que le taux reste comparable à celui des autres fabricants.

26 octobre 2009 : courrier en recommandé avec A/R d'un chirurgien plasticien officiant dans une clinique, rappelant à l'AFSSAPS son courriel du 20 novembre 2008 resté sans réponse. Il mentionne dans ce nouveau courrier 13 destructions d'implant et 3 réactions inflammatoires concernant le fabricant PIP et une destruction d'implant concernant un autre fabricant. Ce praticien a déclaré en tout 13 incidents soit 4 en 2008 et 9 en 2009. Il sera répondu à ce chirurgien le 3 mars 2010.

26 novembre 2009 : réception d'une délation, via un expert et membre de la Commission nationale de matériovigilance avec transmission de photos de bidons de matières premières différentes de NUSIL. Sur l'une des étiquettes on peut lire Poly Implant Prothèses 83 La Seyne Sur Mer.

10 décembre 2009 : courriel du directeur général de l'AFSSAPS à la DEDIM, l'informant qu'un chirurgien sénologue de sa connaissance, lui avait fait part d'un taux de rupture « récurrent et à une fréquence inusuelle, de ruptures inhabituellement précoces d'implants de la société PIP, par rapport au profil usuel, où le taux de ruptures progresse de façon linéaire au fil des années. Plusieurs de ses confrères ont fait le même constat, et lui-même m'a dit avoir fait des déclarations en matériovigilance ».

Le directeur général sollicite l'avis de la DEDIM sur l'existence d'un signal, au vu de cette information, qui justifierait une intervention de l'AFSSAPS, et ce d'autant plus que la situation économique de la société (en règlement judiciaire) la rendrait moins proactive dans l'analyse et la prise des mesures correctives nécessaires.

Le chirurgien concerné exerce à l'institut du sein à Paris qui fait 1 déclaration en 2008 et 4 déclarations en 2009 (1 cas de coque, 1 cas d'adénopathie et 2 ruptures).

18 décembre 2009 : convocation de la société PIP par l'AFSSAPS à une réunion, pour laquelle elle a demandé à la firme de fournir :

- la liste des clients pour les prothèses mammaires pré-remplies de Silicone depuis 2004
- l'origine des matières premières utilisées pour la fabrication des implants et les changements éventuellement apportés dans le circuit d'approvisionnement
- toute information relative à un changement dans les processus de fabrication depuis 2004 (matières, méthodes, environnement, etc.)
- le bilan rétrospectif concernant les incidents survenus sur les implants mammaires depuis 2004, notamment sur les prothèses mammaires pré-remplies de silicone à enveloppe texturée et, le cas échéant, les mesures mises en œuvre pour y remédier.

La société PIP remet en séance un document établi par la firme, intitulé « évolution des déclarations matériovigilance : analyses et interprétations », qui conclut que l'augmentation constatée des incidents est logique, au vu de l'augmentation des ventes, et que le taux de ruptures est comparable à celui des ses concurrents.

31 décembre 2009 : demande de l'AFSSAPS (DEDIM) à la société PIP les données brutes concernant les incidents, et demande des précisions quant aux courbes présentées par la société PIP.

VIGILANCE Année 2009 : 23 janvier 2009 au 29 décembre 2009

41 déclarations de matériovigilance sont rapportées à l'Agence par des chirurgiens :

- cas de ruptures d'implants mammaires allant de 2 à 8 ans avec une proportion plus importante de 3 à 5 ans,
- 1 coupure,
- 1 déchirure,
- 10 cas de siliconome ou d'adénopathie,
- 4 cas de coque.

Un chirurgien a fait en 2009, 8 déclarations dont 1 en juin et 7 entre octobre et décembre 2009. Il mentionne son inquiétude et souhaite que l'Afssaps « rende compte de l'enquête physicochimique qu'elle a du entreprendre"

En 2009, à part une clinique qui a déclaré 9 incidents, les signalements sont effectués par des centres différents disséminés dans toute la France.

f) Année 2010 (mars)

8 janvier 2010 : réponse de la société PIP à la demande de l'AFSSAPS du 31 décembre et transmission des documents.

19 janvier 2010 : demande de l'AFSSAPS (DEDIM) à la société PIP d'un certain nombre de documents :

- la traçabilité des fournisseurs en matière première de silicone ;
- les données attestant de la conformité de ces dernières ;
- les volumes des ventes par années pour les PMI pré-remplies de gel silicone à enveloppe lisse et de sérum physiologique en distinguant les enveloppes lisses et texturées ;
- les données brutes concernant les incidents survenus sur les PMI, ces données devraient permettre de renseigner/ corriger les informations détenues dans la base de données de l'Agence ;
- le nombre global d'incidents par typologie d'incident par année et par années cumulées ;
- le taux d'incidents cumulés en fonction des ventes cumulées, par typologie d'incident en fonction des ventes cumulées, par année en fonction du volume des ventes sur la même année, part année et par typologie d'incident en fonction du volume des ventes sur la même année ;
- le nombre d'incidents en fonction de la durée d'implantation de la PMI.

22 janvier 2010 : réponse de la société PIP à la demande du 19 janvier 2010 sur la traçabilité des fournisseurs de matières premières et les données attestant de leur conformité (historique de conception, vérification de la conception, spécifications techniques des différents gels NUSIL, tests de cytotoxicité, tests d'hémolyse in vitro, tests de toxicité aigue par injection chez la souris, tests de toxicité par injection intradermique chez le lapin, tests d'implantation chez le lapin, tests de mutagénicité, rapports trimestriels des réclamations 31

décembre 2008 et 31 décembre 2009 qui concluent à une augmentation des réclamations liées à l'augmentation des ventes, à un taux de rupture acceptable à 8 ans d'exploitation et enfin que les performances des implants PIP sont comparables à celles des autres implants mammaires).

Seul le gel NUSIL est mentionné dans les réponses de PIP.

Février 2010 : analyse des documents envoyés par PIP ; compte tenu du fait que certains éléments ne se recourent pas, et au vu des différents signaux, décision de diligenter une inspection.

1er mars 2010 : la DEDIM demande oralement à la DIE, ce lundi 1er mars, de diligenter une inspection chez PIP dans les meilleurs délais en l'informant que les implants mammaires PIP font l'objet d'un nombre important de ruptures.

11 mars 2010 : lettre de mission pour l'inspecteur et le représentant de la DEDIM + lettre d'annonce d'inspection à la société PIP. Inspection initialement prévue pour les 16 et 17 mars 2010 et non inopinée car la DIE n'a pas de soupçon de fraude à cette date.

16-18 mars 2010 : Inspection de la firme PIP.

Champ et objectif de l'inspection : diligentée à la suite de signalements de matériovigilance, révélant une fréquence de ruptures significativement plus élevée que pour les autres implants remplis de silicone présents sur le marché : déclarations et certificats prévus dans le cadre des procédures de marquage CE, documentation technique, matériovigilance, gestion des non conformités et des réclamations, et conditions de stockage et de production.

17 mars 2010 (2ème jour d'inspection) :

- Découverte de la fraude ;
- Envoi d'une nouvelle lettre de mission prolongeant l'inspection jusqu'au 18 mars 2010 ;
- Courrier d'information au Procureur de la République du TGI de Toulon
- Courriel du directeur de l'inspection et des établissements au Directeur général de l'AFSSAPS informant celui-ci des principaux éléments relevés lors de l'inspection.

17 mars 2010 : courrier de l'AFSSAPS (DIE) au procureur près le Tribunal de grande instance de Toulon, procédant à une information préalable de recherche d'infraction.

18 mars 2010 : déclaration de J-C MAS au terme de laquelle il dit avoir « utilisé de tout temps des gels (PIP) pour remplir des prothèses mammaires texturées et lisses. Les prothèses asymétriques contiennent du gel NUSIL ainsi que les micro-texturées (VELVET) et les anatomiques. Le gel PIP est fabriqué avec du Baysilone M 1000. ».

19 mars 2010 : réunion à la DIE avec l'inspecteur (DIE) de la mission PIP et l'évaluateur qui l'a accompagné (DEDIM), l'OCLAESP et le Chef du Département Veille sanitaire de la DIE. Objet : nécessité d'avoir recours à des officiers de police judiciaire notamment pour mettre sous scellés les produits consignés lors de l'inspection. Explication du dossier PIP aux officiers de police judiciaire pour que les investigations policières puissent se dérouler dans de bonnes conditions.

19 mars 2010 : courriel de l'AFSSAPS aux experts, les convoquant à une réunion téléphonique, ayant pour objet l'évaluation du risque chez les patientes implantées avec des prothèses contenant du gel falsifié utilisé par PIP.

22 mars 2010 :

- Courrier de la DIE au procureur près le Tribunal de grande instance de Toulon, l'informant d'une suspicion d'infractions pénales révélées lors de l'inspection des 16-18 mars 2010 : escroquerie, tromperie, faux et usage de faux, mise en danger de la vie d'autrui.
- Transmission à la section de recherche de Marseille d'une copie du courrier précité ;
- Transmission au Tribunal de grande instance de Marseille d'une copie des deux courriers précités ;
- projet de décision de police sanitaire envoyé au fabricant dans le cadre du contradictoire.

23 mars 2010 :

- Courrier de réquisition, par l'OCLAESP, de l'inspecteur et du représentant de la DEDIM, pour accompagnement de l'OCLAESP en perquisition dans les locaux de la société PIP.
- Lettre de mission DIE à l'inspecteur pour prélèvements de matières premières et d'implants mammaires dans les locaux de la société PIP.

24 mars 2010 : l'inspecteur et le représentant de la DEDIM accompagnent l'OCLAESP dans sa perquisition dans les locaux de la société PIP.

25 mars 2010 :

- prélèvements de matières premières et d'implants mammaires dans les locaux de PIP par l'inspecteur AFSSAPS.
- Courriel d'un employé de PIP à l'AFSSAPS, attestant de l'absence de procédure écrite concernant la fabrication du gel PIP, et décrivant la manière dont il procédait pour le faire.
- Courrier de l'AFSSAPS demandant à un expert un avis rapide sur les documents « Questions que les femmes vont se poser » et « questions à poser aux experts ».

26 mars 2010 :

- Fiche d'alerte en matériovigilance élaborée par la Direction générale de la santé (département des urgences sanitaires), sur la base des données de l'AFSSAPS, concernant les implants mammaires en silicone de PIP, et reposant sur les incidents anormalement fréquents sur les 3 dernières années (x 2,8 entre 2006 et 2009) et les non conformités graves constatées en inspection. Destinataires de cette alerte : les établissements de santé implantateurs et les patientes implantées. Elle décrit des risques de ruptures, des complications cliniques, et précise que des analyses portant sur le gel de remplissage sont en cours à l'AFSSAPS.
- Courriels de demandes de fiches de données de sécurité et de fiches techniques aux distributeurs BRENNTAG et GACHES des fabricants de matières premières (MOMENTIVE ET BLUESTAR), concernant les matières premières identifiées en inspection comme non inscrites au dossier de marquage CE mais toutefois utilisés par PIP pour fabriquer des gels de remplissage ; réponses des distributeurs.
- Courriel de la DEDIM à la DLC transmettant le tableau des scellés effectués chez PIP avec l'indication des tests recherchés et des laboratoires.

- Courriel de la DEDIM à la gendarmerie transmettant le tableau des scellés, les coordonnées de la personne à contacter à la DLC pour l'acheminement des scellés ainsi que les coordonnées des deux laboratoires qu'il est prévu de solliciter.
- Courriel de la DEDIM au LNE demandant l'établissement d'un devis en vue de la réalisation des tests suivants : test de fatigue, test de rupture statique, test d'allongement à la rupture, test de rémanence à la traction.
- Demande d'informations de l'autorité compétente anglaise (MHRA) qui a vu dans la presse l'intention de l'Agence de suspendre les prothèses ; réponse de l'Agence le 30 mars, transmettant des informations.

28 mars 2010 : Information du Directeur général de la santé par le directeur général de l'AFSSAPS - Décision de police sanitaire (DPS) à l'encontre de la société PIP.

Projet de fiche d'alerte à l'attention du département des urgences sanitaires (DUS) de la DGS.

VIGILANCE Année 2010 : 4 janvier 2010 au 18 mars 2010

9 déclarations de chirurgiens sont parvenues à l'Agence :

- 7 d'entre elles concernent des cas de ruptures,
- 1 déchirure accidentelle lors de la pose
- 1 cas de coque.

140 incidents de vigilance ont été déclarés sur les implants PIP en gel de silicone de 2001 à fin 2009.

Des suites de la suspension de la commercialisation des prothèses de la société PIP à 2012

1) ANNEE 2010 (à partir de mars)

29 mars 2010 :

- Réponse du fabricant, qui tente de réduire le champ de la décision de police sanitaire aux implants à surface texturée et lisse, compte tenu de leur produit de remplissage. Dans un courrier de cette date il fait également part de ses inquiétudes (exprimées dans un document interne PIP du 24 mars 2010) quant aux coûts liés à l'obligation de rappel (national et international).
- Adoption de la décision de police sanitaire : « décision du 29 mars 2010 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 PIP ».
- Courriel de la DEDIM à la DLC (Montpellier) transmettant, l'ensemble des fiches techniques et des fiches de données de sécurité des produits contenus dans le gel PIP, ainsi que les coordonnées du contact pour les matières premières fabriquées par la société MOMENTIVE.
- Courriel de la DLC (Montpellier) en interne (DIE, DLC, DEDIM, ...) communiquant le point d'étape de la DLC sur les contrôles en laboratoire des prothèses mammaires PIP.
- Courriel de la DIE en interne faisant un état des points abordés avec le procureur adjoint dont notamment : l'indication de la saisine et du placement sous mandat de justice des implants mammaires et des documents les concernant, l'indication selon laquelle une

demande d'analyse, expertise sur des produits prélevés lors de la perquisition du mercredi 24 sera adressée à l'Agence et en tant que de besoin à tout autre laboratoire compétent (...)
- Courriel de la DEDIM à l'Université de Montpellier pour connaître les capacités d'analyse de leur laboratoire pour une caractérisation des gels de silicone.

Réponse de celle-ci indiquant ne pas être équipée, ni compétente pour une étude détaillée sur ce type de polymères et donnant les coordonnées d'un contact à l'école de chimie de Montpellier.

29 mars au 13 avril 2010 : échanges avec la firme MOMENTINE, sur les données techniques et notamment de biocompatibilité concernant l'huile de silicone OEL M1000 (ou SILOP W1000) et le Silopren (ou SILOP U 165), matières premières utilisées par PIP pour la fabrication des gels de remplissage de leurs implants mammaires.

30 mars 2010 (puis actualisation en juillet 2010, septembre 2010 et avril 2011) : information du public : Questions/Réponses : Implants mammaires à base de gels de silicone de la société Poly Implant Prothèse.

30 mars 2010 :

- Matinée de la presse à l'AFSSAPS, en présence de la Direction générale, de la DEDIM, de la DIE et de la presse.
- Mise en place d'un numéro vert (fermé le 30 avril 2010, avec renvoi des appels résiduels sur un poste de la DEDIM). Nombre d'appels reçus : 8 900.
- Communiqués de presse : Implants mammaires en gels de silicone de la société Poly Implant Prothèse.
- Informations/recommandations à l'attention des établissements de santé présents dans le fichier clients PIP à l'attention des directeurs et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion au chirurgien visé dans le courrier.
- Lettre aux professionnels de santé clients PIP hors établissements de santé : Informations/recommandations de sécurité concernant les implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse.
- Information des autorités compétentes européennes, de la DPS adoptée.
- Courriel de l'Agence à l'autorité compétente Néerlandaise pour lui demander des informations sur la société ROFIL, « fabricant » (communément appelé « faux fabricant » ou « OBL », dans le sens où il sous-traite la fabrication de ces produits à PIP puis les met sur le marché en son nom propre, en apparaissant donc à son tour comme fabricant) des prothèses PIP pour les Pays-Bas, et qui a arrêté son activité en février 2009.
- Demande de l'Agence à l'autorité compétente allemande (ZLG) de contacter le TÜV Rheinland pour obtenir des renseignements concernant le dossier PIP.

30 mars 2010 : jugement prononçant la liquidation judiciaire de PIP et désignant le liquidateur.

31 mars 2010 :

- Courrier de l'AFSSAPS au procureur près le Tribunal de grande instance de Marseille, transmettant la décision de police sanitaire du 29 mars 2010.
- Courriel du LNE à la DEDIM transmettant le devis.

- Courriel de BIOMATECH transmettant un devis relatif à la réalisation de tests de génotoxicité et d'irritation ainsi qu'une nouvelle version de leur fiche Information Produit.
- Courriel de la DEDIM à la DAF et au secrétaire général transmettant les premiers devis établis par le LNE et Biomatech et indiquant qu'elle analyse les modalités de prise en charge au titre des frais de justice (ou éventuellement par le liquidateur du fabricant).
- Courriel de l'Agence informant la MHRA des tests qu'elle va effectuer sur les prothèses PIP
- Courriels de la MHRA informant l'Agence de la publication d'une alerte le 31/03/10, et demandant des informations supplémentaires concernant la communication au public et professionnels de santé ; réponse AFSSAPS le 1er avril 2010.
- Courriel de la Commission Européenne qui confirme que la France assure la coordination des cas de vigilance et doit tenir informés tous les Etats-membres.

31 mars 2010 : réunion de sécurité sanitaire : mesure de retrait de tous les implants de la société, surveillance échographique renforcée des femmes implantées, sans explantation systématique, information des professionnels de santé, communiqué de presse et mise en œuvre d'une plateforme téléphonique nationale d'information, information du parquet et de l'OCLAESP, analyses de risque physico-chimiques du gel utilisé en cours.

1^{er} avril 2010 au 10 juin 2010 : échanges avec la firme BLUESTAR SILICONES, sur les données techniques et notamment de biocompatibilité concernant l'huile de silicone 47V1000 et le Rhodorsil RTVA/B, matières premières utilisées pour la fabrication des gels de remplissage des implants mammaires PIP.

1^{er} avril 2010 :

- Note de la Direction générale de la santé visant à informer la Commission européenne de l'adoption de la DPS et de ses motivations.
- Courriel de l'autorité compétente allemande à l'AFSSAPS, demandant des précisions sur le statut actuel (au regard de la liquidation) de la société PIP et les certificats CE dont elle bénéficie ; réponse de l'AFSSAPS le 2 avril 2010.

2 avril 2010 :

- Envoi du rapport préliminaire d'inspection et de ses annexes au liquidateur de la société PIP, pour observations quant aux écarts relevés lors de l'inspection ; ce rapport fait état d'infractions graves au code de la santé publique, présentant un risque direct et sérieux de santé publique :

- . Une partie des implants contiennent un gel de remplissage différent de celui indiqué dans les spécifications de la documentation technique, le dossier de marquage CE et les dossiers de lots de production.

- . La firme ne dispose d'aucun document concernant la biocompatibilité du gel utilisé, et la résistance des implants concernés ;

- . La firme a constaté que la vitesse de transsudation est supérieure à celle des implants remplis du gel Nusil, ce qui pourrait expliquer le taux de rupture élevé constaté en vigilance ;

- . La firme ne dispose d'aucune traçabilité concernant les différents gels utilisés.

- Courriels et courriers AFSSAPS : information des autorités compétentes, de la Commission européenne, des ministères de la santé des pays hors Europe, des clients PIP en Europe et hors Europe, et du liquidateur judiciaire, concernant la DPS et le suivi des femmes implantées.

- Courriel de la DEDIM à la DLC (Montpellier) l'informant d'une correction sur le tableau des 5 échantillons et indiquant avoir intégré, dans le tableau, les dernières informations sur l'existence d'un changement du gel PIP en 2008.
- Courriel de la DEDIM à l'ENSCM (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier) demandant l'établissement d'un devis portant sur la caractérisation des gels préparés au regard notamment des matières premières utilisées. L'ENSCM a répondu à cette demande par courriel du 13 avril 2010 adressé à la DEDIM
- Courriel de la DEDIM en interne adressant un projet de note destiné à la DAF en vue d'une commande urgente auprès du LNE et de Biomatech.

3 avril 2010 : courriel de la DEDIM à la Gendarmerie nationale transmettant les devis établis par Biomatech et le LNE.

6 avril 2010 :

- Courriel de la DEDIM à la DLC (Montpellier) demandant de retenir à Montpellier les scellés judiciaires qui devaient être envoyés aux laboratoires Biomatech et LNE et ce en raison d'un retard de l'autorité judiciaire lié au montant des analyses.
- Courriel de la DEDIM en interne (DEDIM, DLC...) transmettant d'une part, une note complétant le tableau de l'inventaire des scellés, étant précisé que ce document reprend les différentes informations disponibles et utiles à l'analyse des scellés, en prenant en compte les différentes formulations de gel que l'on peut rencontrer, d'autre part, les données que PIP avaient fournies à l'Agence en 2001 lors de la remise sur le marché de ces prothèses étant précisé qu' « il est difficile de savoir si les éléments ont été établis ou non avec les bonnes formulations. »

7 Avril 2010 :

- Courrier d'information à l'OMS relatif à la DPS et au suivi des femmes implantées ;
- Réponse à la demande d'information de la MHRA du 01/04/2010 sur la communication des informations de sécurité diffusées en France ;
- Courriel d'information de l'autorité compétente suédoise annonçant le retrait des implants PIP du marché suédois aux autorités compétentes européennes.

7 avril 2010 : réunion de sécurité sanitaire : poursuite des investigations relatives au comportement du gel non-conforme vis-à-vis des enveloppes prothétiques et à sa biocompatibilité.

9 et 12 avril 2010 :

- Courriel de la Gendarmerie nationale qui, en vue d'obtenir pour le parquet des premiers éléments sur l'élaboration du gel PIP, souhaite savoir si l'Agence a établi un questionnaire (09 avril 2010).
- Courriel de réponse de l'AFSSAPS (DEDIM) transmettant la liste de questions, étant précisé que cette liste est centrée sur les mélanges mais que l'Agence a beaucoup d'interrogations sur d'autres points, comme notamment les réclamations et les déclarations d'incidents à l'AFSSAPS.

11 avril 2010 : document interne AFSSAPS (DEDIM) présentant l'historique de l'utilisation des formulations des gels utilisés par PIP.

12 avril 2010 : courriel de la Commission européenne suite au retrait en Suède, demandant à l'AFSSAPS qui est responsable du retrait du marché des implants de la marque PIP au niveau national. (réponse AFSSAPS le 23 avril 2010).

13 avril 2010 au 19 mai 2010 : échanges de courriels concernant le projet de contrat de prestation de service avec l'école nationale supérieure de chimie de Montpellier.

14 avril 2010 : réunion de sécurité sanitaire : investigations en cours relatives au comportement du gel vis-à-vis des enveloppes prothétiques et à sa biocompatibilité.

15 avril 2010 :

- Courrier du liquidateur de la société PIP à l'AFSSAPS concernant la mise au rebus des prothèses mammaires PIP (il propose de dire aux détenteurs de les détruire).
- Courrier de l'Agence au procureur de la république justifiant les analyses à réaliser et donnant un état des frais occasionnés suite à la réquisition de l'AFSSAPS en date du 1er avril 2010 pour l'analyse des scellés constitués dans l'affaire des prothèses mammaires de la société PIP.

21 avril 2010 : courriel de la DEDIM au procureur de la république concernant :

- d'une part, la nécessité d'obtenir l'autorisation pour l'acheminement des scellés vers les laboratoires désignés dans la réquisition du 1er avril;
- d'autre part, le fait que l'AFSSAPS pense recommander la destruction des implants détenus en dépôt par un établissement de santé ;
- enfin, la mise en place d'un « canal d'échanges d'information formel ».

Le procureur de la république a répondu à l'ensemble de ces points par courriel du 22 avril 2010.

22 avril 2010 : synthèse interne AFSSAPS, concernant les fabricants de matières premières MOMENTIVE et BLUESTAR SILICONES. Il ressort de cette synthèse que les gels concernés n'ont pas pour destination la fabrication de dispositifs médicaux implantables ; des études spécifiques n'ont donc pas été menées dans cette optique (Cf. point 5.1, analyses physico-chimiques réalisées sur les matières premières).

23 avril 2010 :

- Réponse du liquidateur de la société PIP au rapport préliminaire d'inspection : PIP n'a d'autre remarque à formuler que celle de souligner que le rapport omet de préciser que depuis le 1er avril 2006, les prothèses asymétriques et microtexturées sont également fabriquées avec le gel Nusil.
- Courriel de l'Agence à la Commission européenne lui transmettant les signalements chiffrés relatifs à la clause de sauvegarde concernant les prothèses mammaires de la société PIP ;
- Courriel de l'Agence à la Commission l'informant d'une part que la société PIP n'est pas en mesure de procéder au rappel des prothèses, d'autre part que l'Agence se charge d'informer les clients identifiés hors Europe ;
- Courriel de l'Agence aux autorités compétente européennes donnant des informations supplémentaires sur les risques de ruptures et incidents avec les prothèses PIP.

26 avril 2010 : courriel de la DEDIM au procureur en vue d'accélérer la mise à disposition des scellés. Ce courriel indique que devant l'importance du montant des analyses à réaliser, le Procureur a demandé de surseoir à tout acheminement de scellé avant obtention d'un aval de la chancellerie pour l'engagement des dépenses. Le présent courriel indique notamment que « cet accord n'étant pas intervenu », l'Agence sollicite « un accord de la chancellerie pour l'acheminement des scellés afin de permettre un début des analyses avant la fin du mois ».

27 avril 2010 :

- Courriel de la DEDIM à la DLC de Montpellier transmettant une synthèse des éléments recueillis lors des contacts préliminaires avec les deux fabricants de matières premières ainsi que l'ensemble des fiches de données de sécurité et des fiches techniques disponibles.
- Transmission de la Commission européenne à l'AFSSAPS, d'une lettre adressée par elle aux Etats membres, les informant des mesures prises en France et invitant les Etats à encourager les patients à se rapprocher de leur médecin.

27 et 28 avril 2010 :

- Courriel de la société BIOMATECH indiquant ne pas avoir reçu les produits PIP.
- Courriel de la DEDIM à la DAF indiquant d'une part, avoir pris contact avec la société BIOMATECH, d'autre part, que les scellés n'avaient toujours pas été libérés par la justice, enfin que le courriel de la société BIOMATECH avait été transmis au procureur de la République pour information.

5 mai 2010 : lettre de mission de l'Agence à un expert, pour mener une enquête rétrospective sur les implants en silicone PIP, en collaboration avec la SOFCPRE (menée de mai à juin 2010), accompagnée de la méthodologie. Objet : Déterminer les taux et les types de complications rencontrées, la durée de vie moyenne d'un implant PIP, et si certaines références sont plus sujettes aux ruptures et autres complications.

5 mai 2010 : rapport de synthèse n° 2010/T/DM/027 de la DLC sur l'évaluation de la cytotoxicité

7 mai au 23 septembre 2010 : échanges avec NUSIL, sur les données techniques et notamment de biocompatibilité concernant le gel NUSIL, composant « officiel » porté au dossier de marquage CE des prothèses PIP, et d'après les informations déclarées par PIP le 23 avril 2010, remplissant les prothèses asymétriques et microtexturées depuis le 1er avril 2006.

10 mai 2010 : réponse AFSSAPS à la demande du 15 avril du liquidateur de la société PIP, concernant la destruction des stocks de prothèses : la DPS de l'AFSSAPS du 29 mars 2010 impose que ne soient plus utilisés les produits concernés, et non la destruction des stocks ; la décision de détruire ou de faire détruire les implants n'appartient pas à l'AFSSAPS ; par ailleurs, les analyses en cours ne nécessitent pas que soient conservés les produits alors en stock dans les établissements implantateurs.

17 mai 2010 : adoption d'une charte de collaboration avec la Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique (SOFCPRE) décrivant les modalités d'échanges et de collaboration dans le domaine de la vigilance.

18 mai 2010 : courriel de demande d'information de l'autorité compétente espagnole sur le statut de la société PIP.

19 mai 2010 : courriel de l'Agence en réponse à la demande de l'autorité compétente espagnole du 18 mai 2010 et transmettant les coordonnées du liquidateur judiciaire

26 mai 2010 : envoi du rapport final d'inspection au liquidateur de la société PIP : tous les écarts notifiés dans le rapport préliminaire sont maintenus.

27 mai 2010 : courriel de l'Agence Néerlandaise qui demande des informations supplémentaires concernant la société PIP et ROFIL (« faux fabricant » au Pays-Bas des prothèses PIP).

Elle précise :

- arrêt de la distribution des implants PIP en février 2009 aux Pays-Bas,
- qu'un médecin néerlandais leur a rapporté que ces implants généraient un risque significatif important dans le diagnostic du cancer du sein. Elle demande donc à l'Agence si elle a également reçu ce type de signalement et si une explantation est nécessaire.

31 mai 2010 : réquisition judiciaire pour la réalisation des analyses

3 juin 2010 : courriels du SAJE à la DEDIM transmettant pour information deux réquisitions judiciaires reçues et signées par le directeur général de l'AFSSAPS le 2 juin 2010 demandant d'une part que l'AFSSAPS procède à l'acheminement des scellés auprès des structures chargées d'effectuer les analyses, d'autre part qu'elle procède aux tests de transsudation et à la caractérisation physico-chimique des scellés.

8 et 9 juin 2010 : courriels de la DEDIM au LNE et à BIOMATECH les informant du fait que l'Agence venait d'obtenir la mise à disposition des scellés pour les analyses détaillées dans leur devis et que les échantillons leur parviendront prochainement.

10 juin 2010 : courriel de l'autorité compétente australienne à l'Agence demandant des informations sur la composition des prothèses PIP et sur la possibilité pour la France de lui transmettre les résultats de ces tests.

11 juin 2010 :

- Réponse de l'Agence à la demande d'information de l'autorité compétente australienne du 10/06/2010 l'informant des difficultés d'accès aux échantillons de prothèses et des différents tests qui vont être réalisés ;
- Courriel du Directeur d'études en charge des tests de biocompatibilité sur le gel en silicone des implants mammaires chez BIOMATECH apportant des informations notamment quant à la réception des prothèses et à la réalisation des tests.

12 juin 2010 : courriel de l'autorité compétente australienne qui propose de transmettre à l'Agence les résultats de ses tests et demande des informations sur les lots de prothèses contenant le silicone falsifié.

16 juin 2010 : commission nationale de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux : information sur les suites de la décision de police sanitaire du 29 mars 2010. Il est notamment spécifié dans le PV que le « gel officiel » aurait été remplacé dans la totalité des prothèses mise sur le marché avant 2006 et de façon moins systématique après cette date, et que lors de l'inspection, des prothèses ont été prélevées en vue d'analyses sur les propriétés mécaniques de celles-ci, sur la perméation du silicone au travers de la membrane, et sur certains critères de biocompatibilité.

Il y est également précisé que l'AFSSAPS a mis en place, en accord avec la Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique et en collaboration avec un expert une enquête rétrospective sur les implantations de prothèses mammaires PIP, auprès d'un petit nombre de chirurgiens ayant fortement implanté celles-ci, afin de déterminer notamment, les taux et le type de complication rencontrées, la durée de vie moyenne d'un implant PIP, et si certaines références sont plus sujettes aux ruptures et autres complications. Les 1ers résultats de cette enquête montrent un taux de ruptures assez bas, les causes pouvant être dues à la nature du silicone ou au texturage de la paroi. Le directeur de l'évaluation des dispositifs médicaux constate l'hétérogénéité des remontées et la complexité de l'analyse des données ; il conclut à l'absence d'élément inquiétant à ce stade, au-delà de ce qui avait été identifié.

16 au 22 juin 2010 : échanges de courriels en interne concernant le contrat de prestation de service avec l'école nationale supérieure de chimie de Montpellier (ENSC).

17 juin 2010 :

Courriel de la DEDIM à la direction générale adressant le plan de tests engagés par l'AFSSAPS concernant les prothèses mammaires PIP, étant précisé que dans le document joint sont également indiquées les échéances de restitution des résultats des différents laboratoires.

18 juin 2010 :

Courriel de la direction générale à la DEDIM demandant comment celle-ci envisage dans ce contexte les modalités et le calendrier du recueil d'avis d'experts ou de la commission sur une synthèse d'évaluation préparée en interne.

21 juin 2010 :

- Accord entre la Ministère de la Justice et des Libertés et l'AFSSAPS, sur la prise en charge conjointe des frais d'expertises liées à l'affaire PIP.

- Courriel de l'autorité compétente Irlandaise demandant à l'Agence des informations supplémentaires sur un article de la SOFCPRE, relatant que PIP a arrêté d'utiliser les "couches barrières" qui servaient à contenir le silicone à l'origine de nombreuses ruptures ces 5 dernières années (pas de précisions sur la date de diffusion de cet article). Complément de demande par courriel du 22 juin : elle souhaite également obtenir des informations sur les dates des résultats des tests effectués par l'Agence sur les prothèses PIP.

- Courriel de l'Agence en réponse à la demande d'information de l'autorité compétente australienne du 12/06/2010 qui précise qu'elle est intéressée par les résultats des tests australiens.
- Courriel de l'autorité compétente Néerlandaise suite à sa demande du 27 mai 2010, qui informe l'Agence de son intention de coopérer avec elle, et la relance pour obtenir une réponse à son courriel du 27 mai 2010 ; réponse de l'Agence du même jour.

24 juin 2010 : courriel de la MHRA à l'Agence demandant des informations supplémentaires concernant la communication de la SOFCPRE, relayée au Royaume-Uni par la BAAPS, qui recommande aux femmes porteuses d'implants de faire un scanner dans les 6 mois afin d'estimer le risque de rupture.

25 juin 2010 : courriel de l'autorité compétente australienne à l'Agence, lui précisant d'une part qu'elle réalise des tests similaires à ceux effectués en France, d'autre part les différents types de tests qu'elle va réaliser, et demandant des précisions sur la qualité du silicone utilisé et sur l'inspection ; réponse de l'AFSSAPS le 1er juillet 2010.

29 juin 2010 :

- Courriel de la DEDIM à l'ENSC adressant un projet de convention modifié.
- Courriel de l'Agence en réponse à la demande d'information de l'autorité compétente australienne du 10/06/2010, lui précisant que les analyses sont retardées du fait d'un problème de procédure judiciaire.

30 juin 2010 :

- Courrier de l'AFSSAPS au procureur près le Tribunal de grande instance de Marseille, transmettant un planning prévisionnel d'obtention des résultats des différentes analyses effectuées sur les scellés, et sollicitant d'une part l'obtention des rapports intermédiaires et finaux à venir, qui lui parviendront dans le cadre de la procédure judiciaire en cours, d'autre part de toute information recueillie par la gendarmerie au cours de ses investigations.
- compte rendu de la réunion du groupe européen « *MDEG on Vigilance* » du 30 juin 2010. La France a résumé l'état des connaissances sur le sujet, a expliqué les tests envisagés et a informé les membres du *MDEG* que les informations sur les résultats des tests et les recommandations qui en découleront leur seraient transmises.

Juillet-août 2010 : enquête complémentaire de l'AFSSAPS, menée auprès de 14 des principaux établissements de santé utilisateurs de prothèses de marque PIP, et portant sur les ruptures et complications réellement observées chez les femmes implantées.

1er juillet 2010 :

- Courriel de la DEDIM à la DLC de Montpellier transmettant l'extrait d'un document remis à la DEDIM par le fabricant par PIP fin 2009 dans lequel les matières premières sont décrites. Dans ce courriel, la DEDIM confirme également « l'information d'une erreur de nature de gel attendu dans le tableau des scellés, identifiée suite à une information complémentaire reçue de la gendarmerie ».
- Courriel de réponse à la demande de la MHRA du 24/06/10 les informant que l'Agence n'était pas informée de l'étude menée par la SOFCPRE, mais qu'elle a pris contact avec cette

dernière afin d'obtenir plus d'information sur cette étude, et donnant des précisions sur l'état d'avancement des tests réalisés sur les prothèses PIP.

- Courriel de réponse à la demande de l'autorité compétente Irlandaise du 22/06/2010 concernant le lancement des tests et les différents types de tests réalisés.

2 juillet 2010 : demande de l'AFSSAPS au procureur près le Tribunal de grande instance de Marseille, sollicitant l'autorisation de transmettre aux assureurs de PIP, des pièces du dossier (pas de réponse écrite à ce jour, mais dans la mesure où une instruction pénale est en cours, une réponse orale du procureur a été formulée : aucune transmission à des tiers, ni à la presse).

5 juillet 2010 : courriel de l'Agence en réponse à la demande de l'autorité compétente Néerlandaise (IGZ) du 21/06/2010, au terme duquel elle précise qu'elle n'a pas eu connaissance de ce signal de risque accru de cancer, par ses experts.

8 juillet 2010 : mise à jour des questions/réponses sur le site internet de l'AFSSAPS.

8 juillet 2010 : réunion de l'association de patientes «PPP» avec la Direction générale de la santé afin de recueillir ses demandes.

9 juillet 2010 : courrier de l'Agence à la MHRA l'informant des types de tests réalisés sur les prothèses PIP.

12 juillet 2010 : rapport BIOMATECH sur la génotoxicité : test de mutation réverse sur bactéries.

15 juillet 2010 : réunion de sécurité sanitaire où sont annoncés les résultats des tests de biocompatibilité fin septembre.

21 juillet 2010 : courriel de l'Agence au TÜV Rheinland afin d'obtenir des informations sur le matériel et la conception des prothèses PIP.

22 juillet 2010 : rapport d'essai du laboratoire national de métrologie et d'essais sur la caractérisation mécanique d'implants mammaires.

23 juillet 2010 : courriel de la Commission européenne demandant à l'Agence si les résultats des tests seront bien connus fin juillet.

27 juillet 2010 :

- Demande de l'AFSSAPS aux autorités compétentes étrangères, des résultats des tests effectués dans leur pays ainsi que des données de vigilance portant sur les cas de ruptures et de siliconomes.

- Courriel de la Commission européenne à toutes les autorités compétentes les informant de la communication faite sur le site de l'Agence quant à la date de diffusion des résultats des tests.

- Courriel du TÜV Rheinland communiquant à l'Agence les informations demandées le 30 mars 2010.

28 juillet 2010 : réponse de l'autorité compétente Irlandaise : pas de tests réalisés en Irlande, en attente des résultats de l'Afssaps ; 1 500 patientes implantées par PIP ; pas de cas de vigilance.

Août 2010 : synthèse des enquêtes de l'AFSSAPS par un de ces experts. Synthèse des résultats est présentée dans la partie « Matériorigilance ».

2 août 2010 : courrier de l'Afssaps à l'école nationale de chimie de Montpellier notifiant le contrat de prestation de service ayant pour objet l'analyse des scellés constitués dans le cadre d'une enquête judiciaire et relatif à des matières premières utilisées dans les prothèses mammaires en silicone.

3 août 2010 : rapport d'essai BIOMATECH sur la génotoxicité (étude d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains selon l'ISO 10993)

5 août 2010 : retour de l'enquête prospective menée par un expert, sous forme de tableaux.

6 août 2010 : courriel de la DEDIM en interne transmettant la présentation faite lors de la réunion du 5 août 2010 sur l'avancement des essais sur les prothèses PIP.

9 août 2010 : courrier de l'AFSSAPS au procureur près le Tribunal de grande instance de Marseille, transmettant un planning prévisionnel des résultats de tests sur les implants PIP et de la communication s'y rapportant, traitant notamment de l'évaluation des risques que peuvent présenter ces implants, ainsi que des recommandations de suivi des femmes implantées.

18 août 2010 : réponse de la MHRA :

- une commission étudie la mutagénicité et les propriétés chimiques du silicone utilisé par PIP ;
- les résultats définitifs ne sont pas connus mais les analyses préliminaires n'ont pas suggéré que le silicone est génotoxique ou toxique.

19 et 20 août 2010 : courriels de l'Agence demandant des informations supplémentaires à la MHRA suite aux informations du 18/08/2010 sur les tests effectués et sur la possibilité d'échanger sur les résultats définitifs avant publication, et lui transmettant les résultats des tests.

23 août 2010 : courriel de la MHRA informant l'Agence du fait que les tests de mutagénicité sont négatifs et que les analyses chimiques n'indiquent pas de problèmes de toxicologie.

27 août 2010 : rapport BIOMATECH sur le test d'irritation cutanée par injection intradermique chez le lapin selon la norme ISO 10993

27 août 2010 : courriel de la DEDIM en interne transmettant la dernière version de la synthèse des résultats de tests Poly implant prothèse.

31 août 2010 : courriel de l'AFSSAPS aux experts leur demandant une expertise sur l'évaluation des résultats des tests de biocompatibilité (pertinence des méthodes, cohérence des résultats et des conclusions tirées par les laboratoires qui ont effectué les analyses).

1^{er} septembre 2010 : courriel de l'Agence à la MHRA transmettant les résultats des tests.

2 septembre 2010 :

- courriel de la DEDIM à BIOMATECH concernant les résultats du test de micronoyau sur les érythrocytes de souris. 02 septembre 2010 Courriel de réponse de BIOMATECH.
- courriel de l'Agence transmettant des informations à la FDA.
- courriel de l'autorité compétente Irlandaise à l'Agence demandant des informations supplémentaires sur les tests et les résultats définitifs prévus en septembre.

3 septembre 2010 :

- Retour d'un expert désigné par l'AFSSAPS concernant l'évaluation préclinique : pas de propriété mutagène, pas d'effet cytotoxique, mais un effet irritant léger à modéré, irréversible ; le suintement du gel, l'effet irritant et l'inflammation locale des tissus qui en découle, peuvent conduire dans le pire des cas à des développements de fibroses. Tests supplémentaires à prévoir.
- Courriel de la MHRA informant l'Agence de son projet de communication au public suite aux résultats des tests ;
- Courriel de l'Agence transmettant aux autorités compétente européennes la communication à diffuser suite aux premiers résultats des tests ;
- Information transmise par la Commission européenne concernant la situation des implants ROFIL au Portugal.
- Note au Directeur général de l'AFSSAPS l'informant de l'ouverture de la campagne d'inspections des fabricants et distributeurs d'implants mammaires, à compter du dernier trimestre 2010.

4 septembre 2010 : retour d'un expert désigné par l'AFSSAPS concernant l'évaluation préclinique : des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier les résultats concernant un possible effet cytotoxique, l'innocuité du gel, et le potentiel immunogénique du gel. Les résultats ne traduisent toutefois pas l'existence d'une cytotoxicité à court terme.

6 septembre 2010 : rapport BIOMATECH sur le test de micronoyaux sur les érythrocytes de souris

6 septembre 2010 :

- Avis d'experts sur l'encadrement clinique des patientes : une surveillance rapprochée avec une échographie tous les 6 mois serait à envisager.
- Contrôle des conflits d'intérêts des experts de l'AFSSAPS sollicités pour l'évaluation des données portant sur le dossier des implants mammaires PIP : note interne de la DEDIM, relevant que si la DPI de chacun des 12 experts externes sollicités, révèle que certains ont des liens avec des entreprises du secteur des produits de santé, aucun en revanche n'a de lien direct ou indirecte avec un des 10 fabricants de prothèses mammaires mises sur le marché en France ; la note ajoute qu'en l'absence de conflit d'intérêt de nature à faire

obstacle à l'évaluation et à la participation à des débats sur les données du dossier, les 12 experts peuvent être sollicités par l'AFSSAPS sur le dossier PIP, sans restriction particulière.

- Courriel de la DEDIM en interne transmettant le devis de BIOMATECH pour les tests complémentaires demandés.

8 septembre 2010 : commission nationale de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux : présentation :

- des résultats disponibles des tests effectués sur les implants prélevés (analyses physico-chimiques ; propriétés mécaniques ; tests de transsudation ; biocompatibilité ; tests d'irritation intradermique ; caractère génotoxique du gel);

- des données de vigilance actualisées ;

- des commentaires des experts cliniciens.

Plusieurs scénarios ont été évoqués :

- A ce stade et compte tenu des données disponibles à ce jour, une recommandation systématique d'explantation préventive ne semble pas pertinente en terme de bénéfice/risque ; les risques sont les complications possibles dues à l'intervention et de la non garantie du résultat esthétique lors d'une reprise.

- Un des experts cliniciens a proposé de renforcer le suivi actuellement préconisé par une échographie tous les 6 mois ; ce renforcement se justifiant par le fait que le gel étant irritant, ce suivi rapproché permettrait d'intervenir dès la rupture d'intégrité de la prothèse.

- Certains membres de la commission ont évoqué la difficulté pour les porteuses de vivre avec des implants de qualité dégradée (ruptures précoces, suintement qui semble augmenté par rapport aux autres prothèses, pouvoir irritant). En conséquence une explantation préventive devrait pouvoir leur être proposée après discussion avec leur chirurgien et en fonction de leur situation personnelle, de leur ressenti, des opportunités de ré intervention, de l'ancienneté de leurs prothèses et de leurs attentes en termes esthétiques.

Au vu des informations présentées, la commission constate notamment un taux de rupture plus fréquent et plus précoce avec les prothèses PIP qu'avec celles des autres fabricants, des fuites de silicone, ainsi que le caractère irritant du gel utilisé.

Il a été très difficile pour les membres de la commission d'arrêter une conclusion définitive notamment concernant le suivi des patientes implantées avec ces prothèses. Ils ont souhaité disposer des données issues de la relecture des lames et des conclusions définitives des pré-cliniciens suite à cet examen approfondi.

8 septembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : point plus complet sera effectué lors de la prochaine réunion de sécurité sanitaire.

10 septembre 2010 :

- Rapport des analyses réalisées par la DLC sur les prothèses mammaires en silicone de PIP (rapport 2010R/DM070) : il conclut principalement à l'utilisation de 2 familles de gels, autres que Nusil, et à une variabilité des taux de relargage de silicone observée.

- Note de l'AFSSAPS (DEDIM) au Cabinet et à la Direction générale de la santé retraçant l'historique de l'affaire PIP, évoquant les analyses en cours, la prise en charge des patientes, et les projets de communications sur le sujet. Elle annonce enfin une prochaine campagne d'inspection sur les implants mammaires présents sur le marché.

- Avis d'expert sur l'approfondissement des résultats précliniques de la biocompatibilité du gel de remplissage silicone des prothèses mammaires PIP.

13 septembre 2010 : réunion téléphonique à la demande de l'AFSSAPS entre l'unité matériovigilance de l'AFSSAPS et l'association de patientes MDFPIP (Mouvement de défense des femmes porteuses d'implants et de prothèses) pour évoquer les suites de l'affaire PIP.

14 septembre 2010 :

- Courrier de l'AFSSAPS à la CNAMTS, portant sur les conditions de suivi et de prise en charge des patientes, et les communications à prévoir sur ces sujets.
- Courriel de l'institut Pasteur de Lille à l'AFSSAPS (DEDIM) transmettant un devis concernant la lecture de lames d'analyse de métaphases adressées par la société BIOMATECH.
- Courriel de la DEDIM à NUSIL indiquant avoir besoin de plaques de silicones pour la réalisation de tests de transsudation suivant la norme ASTM F703.
- Plan de prélèvement d'échantillons complémentaires PIP.
- Courriel de l'Agence à la MHRA les informant du fait que les résultats définitifs sont attendus pour le 21 septembre.

15 septembre 2010 : questionnaire sous forme de tableau envoyé par l'AFSSAPS aux experts cliniciens : questions générales sur les implants en silicone, questions spécifiques sur le gel de silicone irritant.

16 septembre 2010 :

- Suite au courrier du 9 août 2010, transmission par l'AFSSAPS au procureur près le Tribunal de grande instance de Marseille, des résultats des tests disponibles sur les implants mammaires PIP, et annonçant une proche communication sur le sujet.
- Information transmise par l'autorité compétente du Portugal suite à l'article diffusé par la Commission le 3 septembre 2010 et précisant qu'il n'y a pas de prothèses PIP/ ROFIL sur le marché portugais.

17 septembre 2010 : compte-rendu par la société BIOMATECH concernant la relecture de lames d'aberration chromosomique pour l'étude 98129.

17 septembre 2010 : retour de deux experts sur la relecture des tests d'aberration chromosomique et du micronoyau compte tenu du taux de rupture élevé et de la transsudation, nécessité d'un suivi post explantation.

20 septembre 2010 :

- Questions aux experts cliniciens sur les suites à donner ; il est notamment spécifié que deux gros centres de chirurgie reconstructive se sont engagés dans un remplacement systématique préventif des prothèses PIP.
- Transmission par courriel d'un article de 2003 sur les incidences du silicone dans la rupture des implants mammaires, sans précisions particulières sur les prothèses PIP, par l'autorité compétente Néerlandaise ;
- Courriel de l'Agence à l'autorité compétente Néerlandaise (+ autorité compétente irlandaise + MHRA) les informant d'une conférence de presse sur les résultats des tests, prévue le 28 septembre 2010 ;

22 septembre 2010 : courrier de réquisition, par l'OCLAESP, de l'inspecteur et du représentant de la DEDIM, pour assistance technique de l'OCLAESP lors des auditions des dirigeants de PIP en garde à vue.

22 septembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : les tests réalisés ont mis en évidence que ce gel était moins réticulant, impliquant un risque de fracture de la prothèse et de suintement du gel accru, et un pouvoir irritant supérieur au gel autorisé. Concernant les évaluations de mutagénicité, seul le test du noyau a fourni des résultats atypiques qui nécessitent des évaluations plus poussées dont les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs mois, les autres tests in vitro et in vivo sur la souris étant négatifs. La préconisation d'une explantation systématique n'est pas envisagée à ce jour car elle nécessite une analyse de risque individuelle et pose des problèmes de prise en charge par l'Assurance Maladie.

23 septembre 2010 : courriel de l'AFSSAPS aux fabricants de matières premières, les informant d'une conférence de presse à l'agence le 28 septembre, et de la possibilité de voir leur nom cité dans la presse.

27 septembre 2010 :

- Soumission pour avis du projet de nouvelles recommandations de suivi des femmes implantées aux associations de patientes et la SOFCPRE ;
- Lettre aux professionnels de santé : Informations/recommandations de sécurité concernant les résultats des tests effectués sur les implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société PIP, adressée aux établissements de santé et aux clients PIP en France, en Europe et hors Europe.
- Actualisation des questions-réponses.
- Informations des autorités compétentes européennes et des ministères hors Europe et de l'OMS.
- Information des ARS.
- Information par courriel ou par courrier de toutes les femmes ayant interrogé l'Afssaps sur le sujet.
- Courriel de l'Agence transmettant des informations confidentielles sur les résultats des tests, aux autorités compétentes européennes + Commission (contacts *Medical Device Expert Group*), préalablement à la conférence de presse du 28/09/10.

28 septembre 2010 : Réunion avec l'association «PPP» et le Dr COURTOIS à la DGS, après analyse des tests commandités par l'AFSSAPS.

28 septembre 2010 :

- Conférence de presse à l'AFSSAPS, en présence de la DG et de la DEDIM ;
- Mise en place d'un numéro vert, effectif jusqu'au 26 novembre 2010 ; réception de moins de 500 appels sur cette période.
- Autre document disponible sur le site internet : Fiche d'information : Résultats des tests sur les implants mammaires à base de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse (document élaboré après avis de la SOFCPRE).
- Questions/Réponses : Implants mammaires à base de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse.

- Courriel de demande d'information de l'autorité compétente Irlandaise à l'Agence, concernant les risques de ruptures et les recommandations d'explantation.
- Courriels de l'Agence transmettant la communication sur les tests et les nouvelles recommandations de suivi des femmes implantées aux autorités compétente européennes et à la Commission ;
- Transmission d'informations à l'autorité compétente allemande, sur la société PIP et un éventuel repreneur GEMCARE.

28 septembre 2010 : lettre de la ministre chargée de la santé au directeur général de caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés demandant la mise en place d'une prise en charge des patientes explantées en conformité avec les recommandations émises par l'AFSSAPS le même jour.

29 septembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : mise en place d'un groupe de travail pour décliner les recommandations de suivi et de prise en charge à l'attention des chirurgiens et des patientes. La ministre a décidé que la prise en charge financière serait supportée par l'Assurance maladie.

1er octobre 2010 : courriel de l'autorité compétente Irlandaise demandant à l'Agence des informations supplémentaires, notamment sur les risques de ruptures (demande de données comparées).

5 au 7 octobre 2010 : demandes d'informations à l'AFSSAPS, des autorités compétentes autrichienne, néerlandaise et irlandaise, et de la MHRA.

8 octobre 2010 : courrier de l'AFSSAPS à l'OCLAESP retournant les réquisitions du 22/09/2010 signées.

6 octobre 2010 : compte rendu d'analyses de l'école nationale supérieure de chimie de Montpellier « Conformité d'implantes mammaires remplis de gel silicone »

11 octobre 2010 :

- Compte rendu de la réunion du groupe européen "*Compliance and Enforcement Group*" du 19/11/2010 - état des lieux de la situation.
- Demande d'information de l'autorité compétente allemande par courriel, concernant l'éventuelle reprise des activités PIP par la société GEMCARE.

12 octobre 2010 :

- Point téléphonique avec un expert désigné par l'AFSSAPS : mise en place de tests complémentaires d'évaluation de la génotoxicité par le test du micro noyau chez la souris et le test des comètes. (précisions apportées par un expert désigné par l'AFSSAPS, par courriel du 13 octobre 2010).
- Courriel de la DEDIM à BIOMATECH demandant la relecture d'un document intitulé « questions relatives à la mise en place des tests complémentaires d'évaluation de la génotoxicité par le test du micro noyau chez la souris et du test des comètes ».
- Courriel de demande d'information à l'autorité compétente australienne sur certains lots de prothèses ; réponse obtenue le 22 octobre 2010.

13 octobre 2010: courriel de réponse de BIOMATECH à la DEDIM.

13-15 octobre 2010 : audition des responsables de la société PIP par l'OCLAESP, en présence de deux représentants de l'Afssaps (DIE et DEDIM) en tant que personnes qualifiées, et nouveaux prélèvements d'implants mammaires sur le site PIP (après levée partielle des scellés) effectués par la DIE et la DEDIM en présence d'un représentant du mandataire judiciaire.

20 octobre 2010 : avis d'un expert désigné par l'AFSSAPS sur les matières premières utilisées par PIP : double fraude constatée : utilisation d'un gel industriel dépourvu du grade médical, + non respect du procédé de fabrication mentionné dans le dossier CE (+ suppression de la couche-barrière des enveloppes à une certaine période).

21 octobre 2010 : avis d'un expert sur le guide d'aide à la décision, notamment sur les explantations/réimplantations.

22 octobre 2010 : Instruction DGOS/DGS/AFSSAPS aux agences régionales de santé, à l'attention des directeurs des établissements de santé - Demande de signalement à l'AFSSAPS des explantations des prothèses mammaires de la société PIP.

28 octobre au 18 novembre 2010 : échanges de courriels DEDIM-DAF concernant la réalisation de tests complémentaires par BIOMATECH dans le cadre de l'affaire PIP.

Novembre 2010 : enquête terrain complémentaire à celle d'août 2010, menée par l'AFSSAPS, auprès de deux grands établissements de santé qui pratiquent des implantations de prothèses PIP : Institut Curie et Centre René Huguenin. Les données ont été collectées en se rendant sur site et en consultant le dossier informatique des patientes. Cette enquête portait sur les taux de ruptures observés chez les femmes revues par leur chirurgien et sur d'éventuelles complications cliniques ou incidents qui n'auraient pas été mis en évidence par les données de vigilance disponibles à l'Agence.

2 novembre 2010 : note AFSSAPS présentant un point d'information sur le dossier PIP au cabinet du ministre chargé de la santé, et notamment le guide d'aide à la décision.

2 et 8 novembre 2010 : avis d'un expert, sur le guide d'aide à la décision et la prise en charge des patients ; distinction de 3 situations : prothèse intacte et sans signe clinique, prothèse rompue et sans signe clinique, et signes locaux ou généraux.

3 et 16 novembre 2010 : courriel de la DEDIM à NUSIL réitérant sa demande d'envoi de plaques, formulée le 14 septembre 2010.

19 novembre 2010 : compte rendu de la réunion du groupe européen "*MDEG on vigilance*" du 19/11/2010 - état des lieux de la situation PIP.

22 novembre 2010 :

- Courriel de NUSIL à la DEDIM indiquant qu'elle tiendra l'Afssaps informée quant à la disponibilité des plaques demandées le 14 septembre 2010.

- Courriel de NUSIL demandant de vérifier la référence exacte de la matière.

24 novembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : un document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque pour la décision d'implantation de ces prothèses à titre préventif va être soumis aux associations de patients avant sa diffusion aux professionnels de santé.

25 novembre 2010 : courriel de la DEDIM à la DLC de Montpellier concernant l'acheminement des prothèses l'adresse de BIOMATECH pour la réalisation du test du micronoyau.

26 novembre 2010:

- Courriel de la DEDIM en interne transmettant le devis de l'école de chimie de Montpellier pour les essais de rhéologie.

- Courriel de l'Agence à l'autorité compétente Irlandaise, suite à sa demande, concernant les résultats des tests.

1er décembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : le document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque et leur dialogue avec le patient pour la décision d'implantation ou non de ces prothèses en l'absence de rupture ou de signe annonçant une rupture, a été validé par les associations de patients.

6 décembre 2010 :

- Guide d'aide à la décision mis en ligne sur le site internet de l'AFSSPS (document élaboré après avis de la SOFCPRE et d'une association de patientes) ; ce guide est destiné à faciliter la discussion entre le chirurgien et sa patiente, en vue d'une implantation notamment préventive. Il fait l'objet d'une information spécifique auprès des associations de patientes, de la SOFCPRE, de la CNAM, des experts, des médecins généralistes, du procureur, des sociétés savantes et ordres professionnels.

- Informations/recommandations à l'attention des directeurs d'établissements de santé et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion aux chirurgiens concernés.

8 décembre 2010 : réunion de sécurité sanitaire : mise en ligne effective du document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque et leur dialogue avec le patient pour la décision d'implantation ou non de ces prothèses en l'absence de rupture ou de signe annonçant une rupture.

10 décembre 2010 :

- Courriel d'information relatif à la DPS du 29 mars et au suivi des femmes implantées, à destination des médecins référents.

- Courrier du Directeur général de l'Agence au Procureur de la République près du tribunal de grande instance de Marseille concernant la position de ce dernier sur la transmission des rapports d'essais aux autorités de santé des Etats membres qui en feraient la demande.

13 décembre 2010 : courriel de la société BIOMATECH à l'AFSSAPS indiquant avoir été victime d'un incendie dans son bâtiment administratif et demandant que lui soient transmis à nouveau des courriels ainsi que les accusés envoyés par BIOMATECH pour accuser

réception des échantillons. BIOMATECH demande également que lui soit transmise une copie des rapports version 1 et version 2 du premier test micronoyaux. BIOMATECH indique enfin ne pas être en mesure de pouvoir démarrer le test cette semaine.

15 décembre 2010 : courriel de la DEDIM en interne informant de la destruction des locaux administratifs de BIOMATECH par un incendie et précisant que les échantillons et l'animalerie n'ont pas été touchés. Ce courriel précise également que le responsable de l'étude a prévenu l'Agence d'un retard d'une dizaine de jours dans le lancement des essais.

23 décembre 2010 : courriel de l'Agence à l'autorité compétente des Pays-Bas concernant les résultats des tests.

24 décembre 2010 : note AFSSAPS à la DGOS, sur la problématique des explants ; proposition d'une mise au point commune.

2) ANNEE 2011

3 janvier 2011 : courriel de la DEDIM à NUSIL pour savoir si la préparation des plaques demandées est, ou va être, effective.

4 janvier 2011: courriel de NUSIL à la DEDIM indiquant que les plaques pourraient être prêtes pour le vendredi 14 janvier.

5 janvier 2011 : courriel de la Direction générale de l'AFSSAPS à la Direction générale de la santé indiquant notamment que les résultats des analyses commanditées sur les prothèses PIP avaient pris du retard en raison d'un incendie chez un des prestataires de service missionné par l'AFSSAPS avec le parquet de Marseille afin de réaliser certains tests.

17 janvier 2011 : courriel de la DEDIM à la DGS l'informant notamment du sinistre subi par la société BIOMATECH et donc du retard pris dans la planification des essais. Ce courriel précise également que la société BIOMATECH sera en mesure de présenter un rapport préliminaire des résultats le vendredi 11 mars 2011.

25 janvier 2011:

- Courriel de la DLC à la DEDIM indiquant que les plaques transmises par NUSIL sont de très faibles épaisseurs et ne correspondent pas : - à celles utilisées lors de précédents essais au laboratoire, - aux prescriptions décrites dans la norme F 703-07.
- Courriel de la DEDIM à NUSIL transmettant notamment les informations quant à la dimension corrigée des plaques.

28 janvier 2011 : discussion avec les experts sur les protocoles du test des comètes et du micronoyau.

31 janvier 2011 :

- Courriel de l'Institut Pasteur de Lille à la DEDIM indiquant avoir les éléments pour proposer un projet de plan de l'étude.

- Courriel de réponse de la DEDIM à l'Institut Pasteur de Lille indiquant qu'il a été retenu de rester dans le schéma préétabli, qui consistait à rechercher un effet à long terme grâce au test.

- Courriel de réponse de l'Institut Pasteur de Lille indiquant notamment qu'il fera parvenir un projet de plan d'étude et un devis pour la partie concernant le test des comètes.

1er février 2011 : courriel de NUSIL à la DEDIM indiquant que la firme devrait être en mesure d'adresser les plaques de silicone la semaine suivante.

7 février 2011 : courriel de la DEDIM à la DLC de Montpellier indiquant que des essais complémentaires de génotoxicité vont être lancés à l'Institut Pasteur de Lille et qu'il conviendrait de lui faire parvenir un certain nombre de références (listées dans le courriel).

8 au 11 février 2011 : échanges de courriels entre la DEDIM et la DAF concernant la réalisation de tests complémentaires par l'Institut Pasteur dans le cadre de l'affaire PIP.

23 février 2011 : courriel de l'autorité compétente néerlandaise informant l'AFSSAPS du fait que les activités de Rofil (firme délocalisée à Chypre) ont été reprises par Philoderm (dont les implants sont a priori fabriqués en Corée) et lui demandant de l'aider à réaliser des tests sur des implants saisi chez Philoderm. Accord de l'AFSSAPS le 2 mars 2011.

7 mars 2011 : discussion avec les experts sur les conséquences des scénarios prédictifs des résultats des tests complémentaires.

9 mars 2011 : - Demande d'avis à un expert oncologue désigné par l'AFSSAPS, sur le type de suivi des patientes PIP vis-à-vis de l'irritation du gel.

- Compte rendu de la réunion du groupe européen "*MDEG on Vigilance*" du 09/03/2011.

14 mars 2011 :

- Sollicitation par l'AFSSAPS, d'avis d'experts concernant l'expertise préclinique des résultats de tests intermédiaires et définitifs, notamment en termes de génotoxicité et de toxicité médullaire.

- Demande d'avis sur le suivi et les risques à long terme pour les femmes porteuses d'implants PIP.

15 et 16 mars 2011 : retour d'avis préclinique, à la demande du 14 mars 2011.

16 mars 2011 :

- Retour d'un expert sur les résultats des tests du micronoyau.

- Demande d'avis aux experts, sur l'influence des résultats précliniques (résumé : pas de génotoxicité, mais gel irritant, avec transsudation et ruptures plus précoces) quant aux recommandations actuelles, concernant le suivi des femmes implantées ; une proposition est apportée à chaque cas clinique particulier.

29 mars 2011 : demande d'avis aux experts sur le résultat du test des comètes et sur le projet de fiche d'information aux femmes porteuses d'implants PIP.

31 mars 2011 : réunion de présentation par l'association de patientes MDFPIP, à l'AFSSAPS, des résultats de l'enquête menée auprès de ses adhérentes.

31 mars 2011 : réunion de la Direction générale de la santé avec la présidente de l'association «PPP» et le Dr COURTOIS, après l'obtention des résultats des derniers tests de génotoxicité effectués par l'AFSSAPS.

1^{er} avril 2011 : rapport d'étude final de l'Institut Pasteur de Lille : test des comètes in vivo chez la souris femelle.

6 avril 2011 : courriel de la DEDIM à la Gendarmerie nationale transmettant les éléments relatifs aux résultats obtenus par les laboratoires missionnés par l'Afssaps pour réaliser les tests complémentaires sur les prothèses PIP.

12 avril 2011 : demande d'avis aux sociétés savantes et aux associations de patientes sur la mise à jour des recommandations de suivi des femmes suite aux résultats des tests effectués.

14 Avril 2011 :

Mise en ligne :

- Synthèse des données de vigilance sur les prothèses mammaires implantables Poly Implant Prothèse ; ce document rappelle notamment que l'analyse des données de 2008 a mis en évidence une augmentation du taux d'incidents, et notamment du taux de ruptures, sur les prothèses en silicone de PIP ; le taux de rupture en 2008 par exemple a doublé, même s'il reste du même ordre de grandeur que celui des autres fabricants, ce qui a rendu la détection de la dérive peu aisée.

- Communiqué de presse : Actualisation des informations sur les implants mammaires en gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse.

- Actualisation des questions/réponses

- Actualisation du guide d'aide à la décision ;

- Communiqué de presse : Fiche d'information : Résultats des tests complémentaires sur les implants mammaires à base de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse (document élaboré après avis de la SOFPCRE, qui relaye les informations sur son site, et des associations de patientes). Cette fiche d'information sur les résultats des nouveaux tests, ainsi que les nouvelles recommandations aux femmes implantées, font l'objet d'une information spécifique auprès des sociétés savantes et ordres professionnels, de même que les documents mis en ligne actualisés sont spécifiquement transmis aux associations de patientes.

- Informations/recommandations à l'attention des directeurs d'établissements de santé et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion aux chirurgiens et médecins concernés ; même document pour les chirurgiens clients de PIP hors établissements de santé.

L'ensemble des documents actualisés a été transmis aux ARS pour information le 15 avril 2011, ainsi qu'aux autorités compétentes européennes, aux Ministères hors Europe, à l'OMS, et aux clients PIP hors Europe. Il y est spécifié que les tests complémentaires ont conclu à l'absence d'effet génotoxique du gel PIP ; l'hétérogénéité de la qualité des

prothèses et le phénomène de suintement du gel à travers l'enveloppe, et susceptible de provoquer des douleurs et inflammations, ont également été rappelés.

- Note AFSSAPS au cabinet du ministre chargé de la santé, communiquant les résultats des nouveaux tests (pas d'effet génotoxique, taux de rupture variables chez les femmes revue par leur médecin suite aux recommandations de l'Agence, phénomène de suintement) et les nouvelles recommandations de suivi des femmes implantées.
- Mise en place d'un numéro vert.
- Information par courriel ou par courrier de toutes les femmes nous ayant déjà interrogé sur le sujet.

15 avril 2011 :

- Communiqué de presse : Actualisation des informations sur les implants mammaires en gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse.
- Transmission par l'AFSSAPS au procureur près le TGI de Marseille, des résultats des tests complémentaires disponibles sur les implants mammaires PIP, et l'informant d'une actualisation des recommandations de suivi des femmes implantées.
- Demande d'information de l'autorité compétente Irlandaise, concernant notamment la synthèse des incidents de vigilance puis les tests de génotoxicité (18 avril et 4 mai 2011).

28 avril 2011 : rapport BIOMATECH sur le test de micronoyaux sur les érythrocytes de souris par implantation et injection intra péritonéales réalisées en adaptation de l'OCDE 474.

5 mai 2011 : réunion téléphonique entre la Direction générale de la santé et l'association de patientes MDFPIP.

19 juillet 2011 : note de synthèse sur le complément d'enquête « PIP » : résultats des contrôles physico-chimiques de la DLC sur implants mammaires et matières premières.

24 novembre 2011 : transmission d'informations par l'AFSSAPS aux autorités compétentes européennes et à la Commission, concernant la mort d'une patiente qui a développé un lymphome.

25 novembre 2011 :

- Réception par l'AFSSAPS du signalement de matériovigilance relatif au décès d'une patiente ayant porté des implants PIP en silicone. Le décès a eu lieu le 21 novembre 2011 des suites d'un lymphome anaplasique à grandes cellules.
- Réouverture d'un numéro vert, encore actif à ce jour ; bilan des appels pour l'année 2011 : 10900.

28 novembre 2011 :

- Point d'information AFSSAPS concernant un cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré remplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse.
- Note au cabinet du Ministre chargé de la santé sur le sujet.

29 novembre 2011 : lettre aux professionnels de santé, établissement de santé, clients PIP France : Information nouvelle concernant un cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré remplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse.

30 novembre 2011 :

- Communiqués de presse : Actualisation des recommandations concernant les prothèses mammaires.
- Point d'information : Cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré-remplis de gels de silicone Poly Implant Prothèse.
- Information du public : Questions/Réponses : Actualité Implants mammaires Poly Implant Prothèse.

30 novembre 2011 : Instruction DGOS/DGS aux établissements de santé : contacter sans délai toutes les patientes porteuses de prothèses mammaires PIP pour mettre en œuvre les recommandations de l'AFSSAPS.

1^{er} décembre 2011 : transmission par l'autorité compétente Chypriote à l'AFSSAPS, de données concernant les prothèses fabriquées par Rofil Medical Implants.

2 décembre 2011 :

- Echanges avec les Pays-Bas concernant la communication suite au décès de la patiente ayant contracté un lymphome. Transmission par l'AFSSAPS d'informations sur ce sujet.
- L'autorité compétente Irlandaise confirme qu'elle a reçu 35 déclarations d'incidents, dont 31 ruptures (la période n'est pas précisée).
- L'autorité compétente espagnole précise qu'au vu des retours des chirurgiens, aucun cas de lymphome chez une patiente implanté n'a été relevé.

5 décembre 2011 : saisine de l'INCa par la Direction générale de la santé afin de constituer un groupe d'experts qui doit recommander la conduite à tenir par les professionnels de santé. Réponse de l'INCa par courrier du 9 décembre 2011, précisant qu'elle a reçu la saisine et demande sa reformulation.

6 décembre 2011 : demande d'informations et transmission du document d'information concernant le cas de lymphome, aux autorités compétentes européennes, à la Commission, aux ministères et clients PIP des pays hors Europe, et à la FDA.

7 décembre 2011 : lettre du ministre chargé de la santé au Directeur général de la santé et au Directeur général de l'AFSSAPS demandant un état des lieux des contrôles effectués sur PIP.

7 décembre 2011 : lettre du ministre chargé de la santé au Directeur général de la santé demandant la mise en place d'un comité de suivi.

8 décembre 2011 :

- Communiqués de presse : Renforcement des recommandations concernant les prothèses mammaires Poly Implant Prothèse.
- Information du public : Questions/Réponses : Actualité cancer du sein et Implants mammaires Poly Implant Prothèse.
- Lettre aux professionnels de santé, établissement de santé : Information nouvelle concernant un cas de cancer du sein (adénocarcinome) chez une femme porteuse d'implants mammaires pré-remplis de gels de silicone Poly Implant Prothèse.
- Point d'information sur le sujet.
- Réponse de l'autorité compétente Néerlandaise à la demande d'informations du 06/12/2011 : 49 déclarations entre 2005 et 2009 ; pas de nouveaux cas après l'interruption des activités de Rofil ; depuis la DPS du 29 mars 2010, 10 à 15 cas d'irritation ont été rapportés (sans plus de précisions de la part des chirurgiens) ; pas de cas de lymphome ; pas de cas d'explantation ; pas de tests effectués sur les implants.

9 décembre 2011 : saisines de l'ARS 13 et de la Direction générale de l'offre de soins par la Direction générale de la santé afin d'obtenir des informations relatives à l'inspection de la société PIP effectuée en 1996.

9 décembre 2011 : réponse de l'autorité compétente belge à la demande d'informations du 06/12/2011 : pas de notification d'incidents de la part de PIP, et peu de notifications de la part des utilisateurs ; pas de cas de lymphome ; pas d'informations sur le nombre de femmes implantées.

12 décembre 2011 : réponse de l'autorité compétente suédoise à la demande d'informations du 6 décembre 2011 : 2 cas de lymphomes anaplasique à grande cellules, diagnostiqués après explantation due à une fuite de silicone ; 5 000 implants PIP ont été vendus en Suède. Echanges avec l'AFSSAPS sur ces cas.

13 décembre 2011 : saisine de la DGCCRF par la Direction générale de la santé afin d'obtenir des informations relatives à l'inspection de la société PIP effectuée en 1996.

13 décembre 2011 : réponse de l'autorité compétente Hongroise à la demande d'informations du 06/12/2011 : pas de cas de vigilance avant avril 2010 ; entre 2003 et 2010 : 36 cas d'explantation pour rupture, mais pas de conséquences cliniques déclarées ni de lymphome ; 9000 prothèses PIP vendues entre 2003 et 2010.

14 décembre 2011 : Première réunion du comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires de marque PIP.

14 décembre 2011 : mise en place d'un « comité de suivi PIP » interne à l'AFSSAPS présidé par le Directeur général.

15 décembre 2011 : rapport du laboratoire IMP sur la conformité d'implants mammaires remplis de gel de silicone – Partie 2 « Rhéologie des gels ».

15 décembre 2011 :

- Autre document disponible sur le site internet : Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants Poly Implant Prothèse : à ce jour, 8 cas de pathologie maligne, ont été déclarés à l'AFSSAPS pour des femmes porteuses d'implants PIP ; on dénombre 2 cas de lymphomes (dont un anaplasique à grandes cellules), 5 cas d'adénocarcinome mammaire, et 1 cas de leucémie aigüe myéloblastique. Aucune imputabilité n'a été établie à ce jour entre ces cas de pathologies malignes et le port des implants PIP.

- Demande de l'AFSSAPS à l'autorité compétente suédoise, concernant le nombre de femmes implantées avec des prothèses PIP (réponse le 19 décembre : la Suède ne dispose pas de cette information).

19 décembre 2011 : Précision des termes de la saisine de l'INCa du 5 décembre 2011. Réponse de l'INCa par courrier du 22 décembre 2011.

20 décembre 2011

- Réponse de l'autorité compétente Norvégienne à la demande d'informations du 06/12/2011 : pas de cas déclarés de vigilance, pas de cas de lymphome ; 100 000 femmes norvégiennes portent des prothèses, dont 230 de marque PIP ; pas de tests en cours, pas d'explantation.

- Plusieurs autorités compétentes demandent des précisions quant aux recommandations d'explantation, lues dans la presse française.

- Précisions de l'AFSSAPS à la MHRA, à la Suisse, à la Suède, aux Pays-Bas, et à la Belgique : les recommandations du 6 décembre (consultation+échographies) demeurent applicables, dans l'attente de l'avis officiel de l'INCA ; pas de recommandations d'explantation officielles à ce jour.

- Communication AFSSAPS à toutes les autorités compétentes et à la Commission : en attente des résultats de l'INCA quant à l'explantation.

- Réponse de l'autorité compétente Allemande à la demande d'information du 06/12/2011 : ne disposent pas de registre d'effets indésirables, mais entre 2004 et 2009 : 14 cas déclarés avec des prothèses de marque Rofil, dont 14 cas de rupture et un cas de siliconome ; depuis 2010, 5 cas déclarés dont 5 ruptures et un siliconome ; pas de cas de lymphome ; pas d'informations sur le nombre de femmes implantées en Allemagne.

21 décembre 2011 :

- Demande de l'AFSSAPS à la MHRA sur le nombre de femmes implantées avec des prothèses PIP et sur les plaintes déposées en Angleterre en 2007-2008 relatives à des implants PIP

- Réponse de la MHRA : 84 312 implants PIP vendus ; 411 cas de ruptures (pas de période précisée).

- Mail de la MHRA informant l'AFSSAPS qu'elle n'a pas eu connaissance d'une action en justice intentée en 2007-2008 au Royaume-Uni par des femmes implantées avec des prothèses PIP.

- Mail de Hong-Kong demandant des informations sur les prothèses PIP ; réponse de l'Agence le même jour.

- Mail de l'Agence australienne : ont eu des cas d'incidents déclarés, mais aucune précisions concernant PIP.

- Réponse de l'autorité compétente Autrichienne à la demande d'information du 06/12/2011 : de 2008 à 2010, 10 déclarations d'incidents, mais ils ne concernent pas PIP ; pas de cas de lymphome ; pas d'informations sur le nombre de femmes implantées.
- L'autorité compétente suisse transmet à l'AFSSAPS un communiqué de presse de la SOFPCRE, concernant le risque de cancer chez les patientes porteuses de prothèses PIP.

22 décembre 2011 :

- Courriers de l'AFSSAPS au liquidateur de la société PIP (copies au procureur près le TGI de Marseille) lui demandant de faire le nécessaire pour que, d'une part, les implants présents sur les sites PIP, actuellement accessibles, soient immédiatement placés dans un lieu sécurisé, et d'autre part, le site internet de la société PIP soit immédiatement fermé.
- Réponse de l'AFSSAPS aux demandes d'informations complémentaires de la MHRA, de la Hongrie, du Brésil, de l'Allemagne.
- Réponse du Canada à la demande d'information du 06/12/2011 : aucun signalement depuis 2000 ; implants PIP jamais autorisés au Canada.
- Réponse de l'autorité compétente Suisse à la demande d'information du 06/12/2011 : pas d'incidents déclarés liés aux implants en général ; pas de cas de lymphome ; 548 implants sur le marché suisse, 276 femmes concernées.
- Echanges avec la FDA sur les lots concernés par la DPS.
- Réponse de l'autorité compétente Italienne à la demande d'information du 06/12/2011 : fournit la liste des clients PIP en Italie, mais pas d'autre information.
- Participation de l'AFSSAPS à la réunion d'experts mandatés par l'INCA.

22 décembre 2011 : Saisines de la CNAMTS et du CNOM par la Direction générale de la santé respectivement à propos de la mise en place d'un codage unique et sensibilisation sur les honoraires pratiqués par les médecins. Réponse du CNOM par courrier du 10 janvier 2012.

23 décembre 2011 :

- Lettre aux professionnels de santé : Information importante concernant le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires pré remplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse (documents transmis aux associations de patientes).
- Publication de l'avis du groupe d'experts mandaté par l'INCa.
- Information du public : Questions/Réponses : Informations pratiques à destination des femmes porteuses de prothèses mammaires Poly Implant Prothèse.
- Communiqué de presse : Actualisation des recommandations concernant les prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (documents transmis aux sociétés savantes, ordres, médecins référents).
- La Commission européenne souhaite savoir comment l'AFSSAPS va communiquer auprès des autres Etats membres sur les nouvelles recommandations du Ministre chargé de la santé, mises en ligne sur son site.
- Transmission du communiqué de presse du même jour, à toutes les autorités compétentes européennes, autres Ministères et clients PIP hors Europe, à la Commission.
- Courriel de la FDA transmettant des informations scientifiques sur le cas de lymphome anaplasique à grandes cellules.

29 décembre 2011 : autre document disponible sur le site internet : Fiche de recueil des données relatives aux prothèses mammaires implantables en gel de silicone Poly Implant Prothèse.

3) ANNEE 2012

Janvier 2012 : bilan intermédiaire des campagnes d'inspection 2010-2011, concernant les implants mammaires, le but ayant été de vérifier chez les fabricants que les opérations de production génèrent des implants strictement conformes au dossier de marquage CE évalué par l'organisme notifié, et que la traçabilité des matières premières et des produits finis est assurée. Au vu des inspections effectuées, cette campagne se poursuivra en 2012, et verra son champ élargi au travers d'actions complémentaires, qui auront pour but notamment :

- . de vérifier l'effectivité des engagements et actions correctives des fabricants déjà inspectés ;
 - . de vérifier les données de conception et les conditions de production après des nouveaux fabricants identifiés, notamment à l'étranger ;
 - . de vérifier la validation complète des transferts de production chez 2 fabricants concernés, dont l'un fait l'objet depuis novembre 2011, d'un nombre important de signalements à l'AFSSAPS pour ruptures, fuites et défaut de cohésivité du gel.
 - . de vérifier la maîtrise des conditions de stérilisation au regard des exigences existantes en matière de relargage d'oxyde d'éthylène et de ses résidus dans les implants stérilisés ;
 - . de recueillir les données relatives aux taux de rupture dans les enregistrements des incidents effectués par les fabricants.
- Récapitulatif des inspections des fabricants et distributeurs d'implants mammaires de 2001 à 2011, sous forme d'un tableau présentant notamment la date, les objectifs et les résultats de des inspections.

2 Janvier 2012 : inspection de la société France Implants Technologie, dont le gérant est le fils de M. MAS. Objet : vérifier l'existence et l'activité de la société, vérifier les déclarations légales faites à l'Afssaps. Inspection inopinée. Information préalable du procureur de la République. La société FIT, aujourd'hui sans activité déclarée, a comme projet de devenir une société de fabrication d'implants mammaires. Il n'a pas été constaté sur place d'activité de production.

3 janvier 2012 : courrier du liquidateur de la société PIP informant l'AFSSAPS de la fermeture du site internet de la société PIP.

5 janvier 2012 : deuxième réunion du comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.

9 janvier 2012 : communiqué de presse du Conseil national de l'ordre national des médecins recommandant aux praticiens respect du tact et de la mesure dans la pratique des honoraires.

18 janvier 2012 : invitation par la Direction générale de la santé du SNITEM et de l'APPAMED pour intégrer le comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.

18 janvier 2012 : courrier de réponse à la Commission européenne suite aux interrogations posées sur le dossier des prothèses mammaires internes de la société PIP.

23 janvier 2012 : note de la Direction générale de la santé à la Délégation aux affaires européennes et internationales relative à l'information du ministère des affaires étrangères relative à la prise en charge des examens et explantations des prothèses mammaires internes de la société PIP.

26 janvier 2012 : lettre de la DGCCRF sur les contrôles effectués sur les produits de la société PIP en réponse à la lettre de la DGS du 13 décembre 2012.

III. La matériovigilance

La matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents, ou risques d'incidents, résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux 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 dispositifs.

1) Période antérieure à mars 1999

Les éléments de matériovigilance trouvés dans les archives pour l'année 1996 résultent d'une dénonciation anonyme mettant en cause, sur le fondement des documents fournis : date de péremption erronée, confusion de prothèses, retrait de lot, cas de rupture unilatérale. Ces éléments ont fait l'objet de demandes d'informations complémentaires de la part de la Direction des hôpitaux (DH).

Dans les archives de la Direction des hôpitaux, ont également été relevés :

- En 1997, 10 courriers de demande d'informations complémentaires suite à des signalements d'incidents de matériovigilance de prothèses mammaires internes de la société PIP quel qu'en soit le contenu ;
- En 1998, 77 courriers de demande d'informations complémentaires suite à des signalements d'incidents de matériovigilance de prothèses mammaires internes de la société PIP quel qu'en soit le contenu ;
- Début 1999 (jusqu'au 28 février), 28 courriers de demande d'informations complémentaires suite à des signalements d'incidents de matériovigilance de prothèses mammaires internes de la société PIP, quel qu'en soit le contenu.

A noter que ces courriers de demande d'informations complémentaires ne permettent pas d'extrapoler à un nombre de signalements reçus. Les chiffres mentionnés ci-dessus ne le sont qu'à titre indicatif.

La sous-commission n°3 (s/com° 3) de la Commission nationale de matériovigilance (CNM) est en charge des dossiers de prothèses mammaires internes.

Au cours de l'année 1998, cette sous-commission s'est réunie à 5 reprises :

- 30 janvier 1998,
- 3 avril 1998,
- 5 juin 1998,
- 11 septembre 1998,
- 27 novembre 1998.

A titre seulement d'illustration, il a été choisi de présenter les chiffres relatifs aux signalements inscrits à l'ordre du jour d'une seule séance de la s/com 3, celle du 27 novembre 1998.

Lors de la séance du 27 novembre 1998, figurent à l'ordre du jour :

- 89 signalements d'incidents de prothèses mammaires internes, dont 30 signalements de prothèses mammaires internes de la marque PIP.
(à noter que parmi les 59 signalements autres que relevant de la marque PIP, 16 n'ont pu être associés à un fabricant et 1 relève d'une prothèse PIP qui ne semble pas être associé à un signalement de matériovigilance)

Parmi ces 30 signalements d'incidents de prothèses mammaires internes de la marque PIP :

- 18 prothèses mammaires internes contenant du sérum physiologique, 5 d'hydrogel, 2 de silicone et 5 non identifiées ;
- Parmi les causes identifiées : le dégonflement dans 20 cas (concernant en majorité des prothèses mammaires internes de sérum physiologique, avec mise en cause du collage au niveau de l'occlusion), la rupture dans 5 cas (3 prothèses mammaires internes contenant du sérum physiologique, 1 hydrogel et 1 silicone) et 5 autres causes diverses.

A noter que les chiffres présentés ci-dessus sont indicatifs et ne peuvent être extrapolés.

2) Période postérieure à mars 1999

A compter de cette date, c'est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui est l'autorité compétente en matière de matériovigilance

Chaque année, plusieurs milliers de signalements de matériovigilance sont enregistrés et évalués par l'Afssaps, avec un nombre en constante augmentation¹⁹.

Afin d'homogénéiser les processus d'évaluation des incidents et de gagner en efficacité et en reproductibilité, un outil de tri des signalements à réception a été mis en place permettant de les prioriser et de les traiter selon la procédure la plus adaptée. Cet outil de tri repose sur la criticité de l'incident : quantification combinant la gravité, la fréquence et la détectabilité. Chacun de ces facteurs est noté sur une échelle numérique arbitraire définie pour la circonstance.

Cette criticité est affinée avec 2 paramètres : la probabilité d'une nouvelle survenue de l'incident, et la probabilité que, dans ce cas, l'incident entraîne des conséquences cliniques graves,

Les incidents détectés comme critiques sont instruits prioritairement car ils soulèvent la question de la prise d'une mesure conservatoire dans les 48H et requièrent ainsi une évaluation immédiate.

Les incidents cotés en majeur nécessitent une investigation de la part du fabricant, avec ou sans expertise du dispositif par lui-même ou par un tiers indépendant.

¹⁹ Le nombre d'incidents déclarés a doublé entre 2000 et 2011 : plus de 11 000 incidents déclarés en 2011.

Les incidents mineurs servent de bruit de fond.

Il existe une dernière catégorie d'incidents, dits « spécifiques », dont l'évaluation ne repose pas sur la criticité mais sur une méthode particulière, de type analyse de dérives. C'est le cas des implants mammaires. Cette méthode est donc décrite au chapitre suivant.

I – L'évaluation spécifique des signalements d'incidents relatifs aux prothèses mammaires

Dès le 29 juin 2001, des mesures d'accompagnements ont été mises en place suite à la non reconduction de l'interdiction de mise sur le marché des implants mammaires pré remplis de silicone. Ces mesures, validées par la Commission nationale de matériovigilance lors de la séance du 10 mai 2001, ont été présentées au groupe de travail sur les dispositifs médicaux implantables à visée esthétique ou de reconstruction. Elles étaient organisées autour de deux axes :

- un questionnaire complémentaire à la fiche Cerfa permettant de recueillir les données nécessaires au suivi des taux de complications.
- l'obtention de la part du fabricant des données suivantes : Volumes de vente des prothèses en sérum physiologique et en silicone par année.

Les prothèses mammaires implantables ont des typologies d'incidents attendues et récurrentes, de gravité variable, qui surviennent chez tous les fabricants, et qui ne justifient pas, en termes d'analyse globale de sécurité, d'évaluation individuelle mais pour lesquelles la fréquence de survenue est le paramètre à surveiller. Cette méthode, de type *analyse de dérives*, consiste à extraire annuellement l'ensemble des données relatives aux incidents enregistrés dans la base de données de matériovigilance et à les comparer à des données transmises par les fabricants, notamment les volumes de ventes et les typologies rencontrées, afin d'identifier d'éventuelles variations anormales du taux d'incident pour un fabricant donné ou une typologie d'incident donnée. Une dérive peut être identifiée en comparant dans le temps les données d'un même fabricant et en comparant les fabricants entre eux.

Pour analyser l'évolution des ruptures chez un même fabricant et comparer les différents fabricants entre eux, il est nécessaire de raisonner en taux de rupture en rapportant le nombre d'incidents déclarés sur des prothèses posées une année donnée au volume de prothèses implantées cette même année. Cependant, la date d'implantation d'une prothèse rompue n'étant pas systématiquement renseignée par le déclarant, il est parfois impossible de réaliser ce calcul. Le fait de cumuler le nombre de ruptures et les volumes de vente sur 10 ans a permis de pallier en partie ce problème.

Cette méthode d'analyse de dérives présente certaines limites :

- elle repose sur les déclarations volontaires des professionnels de santé et des fabricants
- les données disponibles sont souvent incomplètes ou inexactes : l'absence de date d'implantation dans certaines déclarations ne permet pas de calculer la durée d'implantation, les volumes de ventes d'une année ne correspondent pas forcément aux volumes de prothèses posées la même année, ce qui ne permet pas d'effectuer une analyse statistique

Afin de faciliter la déclaration des incidents de matériovigilance relatives à ces implants, l'Afssaps avait mis à disposition des déclarants, en 2002, une fiche de signalement spécifique aux implants mammaires

L'Afssaps a mis en place un traitement spécifique des déclarations d'incidents relatives aux prothèses mammaires implantables formalisé en 2005.²⁰ Les incidents déclarés sont pour la plupart graves car ils donnent lieu à une explantation de la ou des prothèse(s) mais de typologie connue et attendue à une fréquence donnée. Les principales typologies rencontrées sont :

- **Les dégonflements/ ruptures/ décollement du patch** : d'après la littérature médicale, le terme « dégonflement » de la prothèse est associé aux implants mammaires remplis en sérum physiologique et le terme de la rupture concerne les prothèses contenant du gel de silicone. Pourtant, selon les experts, la rupture de l'enveloppe provoque le dégonflement de la prothèse et ce quelque soit le produit de remplissage. En conséquence, les termes «dégonflement et rupture» sont regroupés sous la même typologie.²¹
- **La contracture capsulaire ou coque** : la formation d'une capsule fibreuse autour de l'implant mammaire est une réaction normale de l'organisme envers un corps étranger. La capsule est une sorte de membrane qui se forme autour d'une matière étrangère afin de l'isoler et de protéger l'organisme. Cependant parfois, la membrane s'épaissit et forme une véritable coque fibreuse, il s'agit d'une contracture capsulaire. La formation de cette contracture est souvent accompagnée d'une gêne, d'une douleur et d'une fermeté excessive des seins.²²

²⁰ « Instruction : protocole d'évaluation spécifique des signalements d'incidents relatifs aux prothèses mammaires implantables ».

²¹ Il existe plusieurs facteurs favorisant le dégonflement ou la rupture de l'implant, notamment :

- ✓ La texturation de la surface de l'implant qui apporte une rigidité et peut fragiliser l'enveloppe
- ✓ le remplissage insuffisant ou excessif de l'implant hors des caractéristiques de la prothèse qui affaiblit ses propriétés mécaniques
- ✓ la lésion, même minime de l'enveloppe due à des instruments chirurgicaux
- ✓ la réalisation d'activités physiques intenses qui n'est pas indiquée lors du port d'implant mammaire
- ✓ lors d'une mammographie par examen de la région aréolaire, une pression excessive exercée sur le sein qui peut être à l'origine de l'ouverture de la valve et provoquer ainsi un épanchement du liquide de remplissage
- ✓ Un défaut de la soudure
- ✓ Un traumatisme violent (accident de voiture par exemple)
- ✓ la durée de l'implant qui est la cause majeure de rupture de la prothèse. En effet, plus l'implant est exposé à une usure importante et à des dommages réguliers, plus son enveloppe est susceptible de rompre. De ce fait, la probabilité de rupture d'un implant mammaire augmente avec sa durée d'implantation. En conséquence, les implants mammaires ne doivent pas être considérés comme des implants définitifs.
- ✓ La contracture capsulaire ou calcification fibreuse qui peuvent abraser l'enveloppe de la prothèse et provoquer ainsi sa rupture.

²² La fréquence de cette complication ne peut être véritablement estimée, puisqu'elle varie en fonction du type, du volume et de la qualité de la prothèse mais également des conditions d'implantation.

La contracture capsulaire peut avoir diverses origines par exemple, une infection, un hématome, une réponse immunitaire excessive de la patiente, un traumatisme... et son traitement nécessite une intervention chirurgicale. D'après la littérature médicale, le délai d'apparition d'une contracture capsulaire autour de l'implant mammaire varie entre 15 jours et 4 ans après la pose de la prothèse.

Les incidents signalés à l’Afssaps relatifs aux prothèses mammaires implantables répondent aux critères du code de la santé publique, notamment le critère de gravité et le critère de mise en cause du dispositif médical.

Pour les implants PIP, il a été demandé aux utilisateurs en octobre 2010 et en novembre 2011 de déclarer à l’Afssaps toutes les explantations de prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone de la société PIP, y compris les explantations préventives.

II – Les données de matériovigilance relatives aux prothèses mammaires en gel de silicone PIP

II.1 - Généralités

- Comme dans tous les systèmes de vigilance, il existe une sous-notification des incidents de matériovigilance, notamment pour les dispositifs médicaux utilisés dans le domaine de l’esthétique, comme les prothèses mammaires.
- Le taux d’incidents relatif à aux prothèses mammaires en silicone est très faible au début des années 2000 et une augmentation est attendue au fil des années, du fait de la remise sur le marché opérée en 2001.
- Les tableaux présentant les données de vigilance ne répertorient que les incidents reçus sur les implants mammaires pré remplis de gel de silicone. Les cas de rupture, incident grave nécessitant une ré- intervention chirurgicale ont été séparés des autres incidents signalés (coque, plis, vagues...voir définition des effets dans chapitre méthode de traitement des implants mammaires).
- Le fabricant PIP déclare un certain nombre d’évènements en matériovigilance dès 2002.
- En règle générale, un fabricant qui déclare, signale largement tous les incidents, réclamations, défauts qualité qui lui sont rapportés. Il lui arrive également de signaler des incidents graves non imputables au dispositif (coup de scalpel lors de la pose, infection, explantation pour non satisfaction du résultat esthétique par la patiente avec demande de modification du volume de la prothèse, explantation justifiée par l’âge de la prothèse...). Par contre, lorsque les déclarations de matériovigilance sont faites par des professionnels de santé, elles concernent essentiellement des incidents graves mettant en cause le dispositif médical (dysfonctionnement du dispositif ou effet patient imputable...). Une déclaration émanant du fabricant et d’un établissement sur un même incident n’est pas comptabilisée 2 fois, seule la première arrivée est enregistrée puis complétée avec les informations de la 2^{ème}.
- Deux fabricants sur sept (hors PIP) déclarent des incidents concernant leurs prothèses.
- Le fait que les fabricants ne déclarent pas tous leurs incidents s’explique car les ruptures de prothèses mammaires sont des évènements attendus et qu’au-dessous

d'un certain taux de ruptures, la qualité des implants n'est pas remise en cause. Ces incidents peuvent donc être considérés comme ne relevant pas de la déclaration obligatoire en matériovigilance. De plus, un certain nombre de ruptures peuvent être liées à la procédure de pose de ces implants, qui peut être contraignante pour les implants et les fragiliser dans certains cas

- Afin **d'analyser des données comparables d'un fabricant à l'autre**, L'Afssaps a **donc choisi de prendre en compte les déclarations effectuées par les professionnels de santé**, en surveillant néanmoins les déclarations transmises par les fabricants.
- Aucune déclaration émanant d'une patiente ou d'une association de patiente n'a été effectuée avant la DPS de mars 2010.
- Les données de volumes de vente communiquées par un fabricant pour une année n sont transmises l'année n+1 avec un délai pouvant aller jusqu'à 3 à 4 mois. Elles sont indispensables pour faire le "calcul de dérive". L'évolution du taux de ruptures rapporté au nombre de prothèse vendues ne peut donc être réalisé au plus tôt qu'au second trimestre de l'année suivant celle observée.
- Remarque générale : Il importe de rappeler que toute personne ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif médical 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 à l'Afssaps²³.

II.2 - Période 2000- 2003

30 déclarations de vigilance sur les implants PIP en silicone rapportant 10 cas de ruptures, émanent des professionnels de santé de 2000 à 2003.

- Les déclarants sont souvent les mêmes professionnels de santé.
- Certaines déclarations de vigilance sont faites systématiquement dès lors qu'une explantation est réalisée, mais parfois les motifs des explantations ne sont pas précisés dans les déclarations.
- Les durées d'implantation des prothèses concernées par les signalements sont généralement assez courtes pour les cas d'infections et de coques (quelques mois pour certaines patientes). En revanche, la durée d'implantation est variable ou non documentée pour les cas de rupture.
- Dans les déclarations transmises à l'Afssaps, la survenue des incidents donne lieu systématiquement à l'explantation des prothèses.
- Certaines explantations sont faites pour des motifs esthétiques.

La majorité des signalements de vigilance effectués sur les implants mammaires durant la période 2000 et 2001 concernent les implants mammaires pré remplis de sérum physiologique. Les données communiquées ci-dessous ne concernent que les implants pré remplis de gel de silicone.

²³ Art. L. 5212-2 du CSP

Tableau 1 : Nombre d'incidents et nombre de rupture d'implants PIP en silicone reçus de 2000 à 2003 et calcul du taux de rupture cumulé

Année de déclaration	2000	2001	2002	2003
Nb déclarations annuelles faites par les professionnels de santé	3	9	9	9
Dont ruptures	3	3	3	1
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé	3	6	9	10
Nb de déclarations faites par le fabricant	0	0	0	61
Dont ruptures	0	0	0	6
Nb de déclarations annuelles totales (professionnels de santé + fabricant)	3	9	9	70
Dont ruptures	3	3	3	7
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé + le fabricant	3	6	9	16
Volume des ventes fabricant	0	4580	8500	9941
Cumul des ventes	0	4580	13080	23021
Taux de rupture cumulé calculé à partir des déclarations des professionnels de santé		0,1310%	0,0688%	0,0434%
Taux de rupture cumulé calculé à partir de toutes les déclarations (professionnels de santé + fabricant)		0,1310%	0,06885%	0,0695%

Tableau 2 : Taux²⁴ de ruptures cumulées tous fabricants calculés à partir des déclarations de ruptures déclarés par les professionnels de santé sur les implants en silicone

Année de déclaration	2001	2002	2003
Mentor			
Nombre cumulé de ruptures	0	2	2
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,0088%	0,0067%
Pérouse			
Nombre cumulé de ruptures	0	2	6
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,0164%	0,0261%
Eurosilicone			
Nombre cumulé de ruptures	0	2	3
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,2055%	0,1105%
Allergan / Mc Ghan			

²⁴ Sur la période 2001 à 2003, il a été commercialisé, tout fabricant confondu, environ 134000 prothèses

Nombre cumulé de ruptures	0	1	8
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,0033%	0,0155%
Sebbin			
Nombre cumulé de ruptures	0	1	4
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,0500%	0,0876%
Cereplast			
Nombre cumulé de ruptures			
Taux cumulé de rupture			
Arion			
Nombre cumulé de ruptures			
Taux cumulé de rupture			
PIP			
Nombre cumulé de ruptures	6	9	10
Taux cumulé de rupture	0,1310%	0,0688%	0,0434%

- Les implants en gel de silicone viennent d'être remis sur le marché, les taux de rupture sont donc très faibles.
- Dès 2003, le fabricant déclare 61 évènements (essentiellement des plis, vagues...).²⁵

II.3 - Période 2004-2006

En 2004-2006, 80% des incidents rapportés à l'Afssaps concernant les prothèses PIP émanaient du fabricant.

27 déclarations de vigilance émanent des chirurgiens de 2004 à 2006 rapportant 13 cas de ruptures sur les implants PIP en silicone.

- la durée d'implantation avant rupture est très variable : 4 ruptures sont survenues entre 8 et 16 ans, 1 rupture à 4 ans, 1 à 3 ans, 1 à 1 an. Pour un certain nombre de ruptures, les durées d'implantation ne sont pas connues, les dates d'implantation n'étant pas renseignées.
- 7 de ces déclarations provenaient du même chirurgien qui avait déjà déclaré en 2002 et 2003
- 6 apparitions de coque sont déclarées
- pour un cas de rupture (déclaration du 6 mai 2004), la société PIP a demandé à récupérer l'implant ; dans sa déclaration, le chirurgien souligne que la rupture ne peut correspondre à une blessure traumatique par aiguille lors de la pose.

²⁵ A titre de comparaison : le taux de dégonflement ou fuite nécessitant une explantation de la prothèse calculé à partir des éléments de la base de données vigilance a été en moyenne de 13% pour les implants en sérum physiologique tous fabricants confondus.

Tableau 3 : Nombre d'incidents et nombre de rupture d'implants PIP en silicone reçus de 2004 à 2006 et calcul du taux de rupture cumulé

Année de déclaration	2004	2005	2006
Nb déclarations annuelles faites par les professionnels de santé	12	9	6
Dont ruptures	5	4	4
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé	15	19	23
Nb de déclarations faites par le fabricant	40	48	69
Dont ruptures	0	12	24
Nb de déclarations annuelles totales (professionnels de santé + fabricant)	52	57	75
Dont ruptures	5	16	28
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé + le fabricant	21	37	65
Volume des ventes fabricant	12992	7738	8315
Cumul des ventes	36013	43751	52066
Taux de rupture cumulé calculé à partir des déclarations des professionnels de santé	0,0417%	0,0434%	0,0442%
Taux de rupture cumulé calculé à partir de toutes les déclarations (professionnels de santé + fabricant)	0,0583%	0,0846%	0,1248%

Tableau 4 : Taux²⁶ de ruptures cumulées tous fabricants calculés à partir des déclarations de ruptures déclarés par les professionnels de santé sur les implants en silicone

Année de déclaration	2004	2005	2006
Mentor			
Nombre cumulé de ruptures	3	3	5
Taux cumulé de rupture	0,0079%	0,0066%	0,0097%
Pérouse			
Nombre cumulé de ruptures	8	9	10
Taux cumulé de rupture	0,0172%	0,0153%	0,0139%
Eurosilicone			
Nombre cumulé de ruptures	3	3	5
Taux cumulé de rupture	0,0527%	0,0347%	0,0420%
Allergan / Mc Ghan			
Nombre cumulé de ruptures	20	21	37
Taux cumulé de rupture	0,0270%	0,0227%	0,0374%
Sebbin			
Nombre cumulé de ruptures	6	9	14
Taux cumulé de rupture	0,0763%	0,0763%	0,0868%
Cereplast			
Nombre cumulé de ruptures			
Taux cumulé de rupture			
Arion			
Nombre cumulé de ruptures	1	1	2
Taux cumulé de rupture	0,0846%	0,0384%	0,0428%
PIP			
Nombre cumulé de ruptures	15	19	23
Taux cumulé de rupture	0,0417%	0,0434%	0,0442%

- Le fabricant Mc Ghan Medical Inamed/ Allergan est le fabricant pour lequel il a été enregistré le plus de ruptures mais son taux cumulé est dans la moyenne. Ce fabricant voit son taux de rupture augmenter entre 2004 et 2006.
- Sebbin et Arion ont les taux cumulés les plus élevés en 2004.
- Environ 80% des signalements d'incidents enregistrés à l'Afssaps concernent deux fabricants : Mc Ghan Medical Inamed (racheté depuis par Allergan) et Poly Implant Prothèses Laboratoire.
- En termes de volume de vente, Mac Ghan détient plus de 30% du marché. Le deuxième fabricant est Pérouse Plastie qui détient environ 20% du marché en France. Le troisième

²⁶ Sur la période 2004 à 2006, il a été commercialisé, tout fabricant confondu, environ 172000 prothèses

fabricant le plus représenté est Poly Implant Prothèses détenant un peu moins de 15% du marché.

II.4 - Période 2007-2008-2009- 2010 avant DPS

En 2007, 8 déclarations de vigilance émanent des professionnels de santé dont

- 5 ruptures à 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans et 1 non déterminée.
- 1 cas d'adénopathie est mentionné ainsi qu'1 cas de siliconome.
- 1 cas de fracture de l'implant

Dans la déclaration du 22 mai 2007, le chirurgien indique avoir remis l'implant au représentant de la société PIP.

En 2008, 34 cas de matériovigilance concernant les prothèses PIP sont rapportés à l'Agence par des professionnels, parmi lesquels :

- 21 cas de rupture dont 4 avec siliconome,
- 1 cas d'allergie,
- 1 problème d'étiquetage,
- 2 coques,
- 3 cas de fuites,
- 1 explantation sans rupture confirmée,
- 1 motif esthétique,
- 1 épanchement non grave dans la loge prothétique.

Parmi ces déclarations :

- 1ère déclaration d'un chirurgien de la clinique Phénicia à Marseille sur les implants PIP le 17 juillet 2008 mentionnant 1 rupture précoce à 8 mois et informant qu'il a demandé au fabricant de retirer le lot concerné.
- 2ème déclaration le 14 octobre 2008 mentionnant une rupture de prothèse avec présence d'adénopathies axillaires
- 3ème déclaration le 27 octobre déclarant un siliconome ganglionnaire et précisant qu'il a questionné le fabricant et qu'il arrête de poser des implants PIP.
- 4ème déclaration le 3 décembre 2008 mentionnant une rupture spontanée à 3 ans découverte lors d'une mammographie.

A chacune de ses déclarations, ce chirurgien indique demander à la société PIP d'expliquer les raisons de ces ruptures et d'identifier les lots susceptibles d'être concernés par ces risques.

Une déclaration du 10 décembre 2008 effectuée par un médecin porteuse d'implants PIP mentionne une rupture bilatérale de ces implants à 5 ans et précise que son chirurgien lui a précisé avoir rencontré 17 cas semblables.

Certains déclarants ont fait plusieurs signalements, essentiellement dans la région Sud-Est. 1 déclaration a été faite par le centre anti cancer Gustave Roussy. Un signalement a également été communiqué par l'institut du sein.

En 2009, 41 déclarations de matériovigilance sont rapportées à l'Agence :

- 29 cas de ruptures d'implants mammaires allant de 2 à 8 ans avec une proportion plus importante de 3 à 5 ans,
- 10 cas de siliconome ou d'adénopathie,
- 4 cas de coque.

Le chirurgien marseillais précité fait, en 2009, 8 déclarations dont 1 en juin et 7 entre octobre et décembre 2009. Indépendamment des incidents de vigilance qu'il déclare, il mentionne son inquiétude et souhaite que l'Afssaps « rende compte de l'enquête physicochimique qu'elle a du entreprendre" et attire son attention sur la qualité des implants.

A l'exception de ce chirurgien, les principaux centres utilisateurs ont déclaré peu de ruptures ou de complications.

De janvier à mars 2010, 9 déclarations de chirurgiens parviendront à l'Agence, mentionnant 7 ruptures, 1 déchirure accidentelle lors de la pose et un cas de coque.

Tableau 5 : Nombre d'incidents et nombre de rupture d'implants PIP en silicone reçus de 2007 à 2009 et calcul du taux de rupture cumulé

Année de déclaration	2007	2008	2009
Nb déclarations annuelles faites par les professionnels de santé	8	34	41
Dont ruptures	5	21	29
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé	28	49	78
Nb de déclarations faites par le fabricant	158	164	212
Dont ruptures	84	120	124
Nb de déclarations annuelles totales (professionnels de santé + fabricant)	166	198	253
Dont ruptures	89	141	153
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé + le fabricant	154	295	448
Volume des ventes fabricant	8164	7381	5640 ²⁷
Cumul des ventes	60230	67611	73251
Taux de rupture cumulé calculé à partir des déclarations des professionnels de santé	0,0465%	0,0725%	0,1065%
Taux de rupture cumulé calculé à partir de toutes les déclarations (professionnels de santé + fabricant)	0,2557%	0,4363%	0,6116%

²⁷ Le fabricant n'ayant pas transmis à l'Afssaps la totalité des volumes de ventes pour 2009, les volumes de ventes 2009 issus de l'inspection ont été utilisés pour calculer les taux de ruptures.

Tableau 6 : Taux²⁸ de ruptures cumulées tous fabricants calculés à partir des déclarations de ruptures déclarés par les professionnels de santé sur les implants en silicone

Année de déclaration	2007	2008	2009
Mentor			
Nombre cumulé de ruptures	5	6	8
Taux cumulé de rupture	0,0088%	0,0097%	0,0125%
Pérouse			
Nombre cumulé de ruptures	12	13	17
Taux cumulé de rupture	0,0141%	0,0131%	0,0147%
Eurosilicone			
Nombre cumulé de ruptures	6	7	9
Taux cumulé de rupture	0,0453%	0,0464%	0,0551%
Allergan / Mc Ghan			
Nombre cumulé de ruptures	53	78	107
Taux cumulé de rupture	0,0464%	0,0592%	0,0721%
Sebbin			
Nombre cumulé de ruptures	16	26	32
Taux cumulé de rupture	0,0804%	0,1114%	0,1210%
Cereplast			
Nombre cumulé de ruptures	0	0	0
Taux cumulé de rupture	0,0000%	0,0000%	0,0000%
Arion			
Nombre cumulé de ruptures	3	3	3
Taux cumulé de rupture	0,0424%	0,0321%	0,0216%
PIP			
Nombre cumulé de ruptures	28	49	78
Taux cumulé de rupture	0,0465%	0,0725%	0,1065%

Cette période se traduit par une augmentation des signalements de rupture. Un taux croissant de ruptures de ces implants pouvait être attendu à partir de la fin des années 2000, la durée d'implantation des premières prothèses posées en 2001 atteignant 8 à 10 ans, période où les taux de ré intervention sur des prothèses en silicone peuvent atteindre entre 7% et 15.% sur de grandes séries rapportées aux USA.²⁹

Cependant, le taux cumulé de rupture des prothèses PIP, évalué selon les déclarations des praticiens, double en 2008 par rapport à 2007. Il reste jusqu'en 2009 dans des valeurs comparables à celles des autres fabricants sur la base des signalements des professionnels de santé.

²⁸ Sur la période 2007 à 2009, il a été commercialisé, tout fabricant confondu, environ 167000 prothèses

²⁹ Rapport FDA , juillet 2011 . FDA Update on the Safety of Silicone Gel-Filled Breast Implants

Une augmentation du taux de ruptures provenant du fabricant a été constatée mais celle-ci était discordante avec le taux de ruptures issu des déclarations de professionnels de santé, qui était le critère retenu pour l'analyse de dérive, pour les motifs précisés dans le chapitre généralités. Cette augmentation a donc été considérée comme un artéfact lié à la sur déclaration de PIP par rapport aux autres fabricants.

Pour plusieurs des 7 marques de prothèses commercialisées en France, les taux cumulés de rupture calculés augmentent de 2007 à 2009. Cette augmentation est surtout sensible pour Sebbin et PIP.

- En 2008 et 2009 un nombre croissant de signalements concernant les prothèses PIP par des professionnels sont associés à des messages d'alerte

- En novembre 2008, le chirurgien de la clinique Phénicia précité, adresse un mail à l'Afssaps mentionnant des problèmes de qualité de certains implants mammaires mis sur le marché par deux fabricants différents, entraînant des effets indésirables graves chez certaines patientes. Il indique avoir opéré 9 patientes entre 2001 et 2007 : aucun des 2 fabricants n'est nommé.

Ce chirurgien adresse un courrier en recommandé avec A/R le 26 octobre 2009 rappelant à l'Afssaps son mail du 20 novembre 2008 auquel il sera répondu le 3 mars 2010 après une relance en février. Il mentionne dans ce nouveau courrier 13 destructions d'implants et 3 réactions inflammatoires pour les implants PIP. 13 déclarations de vigilance ont été faites par ce médecin, 4 en 2008 et 9 en 2009.

- Une délation est transmise le 26 novembre 2009 par un expert de l'Afssaps, membre de la Commission Nationale de matériovigilance, dans un mail accompagné de photos adressé au directeur de la DEDIM. Les photos représentaient des bidons de matière première différente de NUSIL. Sur l'une des étiquettes, on peut lire « Poly Implant Prothèses 83 La Seyne sur mer ». L'expert avait mentionné une délation concernant le fabricant PIP et avait proposé d'adresser les photos en sa possession à l'agence.

- Le directeur général de l'Afssaps a lui-même signalé par mail à la DEDIM le 10 décembre 2009 des incidents qui lui avaient été rapportés oralement par un chirurgien exerçant à l'institut du sein à Paris. Celui-ci lui mentionnait avoir observé des ruptures précoces avec des implants PIP et précisait que plusieurs de ses confrères avaient fait le même constat.³⁰

Ces différents éléments cumulés à l'augmentation des taux de ruptures constatés en vigilance ont constitué un faisceau d'indices qui ont conduit à l'inspection de la société et à la DPS.

³⁰ L'institut du sein a déclaré dans la base de matériovigilance 1 incident en 2008 et 4 en 2009 dont 3 faisaient état d'une rupture

III – Analyse et enquêtes rétrospectives de vigilance après la DPS

III.1- Analyses de vigilance

- Les remontées de vigilance sont très différentes avant la prise de décision de police sanitaire et après. Du 19 mars 2010 au 31 décembre 2010, 311 signalements de vigilance émanant des professionnels ont été signalés à l'agence dont 220 ruptures.

- **Le taux cumulé de rupture en 2011 (1,0334%) est multiplié par 10 par rapport à 2009 (0,1065%).**

- Les associations de patientes ont effectué de nombreux signalements en 2011.

- Les signalements remontés comprennent également les explantations préventives effectuées à la demande de la patiente.

A fin décembre 2011, **672 explantations préventives** ont été déclarées à l'Afssaps.

- Aucun signal européen n'a été rapporté sur la période, le sujet n'ayant été mentionné à l'échelle européenne qu'en 2010 par la France, suite à l'inspection de la société ayant mis en évidence la fraude.

Tableau 7 : Nombre d'incidents et nombre de rupture d'implants PIP en silicone reçus de janvier 2010 à janvier 2012 et calcul du taux de rupture cumulé

Année de déclaration	2010	2011	Au 15 Janvier 2012
Nb déclarations annuelles faites par les professionnels de santé	320	1358	215
Dont ruptures	227	380	72
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé	305	685	757
Nb de déclarations faites par le fabricant	55	0	0
Dont ruptures	48		
Nb de déclarations annuelles totales (professionnels de santé + fabricant + patientes et associations de patientes)	382 ³¹	1607 ³²	323
Dont ruptures	278 ⁹	428 ¹⁰	108
Cumul des ruptures déclarées par les professionnels de santé + le fabricant + les patientes et associations	726	1154	1262

³¹ Ce nombre n'est pas égal à la somme des déclarations faites par les professionnels de santé + les fabricants car les patientes et associations de patientes ont déclaré des incidents en 2010

³² Ce nombre correspond aux déclarations faites par les professionnels de santé + les patientes et associations de patientes

Volume des ventes fabricant	0	0	0
Cumul des ventes	73251	73251	73251
Taux de rupture cumulé calculé à partir des déclarations des professionnels de santé	0,4164%	0,9351%	1,0334%
Taux de rupture cumulé calculé à partir de toutes les déclarations (professionnels de santé + fabricant + patientes et associations de patientes)	0,9911%	1,5754%	1,7228%

Tableau 8 : Taux de ruptures cumulées tous fabricants calculés à partir des déclarations de ruptures déclarés par les professionnels de santé sur les implants en silicone

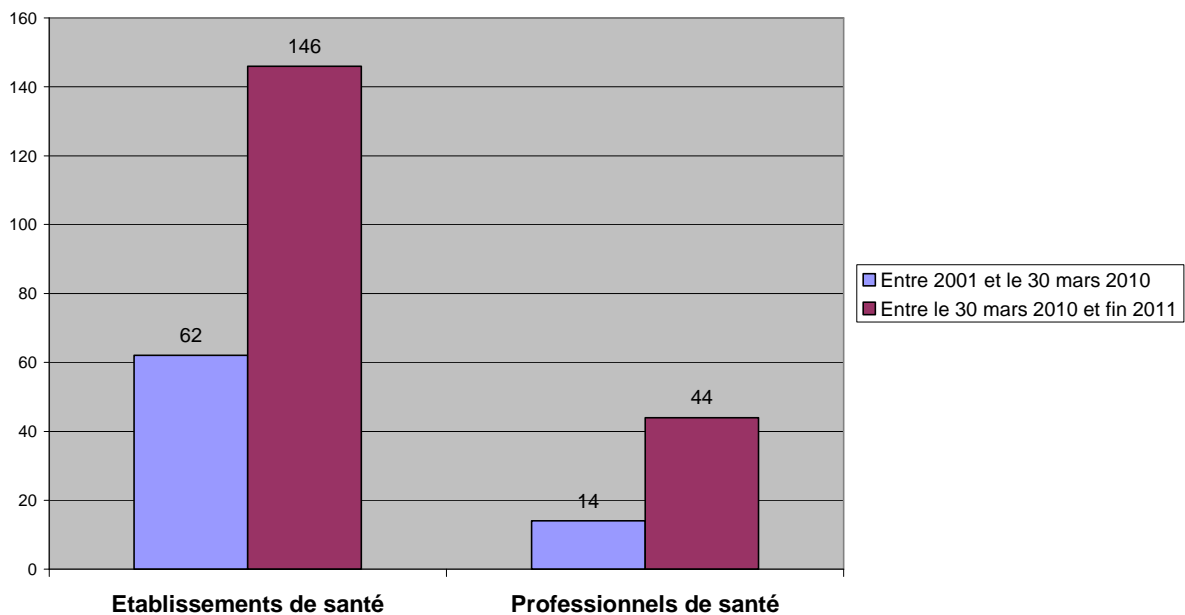
Année de déclaration	2010	1er trimestre 2011
Mentor		
Nombre cumulé de ruptures	19	31
Taux cumulé de rupture	0,0282%	0,0456%
Pérouse		
Nombre cumulé de ruptures	24	24
Taux cumulé de rupture	0,0181%	0,0168%
Eurosilicone		
Nombre cumulé de ruptures	18	26
Taux cumulé de rupture	0,0926%	0,1153%
Allergan / Mc Ghan		
Nombre cumulé de ruptures	185	237
Taux cumulé de rupture	0,1101%	0,1328%
Sebbin		
Nombre cumulé de ruptures	40	45
Taux cumulé de rupture	0,1356%	0,1418%
Cereplast		
Nombre cumulé de ruptures	4	4
Taux cumulé de rupture	0,0130%	0,0078%
Arion		
Nombre cumulé de ruptures	5	5
Taux cumulé de rupture	0,0243%	0,0202%
PIP		
Nombre cumulé de ruptures	305	
Taux cumulé de rupture	0,4164%	

Ce dernier tableau montre un nombre et un taux très élevés de ruptures chez les porteuses de prothèses PIP par rapport aux autres marques de prothèses commercialisées en France.

Les déclarations d'incidents concernant les prothèses PIP ont été 11 fois plus importantes entre mars 2010 et décembre 2011 qu'entre 2001 et mars 2010

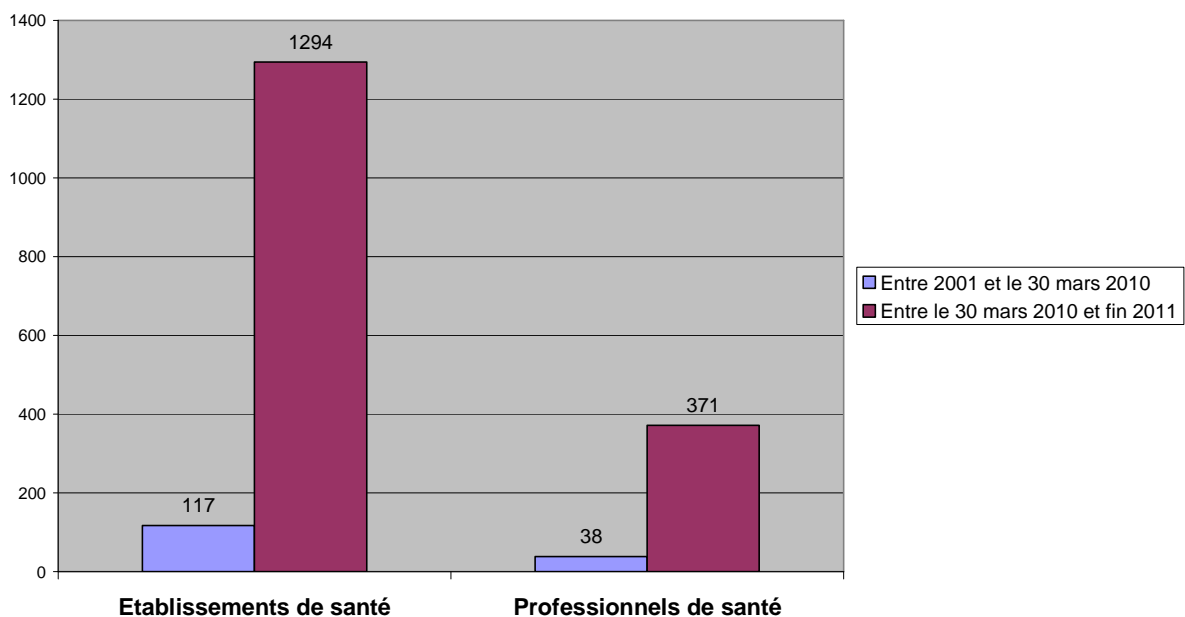
Entre 2001 et le 30 mars 2010, 62 établissements de santé ont déclaré 117 incidents et 14 professionnels de santé non hospitaliers ont déclaré 38 incidents mettant en cause des implants PIP en gel de silicone alors que sur la période mars 2010 à fin 2011, 146 établissements de santé ont déclaré 1294 incidents et 44 professionnels ont déclaré 371 incidents (Figures 1 et 2). Ces chiffres mettent en évidence une sous-déclaration des incidents par les établissements et les professionnels de santé qui ont déclaré 11 fois plus d'incidents à partir du 30 mars 2010 qu'entre 2001 et 2009.

Figure 1 : Nombre d'établissements et professionnels de santé ayant déclaré des incidents relatifs aux prothèses PIP avant et après la DPS



Outre la pratique de la chirurgie esthétique, les prothèses PIP ont été utilisées dans la chirurgie de reconstruction mammaire dans les cancers du sein. Ainsi parmi les 62 établissements de santé ayant déclaré au moins un incident avant le 30 mars 2010 on compte 4 centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC). Sur les 16 CRLCC ayant utilisé des implants PIP (2099 prothèses PIP utilisées entre janvier 2006 et mars 2010), 4 ont déclaré 17 incidents sur la période 2001 à mars 2010 (7 en 2001, 1 en 2004, 1 en 2008, 4 en 2009 et 4 en mars 2010.)

Figure 2 : Nombre d'incidents déclarés par les établissements et professionnels de santé avant et après la DPS

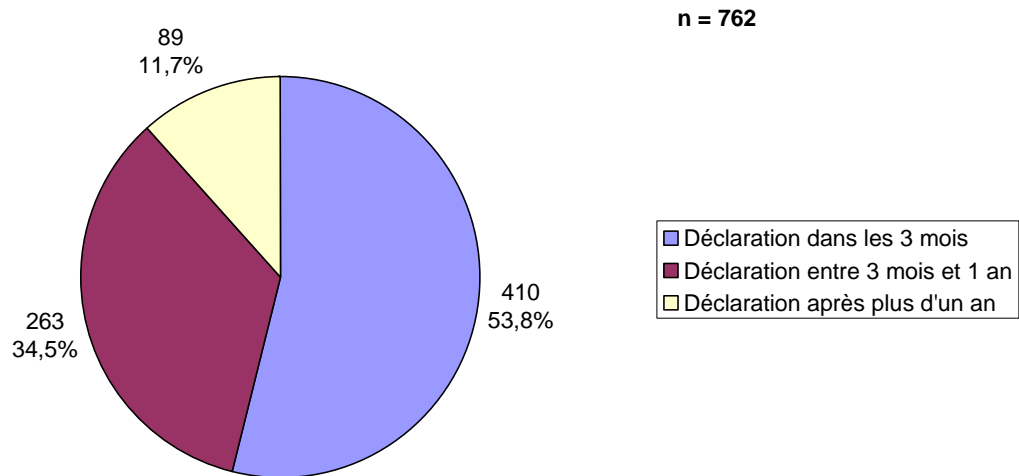


Des décalages importants sont observés entre les dates de survenue et les dates de déclaration des incidents de matériovigilance concernant les prothèses PIP

- La DPS de mars 2010 a été suivie d'un flux important de déclarations (« effet notoriété » fréquemment observé dans les vigilances sanitaires).

- Ainsi 46,2% de tous les incidents signalés en 2010 et 2011 (soit 352 incidents) ont été déclarés plus de 3 mois après leur survenue, dont 89 incidents signalés avec un délai de plus d'un an (figure 3).

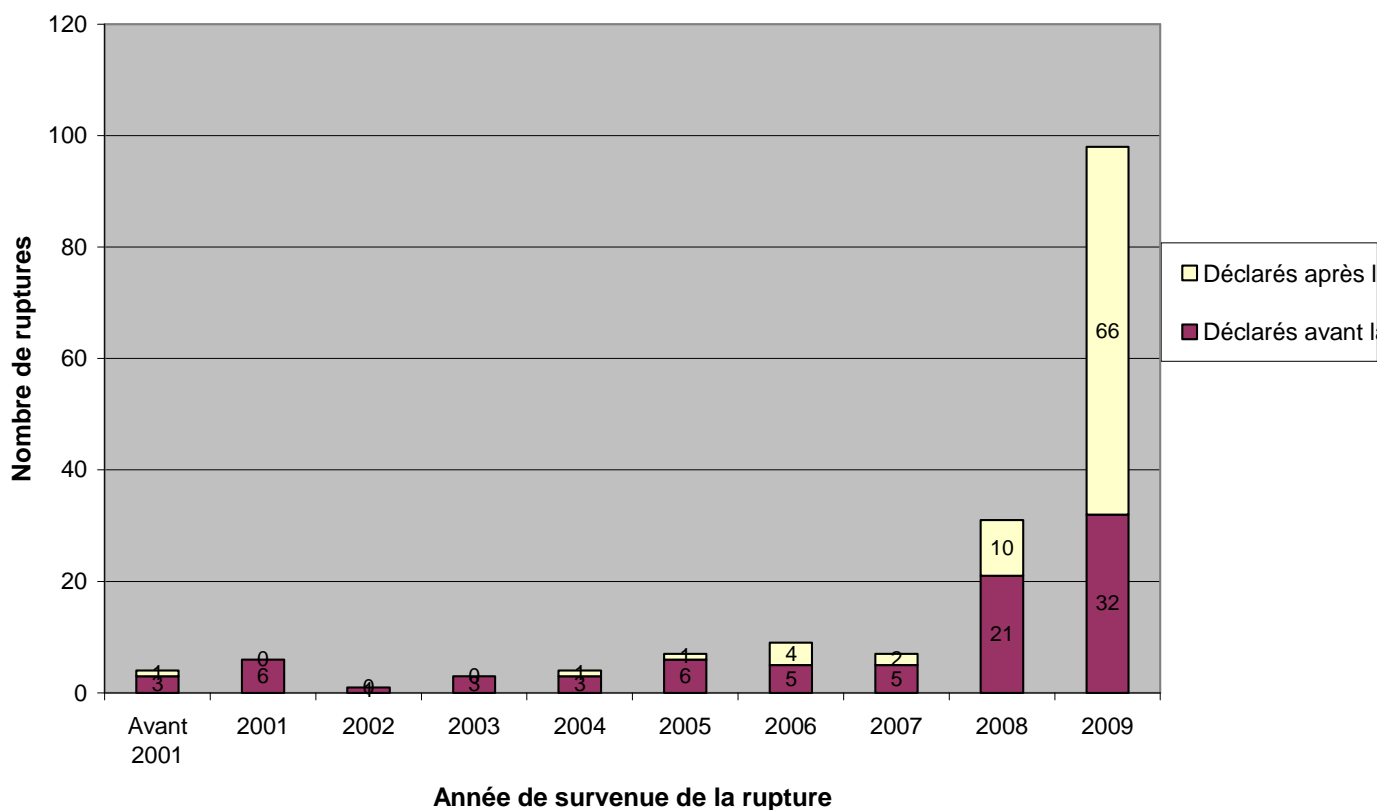
Figure 3 : Délai de déclaration des incidents signalés en 2010 et 2011



- 151 incidents dont 109 ruptures ont eu lieu avant la prise de décision de police sanitaire et ont été déclarés après celle-ci.

- Si on rattache rétrospectivement les ruptures signalées après la DPS de mars 2010 à leur année de survenue, l'analyse du signal aurait été beaucoup plus forte en 2009 puisque les 85 ruptures survenues jusqu'à 2009 et déclarées a posteriori se seraient rajoutées aux 78 ruptures cumulées déclarées par les professionnels de santé à fin 2009 (figure 4) soit un taux de rupture cumulé très significatif de 0,23.

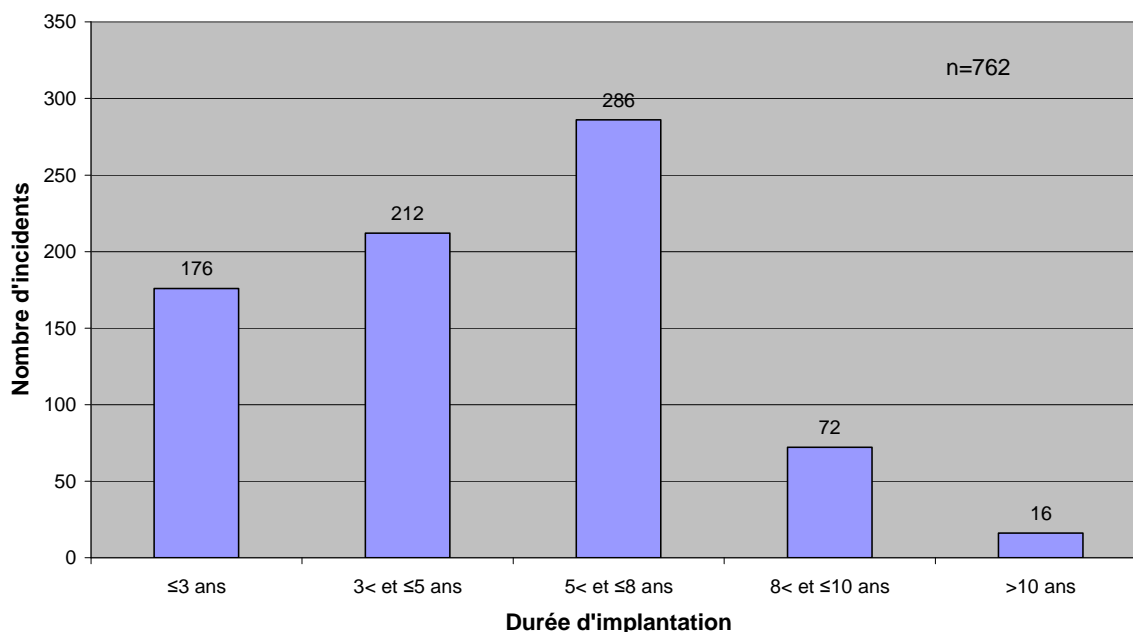
Figure 4 : Comparaison du nombre de ruptures survenues avant la DPS et déclarées après la DPS à celles déclarées avant la DPS



Les délais de survenue des incidents après pose de prothèses PIP ont été précoces

La durée d'implantation a été calculée sur les 762 signalements mentionnant la date d'implantation et la date d'incident (Figure 5). Il apparaît que 212 incidents (27,9%) apparaissent entre 3 à 5 ans d'implantation et 286 incidents (37,6%) entre 5 et 8 ans.

Figure 5 : Nombre d'incidents enregistrés en 2010-2011 par durée d'implantation



III.2 - Enquêtes menées sur les signalements relatifs aux implants PIP pré-remplis de silicone à fin 2010

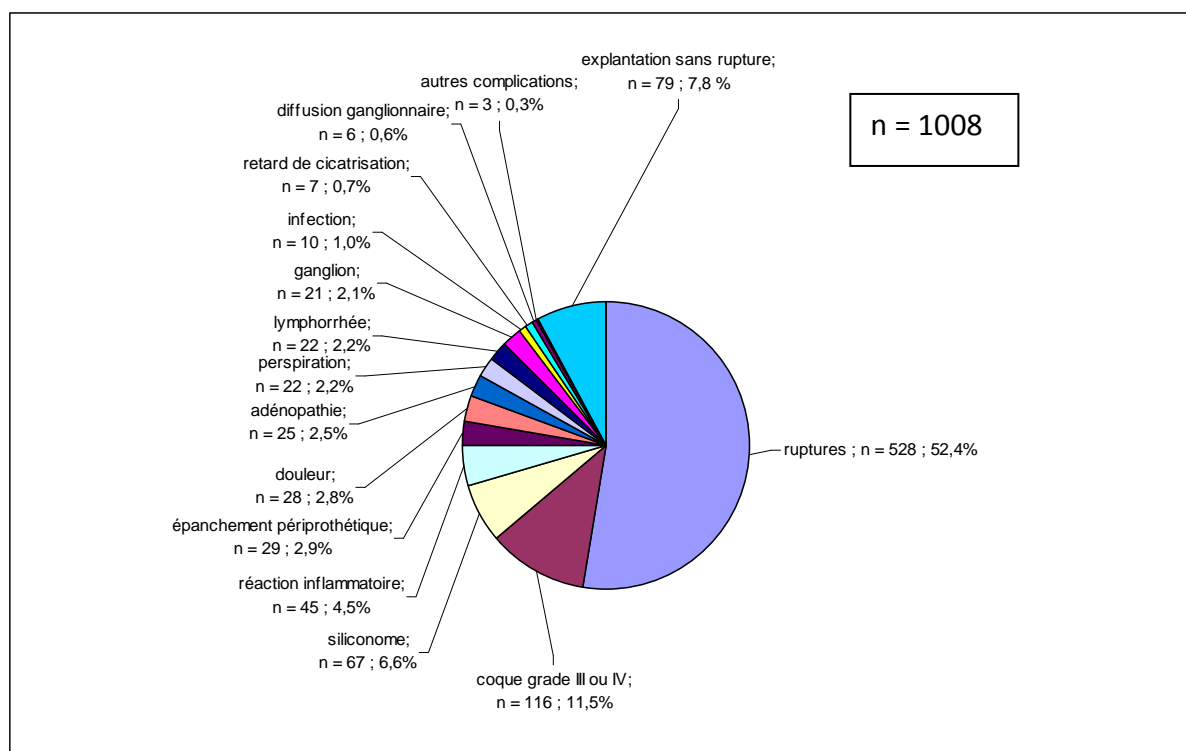
III.2.1 – Analyse des évènements indésirables déclarés à l’Afssaps entre le 01/01/2001 et le 31/12/2010 concernant les implants PIP pré-remplis de gel de silicone

L’Afssaps a, en fin d’année 2010, affiné son analyse des données issues des déclarations d’incidents liés aux prothèses PIP, notamment du fait du grand nombre de signalements rapportés par les professionnels de santé après la DPS du 30 mars 2010. Ce travail avait pour objectif d’évaluer les taux de rupture et perspiration ainsi que les conséquences cliniques observées chez les patientes porteuses de ces implants et à mettre en évidence un éventuel impact de la décision de police sanitaire sur le nombre de déclarations. Etant donné les objectifs de cette analyse, les incidents inclus ne concernaient que les évènements de type « rupture d’implant », « apparition de symptômes cliniques », « perspiration » ou « explantation sans rupture de l’implant ». 748 déclarations ont donc été retenues avec cette méthodologie.

Ces 748 déclarations (dont 528 avec rupture de l’implant et 220 sans rupture de l’implant) ont permis d’identifier 1008 évènements ou complications associés aux prothèses PIP : un incident déclaré peut en effet être associé à plusieurs évènements ou complications.

Parmi les 1008 évènements ou complications identifiés, la rupture d’implant est le principal incident rencontré avec 52,4 % (528 sur 1008) des évènements déclarés entre le 01/01/2001 et 31/12/2010.

Figure 6 : Pourcentages et type d'évènements indésirables déclarés pour les prothèses PIP entre 2001 et 2010



Au total, 528 incidents de ruptures de prothèses PIP ont été déclarés à l’Afssaps entre 2001 et 2010.

Sur les 220 signalements sans rupture d’implant, le phénomène de perspiration concerne 10 % de ces incidents, soit 22 cas déclarés au total.

Le phénomène de perspiration (ou transsudation) est une complication mécanique qui consiste en un suintement de la silicone à travers la paroi d’une prothèse intacte. Il s’agit d’un phénomène silencieux, non détectable à l’imagerie. De plus, en cas de rupture de l’implant, ce phénomène est masqué par la présence de silicone dans la loge prothétique. Ainsi, la perspiration n’est la plupart du temps détectée que lors d’explantations préventives de prothèses intactes.

Parmi les 22 cas de perspiration déclarés, 17 cas ont été découverts lors d’une explantation préventive sans signe de rupture ni clinique, ni échographique. Pour 5 cas, la perspiration a été découverte à la suite d’une explantation réalisée suite à l’apparition de signes ou de complications cliniques tels que les douleurs, les adénopathies ou les retards de cicatrisation.

La majorité des perspirations déclarées (14 cas) a été découverte dans les 3 ans suivant la date d’implantation. Il semblerait donc que la perspiration soit un phénomène précoce.

Seuls 402 incidents (sur les 528 déclarés fin 2010) mentionnaient une date d’implantation et d’explantation, or ces données sont importantes pour calculer la durée d’implantation. Ainsi, l’analyse qui suit ne porte que sur les 402 incidents qui mentionnent ces deux dates.

Les 402 incidents faisant état d'une rupture d'implant PIP étudiés sont associés à 173 complications. De même, les 220 signalements ne mentionnant pas de rupture de l'implant sont associés à 150 complications.

Tableau 9 : Complications rapportées en présence ou en l'absence de rupture d'implant PIP

Type de complications cliniques observées	Nombre de complications décrites lors de signalements avec rupture de l'implant	Nombre de complications décrites lors de signalements sans rupture de l'implant
siliconome	50 (12,4 %)	6 (2,7 %)
coque stade III ou IV	31 (7,7 %)	73 (33,2 %)
diffusion ganglionnaire	2 (0,5 %)	2 (0,9 %)
adénopathie	16 (4,0 %)	6 (2,7 %)
ganglion	9 (2,2 %)	6 (2,7 %)
épanchement	20 (5,0 %)	5 (2,3 %)
douleur	14 (3,5 %)	9 (4,1 %)
réaction inflammatoire	22 (5,5 %)	17 (7,7 %)
lymphorrhée	5 (1,2 %)	15 (6,8 %)
retard de cicatrisation	0	7 (3,2 %)
infection	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
perspirations	0	22 (10,0 %)
paresthésie	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
nécrose	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
néoplasie	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

L'analyse des déclarations d'incident a permis d'identifier des complications cliniques qui peuvent être observées avec ou sans rupture d'implant : siliconomes, coques de grade 3 ou 4, réactions et épanchements inflammatoires, lymphorrhées, douleurs, atteintes ganglionnaires et retard de cicatrisation.

III.2.2 – Les explantations réalisées à la demande de la patiente

A la fin décembre 2011, **672 explantations préventives** effectuées à la demande de la patiente avaient été déclarées à l'Afssaps.

Sur les 501 premières explantations analysées, 467 n'ont révélé aucun dysfonctionnement de l'implant (rupture, perspiration) ni complication pour le patient (siliconome, réaction inflammatoire...).

Parmi les 34 signalements faisant état d'un dysfonctionnement de l'implant et/ou d'une complication observés à l'explantation, on retrouve :

8 incidents mentionnant une rupture :

6 ruptures ne sont associées à aucune complication

2 ruptures associées à une complication : siliconome, coque

4 incidents mentionnant une perspiration :

3 perspirations ne sont associées à aucune complication
 1 perspiration est associée à une coque

19 incidents mentionnant une complication sans dysfonctionnement de l'implant
 4 adénopathies
 2 douleurs
 3 épanchements
 8 coques
 2 réactions inflammatoires

III.2.3 – Enquêtes réalisées auprès de professionnels

Des enquêtes de vigilance ont été menées à la suite de la décision de police sanitaire du 30 mars 2010.

Le but était d'affiner les données de vigilance déjà disponibles à l'Afssaps, notamment concernant les complications cliniques potentielles liées au gel de silicone PIP.

III.2.3.1 – Enquête Afssaps auprès de chirurgiens plasticiens

Cette enquête rétrospective a été réalisée à partir de mai 2010 auprès de chirurgiens figurant parmi les principaux poseurs de prothèses PIP et des principaux déclarants d'incident. Elle avait pour objectif principal de préciser les taux de rupture observés et de comparer ces résultats aux données de vigilance déjà disponibles. Elle a porté sur 10 924 prothèses implantées par 11 chirurgiens .

Tableau 10 : taux de rupture « théorique »³³ calculés à partir des données issues de l'enquête menée de mai à juin 2010

CHIRURGIEN	Nombre de prothèses implantées N = 10924		Taux de ruptures théorique N = 130
	esthétique	reconstruction	
Numéro 1	460	0	0,00% (n = 0)
Numéro 2	1160	150	0,23% (n = 3)
Numéro 3	601	178	0,26% (n = 2)
Numéro 4	2140	0	0,28% (n = 6)
Numéro 5	1000		0,30% (n = 3)
Numéro 6	0	145	0,69% (n = 1)
Numéro 7	2600	0	1,23% (n = 32)
Numéro 8	1136	126	1,27% (n = 16)
Numéro 9	320		2,19% (n = 7)
Numéro 10	508	0	3,94% (n = 20)
Numéro 11	400		10,00% (n = 40)

³³ Le taux de rupture « théorique » a été estimé en rapportant le nombre de ruptures observées par un chirurgien au nombre de prothèses implantées par ce même chirurgien

On remarque une grande hétérogénéité des taux de rupture allant de 0 à 10 %.

Tableau 11 : taux « réels »³⁴ de rupture calculés à partir des données communiquées par 6 utilisateurs de prothèses PIP ayant répondu à l'enquête complémentaire de l'Afssaps entre juillet et août 2010

Chirurgien	Nombre de femmes revues	Nombre estimé de prothèses chez les femmes revues	Nombre de ruptures observées	Taux de ruptures réel
Numéro 2	430	817	3	0,37 %
Numéro 5	169	338	3	0,89 %
Numéro 8	210	399	9	2,26 %
Numéro 12	98	98	3	3,06 %
Numéro 13	37	74	7	9,46 %
Numéro 14	54	54	6	11,11 %

Les données analysées concernent 998 femmes revues porteuses de 1780 prothèses. Les résultats montrent aussi une grande hétérogénéité dans les taux de rupture.

Il est donc difficile de tirer une conclusion quant au niveau de risque lié aux ruptures des prothèses PIP.

Il est de plus légitime de s'interroger sur l'hétérogénéité de la qualité des implants fabriqués par PIP.

A ce stade de l'enquête, aucun symptôme atypique ou spécifique aux implants mammaires PIP n'a été communiqué par les centres utilisateurs ayant participé à l'enquête .

III.2.3.2 – Enquête Afssaps auprès de 2 centres utilisateurs de prothèses PIP pour la reconstruction mammaire

Cette enquête rétrospective a été réalisée en décembre 2010 .

Elle a porté sur 727 dossiers de femmes revues par ces établissements depuis la DPS . Cet échantillon représentait plus de 70 % des femmes implantées pendant cette période dans ces établissements.

³⁴ Le taux de rupture « réel » a été estimé en divisant le nombre de ruptures observées par un chirurgien par le nombre prothèses portées par femmes revues par ce même chirurgien.

Le nombre de prothèses chez les femmes revues a été estimé en fonction de la proportion communiquée par chaque centre d'implants posés dans un but esthétique (2 implants par femme) et d'implants à visées reconstructrice (1 à 2 implants par femme).

Tableau 12 : Synthèse comparative des résultats issus des 2 enquêtes menées au sein de 2 centres utilisateurs de prothèses PIP dans le cadre de la reconstruction mammaire

	Etablissement A	Etablissement B
Période de l'enquête	décembre 2010	janvier 2011
Durée du marché des prothèses PIP dans l'établissement	2002 à 2010	2008 à 2010
Nb de femmes implantées pendant la durée du marché	909	70
Nb de prothèses implantées pendant la durée du marché	1401	73
Nb de femmes revues	682	45
% de femmes revues	75,0 %	64,3 %
Nombre moyen de prothèses implantées par femme	1,5 (1401 / 909)	1,0 (73 / 70)
Nombre estimé de prothèses chez les femmes revues	1023 (682 x 1,5)	45 (45 x 1,0)
Nb de ruptures suspectées à l'échographie	63	0
Nb d'explantation suite à une suspicion de rupture	34	0
Nb de ruptures intracapsulaires	14	0
Nb de ruptures extracapsulaires	11	0
Taux de rupture réel	2,44 %	0 %
Nb d'explantations préventives sans signe de rupture	50	26
Perspiration découverte lors d'une explantation préventive	13	5
Perspiration découverte lors d'une explantation suite à une suspicion de rupture	9	0
Taux de perspiration	2,15 %	11,1 %

Les points suivants ont pu être mis en évidence :

- Les symptômes ou complications cliniques observés chez les femmes porteuses d'implants PIP ne sont pas des indicateurs spécifiques d'une rupture d'implant. En effet les mêmes complications ont été observées aussi bien en présence qu'en l'absence de rupture d'implant.

- L'émergence du phénomène de perspiration : les perspirations sont observées majoritairement en cas d'explantation d'implants intacts, détectées le plus souvent dans les 3 premières années après l'implantation et peut concerner jusqu'à 11 % des prothèses implantées chez les femmes revues. Ce phénomène n'est pas détectable à l'examen clinique ou à l'imagerie. Il constitue une source d'exposition supplémentaire et précoce au gel de silicone PIP.
- La mise en évidence de ruptures et de perspirations d'implants lors d'explantations préventives.

III.2.4 - Thèse de doctorat en médecine (Rouen, octobre 2011) relative aux complications observées avec les implants PIP35

Une étude rétrospective chez 99 femmes (68 esthétique / 31 reconstruction) porteuses de 192 implants PIP opérées dans le CHU de Rouen a été réalisée entre 2005 et 2010. La rupture d'implant était la principale complication observée avec 23 prothèses rompues (12 %). Ces ruptures étaient dans la majorité des cas asymptomatiques, mais des complications comme la déformation des implants, la modification de la capsule, des douleurs ou l'apparition d'une masse palpable ont été observés. Au total, 16 ruptures sont survenues dans les 2 ans suivant l'implantation, et 7 ruptures entre 3 et 5 ans d'implantation. Dans les complications observées, certaines étaient précoces : infection, hématome, nécrose, d'autres étaient à plus long terme : siliconomes, coques, adénopathies axillaires, apparition de maladies auto-immunes, galactorrhée.

Toutes les prothèses suspectes à l'imagerie se sont avérées rompues à l'explantation, il n'y avait donc pas de faux positif.

L'auteur conclut à la concordance des résultats obtenus avec ceux de l'Afssaps.

Pour le diagnostic de la rupture de l'implant, l'auteur indique que l'échographie est une technique performante mais de sensibilité variable selon la littérature (25 % à 100 %), tandis que l'IRM est une technique très sensible (77 à 100 %).

L'auteur indique qu'au vu des données bibliographiques actuelles, il est difficile d'établir un taux précis de rupture des implants, ces taux étant variables d'une étude à une autre. Les taux d'incidence de rupture varient d'un auteur à l'autre de 0,3 à 5,3 % par an.

³⁵ Aktouf.A, Plasties mammaires d'augmentation par prothèses PIP, analyse des complications et prise en charge, 14 octobre 2011

IV – L'émergence de nouveaux signaux sanitaires, après la déclaration d'un cas de lymphome anaplasique mammaire

En novembre 2011, un décès des suites d'un lymphome anaplasique à grandes cellules, localisé dans le sein chez une patiente ayant porté des prothèses PIP, a été déclaré à l'Afssaps.

Le lymphome est une tumeur maligne du système lymphatique développée aux dépens de lymphocytes T particuliers, et non pas du tissu épithélial du sein. Plusieurs cas de ce type de lymphome ont été décrits dans la littérature scientifique depuis 2008, ce qui a amené la FDA à publier en janvier 2011 une revue de ce risque nouveau possiblement associé aux prothèses mammaires.

La FDA a recensé 60 cas associés à une prothèse mammaire rapportés dans le monde, dont 34 localisés dans le sein et documentés (dont 17 aux Etats-Unis). Ce type particulier de lymphome est très rare parmi l'ensemble des lymphomes : selon les registres américains du cancer (SEER), il est estimé qu'une femme sur 500 000 est atteinte de ce type de lymphome chaque année aux USA. La localisation au sein de cette forme de lymphome est encore plus rare, estimée aux Etats-Unis de 3 cas par an sur 100 millions de femmes.

Considérant que près de 4 millions de femmes ont été implantées avec des prothèses mammaires aux Etats-Unis entre 1998 et 2009, la FDA estime qu'aux Etats-Unis, la fréquence de lymphomes anaplasiques à grandes cellules est plus élevée chez les femmes porteuses d'implants mammaires que dans les données épidémiologiques observées pour la population générale.

A propos des lymphomes anaplasiques à grandes cellules, la FDA concluait en janvier 2011 :

1. à une "possible" association de ce type de lymphomes aux prothèses, renforcée par le fait que les cas décrits survenaient préférentiellement dans les zones situées à proximité immédiate de la prothèse ;
2. à l'impossibilité actuelle de relier cet évènement grave avec fiabilité à un type de prothèse ;
3. la cause physio pathologique de cet évènement grave n'est pas établie à ce jour ;
4. au vu de la fréquence extrêmement faible de ce type de lymphome et des éléments collectés à ce jour sur les implants mammaires, la sécurité de ces produits n'est pas remise en question.

Suite à la déclaration de ce cas il a été déclaré à l'Afssaps en décembre 2011 chez des patientes porteuses de prothèses PIP, plusieurs autres affections néoplasiques mammaires ou non : 15 adénocarcinomes du sein, 2 lymphomes extra mammaires et 2 autres tumeurs extra mammaires

IV. Les inspections effectuées par les autorités administratives

1) L'inspection de la société Poly Implant Prothèse menée en 1996

Le 26 août 1996, la Direction des Hôpitaux (DH) saisit la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) d'une demande d'enquête sur les conditions de mise sur le marché des prothèses mammaires internes de la société PIP.

Cette demande intervient suite à la transmission à la Direction des Hôpitaux, par voie de dénonciation anonyme, d'éléments évoquant des dysfonctionnements affectant les conditions de mise sur le marché des prothèses mammaires internes.

Les faits portés à la connaissance de la DH concernent :

- Le non respect de certaines dispositions du Livre V bis du CSP ainsi que les arrêtés des 10 mai 1995 et 14 mai 1996 ;
- L'absence de signalement d'incidents ou risque d'incidents à l'autorité administrative, contrairement aux dispositions de l'article L.665-6 du CSP et le rappel de lots de PMI « à risque » sans en informer l'autorité administrative ;
- La mise sur le marché et/ou l'importation de PMI pré remplies d'Hydrogel ou de gel de silicone, contrairement aux dispositions des arrêtés des 10 mai 1995 et 14 mai 1996.

Le 8 octobre 1996, des compléments d'informations dans le cadre de cette demande d'enquête sont envoyés à la DRASS PACA par la Direction des Hôpitaux.

L'inspection est conduite conjointement par l'Inspection Régionale de la Pharmacie de la région PACA et la Direction Nationale d'Enquêtes-Répression des Fraudes (DNERF) les 9 septembre, 4 et 11 octobre 1996.

Le rapport d'inspection précise l'activité de l'établissement, la libération des lots de PMI, la survenue des incidents relatés et en particulier l'appréhension de la matériovigilance réalisée par la société PIP.

Retours et réclamations de PMI :

Le rapport mentionne un registre des retours tenu au sein de PIP, dont la gestion incombe au « pharmacien responsable » ou à l'ingénieur biomédical. Entre novembre 95 et août 96, cette activité s'est limitée bien souvent à un simple enregistrement ou un stockage des produits retournés sans analyse approfondie de l'étiologie des retours.

Processus de fabrication :

Après la présentation du mode de fixation du patch et des contrôles afférents, des commentaires sur le scellement du patch et les contrôles du produit fini sont émis.

Le problème de l'adéquation des contrôles avec le processus de fabrication est posé : faible nombre de PMI terminées testées (infime partie du collage soumis à un étirement, absence de test de compression de la PMI finie).

Commercialisation et arrêtés de suspension :

L'examen des factures de l'année 1996 concernant la clientèle française n'a pas révélé d'infraction aux dispositions des arrêtés du 10 Mai 1995 et du 14 Mai 1996.

Restérilisation :

Lors des visites, il n'a pas été constaté de retraitement stérilisant. Toutefois, une fiche de stérilisation à l'autoclave de PMI élaborées en 1995 est mentionnée.

Matéiovigilance :

Le laboratoire PIP n'a pas mis en œuvre de déclaration d'incident aux autorités administratives et en particulier à la direction des hôpitaux. Cette carence de signalement est présentée comme étant en relation à la parution récente des textes et aux remontées d'informations parcellaires et épisodiques des médecins.

Le rapport présente les conclusions suivantes :

« La société P.I.P fabrique et distribue des PMI remplies de sérum physiologique, d'hydrogel et de gel de silicone.

La mise sur le marché national nous a semblé en conformité avec les dispositions en vigueur, la production des PMI de gel de silicone ou d'hydrogel étant destinée aux pays tiers.

Aucune déclaration d'accident du fait de P.I.P n'a été adressée aux autorités administratives. La matériovigilance s'organise depuis peu au sein de la société. Conformément à la loi 94-43, si elle était applicable à sa parution au Journal Officiel, le laboratoire P.I.P devait avertir les autorités de la survenue d'incidents.

Des investigations auprès des médecins sont nécessaires pour préciser l'imputabilité des prothèses P.I.P et le degré de gravité des incidents.

Quoiqu'il en soit à chaque fois qu'une prothèse doit être changée, la patiente doit subir une nouvelle hospitalisation assortie d'une anesthésie, donc potentiellement à risque.

Nombre de rupture des prothèses mammaires sont à rattacher à la qualité du collage du patch ; le process de fabrication avec ses contrôles offre-t-il toutes les garanties ? A notre connaissance, il n'y a pas de normes techniques opposables. A la suite des problèmes relatés, il appartient aux experts de réexaminer le dossier technique déposé par la société P.I.P et de statuer. »

Le rapport d'inspection est rendu le 31 octobre 1996 à la direction des hôpitaux qui a apporté des suites (cf. « Analyse chronologique et des données disponibles » - année 1996), et transmis parallèlement au procureur de la république de Toulon.

2) Les inspections de la société Poly Implant Prothèse menées en 2001 et 2010

a) Contexte des inspections menées par l'Afssaps de 1999 à 2011 chez les fabricants de prothèses mammaires et cas particulier de la société PIP.

i) Les inspections de l'Afssaps

Il convient de distinguer différents contextes et programmes d'inspections.

1. D'une part, les inspections destinées à évaluer sur place la conformité d'installations ou de pratiques avec les principes réglementaires (bonnes pratiques notamment) ou dans le cadre de la surveillance du marché. Dans le cadre du programme annuel d'inspections, celles-ci sont planifiées, sous forme nominative pour les établissements autorisés par l'Afssaps ou sous forme de thématique dans le cadre de la surveillance du marché (dispositifs médicaux, (DM), produits cosmétiques, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)).
Ces inspections sont généralement annoncées à l'opérateur, afin que les documents nécessaires à la préparation de l'inspection puissent être transmis aux inspecteurs, que les mesures spécifiques relatives à la sécurité sur site des inspecteurs puissent être définies et que les personnes ressources soient disponibles le jour de l'inspection (pour éviter des déplacements à longue distance inutiles).
Il y a deux types de « campagnes » : celles portant sur des opérateurs spécialisés dans un type de produit (par exemple : prothèses mammaires pour les DM), les autres sur des opérateurs « polyvalents ».
2. D'autre part, les inspections décidées par le directeur de la DIE sur saisine de différents commanditaires en cas de signaux particuliers (enquête sur un événement (incident, délation, signal de vigilance...), avis technique sur un projet ou un produit de santé faisant l'objet d'une instruction). Lorsqu'il s'agit d'investiguer sur des faits potentiellement délictuels, ces inspections peuvent être inopinées.

Dans les deux situations, l'inspection vise à s'assurer en priorité que l'opérateur inspecté maîtrise les principaux risques liés à ses activités en termes de sécurité du patient/consommateur/public.

Dans ces contextes et programmes, il y a différents types d'inspections qui peuvent être effectués :

a) Inspections générales orientées vers les systèmes :

Elles sont effectuées sur place et couvrent l'ensemble des processus et activités, notamment : la structure organisationnelle, les politiques (qualité...), les responsabilités, la gestion de la qualité, le personnel, la documentation, la qualité des données, les systèmes assurant la protection des données et la confidentialité, les installations, l'équipement, les contrats, les plaintes et les retraits ou les audits, la communication de l'information (à l'intérieur des frontières et au-delà) et le suivi des décisions de l'Afssaps.

b) Inspections thématiques :

Elles sont effectuées sur place et couvrent un ou plusieurs thèmes spécifiques comme par exemple : les systèmes de gestion de la qualité, le processus de préparation, les systèmes de vigilance, la fabrication d'un produit de santé particulier.

Des prélèvements de produits de santé peuvent être réalisés dans tous les cas, en vue d'analyse dans les laboratoires de l'Afssaps. Contrairement aux pratiques des organismes notifiés, les échantillons prélevés sont choisis par les inspecteurs au vu des éléments recueillis en inspection, l'inspecteur peut apposer des scellés sur ces échantillons. Ces prélèvements sont réalisés en présence de l'inspecteur.

Historiquement, la programmation des inspections des produits de santé ou des établissements mettant en œuvre des produits de santé était basée sur un principe de périodicité et dans un objectif de recherche de conformité réglementaire. Cette conformité peut être attestée par un certificat de conformité aux bonnes pratiques. C'est le cas notamment pour les établissements de transfusion sanguine (périodicité de 2 ans pour les sites), les établissements pharmaceutiques (certificat et périodicité de 2 ou 3 ans selon la nature de l'activité), les laboratoires réalisant des essais de sécurité (certificat et périodicité de 2 ans).

Ce n'est que récemment, et sous l'impulsion de la France, que la programmation des inspections basées sur des enjeux et des risques sanitaires a été intégrée dans les textes européens.

L'Afssaps a défini son approche basée sur le risque par le croisement de critères relatifs à :

- des risques intrinsèques liés aux activités exercées (risque en lien avec les activités, l'environnement ou les produits de santé),
- l'historique de l'établissement (suivi des engagements pris par l'opérateur à la suite d'une inspection ou d'une instruction de dossier),
- des signaux reçus par l'Afssaps (plainte, défaut qualité, incident, accident, signal de vigilance ou dans le cadre d'instruction administrative de dossier).

Elle complète cette approche par une surveillance du marché au regard d'une problématique donnée (problématique de santé publique, classe de produit de santé, application d'une réglementation particulière).

La DIE établit un programme annuel d'inspection, validé depuis 2008, en début d'année par le directeur général de l'Afssaps. Ce programme, mis à jour à mi-année pour tenir compte des aléas affectant le nombre d'inspecteurs, permet de fixer le nombre d'inspections dans chaque domaine d'activité sur des produits de santé ainsi que les thématiques à examiner. Il

est transmis depuis 2009 aux autorités sanitaires étrangères partenaires dans le cadre de la coordination des actions.

C'est dans ce cadre que s'est inscrit le programme d'inspection de l'ensemble des producteurs des implants mammaires commercialisés en France engagé fin 2010.

B/ Cas de l'inspection des dispositifs médicaux

En application de la législation européenne, c'est l'organisme notifié choisi par l'industriel qui évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des exigences essentielles de la directive européenne. Les autorités compétentes nationales (en France, l'Afssaps) ont un pouvoir d'intervention complémentaire, en tant que de besoin et en fonction des informations susceptibles de remettre en cause la conformité d'un dispositif mis sur le marché (informations issues de la surveillance du marché et des incidents de matériovigilance). Les outils dont elles disposent à ces fins sont la gestion des vigilances, le contrôle documentaire ou des produits et l'inspection. Il faut préciser que les textes communautaires, contrairement à ceux encadrant les médicaments, ne présentent pas dans les règles relatives à la surveillance du marché et à la coopération entre Etats membres de dispositions spécifiques à l'inspection des fabricants. Ce point avait été souligné par la France sous Présidence Française en juillet 2008.

L'inspection de l'AFSSAPS intervient ainsi au titre d'une surveillance de deuxième niveau auprès des opérateurs.

Les différents contextes et programmes d'inspections présentés au paragraphe A s'appliquent aux inspections des dispositifs médicaux. Mais les limites et contextes sont les suivants :

- nombre très important de dispositifs médicaux (près de 2 millions, selon le rapport IGAS « évolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux » mars 2011) et d'opérateurs présents sur le marché français (plusieurs milliers),
- nombre important de fabricants et de distributeurs (plusieurs milliers),
- absence de métadonnées issues de l'exploitation de la matériovigilance,
- rôles respectifs de l'organisme notifié et des autorités compétentes,
- les pays de l'UE exercent une surveillance du marché et diligentent généralement leurs inspections sur des signalements. Le nombre et la qualification des inspecteurs des pays est variable et il n'y a pas de réelle coopération européenne (programmes communs, inspections conjointes). La France effectue également des campagnes d'inspections thématiques.

Tableau 2 : Evolution des nombres d'inspecteurs et d'inspections dédiés aux dispositifs médicaux (DM), de 1999 à 2011 (hors dispositifs de diagnostic in vitro)

Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre inspecteurs*	1	5	7	8	8	9	8	6	5	6	5	5	6
Nombre inspections	3	8	59	52	49	44	52	39	69	77	59	88	92

* en équivalent temps plein, encadrement direct inclus

C/ Les inspections de l'entreprise PIP conduites par l'Afssaps

a - L'inspection menée par l'Afssaps en 2001

L'inspection de l'entreprise PIP menée à la Seyne sur Mer (Var), les 5 et 6 juin 2001, s'inscrit dans le cadre de la surveillance mise en place à la suite des levées de suspension de la mise sur le marché et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone. Le tableau 3 présente les différentes inspections conduites dans ce contexte.

Tableau 3 : Inspections menées dans le cadre des levées de suspension de la mise sur le marché et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone et des implants mammaires pré-remplis d'hydrogel

Etablissements	Localisation	Statut	Date
PEROUSE PLASTIE	Oise	Fabricant	mai-01
MC GHAN MEDICAL France	Hauts de Seine	Distributeur	mai-01

Etablissements	Localisation	Statut	Date
MENTOR	Hauts de Seine et Essonne	Distributeur	juin-01
PIP	Var	Fabricant	juin-01
EUROSILICONE	Vaucluse	Fabricant	sept-01
PVP – SEBBIN	Val d'Oise	Fabricant	sept-01

L'inspection de PIP vise à examiner les activités de fabricant et notamment :

- les conditions de mise sur le marché suite à la levée de suspension de la mise sur le marché en date du 18 avril 2001 ;
- le suivi des modifications demandées par l'AFSSAPS permettant la levée de suspension de ces produits (tests, étiquetage, publicité ...)
- la gestion des réclamations et rappels ;
- la traçabilité ;
- la matériovigilance définie dans l'article L.5212-2 du code de la santé publique.

Les inspecteurs ont notamment relevé des non conformités relatives à l'insuffisance de l'assurance qualité de la matière première, à l'absence de recherche de dérivés toxiques de l'oxyde d'éthylène potentiellement formés lors de la stérilisation et à l'absence de détermination de valeurs tolérées pour les proportions des deux gels de silicone entrant dans le mélange. Aucun autre gel que le gel NUSIL n'a été identifié lors de cette inspection pour l'enveloppe et le remplissage. Une matière première APPLIED était utilisée pour la solution de bouchage.

L'un des écarts porte sur un seul lot de production, dans lequel la proportion entre les parties A et B du gel de remplissage mise en œuvre s'écarte de 10,5 % des proportions prescrites par le fournisseur NUSIL. Celui-ci prescrit un ratio de 3 :1 entre les parties A et B alors que le ratio mis en œuvre par PIP est 2,7 :1. Rien ne laisse donc supposer une tentative de fraude, dans la mesure où le rapport indique qu'il s'agit quand même du gel NUSIL prévu au dossier de marquage CE et dans la mesure où la différence de ratio n'est pas substantielle. En outre, dans la mesure où le rapport d'inspection ne précise pas pourquoi la non-conformité ne portait que sur un seul lot, il convient de supposer qu'il s'agissait d'un contrôle aléatoire de quelques dossiers de lots, dont un seul a pointé l'existence d'un produit non conforme. C'est une pratique courante en inspection : l'inspecteur examine plusieurs dossiers par échantillonnage et il ne notifie dans son rapport que les points non conformes, ce qui laisse supposer que les autres dossiers examinés sont conformes.

Au regard de cette dernière non conformité, l'Afssaps demande le 29 juin 2001 le rappel d'un lot d'IMs dans lequel la proportion entre les 2 parties du gel de remplissage NUSIL

n'était pas respectée ainsi que la mise en quarantaine des IMs déjà en stock. La réponse de PIP à cet écart en date du 12 novembre 2001 évoque une erreur de pesée, ce qui est courant en inspection de routine et propose une action corrective en renforçant le contrôle qualité.

Le rapport d'inspection est envoyé à l'entreprise le 26 octobre 2011. Dans le cadre de la procédure contradictoire, PIP apporte des actions correctives satisfaisantes en date du 16 novembre 2001. Le rapport final adressé à l'entreprise le 14 décembre 2001 conclut : « Tous les écarts du présent rapport sont levés ».

Compte tenu de cette mention figurant dans la conclusion finale et en l'absence de soupçon de fraude, la DIE ne considère pas cet établissement comme justifiant un suivi notamment en l'absence de tout signalement parvenu à la DIE depuis 2001 et poursuit son programme d'inspections des autres fabricants d'IMs dans le cadre de la remise d'IM sur le marché (Eurosilicone, MC Ghan, Mentor, PVP-Sebbin, Perouse Plastie). Un problème de maîtrise de la stérilisation se révèle chez l'un d'eux : Eurosilicone. Celui-ci sera alors inspecté de nouveau en 2002 puis 2007, puis mars 2011 puis janvier 2012. Le tableau 4 présente les différentes inspections de suivi menées à l'issue de la campagne d'inspections de 2001.

Enfin, il convient de relever que la phrase suivante figurant en conclusion du rapport « La mise en place des actions correctives sera vérifiée lors de la prochaine inspection » est une phrase type souvent utilisée en inspection de dispositifs médicaux pour maintenir les opérateurs mobilisés.

Tableau 4 : Inspections réalisées dans le cadre du suivi de la campagne d'inspections 2001 ou sur saisine

Etablissements	Localisation	Statut	Date
EUROSILICONE	Vaucluse	Fabricant	sept-02
CEREPLAS	Nord	Fabricant	sept-06
EUROSILICONE	Vaucluse	Fabricant	mars-07
EMSI (AESTHETIC GROUP)	Oise	Fabricant	janv-10
PIP	Var	Fabricant	mars-10

Il convient de rappeler que l'organisme notifié assure un contrôle à l'égard des implants mammaires fabriqués par la société PIP :

- le dernier certificat CE pour le système qualité de la société PIP a été délivré par l'organisme notifié TUV Rheinland le 12 décembre 2007, il était valide jusqu'au 7 décembre 2012 ;

- le dernier certificat CE pour la conception des implants mammaires a été délivré par l'organisme notifié TUV Rheinland le 27 mai 2009, il était valide jusqu'au 26 mai 2014 ;
- le certificat (ID 600252450001) établi selon l'annexe II.4 a été suspendu pour les implants en silicone le 26 mars 2010. Tous les certificats de la société PIP ont été retirés le 6 avril 2010.

Cet organisme a audité régulièrement la société PIP depuis 1997 (audits annuels de surveillance et audits de renouvellement), comme décrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : Récapitulatif des audits réalisés par le T.Ü.V.

DATE D'AUDIT	TYPE D'AUDIT	OBJET DE L'AUDIT (examen du système AQ)	CONCLUSION	NUMERO DU CERTIFICAT	DATE DU CERTIFICAT
22 et 23 octobre 1996	Pré-Audit de certification	système qualité (associé aux implants mammaires stériles)		-/-	-/-
15 et 16 juillet 1997	Audit de certification	système qualité (associé aux implants mammaires stériles)	Avis favorable à l'établissement d'un certificat	HD 97 11260 01 (expiry date 21.10.2002)	Certificate 22.10.1997
19 octobre 1998	Audit de surveillance (1 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien du certificat :	HD 97 11260 01 (expiry date 21.10.2002)	Attachment Rev 0 added 09.06.1999
18 et 19 janvier 2000	Audit de surveillance (2 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien du certificat	HD 97 11260 01 (expiry date 21.10.2002)	
21 et 22 novembre 2000	Audit de surveillance (3 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien du certificat	HD 97 11260 01 (expiry date 21.10.2002)	Attachment Rev 1 added 05. June 2001

6 décembre 2001	Audit de surveillance (4 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien du certificat	HD 97 11260 01 (expiry date 21.10.2002)	Attachment Rev 2 added 16. September 2002
16 au 18 juillet 2002	Audit de re certification	Système qualité	Système qualité conforme. Avis favorable à l'établissement d'un certificat	HD 6003528 0001 (expiry date 16.10.2007)	Attachment Rev 0 added 17.10.2002
24 et 25 novembre 2003	Audit de surveillance (1 ^{ème}) and Audit d'extension	Système qualité et dossier technique des IMGHC	Système qualité conforme. Maintien du certificat	HD 60007473 0001 (replaces HD 6003528 0001 because of postal code change ; expiry date 16.10.2007)	Attachment Rev 0 added 15.03.2004

DATE D'AUDIT	TYPE D'AUDIT	OBJET DE L'AUDIT (examen du système AQ)	CONCLUSION	NUMERO DU CERTIFICAT	DATE DU CERTIFICAT
24 au 26 novembre 2004	Audit de surveillance (2 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme Maintien des certificats	HD 60007473 0001 (expiry date 16.10.2007)	
27 au 29 mars 2006	Audit de surveillance (3 ^{ème})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien des certificats	HD 60007473 0001 (expiry date 16.10.2007)	
4 au 7 septembre 2007	Audit de re certification	Système qualité	Système qualité conforme. Avis favorable à l'établissement d'un certificat	HD 60020025 0001 (expiry date 07.12.2012)	Attachment Rev 0 added 13.12.2007
18, 19 et 20 février 2009	Audit de surveillance (1 ^{er})	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien des certificats	HD 60020025 0001 (expiry date 07.12.2012)	

25 au 27 janvier 2010	Audit de surveillance (2eme)	Système qualité	Système qualité conforme. Maintien des certificats	HD 60020025 0001 (expiry date 07.12.2012)
--------------------------	------------------------------------	-----------------	---	--

En l'absence de tout signalement par l'organisme notifié ou d'alerte donnée par la matériovigilance entre 2001 et 2009 sur des problèmes liés aux implants mammaires fabriqués par la société PIP, la DIE n'a pas eu de motif à considérer cet établissement comme prioritaire et a consacré ses capacités d'inspections à d'autres thématiques ou entreprises rappelées ci-avant.

b – L'inspection menée par l'Afssaps en 2010

L'inspection menée du 16 au 18 mars 2010 résulte d'une saisine orale faite par la DEDIM à la DIE le 1er mars 2010 visant à diligenter une inspection chez PIP dans les meilleurs délais en l'informant que les implants mammaires PIP font l'objet d'un nombre important de ruptures significativement plus élevée que pour les autres implants remplis de silicone présents sur le marché. La lettre de mission est établie pour un inspecteur accompagné d'un expert de la DEDIM. L'inspection destinée à investiguer sur l'origine de ces ruptures (conception ou production) est annoncée 5 jours à l'avance à la société PIP (pour les 16 et 17 mars 2010) car la DIE n'a pas de soupçon de fraude à cette date. Au cours de la préparation de cette inspection, le 15 mars, une photo montrant des futs de matière SILOP sont présentés à l'inspecteur.

L'inspection permet d'examiner les déclarations et certificats prévus dans le cadre des procédures de marquage CE, la documentation technique, la matériovigilance, la gestion des non conformités et des réclamations, et les conditions de stockage et de production au regard des spécifications du dossier de marquage CE.

Au vu de la fraude découverte quant à l'utilisation d'une matière première différente de celle prévue dans les dossiers de conception des implants et en l'absence de tout test visant à en démontrer l'innocuité, l'inspection est prolongée au 18 mars 2010 afin de permettre la consignation à titre conservatoire de l'ensemble des implants mammaires présents dans les murs, pour éviter une mise sur le marché avant l'intervention de la décision de police sanitaire. L'inspecteur effectue également des prélèvements d'implants pour analyse sous l'égide de l'Afssaps : comme l'exige la procédure, il réalise lui-même les prélèvements en 3 exemplaires, l'apposition de scellés et il se charge du transfert dans les laboratoires de la DLC à Montpellier.

Au regard de la fraude, de la dissimulation des données de traçabilité sur les proportions et quantités réelles mises œuvre sur ce gel, du caractère artisanal de la production, des affirmations selon lesquelles les productions (composition du gel) seraient faites selon les commandes, il ne peut pas être défini avec certitude, sauf analyse de chaque prothèse, quels

lots peuvent être considérés comme contenant du gel NUSYL tel que prévu par le certificat CE.

Le rapport préliminaire d'inspection est adressé le 2 avril 2010 au mandataire judiciaire qui répond le 23 avril, le rapport définitif lui étant adressé le 26 mai 2010.

A la suite de la découverte de cette fraude, l'Afssaps démarre, en septembre 2010, une campagne d'inspections de tous les opérateurs identifiés comme fabricants ou distributeurs d'implants mammaires contenant du gel de silicone, commercialisés en France. Cette campagne a pour objet de vérifier que les implants mammaires mis sur le marché par les fabricants contiennent bien les matières premières spécifiées dans leur dossier de marquage CE et que les procédés de production sont bien maîtrisés de même que les de gestion des signalements de matériovigilance. Les inspections réalisées sont listées dans le tableau 6.

Ces inspections et les contrôles en laboratoires d'implants mammaires et d'échantillons de matières premières prélevés par les inspecteurs ont mis en évidence des non-conformités relatives à la documentation technique, à la production et à la maîtrise de la qualité des matières premières. 2 des 6 fabricants inspectés ont fait l'objet d'une mise en demeure de se mettre en conformité et 1 projet de décision de police sanitaire a été adressé à un troisième fabricant au regard de variations majeures non signalées à l'organisme notifié. Les mesures correctives et les engagements pris par l'ensemble des fabricants et distributeurs inspectés ont permis de considérer le maintien sur le marché des différents implants mammaires.

Toutefois, il a été décidé de prolonger cette campagne d'inspections en 2012 afin de vérifier la réalité des engagements et des mesures correctives et de s'intéresser aux données de conception et aux conditions de fabrication auprès de fabricants étrangers et des nouveaux opérateurs ou site de production identifiés. A ce titre, le transfert de la production par PEROUSE PLASTIE de son site français vers un site situé à Maurice et l'augmentation constatée du nombre de signalement pour cause de rupture justifiera une inspection de ce nouveau site.

Tableau 6 : Inspections consécutives à la découverte de fraude par la société PIP pour les autres acteurs impliqués dans la mise sur le marché français d'implants mammaires

Etablissements	Localisation	Statut	Date
NUSIL	Alpes Maritimes	Fournisseur matières premières	sept-10
MENTOR	Oise	Distributeur	oct-10
PVP – SEBBIN	Val d'Oise	Fabricant	nov-10

LNE/G-MED.	Paris	Organisme notifié	déc-10
EMSI (AESTHETIC GROUP)	Oise	Fabricant	janv-11
CEREPLAS	Nord	Fabricant	févr-11

Etablissements	Localisation	Statut	Date
ARION	Alpes Maritimes	Fabricant	mars-11
EUROSILICONE	Vaucluse	Fabricant	mars-11
ASPIDE AESTHETIC	Loire	Distributeur	mai-11
EMSI (AESTHETIC GROUP)	Oise	Fabricant	oct-11
PEROUSE PLASTIE	Oise	Fabricant	oct-10
PEROUSE PLASTIE PP SUD	Ile Maurice	Fabricant	mai-11

Etablissements	Localisation	Statut	Date
WINCANTON MONDIA	Bas Rhin	Dépositaire ALLERGAN	oct-10
France Implant Technologie	Var	Fabricant	Janv-12
EMSI (AESTHETIC GROUP)	Oise	Fabricant	Janv-12

V. Synthèse des données toxicologiques disponibles sur les gels de silicone utilisés pour le remplissage des prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèse

Table des matières



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

PARIS, LE 07 DEC. 2011

Nos Réf. : cab/CR/

OBJET : Etat des lieux de l'ensemble des contrôles effectués sur la société Poly implant prothèse (PIP)

L'Afssaps a constaté une augmentation anormale du nombre de ruptures prématurées observées sur les prothèses pré-remplies de gel de silicone fabriqués par la société Poly implant prothèse (PIP), durant le dernier trimestre de l'année 2009.

Une inspection a été diligentée dans les locaux de la société PIP du 16 au 18 mars 2010 : les éléments recueillis ont montré que des implants avaient été remplis d'un gel différent de celui déclaré par la société lors de la mise sur le marché et dans les dossiers de fabrication.

Les conclusions de cette inspection ont ainsi abouti à une décision de police sanitaire de l'Afssaps le 29 mars 2010, qui a suspendu la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel PIP

Sans préjuger des enquêtes judiciaires pénales ouvertes, je souhaite disposer d'un état complet des contrôles qui ont été effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly implant prothèse (PIP) depuis sa création, ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

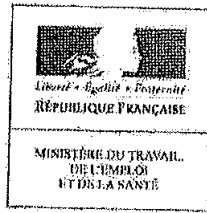
Je vous remercie de me faire parvenir cet état des lieux pour fin janvier 2012 au plus tard.

Xavier BERTRAND

Monsieur Jean-Yves GRALL
Directeur Général de la Santé
14 avenue Duquesne
75007 PARIS

Monsieur Dominique MARANINCHI
Directeur Général de l'Afssaps
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

127 RUE DE GRENELLE — 75700 PARIS
TÉLÉPHONE : 01 44 38 38 38 — TÉLÉCOPIE : 01 44 38 20 10



Paris le 01 FEV 2012

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE

Direction générale de la Santé

Le Directeur général

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

Le Directeur général

A

Monsieur le Ministre du travail, de
l'emploi et de la santé

Monsieur le Ministre,

Vous nous avez demandé, le 7 décembre 2011, un état complet des contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse (PIP) ainsi que des mesures qui ont été mises en œuvre suite à ces inspections.

Afin d'éclairer au mieux cette analyse par des éléments factuels, la méthodologie adoptée repose sur une analyse chronologique de 1995 à ce jour. Celle-ci est supportée exclusivement par les documents trouvés dans les archives du ministère et de l'AFSSAPS.

Nous vous prions de bien vouloir trouver l'ensemble de ces éléments réunis dans le rapport ci-joint.

Ce rapport inclut après une revue de la réglementation et l'organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive, une analyse historique chronologique détaillée, une analyse des données de matériovigilance, le détail des inspections effectuées par les autorités sanitaires, la synthèse des données toxicologiques disponibles sur les gels de silicone utilisés pour le remplissage des prothèses mammaires de la société PIP, les actions de sécurité sanitaire spécifiques mises en place à partir de 2010 et les répercussions internationales de ce dossier.

Les principaux constats tirés de cette analyse nous amènent à formuler plusieurs propositions afin de préparer l'avenir et de pouvoir mieux assurer la sécurité d'emploi de ces dispositifs médicaux.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Ministre, en l'assurance de notre haute considération.

Le Directeur Général de la Santé

Dr Jean Yves GRALL

Le Directeur Général

Pr Dominique MARANINCHI

8 AVENUE DE SEGUR - 75007 PARIS
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE - 93285 SAINT DENIS CEDEX

..... 3
Introduction 4

I. Réglementation et organisation des autorités administratives et des soins en chirurgie esthétique et reconstructive	10
Dans la déclaration du 22 mai 2007, le chirurgien indique avoir remis l'implant au représentant de la société PIP.	85
- En 2008 et 2009 un nombre croissant de signalements concernant les prothèses PIP par des professionnels sont associés à des messages d'alerte	88
A. Introduction.....	122
B. Caractérisation physico-chimique et mécanique des prothèses mammaires.....	123
B.1. Matières premières	123
B.2. Tests mécaniques et analyses physico-chimiques	125
B.3. Conclusion	129
C. Etudes toxicologiques sur les produits finis	130
C.1. Tests toxicologiques du dossier de conformité du gel NUSIL	130
C.2. Tests toxicologiques réalisés sur les gels PIP	135
C.3. Tableaux récapitulatifs des études conduites avec les gels PIP.....	142
D. Conclusion générale	143
E. Références.....	149

Table des illustrations

Tableau 1 : exemples de formulation des gels PIP 1 et PIP 2	124
Tableau 2 : récapitulatif des matières premières utilisées	125
Tableau 3: essais mécaniques.....	126
Tableau 4 : tests toxicologiques conduits en 2003 avec le gel NUSIL MED3-6300 (ref. GB-052 condition A) par NAMSA (OH, USA) [7]	132
Tableau 5 : tests toxicologiques conduits en 1994 avec le gel NUSIL MED-6400 (ref. BL-036) par NAMSA (OH, USA) [9].....	134
Tableau 6 : résumé des études conduites sur les gels de remplissage PIP – priorité aux gels	144
Tableau 7 : résumé des études conduites sur les gels de remplissage PIP – priorité aux études .	147

Abréviations

AC	Aberrations Chromosomiques
ATG	Analyse Thermogravimétrique
CG/SM	Chromatographie en phase gazeuse et détection massique
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Pression
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Hb	Hémoglobine
HS	Huile de Sésame
IC	Intracutanée
ID	Intradermique
IM	Intramusculaire
INSA	Institut National des Sciences Appliquées
IP	Intrapéritonéale
IV	Intraveineuse
LNE	Laboratoire national de métrologie et d'essais
LS	Prothèses lisses
MX	Prothèses microtexturées
NCE	Erythrocyte normochromatique
NS	Non statistiquement significative
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PCE	Erythrocyte polychromatique
PEG	Polyéthylène glycol
PIP	Société Poly Implant Prothèse, ou se rapportant à cette société
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SC	Sous-cutanée
SEC	Chromatographie d'exclusion stérique
TX	Prothèses texturées
USP	United States Pharmacopoeia

A. Introduction

Suite à une augmentation du nombre de ruptures de prothèses mammaires fabriquées par la société Poly implant prothèses (PIP), une inspection a été diligentée en mars 2010 dans les locaux de l'entreprise. Elle a révélé une substitution des matières premières utilisées pour la fabrication du gel de remplissage des implants mammaires en gel de silicone.

Cette inspection a permis, notamment, de constater la substitution des matières premières NUSIL constituant le gel de remplissage des prothèses mammaires de silicone inscrits dans le dossier de marquage CE par des matières premières différentes non inscrites dans le dossier de marquage CE. Ces matières premières, fournies par les sociétés BLUESTAR et MOMENTIVE, ne sont pas prévues pour un usage médical.

Dans les suites de cette inspection, l'Afssaps a réalisé et fait réaliser, sur réquisition des autorités judiciaires³⁶ des analyses sur des implants, des mélanges de remplissage et des matières premières prélevés dans les locaux de la société PIP et sur des échantillons fournis par les fabricants de matières premières. L'analyse de ces prélèvements, sous statut de scellés judiciaires, avait pour but d'une part de documenter la substitution des matières premières utilisées et d'autre part de mesurer la conformité aux normes internationales et référentiels applicables pour la mise sur le marché de prothèses mammaires (propriétés mécaniques et biocompatibilité).

En 2011, des essais complémentaires de physico-chimie et de biocompatibilité ont été réalisés à l'initiative de l'Afssaps, en dehors d'un cadre judiciaire, sur de nouveaux échantillons prélevés dans les stocks de la société PIP.

L'objectif de cette partie du rapport est de faire le point sur les données issues des analyses biologiques de biocompatibilité réalisées sur les prélèvements effectués suite à l'inspection de mars 2010. Les résultats de ces analyses sont parvenus à l'Afssaps en plusieurs étapes entre septembre 2010 et décembre 2011.

³⁶ Réquisition du 31 Mai 2010

B. Caractérisation physico-chimique et mécanique des prothèses mammaires

B.1. Matières premières

B.1.1. Enveloppes

Lors de l'inspection diligentée en mars 2010 dans les locaux de l'entreprise, il a été indiqué aux inspecteurs que :

- les enveloppes étaient fabriquées à partir de matières premières NUSIL (MED 3 6400), conformément au dossier technique de marquage CE. Les analyses pratiquées ultérieurement n'ont pas permis de confirmer ces allégations ;
- les enveloppes fabriquées à partir du second semestre 2007 n'auraient pas de couche barrière en NUSIL MED 3 6600³⁷, ce qui est cohérent avec les analyses pratiquées ultérieurement.

B.1.2. Gels de remplissage

B.1.2.1. Types de gel utilisés

Il a pu être établi que la société PIP a utilisé plusieurs gels de remplissage comme décrit ci-après.

Le gel NUSIL (MED 3 6300)

Il s'agit du gel « officiel » spécialement formulé pour cette application médicale, et déclaré dans la documentation technique du dossier de marquage CE. Il se compose de deux composants (A) et (B) que le fabricant de prothèse doit mélanger dans une proportion 3A/1B donnée et suivant un protocole fixé par le fournisseur NUSIL. Chacun de ces composants va contenir les éléments réactifs, et notamment un catalyseur à base de platine, qui, une fois en contact vont enclencher la réaction de polymérisation. Ils contiennent en outre une huile non réactive qui restera « piégée » dans le réseau réticulé, formant ainsi un gel.

Les gels de substitution PIP

Dans les suites de l'inspection de mars 2010, la société PIP a indiqué avoir utilisé deux formulations de gel PIP pour la fabrication du gel de remplissage des prothèses : un gel de remplissage dit « PIP1 » utilisé avant 2008, et un gel dit « PIP2 » utilisé après 2008. Ces deux formulations de gel sont composées des mêmes matières premières provenant de deux fournisseurs différents (BLUESTAR et MOMENTIVE) et énumérées ci-dessous mais utilisées dans des proportions différentes.

- Huile silicone triméthylée de marque SILOP (W1000) ou RHODORSIL (H47V1000).

Cette huile constituerait au moins 90 % du gel, elle est chimiquement inactive et n'entre pas dans le processus de polymérisation. PIP approvisionnait deux références différentes chez des distributeurs de produits chimiques pour l'industrie.

- Huile silicone terminée vinyle SILOP (U 165)

Cette huile contient des fonctions vinyloxy qui peuvent réagir en présence de catalyseur afin de s'assembler dans un processus de réticulation. Elle rentrerait à hauteur de 8 % des mélanges réalisés par PIP pour la fabrication du gel de remplissage.

- RHODORSIL RTV (141 A et B)

³⁷ Couche de silicone substitué en phényle renforçant l'étanchéité de l'enveloppe et permettant de diminuer le risque du passage du gel de remplissage à travers l'enveloppe

Ce composant est un mélange de réticulation destiné à être utilisé notamment dans l'industrie électronique pour la protection de composant. Il se compose de deux composants A et B contenant des résines et des huiles silicones réactives avec un système de polymérisation au platine. Il s'agit bien d'un produit formulé destiné à être utilisé seul, et non d'une matière première brute destinée à entrer dans une formulation. Le ratio préconisé par le fabricant est 10A/B. Il est utilisé en très faible quantité dans les mélanges PIP (de l'ordre de 1 à 2 %), et joue le rôle de système réticulant.

B.1.2.2. Formulation des gels PIP

Suite à l'inspection, les formulations des deux types de gels de remplissage des prothèses mammaires fabriqués par la société PIP (PIP1 et PIP2) ont été fournies par la société PIP. **La société PIP a précisé qu'aucune procédure écrite n'existait en production pour la fabrication des gels³⁸.**

Tableau 1 : exemples de formulation des gels PIP 1 et PIP 2

Matière première	PIP 1	PIP 2
Huile de silicone triméthylée (SILOP W1000 ou RHODORSIL H47V1000)	29 kg	29 kg
SILOP U165	1,350 kg	2,680 kg
RHODORSIL RTV 141 partie A	350 g	140 g
RHODORSIL RTV 141 partie B	65 g	140 g

Source : tableau élaboré par l'Afssaps à partir des données fournies par la société PIP³⁸

B.1.2.3. Récapitulatif

Les enveloppes : elles étaient fabriquées à partir de matières premières NUSIL. Il existe une variabilité entre celles produites avant et après la mi-2007 en relation avec la présence ou non de couche barrière.

Les gels de remplissage : la société PIP utilisait un gel NUSIL et un gel PIP pour lequel il existait selon la société PIP, deux formulations PIP 1 et PIP 2. Le gel PIP était fabriqué à partir de trois types de matières réactives, à savoir une huile inactive triméthylée (deux références), une huile réactive et un mélange de réticulation (voir Figure 1 et Tableau 2). Les proportions entre ces matières premières étaient variables et aucune procédure écrite relative au process de fabrication du gel PIP n'existait.

³⁸ Cf. fax du 25/03/2010 de la société PIP

Figure 1 : historique des modifications

Année de fabrication	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Année de péremption	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Références										
LS – Lisses	PIP1							PIP2		
TX – Texturées	PIP1							PIP2		
MX- microtexturées					PIP1		NUSIL			

Lancement microtexturées Courant année 2004 → 2004
Passage à un remplissage en NUSIL des MX en 2006 et profils asymétriques → 2006
Modification de la formulation de l'enveloppe par suppression de l'utilisation de MED3-6600 → 2006
changement de la formulation PIP1 PIP2 Juin 2008 → 2008
Mise en place de la trempe mécanique 3004/09 → 2009

Source : tableau récapitulatif réalisé par l’Afssaps à partir des données recueillies en inspection et lors du débat contradictoire avec la firme sur la décision du 29 mars 2010 [1]

Tableau 2 : récapitulatif des matières premières utilisées

Fournisseur	NUSIL (dossier CE)	AUTRE	
		MOMENTIVE ^a	BLUESTAR ^b
Gel de remplissage	MED 3 6300 (ratio 3A/1B)	SILOP W1000	RHODORSIL H47V1000
		SILOP U165	
			RHODORSIL RTV (141 A et B – ratio 10A/1B)
Enveloppe	MED 3 6400 (ratio 1A/1B)		
couche barrière (→mi-2007)	MED 3 6600		

^a distributeur Brenntag ; ^b distributeur Gaches

Source : tableau récapitulatif réalisé par l’AFSSAPS à partir des données recueillies en inspection et lors du débat contradictoire avec la firme sur la décision du 29 mars 2010 [1]

B.2. Tests mécaniques et analyses physico-chimiques

B.2.1. Tests mécaniques

Les essais de conformité des prothèses PIP à la norme NF EN ISO 14607 ont été réalisés par le laboratoire national de métrologie et d’essais (LNE) sur des prothèses couvrant des périodes de fabrication des gels PIP1 et PIP2 [2]. Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3: essais mécaniques

Type d'essai	Résultats par type de prothèse	
	Texturée	Lisse
Essais sur l'intégrité de l'enveloppe		
• allongement à la rupture	Non conforme à la norme	A la limite de conformité
• rémanence à la traction	Conforme à la norme	Conforme à la norme
Essais sur la résistance de l'implant		
• résistance à la fatigue	Conforme à la norme	Conforme à la norme
• résistance à la rupture statique	Aucun critère de performance n'est défini dans la norme ; les implants texturés ont une force à la rupture moyenne supérieure aux implants lisses	

Source : Afssaps à partir des résultats du rapport du LNE [2]

B.2.2. Analyses physico-chimiques

Ces analyses ont été réalisées notamment pour identifier les matières premières utilisées dans la fabrication des gels de remplissage des prothèses afin de documenter les écarts par rapport aux éléments du dossier de conformité qui prévoyaient un remplissage avec du gel NUSIL. Elles ont permis de recueillir des informations sur le comportement physique et mécanique du gel. Les tests mis en œuvre ont porté non seulement sur les cinq prothèses prélevées au cours de l'inspection de mars 2010, sur les prothèses saisies à la suite de l'inspection couvrant à la fois des types de prothèses et des périodes de fabrications permettant d'avoir des gels NUSIL, étiquetés comme « PIP1 » et « PIP2 », sur des gels saisis en salle de préparation des mélanges et les matières premières.

B.2.2.1. Analyses mises en œuvre

a) Etudes réalisées au sein des laboratoires de l'Afssaps

- ✓ Identification des matières premières utilisées pour la fabrication des gels de remplissage
 - Déterminations de la moyenne numérique de la masse molaire et de l'indice de dispersion des polymères réalisées par chromatographie liquide haute pression (CLHP) [3]
 - Identification et dosage des silicones de faible masse molaire³⁹ réalisés par chromatographie en phase gazeuse et détection massique (CG/SM) par rapport à des étalons de référence [3]
- ✓ Etude du relargage du silicone par la prothèse
 - Relargage de silicone réalisé par spectrométrie d'émission en accord avec la norme NF/EN/ISO 14607/2009 [3]

³⁹ Les matières premières et les gels de remplissage ont été comparés entre eux notamment par la détermination de leur teneur en silicones de faible masse molaire. Ce choix se justifiait car il s'agit d'une spécification de la matière première NUSIL pour le gel de remplissage (<50 ppm) et en raison de leur potentiel toxique (p.ex. le D4 est classé CMR de catégorie 2, H361f, comme susceptible de nuire à la fertilité dans le règlement CLP 1272/2008) NUSIL

- Détermination de la transsudation, (cf. norme ASTM F703/2007) permettant de suivre le gain de masse du disque de silicone traduisant le suintement de la prothèse analysée sur un délai de huit semaines [4]

b) Etudes réalisées à l'Ecole de Chimie de Montpellier / INSA de Lyon

- ✓ Comparaison des matières saisies avec des produits de référence et détermination des différences en termes de structure chimique
 - Matières premières non réticulées : analyse par chromatographie d'exclusion stérique (SEC), par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), et par Analyse Thermogravimétrique (ATG) [5]
 - Produits réticulés : analyse par ATG et dans certains cas par RMN [5]
- ✓ Analyses rhéologiques (étude de la topologie du réseau et de la viscoélasticité des gels de remplissage) sur 5 prélèvements couvrant des types de prothèses et des périodes de fabrications permettant d'avoir des gels NUSIL, PIP1 et PIP2 [6]

B.2.2.2. Principales conclusions

Les analyses physico-chimiques des différentes prothèses PIP ont montré des résultats variables d'un lot à l'autre qui dépendent sans doute à la fois des caractéristiques des matières premières (huile inactive) utilisées et du process de fabrication non maîtrisé.

Les profils de CLHP d'exclusion stérique et CG/SM permettent de conclure que les prothèses PIP 1 et PIP 2 ne sont pas remplies de gel NUSIL et montrent une grande variabilité entre lots.

La DLC a ainsi indiqué dans son rapport que la CLHP d'exclusion stérique permet de différencier le gel NUSIL des gels PIP 1 et PIP 2 de par l'analyse des hautes masses molaires, et la CG/SM permet de différencier le gel PIP 2 des gels NUSIL et PIP 1 de par l'analyse des molécules de basses masses molaires (D4, D5 et D6 présents uniquement dans le gel PIP 2). Ces deux méthodes sont apparues complémentaires pour caractériser les différents gels contenus dans les prothèses [3].

Toutefois, les analyses ont retrouvé un gel étiqueté « PIP 1 » présentant un profil « PIP 2 » avec deux explications possibles :

- Des erreurs d'étiquetage, à savoir un gel étiqueté « PIP 1 » qui aurait été en fait un gel « PIP 2 » puisque présentant un profil PIP 2 dans ces tests ;
- Une variabilité de la formulation au sein même des périodes au cours desquelles la société PIP était censée produire uniquement des gels de type PIP 1 et PIP 2. L'utilisation de l'une ou l'autre des huiles Silop W 1000 (Baysilone) de la société Momentive et l'huile H47V1000 de la société Bluestar, les différences de formulation quantitatives entre les gels PIP1 et PIP2 et la non rigueur de la production conduisent à une hétérogénéité des caractères physico-chimiques des gels PIP. Ceci serait en cohérence avec les analyses réalisées en thermogravimétrie⁴⁰ qui ont permis de discriminer les gels NUSIL des gels préparés par PIP (PIP1 et PIP2), mais n'ont pas permis de discriminer les gels PIP1 et PIP2 entre eux [5]. C'est également en cohérence avec les analyses de rhéologie qui concluent à une très grande diversité qui ne peuvent être reliées à une série de fabrication [6].

Sur la base des échantillons « NUSIL » testés, le gel NUSIL semble mis en œuvre seul et sans trace de dilution avec une autre matière première. Tous les mélanges NUSIL testés montrent une réticulation effective.

La formulation des mélanges PIP retrouvés en salle des mélanges et dans les prothèses est peu ou pas réticulée. La consistance obtenue serait liée à une viscosification apportée par le SILOP U165.

⁴⁰ Rapport de l'ENSCM du 06/10/2010 sur la conformité d'implants mammaires remplis de gel silicone

Les résultats de l'analyse des propriétés rhéologiques de différents prélèvements confirment qu'il existe une grande variabilité des différents implants remplis de gel PIP en termes d'aspect, de vieillissement et de comportement rhéologique entre eux et par rapport à un gel NUSIL. Ceci conforte donc les résultats obtenus dans les autres tests.

Les études de relargage de silicone par les prothèses mammaires montrent que la libération de silicone se stabilise en moyenne après 60 jours. Les taux de relargage de silicones étaient plus élevés pour les prothèses fabriquées après 2007, en lien probable avec la suppression de la couche barrière.

B.3. Conclusion

Les analyses physico-chimiques réalisées sur les prothèses saisies sur le site de la société Poly Implant Prothèses permettent de confirmer la présence d'un gel de remplissage dont la nature est différente de celui déclaré dans le dossier de marquage CE (gel « NUSIL »). Les résultats d'analyses et l'observation de la texture des gels extraits des prothèses montrent que les formulations des gels « PIP » sont de mauvaise qualité (notamment en raison de la présence de teneurs élevées en siloxanes D4 à D13), en termes de réticulation, de reproductibilité, et de caractéristiques physico-chimiques des gels.

Les tests mécaniques ont montré une non-conformité à la norme sur le test d'allongement à la rupture pour les prothèses texturées et de façon générale une moindre qualité des implants texturés au regard des implants lisses qui présentent néanmoins une hétérogénéité de qualité.

Les données d'inspection et les études mécaniques et physico-chimiques réalisées sur les matières premières, les gels de remplissages, et les produits finis montrent donc :

- Une non-conformité par rapport au gel déclaré dans le dossier de marquage CE.
- Une qualité inférieure à celle attendue en termes de réticulation, de résistance mécanique, et de caractéristiques physico-chimiques des gels.
- Une hétérogénéité notable des lots de prothèses entre eux qui se conjugue à l'absence de traçabilité du procédé de fabrication et rend impossible de relier à une année de fabrication ou à un type de prothèse un comportement physico-chimique et mécanique précis. Cette hétérogénéité rend illusoire tout processus de traçabilité.

C. Etudes toxicologiques sur les produits finis

C.1. Tests toxicologiques du dossier de conformité du gel NUSIL

C.1.1. Gel de remplissage NUSIL MED3-6300

Le master file du gel de remplissage MED3-6300 de la société NUSIL Silicone Technology fait état d'études de toxicité conduites dans le cadre de l'évaluation de la biocompatibilité du matériau [7]. Elles ont été effectuées en 2003 par la société NAMSA (Etats-Unis) sur le gel portant la référence n°GB-052 condition A, et sur des extraits de ce gel obtenus à l'aide de divers véhicules d'extraction polaires ou non polaires. La société NAMSA déclare que ces études ont été menées selon les bonnes pratiques de laboratoire. Elles sont résumées dans le Tableau 4.

Selon ces études, les extraits du gel NUSIL obtenus à l'aide de véhicules polaires et non polaires ne présentent pas de potentiel mutagène sur procaryotes dans le test d'Ames ni de potentiel hémolytique *in vitro*. Chez la souris, ils n'induisaient pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité après administration unique par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Des études complémentaires ont montré qu'ils ne présentaient pas de potentiel irritant chez le lapin après administration unique intra-cutanée, ni de potentiel sensibilisant dans le test de maximisation chez le cobaye.

Deux études ont montré que l'implantation intramusculaire du gel pendant 1 ou 12 semaines chez le lapin n'induisait pas de réaction locale macroscopique ou microscopique significativement différente de celle induite par le comparateur utilisé comme témoin (USP polyethylene negative reference strip). De ce fait, le gel a été classé comme non irritant par rapport au comparateur.

Commentaires Afssaps

Le potentiel mutagène de deux extraits du gel NUSIL, obtenus à l'aide de sérum physiologique ou de DMSO, a été évalué dans deux tests d'Ames. Les essais montrent des résultats négatifs des extraits testés. Il est conclu à l'absence d'effet mutagène de ces extraits. Les limites de cette interprétation tiennent à l'absence de caractérisation chimique qualitative et quantitative des extraits testés, et au fait qu'une seule concentration de chaque extrait a été testée (le guideline OCDE 471 recommande de tester au minimum 5 niveaux de concentrations dans ce test [8]). A ce stade, l'Afssaps ne dispose pas de donnée relative à l'évaluation du potentiel clastogène.

Par ailleurs, une étude a montré l'absence d'effet irritant cutané de 4 extraits du gel NUSIL chez le lapin. La période d'observation s'étendait jusqu'à 72 heures après l'injection. Dans la même espèce, il a été démontré que le gel lui-même est non irritant par rapport au témoin négatif USP après implantation intramusculaire pendant 1 ou 12 semaines. Par ailleurs, deux extraits du gel NUSIL ne présentaient pas de potentiel sensibilisant chez le cobaye.

C.1.2. Matière première de l'enveloppe MED-6400

Un extrait du master file du silicone MED-6400, transmis à l'Afssaps en 2001 par la société PIP, fait état d'études de toxicité conduites dans le cadre de l'évaluation de la biocompatibilité du matériau [9]. Elles ont été effectuées en 1994 par la société NAMSA (Etats-Unis) sur le gel portant la référence n°BL-036 ou sur des extraits de ce gel obtenus à l'aide de divers véhicules d'extraction polaires ou non polaires. La société NAMSA déclare

que ces études ont été menées selon les bonnes pratiques de laboratoire. Elles sont résumées dans le Tableau 5.

Selon ces études, les extraits du gel NUSIL obtenus à l'aide de véhicules polaires et/ou non polaires ne présentent pas de potentiel mutagène dans le test d'Ames ou ni de potentiel hémolytique dans un test dédié *in vitro*. Chez la souris, ils n'induisaient pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité après administration unique par voie parentérale. Des études ont montré qu'ils ne présentaient pas de potentiel irritant chez le lapin après administration unique intra-cutanée.

Une étude a montré que l'implantation intramusculaire du gel pendant 90 jours chez le lapin n'induit pas de réaction locale macroscopique ni microscopique significativement différente de celle induite par le comparateur utilisé comme témoin (USP plastic negative reference strip). De ce fait, le gel a été classé comme non irritant par rapport au comparateur.

Commentaire Afssaps

Dans les conditions expérimentales mises en œuvre en 1994 pour la conduite de ces études, il n'avait pas été observé de potentiel mutagène dans le test d'Ames, ou de signe clinique de toxicité, ou de réaction d'intolérance locale des enveloppes NUSIL. A ce stade, l'Afssaps ne dispose pas de donnée relative à l'évaluation du potentiel clastogène.

Tableau 4 : tests toxicologiques conduits en 2003 avec le gel NUSIL MED3-6300 (ref. GB-052 condition A) par NAMSA (OH, USA) [7]

Etude : type, n°	Système	Voie	Substance(s) testée(s)	Témoin négatif	Dose	Résultats
Mutation génique V0023-211	<i>S.typhimurium</i> , <i>E.coli</i> ^a	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9% ^b	Véhicule	0.1 mL	Non mutagène
Mutation génique V0023-212	<i>S.typhimurium</i> , <i>E.coli</i> ^a	<i>in vitro</i>	Extrait DMSO ^c	Véhicule	0.1 mL	Non mutagène
Hémolyse V0019-100	Sang de lapin	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9% ^b	Extrait obtenu à partir du polyéthylène haute densité	8 mL ^d	Non hémolytique
Toxicité systémique TU012-500	Souris (5 males/ extrait)	IV IV IP IP	Extrait NaCl 0.9% ^b Extrait éthanol : NaCl 0.9% 1:20 ^b Extrait PEG 400 ^{b,e} Extrait huile de graine de coton ^b	Véhicule	50 mL/kg 50 mL/kg 10 g/kg 50 mL/kg	Pas de mortalité, ou de signe clinique de toxicité Extrait éthanol:NaCl 0.9%: animaux léthargiques après administration (dû probablement à la présence d'éthanol dans l'extrait) Extrait huile de graine de coton: aspect non toiletté des animaux (nature onctueuse/ mielleuse de l'extrait)
Toxicité sous-cutanée TU1251-800	Lapin (2 males/ extrait)	IC	Extrait NaCl 0.9% ^b Extrait éthanol : NaCl 0.9% 1:20 ^b Extrait PEG 400 ^{b,e} Extrait huile de graine de coton ^b	Véhicule	0.2 mL 0.2 mL 0.2 mL 0.2 mL	Non irritant (observation jusqu'à 72 h post-injection)
Implantation intramusculaire (1 semaine) TI250-801	Lapin (3 femelles, à la fois témoins et traitées)	IM	Gel	USP polyethylene negative reference strip	0.4 mL (4 sites)	Réaction macroscopique non significative par rapport au témoin négatif Classé comme non irritant par rapport au témoin négatif à l'examen histopathologique
Implantation intramusculaire (12 semaines) TI250-812	Lapin (3 femelles, à la fois témoins et traitées)	IM	Gel	USP polyethylene negative reference strip	0.4 mL (4 sites)	Réaction macroscopique non significative par rapport au témoin négatif Classé comme non irritant par rapport au témoin négatif à l'examen histopathologique

Etude : type, n°	Système	Voie	Substance(s) testée(s)	Témoin négatif	Dose	Résultats
Sensibilisation (Magnusson - Kligman) TI261-300	Cobaye (10 femelles par extrait, 5 par groupe témoin)	ID (induction) Cutanée (ré-exposition)	Extrait NaCl 0.9% ^b Extrait huile de sésame ^b	Véhicule	0.1 mL (3 sites) puis 0.3 mL (3 sites)	Non sensibilisant

IV: intraveineuse; IP: intrapéritonéale; IC: intracutanée; IM : intramusculaire

^a *Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* souche WP2uvrA; ^b extrait obtenu par mise en contact du gel et du solvant dans des proportions au ratio de 4g pour 20 mL, sous agitation pendant 72h à 50°C ;

^c voir conditions d'extraction définies en « ^b », mais à température ambiante ; ^d pour 1mL de sang dilué à 40 ± 5 mg/mL Hb ; ^e dilué pour atteindre 120 mg PEG /mL

Tableau 5 : tests toxicologiques conduits en 1994 avec le gel NUSIL MED-6400 (ref. BL-036) par NAMSA (OH, USA) [9]

Etude : type, n°	Système	Voie	Substance(s) testée(s) (mode de préparation)	Témoin négatif	Dose	Résultats
Mutation génique BC 01/011-6	<i>S.typhimurium</i> ^a	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.85% (60 cm ² /20 mL à 121°C pdt 1h)	Véhicule	0.1 mL	Non mutagène
Hémolyse BC 01/011-2	Sang de lapin	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9% (90 cm ² /30 mL à 50°C pdt 72h)	Véhicule	10 mL	Non hémolytique
Toxicité systémique BC 01/011-3	Souris (5/ extrait, sexe non précisé)	IV SC	Extrait NaCl 0.9% (60 cm ² /20 mL à 50°C pdt 72h) Extrait huile de graine de coton (60 cm ² /20 mL à 50°C pdt 72h)	Véhicule	50 mL/kg 50 mL/kg	Pas de mortalité ni de signe clinique de toxicité
Toxicité sous-cutanée BC 01/011-4	Lapin (2/extrait, sexe non précisé)	IC	Extrait NaCl 0.9% (60 cm ² /20 mL à 50°C pdt 72h) Extrait huile de graine de coton (60 cm ² /20 mL à 50°C pdt 72h)	Véhicule	0.2 mL 0.2 mL	Non irritant (observation jusqu'à 72 h post-injection)
Implantation intramusculaire (90 jours) BC 01/011-5	Lapin (3 de sexe non précisé, à la fois témoin et traités)	IM	Gel	USP plastic negative reference strip	Section de 10 mm x 1 mm : 2 pour le témoin, 4 pour l'élément d'essai	Réaction macroscopique non significative par rapport au témoin négatif Classé comme non irritant par rapport au témoin négatif à l'examen histopathologique

IV: intraveineuse; SC : sous-cutanée ; IC: intracutanée; IM : intramusculaire

^a *Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537

C.2. Tests toxicologiques réalisés sur les gels PIP

Comme détaillé précédemment, les informations recueillies lors de l'inspection mentionnent que les prothèses mammaires de silicone de la société PIP auraient été fabriquées à partir de trois types de gels: celui à partir du gel de la société NUSIL Silicone Technology correspondant aux éléments d'information déposés dans le dossier relatif à l'obtention du marquage CE, et deux autres types de gels dénommés PIP 1 et PIP 2 ne correspondant pas au dossier ayant permis l'obtention du marquage CE.

L'Afssaps a réalisé et fait réaliser en 2010, sur réquisition des autorités judiciaires, des analyses et essais sur ces implants ou les gels qu'ils contenaient. L'analyse de ces prélèvements, sous statut de scellés judiciaires, avait pour but en ce qui concerne la biocompatibilité de mesurer la conformité aux normes internationales et aux référentiels applicables pour la mise sur le marché de prothèses mammaires⁴¹. En 2011, des essais complémentaires ont été réalisés à l'initiative de l'Afssaps, en dehors d'un cadre judiciaire, sur de nouveaux échantillons prélevés dans les stocks de la société PIP.

Ainsi, des études toxicologiques ont été réalisées en 2010 par les laboratoires de l'Afssaps (Direction des Laboratoires et des Contrôles), en 2010 et en 2011 par la société BIOMATECH appartenant au groupe NAMSA, et en 2011 par l'Institut Pasteur de Lille, l'objectif étant de générer des données permettant d'évaluer le potentiel cytotoxique, génotoxique et irritant des gels PIP.

L'ensemble des études et de leurs résultats est résumé dans les tableaux figurant pages 144 et 147.

C.2.1. Stratégie globale pour la mise en œuvre des essais

En accord avec la norme ISO 10993 qui précise la stratégie d'évaluation biologique des dispositifs médicaux, il a été décidé de conduire en 2010 une première série de tests biologiques sur 4 lots de gels frauduleux PIP 1 et PIP 2. Plus précisément, il s'agissait d'évaluer leur potentiel :

- Cytotoxique sur fibroblastes murins L929 [10] ;
- Irritant par injection intradermique chez le lapin [11] ;
- Génotoxique à l'aide d'une batterie de deux tests *in vitro* (Ames et aberrations chromosomiques) et d'un test *in vivo* (micronoyau) [12-14].

Afin de clarifier les premiers résultats obtenus notamment dans le test de génotoxicité *in vivo*, de nouvelles études de génotoxicité ont été conduites en 2011. Il s'agissait d'un second test du micronoyau *in vivo*, et d'un test des comètes [15-16]. Dans cette seconde série de tests, 6 lots de gels produits par la société PIP ont été utilisés ; 4 ont fait l'objet d'une évaluation dans les deux tests, les 2 restant ayant chacun fait l'objet d'une évaluation dans un seul test.

C.2.2. Echantillons testés

Selon les études réalisées, les gels de silicones ont été administrés :

- sous leur forme initiale ;
- sous la forme d'extraits, dont les conditions de préparation sont régies par la norme ISO 10993 partie 12 de la norme qui précise notamment :
 - ✓ la nature des solvants d'extraction à utiliser (en général un solvant polaire et un solvant non polaire) ;

⁴¹ Normes ISO EN 10993 et ISO EN 14607, Communication de la Commission Européenne COM 666/2001

- ✓ le rapport masse d'échantillon / volume de solvant d'extraction ;
- ✓ les conditions d'extraction : température, durée, etc.

Commentaires Afssaps

L'utilisation d'extraits de gels pour la conduite de certains tests biologiques est conforme à la norme ISO 10993 en vigueur. Cette approche a ses limites en termes de caractérisation du danger pour une analyse de risque sur deux points :

- L'absence d'études de toxicocinétique et d'analyses chimiques qualitative et/ou quantitative des extraits testés ; il est à noter que la caractérisation qualitative et/ou quantitative des extraits testés n'est pas exigée par la norme ISO 10993.
- Le type d'extraction : le projet de révision de la norme ISO 10993 partie 12 (août 2010) précise au paragraphe 10.3.10 « pour l'identification des phénomènes dangereux des dispositifs à base de polymères, des conditions d'extraction exhaustive doivent être envisagées ». D'après les rapports d'études conduites avec des extraits de gels PIP, il ne semble pas que ce type d'extraction a été mis en œuvre. Il n'était cependant pas exigible à la date de conduite de ces essais.

C.2.3. Evaluation des études de toxicologie réalisées en 2010 et 2011

C.2.3.1. Potentiel cytotoxique

Il s'agit d'une étude conduite en 2010 par l'Afssaps avec les gels haute cohésivité IMGHC-TX-S-125 et IMGHC-LS-H-470, ainsi que sur les gels IMGHC-LS-UH-435 et IMGHC-TX-UH-575⁴² [10]. Il était conclu que dans les conditions expérimentales utilisées, il n'était pas mis en évidence de cytotoxicité in vitro pour les gels testés. Il était également précisé que ce type de test est adapté à la mise en évidence d'effets aigus.

Commentaire Afssaps

L'évaluation de la cytotoxicité in vitro fait partie de la batterie d'études à mettre en œuvre pour évaluer la biocompatibilité des dispositifs médicaux. Dans les conditions expérimentales de l'essai, les gels testés n'ont pas montré de cytotoxicité sur les cellules L929.

C.2.3.2. Potentiel irritant

Il s'agit d'une étude conduite en 2010 par le laboratoire BIOMATECH avec les gels haute cohésivité IMGHC-TX-S-125 et IMGHC-LS-H-470, ainsi que sur les gels IMGHC-LS-UH-435 et IMGHC-TX-UH-575⁴² [11].

Elle consistait en l'injection intradermique chez le lapin mâle de chacun des gels susmentionnés et du témoin négatif (5 lapins au total, chacun recevant 2 injections de 0,2 mL de chacun des 4 gels et de sérum physiologique utilisé comme témoin négatif - voir Figure 2).

Les paramètres étudiés étaient :

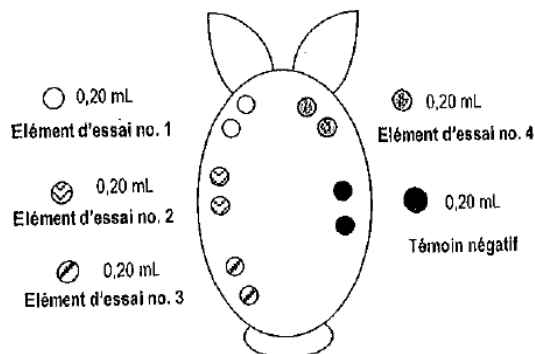
- l'apparence de chaque site d'injection immédiatement après injection ;
- le suivi des lésions cutanées à 24, 48 et 72 heures après l'injection ;
- l'intensité de l'œdème et de l'érythème (indice d'irritation selon un score de 0 à 4) ainsi que toute autre modification préjudiciable au niveau des sites d'injection déterminées tous les 2-3 jours jusqu'au sacrifice des animaux au 15^{ème} jour suivant l'injection (évaluation du caractère réversible ou irréversible des lésions) ;

⁴² Références utilisées pour les tests biologiques conduits en 2010 : cytotoxicité, irritation intradermique, génotoxicité in vitro (tests d'Ames et d'aberrations chromosomiques) et première série de micronoyaux (voie intrapéritonéale)

- Examen histopathologique des sites d'injection afin de déterminer un score d'irritation (IRS, irritation ranking score) reflétant l'intensité de la réaction inflammatoire et de la tolérance locale.

Figure 2: schéma de traitement utilisé pour l'étude du potentiel irritant intradermique chez le lapin

Source : rapport BIOMATECH du 27 août 2010



L'examen macroscopique au niveau des sites d'injection à 72 heures post-injection montrait que les 4 gels induisaient des réactions érythémateuses et œdémateuses après injection intradermique chez les 5 lapins. Ces lésions étaient persistantes dans la mesure où elles étaient observées aux examens suivants jusqu'au sacrifice des lapins. L'indice d'irritation était maximal au dernier jour de l'étude.

L'examen histopathologique mettait en évidence une réaction modérément irritante au niveau des sites d'injection du gel IMGHC-LS-H-470, et légèrement irritante pour les 3 autres gels. En général, les lésions mises en évidence consistaient en la présence au niveau du site d'injection d'une réponse inflammatoire (infiltrat macrophagique, gigantomacrophagique, lymphocytaire et polymorphonucléaires) et d'une réponse fibroblastique.

Commentaire Afssaps

Les gels de remplissage testés induisaient des réactions érythémateuses et œdémateuses non réversibles sous 15 jours dans le test d'irritation intradermique chez le lapin. L'examen histopathologique des sites d'injection permettait de considérer ces gels comme légèrement irritants à l'exception du gel IMGHC-LS-H-470 considéré comme modérément irritant. **Ces gels ne sont donc pas conformes à la norme ISO EN 10993-10.**

Il est à noter que l'induction des réactions inflammatoires chez le lapin dans les conditions expérimentales de ce test est en accord avec les observations rapportées chez certaines femmes porteuses des implants mammaires en gel de silicone PIP.

C.2.3.3. Potentiel génotoxique

• Première série d'études(2010)

Il s'agit d'études conduites par laboratoire BIOMATECH avec des extraits obtenus à partir des gels haute cohésivité des prothèses portant la référence IMGHC-TX-S-125 et IMGHC-LS-H-470, et à partir des gels des prothèses portant la référence IMGHC-LS-UH-435 et IMGHC-TX-UH-575⁴². Ces extraits ont été obtenus à l'aide de solvants d'extraction polaire (NaCl 0.9%) et non polaires (DMSO ou huile de sésame⁴³).

In vitro, il n'a pas été mis en évidence de potentiel mutagène dans le test d'Ames [12] ni de potentiel clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains [13] pour les extraits de gels testés. Dans le test d'aberrations chromosomiques, la présence de chromosomes dicentriques (type d'aberration chromosomique rare) a été mise en évidence dans des cultures exposées aux extraits NaCl 0.9% de deux gels. Après une seconde

⁴³ DMSO utilisé pour obtenir les extraits utilisés dans les études in vitro, huile de sésame utilisé pour obtenir les extraits utilisés dans l'étude in vivo

lecture des lames [17], il a été considéré que cette aberration pouvait être attribuée à l'un des donneurs de l'échantillon.

Commentaires Afssaps

Les études in vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique des extraits de gels testés. Il faut cependant noter que l'impact de ces résultats, en termes d'évaluation de risque, doit être considéré comme très limité pour les raisons suivantes :

- Pour chaque gel, deux extraits ont été obtenus ; l'un avec un solvant d'extraction polaire, l'autre avec un solvant d'extraction non polaire. Un volume donné de chaque extrait a été mis en contact avec les cultures cellulaires. Au final, il apparaît donc qu'une seule concentration de chaque extrait a été testée ce qui constitue une déviation aux guidelines OCDE no.471 et 473 qui recommandent de tester respectivement 5 et 3 niveaux de concentrations afin d'étudier la relation dose-réponse, ce dernier paramètre constituant un des critères de jugement et d'interprétation des résultats qui fait ici défaut [8, 18].
- Les résultats obtenus pour tous les extraits testés suggèrent que des concentrations suffisamment fortes n'ont pas été atteintes. En effet, il n'est jamais mis en évidence de facteur limitant à l'augmentation des concentrations (de type cytotoxicité ou de problème de solubilité des extraits), ce qui est normalement une condition à remplir pour valider un essai.

L'approche choisie par BIOMATECH consiste à rapporter le volume d'extrait testé à la quantité de gel initialement mise en contact avec le solvant d'extraction, en tenant compte du ratio de 0.2 g de gel / mL de solvant prévu dans la norme. Cette quantité de gel est ensuite comparée aux concentrations maximales d'échantillon prévues par les guidelines OCDE 471 et 473 (5mg/boîte, ou 5µL/mL, 5 mg/mL, 0.01 M). Par exemple pour le test d'Ames, le volume testé de 0.1 mL d'extrait correspondait à 20mg de gel. Cette quantité étant supérieure à la dose de 5mg recommandée par l'OCDE, et vu les résultats négatifs obtenus à cette « top dose », il n'a pas été jugé utile par le laboratoire BIOMATECH de réaliser des études sur une gamme de concentrations. L'absence d'identification des substances extraites du gel et de leur concentration constituent la limite de cette approche.

In vivo, le potentiel génotoxique des extraits des gels a été évalué dans le test du micronoyau sur érythrocytes de souris après administration par voie intrapéritonéale [14]. Le protocole de traitement incluait, pour chaque extrait, deux injections à 24 heures d'intervalle et le sacrifice des animaux 18 à 24 heures suivant la dernière injection. Les résultats mettent en évidence, pour la plupart des extraits, une toxicité médullaire (lignée érythrocytaire). La fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés n'était pas statistiquement augmentée chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cependant, les résultats initiaux suggéraient une fréquence élevée chez certains animaux traités par divers extraits en raison de valeurs moyennes élevées associées à des écart-types importants. Ceci était confirmé lors de l'examen des valeurs individuelles. Chez ces animaux, la fréquence des micronoyaux était supérieure aux valeurs historiques de la souche.

Au vu de ces résultats, la société BIOMATECH a procédé à une relecture des lames qui a confirmé les premiers résultats, à savoir l'absence d'effet génotoxique statistiquement significatif mais, chez certains animaux traités avec divers extraits, une fréquence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés supérieure aux témoins de l'étude, et aux témoins historiques de la souche.

Au final, les experts sollicités par l'Afssaps ont considéré ces résultats comme «douteux» et nécessitant une exploration supplémentaire afin de clarifier l'origine des observations. Entre autre, il a été avancé l'idée selon laquelle les animaux n'étaient pas exposés dans des

conditions maximalistes (extraits, temps de contact relativement court, utilisation des mêmes échantillons pour plusieurs tests induisant l'évaporation de composés volatils⁴⁴) et ceci bien qu'une légère toxicité médullaire ait été observée. Pour clarifier ces résultats, il a été décidé par l'Afssaps de conduire une nouvelle série d'études *in vivo* (micronoyau et test des comètes) dans des conditions d'exposition maximalistes.

Commentaires Afssaps

Dans le premier test du micronoyau, il n'avait pas été rapporté d'effet génotoxique statistiquement significatif [14]. Cependant, l'observation d'une élévation de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés par rapport aux témoins de l'étude, et aux témoins historiques de la souche chez plusieurs animaux traités a été identifiée comme étant un résultat à caractère douteux et nécessitant une clarification par de nouvelles études en utilisant des conditions d'exposition maximalistes. D'après le rapport d'étude, tous les extraits seraient concernés par cette augmentation de fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés, hormis les extraits en huile de sésame des gels des prothèses portant la référence IMGHC-TX-S-125 et IMGHC-LS-H-470. En dépit de l'utilisation d'un seul niveau de dose par type d'extrait, il est noté que l'utilisation d'une dose supérieure serait compromise par la toxicité médullaire mise en évidence dans cette étude avec la plupart des extraits (qui constitue cependant une preuve d'exposition).

- **Deuxième série d'études(2011)**

Pour clarifier les résultats obtenus précédemment, un test de micronoyau [15] et un test des comètes au niveau du foie [16] ont été conduits chez la souris. Tous les gels des implants analysés étaient de haute cohésivité. Ils étaient prélevés sur les prothèses portant les références suivantes : IMGHC-LS-H-250, IMGHC-LS-H-330, IMGHC-MX-H-390, IMGHC-TX-S-365, IMGHC-TX-H-570 (micronoyau uniquement), et IMGHC-TX-S-245 (test des comètes uniquement).

Le test du micronoyau sur érythrocytes de souris a été réalisé par la société BIOMATECH selon le protocole de traitement suivant. Au jour J0, 2x1 mL de chaque gel de silicone a été implanté par formation d'une poche dans le tissu sous-cutané dorsal – à noter que les groupes témoins n'ont pas subi d'implantation, mais ont été mis en stabulation de J0 à J12. A J13 et J14, les animaux ont été traités par voie intrapéritonéale avec un extrait du gel de silicone correspondant obtenu à l'aide d'un solvant polaire (NaCl 0.9%) ou non polaire (huile de sésame). Le volume d'extrait injecté était le quadruple de celui injecté par la même voie dans la première étude de micronoyau (50 mL/kg contre 12.5 mL/kg). Les animaux étaient sacrifiés 18 à 24 heures après dernière injection.

Le test de comètes au niveau du foie chez la souris femelle a été réalisé par l'INSTITUT PASTEUR DE LILLE selon le protocole de traitement suivant. Les animaux étaient traités par injection sous-cutanée de chaque type de gel pendant 3 jours consécutifs à raison de 1 mL/souris/jour. Les animaux étaient sacrifiés après un temps d'expression de 3 à 6 heures suivant la dernière injection.

Globalement, les résultats ne mettaient pas en évidence d'effet génotoxique significatif pour les gels, ni pour les combinaisons gel + extrait polaire ou gel + extrait non polaire portant sur les implants portant les références suivantes : IMGHC-LS-H-250, IMGHC-LS-H-330, IMGHC-MX-H-390 (NUSIL), et IMGHC-TX-S-365.

⁴⁴ en raison du nombre limité de prothèses disponibles, les extraits ont été préparés à partir de gel contenu dans des prothèses alors déjà ouvertes pour la réalisation d'autres test ; il est donc probable que les substances volatiles contenues dans ces gels se soient évaporées avant réalisation des extraits utilisés dans ce test du micronoyau.

Cependant, les résultats obtenus avec les gels n'ayant fait l'objet que d'un seul type de test ne permettent pas de conclure clairement à l'absence d'effet génotoxique :

- gel de l'implant portant la référence IMGHC-TX-H-570, combinaison gel + extrait NaCl 0.9% : la fréquence des micronoyaux, bien que non statistiquement significative par rapport au témoin négatif, est rapportée comme particulièrement élevée chez les mâles par rapport aux valeurs obtenues à la fois dans le groupe témoin négatif, et dans les autres groupes traités. Comme indiqué dans le rapport d'étude, il conviendrait de clarifier ce résultat ;
- gel de l'implant portant la référence IMGHC-TX-S-245 : la moyenne des médianes du % d'ADN dans la queue, calculée à partir des valeurs individuelles obtenues chez 4 animaux, est particulièrement élevée dans le groupe traité avec ce gel par rapport aux autres groupes traités. Plus précisément 2/4 animaux présentaient des valeurs de %d'ADN dans la queue proche ou légèrement supérieure à la valeur haute des témoins historiques (de sexe différent⁴⁵), et 2/4 présentaient des valeurs de %d'ADN dans la queue légèrement supérieures à la valeur basse des témoins historiques (de sexe différent). Il est conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre cette valeur moyenne et celle obtenue dans le groupe témoin négatif. Cependant, la moyenne des médianes du % d'ADN dans la queue est élevée dans le groupe témoin négatif (5.08), en raison très probablement de la valeur très élevée obtenue pour l'animal no.903 (15.74, soit approximativement le double de la plus forte valeur notée dans les témoins historiques mâles⁴⁵). A titre de comparaison, les valeurs obtenues chez les trois autres souris témoins négatifs variaient de 0.46 à 2.92. Il est indiqué dans le rapport d'étude que « dans [le groupe] témoin excipient [...], la médiane des pourcentages d'ADN dans la queue était comprise dans l'intervalle des témoins historiques ». Il est à noter qu'il s'agit plutôt de la moyenne des médianes des % d'ADN dans la queue qui est comprise dans l'intervalle des témoins historiques, atténuant ainsi le phénomène de variabilité interindividuelle tel que celui observé chez l'animal no.903. Au final, ce point est susceptible d'influencer très fortement les résultats de l'étude pour le gel réf. IMGHC-TX-S-245. Sur la base des éléments disponibles actuellement, il est conclu qu'une réponse équivoque est obtenue avec ce lot de gel.

Commentaires Afssaps

La seconde série de tests *in vivo* a utilisé des protocoles d'exposition maximalistes par rapport au premier test de génotoxicité *in vivo* [14] : implantation sous-cutanée du gel pendant 15 jours, combinée à l'administration d'un volume d'extrait quadruple (rapporté au poids corporel) dans le second test du micronoyau [15], administration sous-cutanée du gel dans le test des comètes [16].

Sur le plan méthodologique, les principales déviations concernent le nombre insuffisant de niveaux de doses testées (1 seule par gel ou combinaison gel-extrait) dans les deux études, et l'absence de preuve d'exposition de l'organe « cible » étudié dans le test des comètes, à savoir le foie. Cette question peut se poser au vu de la voie d'exposition choisie, du type de substance injectée (gel), et de l'absence de donnée de toxicocinétique. Concernant le test du micronoyau, les données générées dans la première série d'études permettent de conclure, en se fondant sur la toxicité médullaire observée, à une exposition de la moelle osseuse des animaux.

⁴⁵ Il est à noter que les données historiques fournies ont été obtenues chez les mâles alors que l'essai a été mené chez les femelles.

Par ailleurs, la limite majeure de cette seconde série de tests consiste en l'utilisation de gels issus de lots différents de ceux utilisés dans la première série d'études. Ceci s'explique par les conditions de la seconde perquisition qui n'ont pas permis de prélever exactement les mêmes lots que pour la première série – entreprise liquidée et à l'abandon. Les prélèvements ont néanmoins été faits sur des types de prothèses et des périodes similaires. Les éléments d'essai ne peuvent donc pas être considérés comme étant similaires *a priori*. Cette hypothèse est confortée par les analyses physico-chimiques réalisées qui montrent l'hétérogénéité des lots de prothèses mammaires. En conclusion, il apparaît donc difficile de clarifier par ces nouveaux essais les résultats de la première série de tests, considérés comme douteux.

La question de l'hétérogénéité de la composition des gels d'un lot à un autre pourrait d'ailleurs expliquer la différence observée dans les résultats obtenus entre le premier et le second test du micronoyau. En particulier, la non reproduction de la toxicité médullaire dans le second test malgré l'utilisation de conditions d'exposition supérieures aux gels.

Dans le test des comètes, outre la réponse non attendue obtenue chez un animal témoin négatif (no.903), il est à noter qu'un animal (parmi 3) traité avec le témoin positif présentait une valeur médiane de pourcentage d'ADN dans la queue de la comète dans les limites des témoins historiques. A noter également que les valeurs historiques considérées ont été obtenues chez des mâles, alors que l'étude était réalisée chez des femelles et que l'absence d'impact d'une différence liée au sexe sur les paramètres considérés n'est pas renseignée.

En résumé, des résultats négatifs sont obtenus pour 4 lots de gel, dont un correspond au gel officiel NUSIL. Des résultats douteux ont été obtenus avec les gels des implants portant les références IMGHC-TX-H-570 et IMGHC-TX-S-245. La variabilité des résultats au sein des témoins eux-mêmes complique d'autant plus l'interprétation des résultats. Dans des conditions normales de fabrication, la reproductibilité des résultats d'un lot à l'autre permettrait d'infirmer les résultats douteux par les résultats négatifs obtenus sur la majorité des lots. Dans le cas des prothèses PIP, considérant l'hétérogénéité inter-lot mise en évidence au plan physico-chimique et documentée très largement *a posteriori*, il ne semble pas que les résultats douteux de deux lots puissent être infirmés par les résultats négatifs obtenus avec quatre autres lots de gels. De façon similaire, les résultats négatifs obtenus dans la seconde série de tests [15-16] ne peuvent infirmer les résultats douteux (augmentation non significative du nombre de micronoyaux) obtenus avec d'autres lots de gel dans la première série de tests [14].

C.3. Tableaux récapitulatifs des études conduites avec les gels PIP

Comme indiqué ci-après, les études de toxicologie conduites avec les gels PIP ont été résumées selon deux types de tableaux et selon deux types de priorité :

- Le Tableau 6 présente une vue globale de ces études en donnant la priorité aux types de gels testés. Ainsi, pour chaque gel, ce tableau fournit une vue globale des données relatives au gel lui-même (type de mélange attendu) et aux diverses études toxicologiques réalisées.
- Le Tableau 7 résume quant à lui les données en donnant la priorité aux études réalisées, ceci afin de résumer pour chacune les principaux commentaires d'ordre méthodologique ou sur les résultats eux-mêmes.

D. Conclusion générale

De façon générale, et dans ce cadre de fraude particulier, la question de l'hétérogénéité inter-lot des gels PIP constitue à ce jour un obstacle majeur à la caractérisation d'un profil toxicologique pour l'ensemble de ces prothèses. Cette hétérogénéité semble liée d'une part à la variabilité du processus de fabrication des gels PIP et d'autre part aux différentes origines et proportions de matières premières. L'ensemble de ces éléments induisent une variabilité des caractéristiques physico-chimiques des gels, à laquelle s'ajoute l'absence de traçabilité du processus de fabrication.

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour les patientes exposées à ces gels, il convient en premier lieu de tenir compte des résultats du test d'irritation intradermique chez le lapin ayant montré la non-conformité de tous les gels testés (4 références) qui présentaient un potentiel légèrement à modérément irritant. L'induction d'une réaction inflammatoire dans les conditions expérimentales de ce test est en accord avec les observations de réactions inflammatoires chroniques rapportées chez certaines femmes implantées. La mise en place d'une réaction inflammatoire chronique locale constitue un facteur de risque reconnu de cancer [19-24], même si ce risque n'est pas expérimentalement objectivé à ce jour dans le cas des gels PIP.

Dans les conditions expérimentales utilisées pour la conduite des études de génotoxicité, un effet génotoxique négatif ou douteux a été observé en fonction du type d'étude mise en jeu et du lot de gel testé. Prenant cependant en compte les limites méthodologiques de ces études, ainsi que la variabilité inter-lot mise en évidence notamment par les analyses physico-chimiques, une conclusion globale sur le potentiel génotoxique « du gel PIP » ne peut être rendue. Chaque lot semble unique. Au regard de l'hétérogénéité notable des lots de gels utilisés pour le remplissage des prothèses fabriquées par la société PIP, il n'est pas possible d'identifier un potentiel génotoxique particulier au « gel PIP ». Enfin, le potentiel génotoxique ne préjuge pas à lui seul du caractère cancérogène d'un produit.

La non-conformité, le défaut de qualité, la variabilité d'un lot à l'autre et le pouvoir irritant sont quatre éléments qui justifient à eux seuls, à titre de précaution, l'explantation des prothèses et la surveillance des femmes implantées. En termes de santé publique, en prenant en considération les décisions déjà prises au regard de l'explantation et de la surveillance des femmes, la réalisation de nouveaux tests de génotoxicité ne serait pas de nature à apporter d'élément pertinent pour mieux évaluer le risque. La seule possibilité d'explorer le risque cancérogène de ces gels sur la base de données expérimentales serait de conduire des études de cancérogenèse dans des conditions d'implantation *in vivo* les plus proches de celles utilisées chez les femmes implantées. Néanmoins, considérant le nombre relativement limité de prothèses fabriquées à partir d'un lot de gel et la variabilité entre ces lots, il serait extrêmement difficile d'extrapoler le résultat des données issues de ces études à l'ensemble des prothèses PIP. L'analyse de risque tant au niveau populationnel qu'individuel serait extrêmement difficile.

Tableau 6 : résumé des études conduites sur les gels de remplissage PIP – priorité aux gels

Référence	Gel		Tests			Substance(s) testée(s)	Vol./dose/ conc.	Résultats
	Type ^a	SN	Type [réf.]	Système	Voie			
Etudes conduites en 2010 (juin à août)								
IMGHC-TX-S-125 ^b (lot 57206)	PIP 1	059	Mutation génique [12]	S.typhimurium, E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9%	0.1 mL	- Non mutagène
			AC [13, 17]	Lymphocytes humains	<i>in vitro</i>	Extrait DMSO	0.1 mL	- Non mutagène
	057	Micronoyau [14]	Souris (5/sexe/extrait)	Souris	IP	Extrait NaCl 0.9%	0.4 mL	- Non clastogène
						Extrait DMSO	0.04 mL	- Non clastogène
Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	Extrait NaCl 0.9%	12.5 mL/kg	- Toxicité médullaire (↓PCE/NCE)		
				Extrait HS	12.5 mL/kg	- ↑ NS de la fréquence des micronoyaux		
IMGHC-LS-H-470 ^b (lot 10708)	PIP 2	044	Mutation génique [12]	S.typhimurium, E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9%	0.1 mL	- Non mutagène
			AC [13, 17]	Lymphocytes humains	<i>in vitro</i>	Extrait DMSO	0.1 mL	- Non mutagène
	049	Micronoyau [14]	Souris (5/sexe/extrait)	Souris	IP	Extrait NaCl 0.9%	0.4 mL	- Non clastogène
						Extrait DMSO	0.04 mL	- Non clastogène
Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	Extrait NaCl 0.9%	12.5 mL/kg	- Toxicité médullaire (↓PCE/NCE)		
				Extrait HS	12.5 mL/kg	- ↑ NS de la fréquence des micronoyaux		
IMGHC-LS-UH-435 (lot 01910)	PIP 2	118	Mutation génique [12]	S.typhimurium, E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9%	0.1 mL	- Non mutagène
			AC [13, 17]	Lymphocytes humains	<i>in vitro</i>	Extrait DMSO	0.1 mL	- Non mutagène
	258	Micronoyau [14]	Souris (5/sexe/extrait)	Souris	IP	Extrait NaCl 0.9%	0.4 mL	- Non clastogène
						Extrait DMSO	0.04 mL	- Non clastogène
Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	Extrait NaCl 0.9%	12.5 mL/kg	- Toxicité médullaire (↓PCE/NCE)		
				Extrait HS	12.5 mL/kg	- ↑ NS de la fréquence des micronoyaux		
Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	Extrait NaCl 0.9%	2 x 0.2 mL	- Légèrement irritant		
				Extrait HS	2 x 0.2 mL	- Absence de toxicité médullaire		
Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	Extrait NaCl 0.9%	2 x 0.2 mL	- ↑ NS de la fréquence des micronoyaux		
				Extrait HS	2 x 0.2 mL	- Légèrement irritant		

Référence	Gel		Tests		Substance(s) testée(s)	Vol./dose/ conc.	Résultats		
	Type ^a	SN	Type [réf.]	Système				Voie	
IMGHC-TX- UH-575 (lot 32109)	PIP 2	385	Mutation génique [12]	S.typhimuriu m, E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9%	0.1 mL	- Non mutagène	
						Extrait DMSO	0.1 mL	- Non mutagène	
		392	AC [13, 17]	Lymphocytes humains	<i>in vitro</i>	Extrait NaCl 0.9%	0.4 mL	- Non clastogène	
						Extrait DMSO	0.04 mL	- Non clastogène	
			Micronoyau [14]	Souris (5/sexe/extrait)	IP	Extrait NaCl 0.9%	12.5 mL/kg	- Absence de toxicité médullaire - ↑ NS de la fréquence des micronoyaux	
			Irritation [11]	Lapin (5 M)	ID	Gel	2 x 0.2 mL	- Absence de toxicité médullaire - ↑ NS de la fréquence des micronoyaux - Légèrement irritant	
Etudes conduites en 2011 (janvier à avril)									
IMGHC-LS- H-250 ^b (lot 22308)	PIP 2	023 & 029	Micronoyau [15]	Souris (5/sexe/extrait)	SC+ IP	Gel +	2 mL	- Absence de toxicité médullaire	
						Extrait NaCl 0.9%	50 mL/kg	- Non génotoxique	
		NR	COMET – foie [16]	Souris (5 F/extrait)	SC	SC+ IP	Gel + Extrait HS	2 mL 50 mL/kg	- Absence de toxicité médullaire - Non génotoxique
						Gel	1 mL/souris/j (3 jours)	- Non génotoxique	
IMGHC-LS- H-330 ^b (lot 45309)	PIP 2	032 & 052	Micronoyau [15]	Souris (5/sexe/extrait)	SC+ IP	Gel +	2 mL	- Absence de toxicité médullaire	
						Extrait NaCl 0.9%	50 mL/kg	- Non génotoxique	
		NR	COMET – foie [16]	Souris (5 F/extrait)	SC	SC+ IP	Gel + Extrait HS	2 mL 50 mL/kg	- Absence de toxicité médullaire - Non génotoxique
						Gel	1 mL/souris/j (3 jours)	- Non génotoxique	
IMGHC- MX-H-390 ^b (lot 00710)	NUSIL	245 & 285	Micronoyau [15]	Souris (5/sexe/extrait)	SC+ IP	Gel +	2 mL	- Absence de toxicité médullaire	
						Extrait NaCl 0.9%	50 mL/kg	- Non génotoxique	
						SC+ IP	Gel + Extrait HS	2 mL 50 mL/kg	- Absence de toxicité médullaire - Non génotoxique

Référence	Gel		Tests		Voie	Substance(s) testée(s)	Vol./dose/ conc.	Résultats
	Type ^a	SN	Type [réf.]	Système				
		NR	COMET – foie [16]	Souris (5 F/extrait)	SC	Gel	1 mL/souris/j (3 jours)	- Non génotoxique
IMGHC-TX- S-365 ^b (lot 33809)	PIP 2	286	Micronoyau [15]	Souris (5/sexe/extrait)	SC+	Gel +	2 mL	- Absence de toxicité médullaire - Non génotoxique - Absence de toxicité médullaire - Non génotoxique - Non génotoxique
		&			IP	Extrait NaCl 0.9%	50 mL/kg	
		289			SC+	Gel +	2 mL	
		NR	COMET – foie [16]	Souris (5 F/extrait)	SC	Gel	1 mL/souris/j (3 jours)	- Non génotoxique
IMGHC-TX- H-570 ^b (lot 40406)	PIP 1	118	Micronoyau [15]	Souris (5/sexe/extrait)	SC+	Gel +	2 mL	- Absence de toxicité médullaire - ↑ fréquence des micronoyaux chez les mâles, NS mais signalée comme particulièrement importante - Absence de toxicité médullaire, non génotoxique
		&			IP	Extrait NaCl 0.9%	50 mL/kg	
		126			SC+	Gel +	2 mL	
		NR	COMET – foie [16]	Souris (5 F/extrait)	SC	Gel	1 mL/souris/j (3 jours)	- ↑ NS moyenne % d'ADN dans la queue, considéré comme équivoque vu la réponse anormalement élevée chez un témoin négatif ayant élevé la moyenne témoin négatif, et la variabilité inter-individus.

AC : aberrations chromosomiques ; IP : intrapéritonéale ; ID : intradermique ; HS : huile de sésame ; NS : non statistiquement significative

^a Mélange attendu cf. plan de prélèvement DEDIM ; ^b gel haute cohésivité ; ^c *Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* souche WP2uvrA

Tableau 7 : résumé des études conduites sur les gels de remplissage PIP – priorité aux études

Type de test [réf.] Système Voie	Gels testés	Substances testées	Commentaires
Mutation génique [12] S.typhimurium, E.coli ^a <i>in vitro</i>	IMGHC-TX-S-125, lot 57206 IMGHC-LS-H-470, lot 10708 IMGHC-LS-UH-435, lot 01910 IMGHC-TX-UH-575, lot 32109	Extraits NaCl 0.9% et DMSO	<p><u>Méthodologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Composition des extraits inconnue, et pertinence clinique inconnue - Une seule concentration testée, donc déviation à l'OCDE 471 qui en prévoit 5 Choix de la concentration non justifié, et critiquable au vu des résultats obtenus (pas de cytotoxicité ou de problème de solubilité) <p><u>Résultats :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'effet mutagène observé
AC [13, 17] Lymphocytes humains <i>in vitro</i>	IMGHC-TX-S-125, lot 57206 IMGHC-LS-H-470, lot 10708 IMGHC-LS-UH-435, lot 01910 IMGHC-TX-UH-575, lot 32109	Extraits NaCl 0.9% et DMSO	<p><u>Méthodologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Composition des extraits inconnue, et pertinence clinique inconnue - Une seule concentration testée, donc déviation à l'OCDE 473 - Choix de la concentration non justifié, et critiquable au vu des résultats obtenus (pas de cytotoxicité ou de problème de solubilité) <p><u>Résultats</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'induction d'AC- une seconde lecture des lames a été nécessaire pour clarifier certaines AC mises en évidence lors de la première lecture, et globalement attribuées à l'un des donneurs ayant constitué l'échantillon
Micronoyau [14] Souris IP	IMGHC-TX-S-125, lot 57206 IMGHC-LS-H-470, lot 10708 IMGHC-LS-UH-435, lot 01910 IMGHC-TX-UH-575, lot 32109	Extraits NaCl 0.9% et HS	<p><u>Méthodologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition des animaux en conditions non maximalisantes, et de pertinence clinique discutable (administration d'extraits, temps de contact court, évaporation probable de substances volatiles avant préparation des extraits...) - Une seule une dose par extrait a été testée <p><u>Résultats</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité médullaire rapportée pour la plupart des extraits (donc a priori facteur limitant à l'augmentation de la dose) - ↑ NS de la fréquence des micronoyaux par rapport aux témoins de l'étude, et aux témoins historiques de la souche chez plusieurs animaux traités avec la plupart des extraits – confirmée par une seconde lecture des lames

Type de test [réf.] Système Voie	Gels testés	Substances testées	Commentaires
Irritation intradermique [11] Lapin ID	I IMGHC-TX-S-125, lot 57206 IMGHC-LS-H-470, lot 10708 IMGHC-LS-UH-435, lot 01910 IMGHC-TX-UH-575, lot 32109	Gel	<u>Résultats</u> - Réactions érythémateuses et œdémateuses au site d'injection, non réversibles - Gels classés comme légèrement (IMGHC-TX-S-125, lot 57206 ; IMGHC-LS-UH-435, lot 01910 ; IMGHC-TX-UH-575, lot 32109) à modérément (IMGHC-LS-H-470, lot 10708) irritants
Micronoyau [15] Souris SC+ IP	IMGHC-LS-H-250, lot 22308 IMGHC-LS-H-330, lot 45309 IMGHC-MX-H-390, lot 00710 IMGHC-TX-H-570, lot 40406 IMGHC-TX-S-365, lot 33809	Gel + extrait NaCl 0.9% ou HS	<u>Méthodologie</u> - Gels différentes de ceux testés dans les études précédentes, donc extrapolation des résultats complexe - Une seule dose de chaque combinaison gel-extrait a été testée <u>Résultats</u> - Non reproduction de la toxicité médullaire observée dans le test de micronoyau précédent suggérant une variabilité entre les lots - Fréquence particulièrement élevée de micronoyaux rapportés chez les mâles traités avec une combinaison gel-extrait - ce gel n'a pas été testé dans le test des comètes (ni aucun autre test)
COMET foie [16] Souris SC	IMGHC-LS-H-250, lot 22308 IMGHC-LS-H-330, lot 45309 IMGHC-MX-H-390, lot 00710 IMGHC-TX-S-245, lot 51106 IMGHC-TX-S-365, lot 32809	Gel	<u>Méthodologie</u> - Une seule dose de chaque gel a été testée - Absence de preuve d'exposition du foie - Référence à des données historiques générées chez des mâles, alors que le test a été conduit chez des femelles, sans justification de l'absence d'impact lié au sexe <u>Résultats</u> - Réponse équivoque obtenue avec un gel - non significative statistiquement, mais peut-être en raison d'une valeur moyenne du témoin négatif élevée en raison du résultat obtenu chez l'animal no.903 - ce gel n'a pas été testé dans le test du micronoyau (ni aucun autre test) - Réponse non attendue chez 1/3 témoin positif (dans les valeurs des témoins historiques)

AC : aberrations chromosomiques ; IP : intrapéritonéale ; ID : intradermique ; HS : huile de sésame

^a *Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* souche WP2uvrA

E. Références

1. Marimbert, J., Décision du 29 mars 2010 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. 2010, AFSSAPS: Saint-Denis, France.
2. Le Coq, S. and S. Girard, Dossier L031493. 2010, LNE (Laboratoire national de métrologie et d'essai): Trappes, France.
3. Grasmick, C., et al., Dossier Poly Implant Prothèse - réquisition judiciaire du 31 mai 2010. Rapport des analyses réalisées par la DLC sur les prothèses mammaires. Réf 2010R/DM070. 2010, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
4. Grasmick, C. and C. Civade, Note de synthèse sur le complément d'enquête "Poly Implant Prothèses": résultats des contrôles physico-chimiques de la DLC sur implants mammaires et matières premières. Réf 2011/T/DM/055. 2011, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
5. Ganachaud, F., Conformité d'implants mammaires remplis de gel silicone - compte-rendu d'analyse. 2010, ENSCM (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier): Montpellier, France.
6. Ganachaud, F., Conformité d'implants mammaires remplis de gel silicone - partie 2: rhéologie des gels 2011, INSA (Institut National des Sciences Appliquées): Villeurbanne, France.
7. NUSIL Silicone Technology, MED3-6300. Biological testing annex. Test-article GB-052. 2010 (date de transmission des données à l'Afssaps).
8. OCDE, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. 1997, OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques): Paris, France.
9. Olivier, C., Courrier Réf CO/372/01 "Tests de biocompatibilité sur la matière première des enveloppes des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone" accompagné des études n°: BC 01/011-1 (cytotoxicité), BC 01/011-2 (hémolyse in vitro) , BC 01/011-3 (toxicité aiguë chez la souris), BC 01/011-4 (injection intradermique chez le lapin), BC 01/011-5 (implantation intramusculaire chez le lapin pendant 90 jours), BC 01/011-6 (test d'Ames). 2001, Société PIP: La Seyne-sur-Mer, France.
10. Fabre, I. and P.A. Bonnet, Prothèses mammaires. Rapport de synthèse. Evaluation de la cytotoxicité. Réf 2010/T/DM/027. 2010, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
11. Draï, F., Test d'irritation cutanée par injection intradermique chez le lapin selon la norme ISO 10993 - étude n°98131. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
12. François, L., Génotoxicité: test de mutation réverse sur bactéries (extraits polaire et non polaire) - étude n°98128. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
13. Barbeaux, G., Génotoxicité: étude d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains selon l'ISO 10993 (extraits polaires et non polaires) - étude n°98129. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
14. Draï, F., Test de micronoyaux sur érythrocytes de souris (deux extraits) - étude n°98130. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
15. Draï, F., Test de micronoyaux sur les érythrocytes de souris par implantation et injection intrapéritonéale (deux extraits) réalisé en adaptation de l'OCDE 474 - étude n°109590. 2011, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
16. Simar, S., Test des comètes in vivo chez la souris femelle, étude réalisée au niveau du foie (3 traitements, 1 temps de prélèvement) - étude n°FSR-IPL 110201. 2011, INSTITUT PASTEUR DE LILLE: Lille, France.

17. Barbeaux, G., Compte-rendu des relectures de lames d'aberration chromosomique pour l'étude n°98129. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
18. OCDE, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 473: In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. 1997, OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques): Paris, France.
19. Ames, B.N., L.S. Gold, and W.C. Willett, The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(12): p. 5258-65.
20. Schwartsburd, P.M., Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: pathogenesis of dysregulated feedback control. Cancer Metastasis Rev, 2003. 22(1): p. 95-102.
21. de Visser, K.E., L.V. Korets, and L.M. Coussens, De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. Cancer Cell, 2005. 7(5): p. 411-23.
22. Federico, A., et al., Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. Int J Cancer, 2007. 121(11): p. 2381-6.
23. Chow, M.T., A. Moller, and M.J. Smyth, Inflammation and immune surveillance in cancer. Semin Cancer Biol, 2011.
24. Hartnett, L. and L.J. Egan, Inflammation, DNA Methylation and Colitis-Associated Cancer. Carcinogenesis, 2012.

VI. Les actions de sécurité sanitaire spécifiques à partir de 2010

L'Afssaps a pris, le 29 mars 2010, une décision de suspension de la mise sur le marché et de l'utilisation des implants mammaires PIP pré-remplis de gel de silicone.

Action immédiate consécutive à la décision du 30 mars 2010

Cette décision, rendue publique le 30 mars 2010, a fait l'objet d'un point presse accompagné de recommandations à l'attention des chirurgiens clients de PIP concernant le suivi des femmes porteuses de ces prothèses. Il était demandé aux chirurgiens de provoquer un rendez-vous avec les femmes chez lesquelles ils avaient implanté des prothèses PIP en gel de silicone afin de porter ces informations à leur connaissance et de leur prescrire une échographie destinée à contrôler l'implant dans un délai maximum de six mois.

Les correspondants locaux de matériovigilance ainsi que les directeurs des établissements de santé concernés ont également reçu cette information le 30 mars 2010.

Le même jour, un document contenant les réponses aux questions les plus fréquemment posées a été publié sur le site internet de l'Afssaps.

Un numéro vert a été mis en place dès le 1^{er} avril 2010 afin de répondre aux nombreuses questions posées à la suite de cette décision et des recommandations l'accompagnant. 350 appels ont été reçus dans la première heure d'ouverture de ce numéro vert. Le bilan au 30 avril faisait état de 8 846 appels en 1 mois, dont 5428 les 3 premiers jours, 1560 la 2^{ème} semaine, 1188 la 3^{ème} semaine, 459 la 4^{ème} semaine et 211 sur les derniers jours d'avril.

Après la décision de police sanitaire du 29 mars 2010, le nombre de signalements relatifs aux implants PIP a considérablement augmenté et notamment les signalements faits par les patientes. Afin de faciliter leurs déclarations, des fiches de signalement spécifiques aux implants mammaires en gel de silicone PIP ont été publiées sur le site internet de l'Afssaps (1 fiche pour les professionnels de santé et 1 fiche pour les patientes).

Les recommandations de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP pré-remplies de gel de silicone ont été revues et actualisées après chaque information nouvelle.

Récapitulatif 2010 des actions et outils de communication mis en œuvre

30 mars 2010 :

- Point presse d'annonce de la décision d'interdiction en présence de la DG, de la DEDIM, de la DIE et de la presse
- Mise en place d'un numéro vert (fermé le 30 avril 2010, avec renvoi des appels résiduels sur un poste de la DEDIM). 8 846 appels reçus
- Communiqués de presse : Implants mammaires en gels de silicone de la société Poly Implant Prothèse
- Informations/recommandations à l'attention des établissements de santé présents dans le fichier clients PIP à l'attention des directeurs et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion au chirurgien visé dans le courrier
- Lettre aux professionnels de santé clients PIP hors établissements de santé

- Questions/Réponses : Implants mammaires à base de gels de silicone de la société Poly Implant Prothèse (actualisation en juillet 2010, septembre 2010 et avril 2011)

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 31 mars 2010, 31 mars 2010, ont été examinés les sujets suivants : mesure de retrait de tous les implants de la société, surveillance échographique renforcée des femmes implantées, sans explantation systématique, information des professionnels de santé, communiqué de presse et mise en œuvre d'une plateforme téléphonique nationale d'information, information du parquet et de l'OCLAESP, analyses de risque physico-chimiques du gel utilisé en cours.

Le 1^{er} avril 2010, la Direction générale de la santé transmet au Secrétariat général des affaires européennes la décision de police sanitaire du 29 mars pour notification à la Commission européenne.

Lors des réunions de sécurité sanitaire du 7 et 14 avril 2010 sont abordées les questions de la poursuite des investigations relatives au comportement du gel non-conforme vis-à-vis des enveloppes prothétiques et à sa biocompatibilité.

Le 8 juillet 2010 se tient une réunion avec l'association de patientes «PPP» avec la Direction générale de la santé afin de recueillir ses demandes.

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 15 juillet 2010 est évoqué le sujet des résultats des tests de biocompatibilité qui sont attendus pour la fin du mois de septembre 2010.

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 22 septembre 2010, il est évoqué le fait que les tests réalisés ont mis en évidence que ce gel était moins réticulant, impliquant un risque de fracture de la prothèse et de suintement du gel accru, et un pouvoir irritant supérieur au gel autorisé. Concernant les évaluations de mutagénicité, seul le test du noyau a fourni des résultats atypiques qui nécessitent des évaluations plus poussées dont les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs mois, les autres tests in vitro et in vivo sur la souris étant négatifs. La préconisation d'une explantation systématique n'est pas envisagée à ce jour car elle nécessite une analyse de risque individuelle et pose des problèmes de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Recommandations

Dans le cadre du suivi des femmes porteuses de ces prothèses, l'Afssaps a demandé aux chirurgiens de provoquer un rendez-vous avec les femmes chez lesquelles ils avaient implanté des prothèses PIP en gel de silicone afin de porter ces informations à leur connaissance et de leur prescrire une échographie destinée à contrôler l'implant dans un délai maximum de six mois.

27 septembre 2010 :

- Demande d'avis aux associations de patientes et la SOFCPRE sur le projet de nouvelles recommandations de suivi des femmes implantées
- Lettre aux professionnels de santé : Informations/recommandations de sécurité concernant les résultats des tests effectués sur les implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société PIP, adressée aux établissements de santé et aux clients PIP en France, en Europe et hors Europe.
- Actualisation des questions-réponses.
- Informations des autorités compétentes européennes et des ministères hors Europe et de l'OMS.

- Information des ARS.
- Information par mail ou par courrier de toutes les femmes ayant interrogé l'Afssaps sur le sujet.
- Mail de l'Agence transmettant des informations confidentielles sur les résultats des tests, aux autorités compétentes européennes + Commission (contacts Medical device expert group), préalablement à la conférence de presse du 28/09/10.

28 septembre 2010 :

- Conférence de presse à l'AFSSAPS sur les résultats des tests effectués sur les implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société PIP;
- Mise en place d'un numéro vert, effectif jusqu'au 26 novembre 2010 ; réception de moins de 500 appels sur cette période.
- Fiche d'information en ligne concernant les résultats des tests sur les implants mammaires à base de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse (document élaboré après avis de la SOFCPRE).
- Questions/Réponses actualisées en ligne sur le site internet
- Réunion avec l'association «PPP» et le Dr COURTOIS et la Direction générale de la santé, après analyse des tests commandités par l'AFSSAPS.
- Lettre de la ministre chargée de la santé au directeur général de caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés demandant la mise en place d'une prise en charge des patientes explantées en conformité avec les recommandations émises par l'AFSSAPS le même jour.

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 29 septembre 2010, la mise en place d'un groupe de travail pour décliner les recommandations de suivi et de prise en charge à l'attention des chirurgiens et des patientes est décidée. La ministre a décidé que la prise en charge financière serait supportée par l'Assurance maladie (cf. sa lettre du 28 septembre précitée).

Le 22 octobre 2010, une instruction DGOS/DGS/AFSSAPS est adressée aux agences régionales de santé, à l'attention des directeurs des établissements de santé. Il est demandé de signaler à l'AFSSAPS des explantations des prothèses mammaires de la société PIP.

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 24 novembre 2010 est examiné un document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque pour la décision d'explantation de ces prothèses à titre préventif qui va être soumis aux associations de patients avant sa diffusion aux professionnels de santé.

Lors de la réunion de sécurité sanitaire du 1er décembre 2010, est discuté le document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque et leur dialogue avec le patient pour la décision d'explantation ou non de ces prothèses en l'absence de rupture ou de signe annonçant une rupture, qui a été validé par les associations de patients.

Actualisation des recommandations

En septembre 2010, l'Afssaps a recommandé, à titre de précaution, de resserrer la périodicité du suivi des personnes porteuses d'implants PIP de telle sorte que chacune d'entre elles bénéficie d'un examen clinique complété d'une échographie datant de moins de 6 mois. Il était également recommandé qu'en cas de détection de rupture ou de suspicion de rupture de la prothèse lors de ces examens, celle-ci devra être explantée, ainsi que la seconde prothèse. Enfin, il était précisé que le prochain contact entre le chirurgien et sa patiente serait l'occasion de discuter avec elle de l'éventualité d'une explantation même sans signe clinique de détérioration de la prothèse.

6 décembre 2010 :

- Guide d'aide à la décision mis en ligne sur le site internet de l'AFSSAPS (document élaboré après avis de la SOFCPRE et d'une association de patientes) ; ce guide est destiné à faciliter la discussion entre le chirurgien et sa patiente, en vue d'une explantation notamment préventive. Il fait l'objet d'une information spécifique auprès des associations de patientes, de la SOFCPRE, de la CNAM, des experts, des médecins généralistes, du procureur, des sociétés savantes et ordres professionnels.
- Informations/recommandations à l'attention des directeurs d'établissements de santé et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion aux chirurgiens concernés.

8 décembre 2010 :

- réunion de sécurité sanitaire : mise en ligne effective du document visant à assister les praticiens dans leur analyse bénéfice-risque et leur dialogue avec le patient pour la décision d'explantation ou non de ces prothèses en l'absence de rupture ou de signe annonçant une rupture.

10 décembre 2010 :

- Mail d'information relatif à la DPS du 29 mars et au suivi des femmes implantées, à destination des médecins référents.

Récapitulatif 2011 des actions et outils de communication mis en œuvre

31 mars 2011 :

- Réunion de présentation par l'association de patientes MDFPIP (Mouvement de défense des femmes porteuses d'implants et de prothèses), à l'AFSSAPS, des résultats de l'enquête menée auprès de ses adhérentes.
- Réunion avec la présidente de l'association «PPP» et le Dr COURTOIS avec la Direction générale de la santé, après l'obtention des résultats des derniers tests de génotoxicité effectués par l'AFSSAPS.

12 avril 2011 :

- Demande d'avis aux sociétés savantes et aux associations de patientes sur la mise à jour des recommandations de suivi des femmes suite aux résultats des tests effectués.

15 Avril 2011 :

- Mise en ligne de la synthèse des données de vigilance sur les prothèses mammaires implantables Poly Implant Prothèse ; ce document rappelle notamment que l'analyse des données de 2008 a mis en évidence une augmentation du taux d'incidents, et notamment du taux de ruptures, sur les prothèses en silicone de PIP ; le taux de rupture en 2008 par exemple a doublé, même s'il reste du même ordre de grandeur que celui des autres fabricants, ce qui a rendu la détection de la dérive peu aisée.
- Actualisation des questions/réponses
- Actualisation du guide d'aide à la décision ;
- Communiqué de presse sur les résultats des tests complémentaires sur les implants mammaires à base de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèse (document élaboré après avis de la SOFPCRE, qui relaye les informations sur son site, et des associations de patientes). Cette fiche d'information sur les résultats des nouveaux tests, ainsi que les nouvelles recommandations aux femmes implantées, font l'objet d'une information spécifique auprès des sociétés savantes et ordres professionnels, de même que les documents mis en ligne actualisés sont spécifiquement transmis aux associations de patientes.
- Informations/recommandations à l'attention des directeurs d'établissements de santé et des correspondants locaux de matériovigilance, pour diffusion aux chirurgiens et médecins concernés ; même document pour les chirurgiens clients de PIP hors établissements de santé.
- Information par mail ou par courrier de toutes les femmes ayant transmis des interrogations sur le sujet.

Actualisation des recommandations

En avril 2011, lors de la publication des résultats des tests complémentaires, l'Afssaps a maintenu ses précédentes recommandations, en précisant, au vu des données de vigilance, que l'examen clinique et l'échographie tous les 6 mois devaient cibler à la fois les seins et les zones ganglionnaires axillaires, et que les suspicions de suintement devaient conduire à l'explantation de l'implant. Il était également recommandé, lors d'une explantation de prothèse montrant un signe inhabituel d'inflammation, de réaliser un prélèvement histologique et immunohistochimique sur la coque.

L'ensemble des documents actualisés a été transmis aux ARS pour information le 15 avril 2011, ainsi qu'aux autorités compétentes européennes, aux Ministères hors Europe, à l'OMS, et aux clients PIP hors Europe. Il y est spécifié que les tests complémentaires ont conclu à l'absence d'effet génotoxique du gel PIP ; l'hétérogénéité de la qualité des prothèses et le phénomène de suintement du gel à travers l'enveloppe, et susceptible de provoquer des douleurs et inflammations, ont également été rappelés.

25 novembre 2011 :

- Mise en place d'un numéro vert, encore actif à ce jour ; bilan des appels pour novembre – décembre 2011 : 10 900.

28-29 novembre 2011 :

- Point d'information mis en ligne sur un cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré remplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse.
- Lettre aux professionnels de santé, établissements de santé, clients PIP France sur le cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré remplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse.

30 novembre 2011 :

- Communiqués de presse actualisant les recommandations concernant les prothèses mammaires.
- Communiqués de presse : Cas de lymphome du sein anaplasique à grandes cellules chez une femme ayant porté des implants mammaires pré-remplis de gels de silicone Poly Implant Prothèse.
- Questions/Réponses : Actualité Implants mammaires Poly Implant Prothèse.

Actualisation des recommandations

En novembre 2011, à la suite du cas de lymphome anaplasique à grandes cellules, localisé dans le sein chez une patiente ayant porté des prothèses PIP, l'Afssaps a rappelé et précisé ses recommandations d'avril 2011, à savoir :

- les patientes doivent bénéficier systématiquement d'un examen clinique et d'une échographie tous les 6 mois, en ciblant pour chacun de ces examens les seins et les zones ganglionnaires axillaires ;
- toute rupture, suspicion de rupture ou de suintement d'une prothèse doit conduire à son explantation, ainsi qu'à celle de la seconde prothèse.
- « la possibilité de lymphome anaplasique à grandes cellules 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 ».
- L'Afssaps demande aux professionnels de prévenir les patientes afin d'évoquer avec elles l'éventualité d'une explantation même sans signe clinique de détérioration de la prothèse. Ce choix interviendra après évaluation avec le chirurgien de la balance bénéfice/risque individuelle incluant les risques de complications inhérents à l'intervention.

5 décembre 2011 :

- Saisine de l'INCa par la Direction générale de la santé afin de constituer un groupe de travail sur la conduite à tenir par les professionnels de santé. L'INCa répond par courrier du 9 décembre 2011 qu'elle a reçu la saisine et demande la reformulation de certaines questions.

7 décembre 2011 :

- Lettre du ministre chargé de la santé au Directeur général de la santé et au Directeur général de l'AFSSAPS demandant un état des lieux des contrôles effectués sur PIP.
- Lettre du ministre chargé de la santé au Directeur général de la santé demandant la mise en place d'un comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.

8 décembre 2011 :

- Communiqués de presse sur le renforcement des recommandations concernant les prothèses mammaires Poly Implant Prothèse.
- Questions/Réponses sur cancer du sein et Implants mammaires Poly Implant Prothèse.
- Lettre aux professionnels de santé, établissement de santé : Information nouvelle concernant un cas de cancer du sein (adénocarcinome) chez une femme porteuse d'implants mammaires pré-remplis de gels de silicone Poly Implant Prothèse.
- Point d'information sur internet

9 décembre 2011 :

- Saisines de l'ARS PACA et de la Direction générale de l'offre de soins par la Direction générale de la santé afin d'obtenir des informations relatives à l'inspection de la société PIP effectuée en 1996.

13 décembre 2011 :

- Saisine de la DGCCRF par la Direction générale de la santé afin d'obtenir des informations relatives à l'inspection de la société PIP effectuée en 1996.

14 décembre 2011 :

- Première réunion du comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.
- Communiqués de presse sur la première réunion du comité de suivi de femmes porteuses de prothèses mammaires Poly Implant Prothèse.
- Mise en place d'un « comité de suivi PIP » interne à l'AFSSAPS.

15 décembre 2011 :

- Mise en ligne sur le site internet de la synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants Poly Implant Prothèse : à ce jour, 8 cas de pathologie maligne, ont été déclarés à l'AFSSAPS pour des femmes porteuses d'implants PIP ; on dénombre 2 cas de lymphomes (dont un anaplasique à grandes cellules), 5 cas d'adénocarcinome mammaire, et 1 cas de leucémie aigüe myéloblastique. Aucune imputabilité n'a été établie à ce jour entre ces cas de cancer et le port des implants PIP.

19 décembre 2011 :

- Précision de la saisine de l'INCa du 5 décembre 2011 par la Direction générale de la santé. Réponse de l'INCa par courrier du 22 décembre 2011.

22 décembre 2011 :

- Saisines de la Caisse nationale d'assurance maladie pour les travailleurs salariés (CNAMTS) et du Conseil national de l'ordre national des médecins (CNOM) par la Direction générale de la santé respectivement à propos de la mise en place d'un codage

unique et sensibilisation sur les honoraires pratiqués par les médecins. Réponse du CNOM par courrier du 10 janvier 2012.

23 décembre 2011 :

- Communiqué de presse du Ministre pour recommander l'explantation systématique préventive et renforcer les recommandations concernant les prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (documents transmis aux sociétés savantes, ordres, médecins référents).
- Conférence de presse DGS/DGOS/AFSSAPS/INCA/CNAM
- Avis de l'Inca sur proposition de conduite à tenir concernant les femmes porteuses de prothèses PIP
- Lettre aux professionnels de santé : Information importante concernant le suivi des femmes porteuses d'implants mammaires préremplis de gel de silicone Poly Implant Prothèse (documents transmis aux associations de patientes).
- Questions/Réponses : Informations pratiques à destination des femmes porteuses de prothèses mammaires Poly Implant Prothèse.
- Transmission du communiqué de presse en anglais à toutes les autorités compétentes européennes, autres Ministères et clients PIP hors Europe, ainsi qu'à la Commission européenne.

Actualisation des recommandations

Les conclusions des experts réunis par l'INCA sont les suivantes :

Il n'existe pas de donnée à ce jour pour conclure à un sur-risque des lymphomes anaplasiques à grandes cellules spécifique à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants ou à un sur-risque d'adénocarcinome mammaire spécifique à la prothèse PIP en comparaison à l'incidence du cancer du sein chez la femme.

Il n'existe pas d'argument à ce jour justifiant une explantation en urgence mais le groupe d'experts a rappelé le risque de rupture prématurée et les incertitudes concernant les complications liées au caractère irritant de ce gel.

En l'absence de tout symptôme, il est rappelé pour le suivi des patientes, les recommandations de l'AFSSAPS, à savoir un examen clinique et une échographie tous les six mois, en ciblant pour chacun de ces examens les seins et les zones ganglionnaires axillaires.

En cas de signe anormal, une consultation spécialisée est préconisée pour une prise en charge.

Avant une explantation, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent doit être disponible.

Lors de l'explantation, une congélation des prélèvements doit être réalisée en cas de lésion péri prothétique suspecte. En cas de diagnostic ou de suspicion de lymphome après analyse anatomocytopathologique, un envoi au réseau LYMPHOPATH est nécessaire.

Après une explantation, il n'y a pas de suivi spécifique préconisé autre que celui recommandé pour le dépistage du cancer du sein.

Dans les suites de cet avis et à la demande du ministre de la santé, du travail et de l'emploi, les recommandations suivantes sont émises :

- à titre préventif et sans caractère d'urgence, il est recommandé que l'explantation des prothèses, même sans signe clinique de détérioration de l'implant, soit proposée aux femmes concernées. Cette proposition pourra intervenir lors de la consultation de leur chirurgien, déjà recommandée.

- de mettre en place une étude épidémiologique prospective sur prothèses rompues. Cette étude confiée à l'Inserm en lien avec l'INCa et l'AFSSAPS est en cours de construction.

Ainsi, les instructions suivantes, visant à renforcer celles émises par l'AFSSAPS et les recommandations des experts réunis par l'INCa, sont adressées aux agences régionales de santé par la DGS et la DGOS :

- Les femmes porteuses d'une prothèse mammaire doivent vérifier la marque de cette prothèse sur la carte qui leur a été remise. En l'absence de carte, elles doivent contacter leur chirurgien, ou à défaut, l'établissement où a été pratiquée l'intervention.
- Les patientes porteuses de prothèses PIP doivent consulter leur chirurgien. A cette occasion, une explantation préventive même sans signe clinique de détérioration de l'implant leur sera proposée. Si elles ne souhaitent pas d'explantation, elles doivent bénéficier d'un suivi par échographie mammaire et axillaire 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, quel que soit son motif, un bilan d'imagerie (incluant une mammographie et échographie mammaire et axillaire) récent doit être disponible.
- L'organisation doit être adaptée pour permettre à toute femme qui le souhaite d'avoir recours à une explantation préventive. Ainsi les ministres demandent aux Agences Régionales de Santé (ARS) de mettre en place, dès début janvier, un numéro de téléphone à destination des patientes porteuses d'implants mammaires PIP qui auraient des difficultés d'accès à un professionnel pour leur proposer une liste d'établissements pouvant les recevoir.
- Les établissements de soins et les professionnels de santé concernés sont informés en parallèle de cette décision et des nouvelles recommandations.
- Les frais liés à cette explantation éventuelle, incluant l'hospitalisation, sont pris en charge par l'assurance maladie. S'agissant de femmes relevant d'une chirurgie reconstructrice post cancer du sein, la pose d'une nouvelle prothèse est également remboursée.

29 décembre 2011 :

- Mise à disposition sur internet de la fiche de recueil des données relatives aux prothèses mammaires implantables en gel de silicone Poly Implant Prothèse (formulaire de déclaration).

30 décembre 2011 :

- Communiqués de presse d'actualisation des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants mammaires en gel de silicone Poly Implant Prothèse.
- Les données actualisées ne remettent pas en cause les conclusions du groupe d'experts de l'INCA indiquant qu'à ce jour l'imputabilité entre les cas de cancer et le port d'implants PIP n'est pas établi.
- L'augmentation du nombre de signalement depuis le 14 décembre 2011 est notamment due à la transmission groupée de signalements communiqués par une association de patientes.

5 janvier 2012 :

- Deuxième réunion du comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.

18 janvier 2012 :

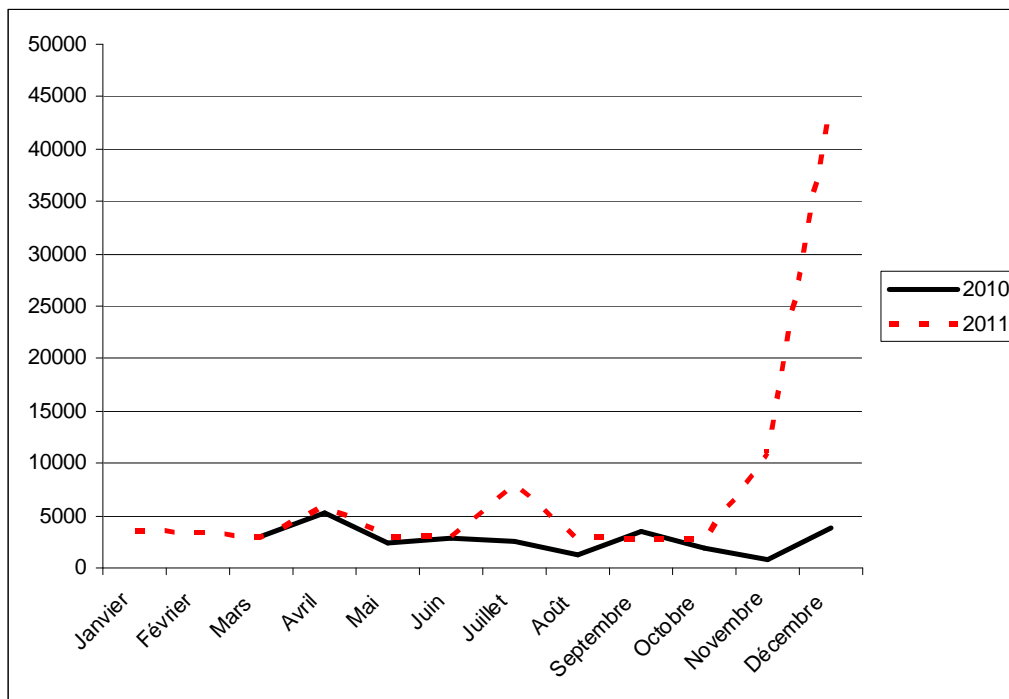
- Invitation des syndicats professionnels des industriels des dispositifs médicaux (SNITEM et APPAMED) pour intégrer le comité de suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP.
- Courrier de réponse à la Commission européenne suite aux interrogations posées sur le dossier des prothèses mammaires internes de la société PIP.

23 janvier 2012 :

- Note de la Direction générale de la santé relative à l'information du ministère des affaires étrangères relative à la prise en charge des examens et explantations des prothèses mammaires internes de la société PIP.

Bilan des connexions sur le site de l'AFSSAPS spécifiques au dossier PIP

mars-10	3009	janv-11	3429
avr-10	5244	févr-11	3270
mai-10	2461	mars-11	2788
juin-10	2875	avr-11	5873
juil-10	2469	mai-11	2904
août-10	1278	juin-11	2946
sept-10	3497	juil-11	7891
oct-10	1857	août-11	2903
nov-10	796	sept-11	2748
déc-10	3816	oct-11	2684
Total	27302	nov-11	10967
		déc-11	44030
		Total	92433



VII. Répercussions internationales du dossier des prothèses mammaires internes de la marque Poly Implant Prothèse

Dès le 30 mars 2010, l'AFSSAPS a lancé l'alerte européenne et internationale en informant les autorités nationales compétentes du réseau européen de vigilance du secteur des dispositifs médicaux de la décision de suspension de commercialisation et de rappel des prothèses de marque PIP.

Depuis cette date, ces autorités nationales compétentes ont été régulièrement tenues informées des décisions prises en France ainsi que des résultats des expertises et tests réalisés sur les prothèses concernées.

Ce réseau de vigilance pour les dispositifs médicaux qui couvre l'ensemble des pays de l'Union Européenne ainsi que la Commission Européenne, couvre aussi les pays hors Europe qui participent au programme dit « *National Competent Authorities Report* » (NCAR) dans le cadre du « *Global Harmonization Task Force* » (GHTF), à savoir les USA, le Canada, le Japon et l'Australie.

Afin de toucher l'ensemble des acteurs concernés par la surveillance du marché, les informations ont également circulé via le réseau de correspondants européens pour la surveillance du marché des dispositifs médicaux. Ce deuxième réseau gère les informations qui ne sont pas forcément liées à des alertes de vigilance ou à des rappels de produits.

La société PIP a commercialisé ses implants en silicone dans 71 pays à travers le monde. A partir du fichier clients de la société, l'AFSSAPS a pu tenir informés les clients de PIP situés hors Europe ainsi que les autorités nationales compétentes des pays correspondants, des décisions et des recommandations successives. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été également destinataire de ces mêmes informations.

Les autorités du Royaume-Uni et de l'Australie ayant réalisé quelques tests sur les prothèses retirées du marché, les conclusions des tests ont été échangées en 2010 et 2011. L'AFSSAPS n'a pas été destinataire de documents officiels à ce propos.

Outre les informations transmises par écrit via les réseaux de correspondants, le suivi du dossier PIP a fait l'objet de présentations au cours des réunions de groupes de travail européens du secteur des dispositifs médicaux à Bruxelles. A cette occasion, la Commission européenne a souvent interrogé les Etats Membres pour comprendre pour quelles raisons les Etats Membres ne prenaient pas les mêmes décisions au vu des informations transmises et ne suivaient pas les recommandations de la France.

En 2010, les échanges ont été particulièrement suivis avec l'Australie, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Irlande.

En novembre 2011, les dernières informations relatives à un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules ou à des cas d'adénocarcinomes sur des femmes porteuses de prothèses PIP en France ont été immédiatement transmises par l'AFSSAPS au réseau européen et aux correspondants internationaux.

Les autorités nationales compétentes européennes ont alors été sollicitées par l'AFSSAPS afin de recueillir les données de vigilance de leur pays et en particulier toutes les informations relatives aux prothèses de marque PIP qui leur seraient transmises ainsi que toutes les informations relatives à la mise en évidence de lymphomes ou cancers survenus chez des femmes porteuses de ces prothèses.

Les informations de vigilance qui sont remontées des autres pays sont de type rupture avec parfois des cas d'irritation ou d'inflammation ou de siliconomes.

Seule la Suède signale 2 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules identifiés, après explantation d'implants mammaires, par le Registre National des Cancers du Sein Suédois. Selon la « *Medical Products Agency* » suédoise, ces 2 cas ne concernent pas des femmes porteuses de prothèses de marque PIP mais les marques des prothèses concernées ne sont pas connues à ce jour.

Aux Pays-Bas, a été signalée une publication datant de 2008 relative à 2 patientes porteuses de prothèses en silicone et ayant présenté un lymphome anaplasique à grandes cellules dans la capsule fibreuse des prothèses.

L'Allemagne a mentionné une publication datant de 2006 décrivant un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules chez une femme porteuse d'implants en silicone et polyuréthane.

Ces deux publications ne concernent pas des implants en silicone PIP.

Globalement, en 2010, les autorités nationales compétentes européennes avaient choisi de communiquer sur les informations transmises par la France et le Royaume-Uni. Le plus souvent, les recommandations étaient à l'adresse des chirurgiens, de les inciter à convoquer de nouveau leurs patientes pour une consultation de contrôle, voir de renforcer le suivi par des échographies de contrôle plus rapprochées.

Les Etats membres s'étaient peu mobilisés sur le sujet, la plupart indiquant n'avoir aucune déclaration de vigilance relative aux prothèses PIP.

Fin 2011, consécutivement aux informations de suivi transmises par la France en novembre et décembre et suite aux dernières recommandations du ministère de la santé français publiées le 23 décembre 2011, la situation a radicalement changé.

La presse, en France mais aussi dans toute l'Europe a très largement médiatisé la situation. Chaque nouvel article dans les journaux a déclenché une vague de demandes des autorités nationales compétentes vers l'AFSSAPS afin de vérifier la teneur des informations.

Un grand nombre de demandes, en particulier pour obtenir les rapports d'analyse des prothèses ont été reçues. Toutes les demandes ont été centralisées par l'Agence et ont fait l'objet d'une réponse.

L'AFSSAPS a également été sollicitée par le Brésil, la Chine, Hong Kong et à nouveau par l'Australie. La FDA, qui n'avait pas réagi aux informations transmises en 2010, s'est mise en contact avec l'AFSSAPS.

Fin décembre, avant la publication des décisions du 23 décembre 2011, la France a sollicité le « *Health Security Committee* » (HSC) pour partager avec les autorités de santé européennes les dernières informations sur les implants de la société PIP.

Le HSC, présidé par la Commission européenne, est en charge de la stratégie de crise dans le domaine de la santé au niveau de l'Union européenne.

Suite à trois conférences téléphoniques, la Commission européenne, à la demande des autorités nationales compétentes a décidé de solliciter le « *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* » (SCENIHR) pour recueillir un avis scientifique sur les dangers, les risques et le rapport bénéfices/risques relatifs à la question des prothèses mammaires PIP et de leur éventuelle explantation préventive. Le SCENIHR doit fournir une opinion à la Commission de Bruxelles à la fin du mois de janvier 2012.

De ce fait, les Etats-membres ont été sollicités par la Commission européenne afin de fournir au SCENIHR tous les éléments qui lui permettront de faire son analyse critique de la situation et des décisions prises.

Dans ce cadre, l'AFSSAPS a fourni aux membres du groupe ad hoc nommé par le SCENIHR, l'ensemble des résultats d'analyses réalisées sur les prothèses PIP saisies dans le stock du fabricant en 2010.

De nombreux Etats membres attendent les conclusions du SCENIHR avant de se prononcer plus avant sur les décisions à prendre et de nouvelles recommandations.

A ce jour, seuls la France, l'Allemagne et la République Tchèque ont recommandé un retrait préventif des prothèses de marque PIP même en l'absence de signes cliniques détectables. L'Allemagne justifie ces nouvelles recommandations publiées le 6 janvier dernier par la vague de déclarations qui ont suivi les informations venues de France. Les Allemands se sont inquiétés du nombre important de suintements déclarés, même sans signe radiologique, et d'une propension plus élevée du gel PIP à migrer dans le tissu lymphatique et à s'accumuler dans les autres tissus.

VIII. Principales conclusions et propositions

1) Constats

Après analyse de l'ensemble des éléments de ce dossier, il apparaît que les femmes implantées, les professionnels de santé impliqués et les autorités sanitaires ont subi une tromperie de grande ampleur organisée par les dirigeants de la société Poly Implant Prothèse.

Il s'avère également que la mise en place progressive de la législation communautaire en matière de dispositif médical, transposée à partir de 1994 dans le code de la santé publique, n'a pas suffi pour empêcher le développement de cette tromperie jusqu'à sa découverte par les autorités sanitaires françaises en mars 2010.

La chronologie du dossier fait apparaître les points suivants :

- L'analyse des archives de la direction des hôpitaux puis de l'Afssaps montre que, rapidement après le début de la commercialisation des prothèses mammaires internes par la société PIP et quel que soit leur contenu (sérum physiologique, hydrogel ou gel de silicone), on retrouve des signalements de rupture, des échanges de courriers (parfois en lien avec une délation) et des contrôles dont certains ont donné lieu à une suspension temporaire d'activité de cette société.
- 1996 est la première année où l'attention de l'administration est appelée sur la société PIP, créée en 1991. Ainsi, une première inspection est diligentée et donne lieu à une surveillance spécifique jusqu'en 1997. Pour la période suivante allant jusqu'à 2000, il n'y a aucune information sur un suivi particulier de cette société.
- La mise sur le marché des prothèses PIP à base de silicone a lieu le 18 avril 2001 après que des échanges avec la société ont abouti à la fourniture de documents jugés conformes au cahier des charges exigé par les autorités sanitaires françaises. Une inspection de contrôle est effectuée début juin 2001 dans le cadre de la campagne d'inspection sur les implants mammaires. Elle relève un nombre significatif d'écarts. Les réponses jugées satisfaisantes de la société PIP face aux écarts mis en évidence lors de cette inspection, ainsi que des résultats d'analyse conformes sur les échantillons prélevés, ont conduit à ne pas reprogrammer d'inspection de la part des autorités sanitaires nationales au cours des années suivantes, le contrôle réglementaire était effectué par l'organisme notifié (TÜV) choisi par la société.
- Ainsi, entre 2002 et 2008, outre le contrôle régulier par l'organisme notifié TÜV, dont les rapports annuels n'étaient pas transmis à l'Afssaps, le suivi de la société PIP n'est réalisé qu'au travers des données de matériovigilance qui n'ont pas fourni d'alerte significative. Les données de 2008, analysées mi-2009 lorsque les chiffres de vente de la société ont été connus, montrent une inflexion à la hausse de ces signalements.
- Cette augmentation, combinée à une alerte spécifique d'un chirurgien et à une délation conduisent l'AFSSAPS à convoquer la société fin 2009 et, au regard du

manque de cohérence de certaines réponses, à diligenter une inspection en mars 2010 qui permettra de découvrir la fraude.

- Après la décision de police sanitaire, le nombre de signalements de ruptures de prothèses PIP augmente considérablement. Beaucoup de ces ruptures déclarées depuis mars 2010, étaient intervenues en 2008 et 2009.
- La France a été la première autorité nationale à identifier l'alerte sanitaire sur les implants PIP en silicone

Il apparaît ainsi que :

:

- la société PIP ayant déjà été inspectée deux fois, n'a pas été inspectée sur la période 2001-2010. Il n'est pas évident qu'une inspection inopinée aurait permis de découvrir cette fraude particulièrement organisée.
- Même si c'est bien un nombre croissant de signalements de rupture de prothèses et une délation qui ont permis de découvrir la fraude, les signalements de matériovigilance parvenus à l'Afssaps avant 2009 n'ont pas été en nombre suffisant pour faire apparaître de sur-risque des prothèses PIP comparativement à celles des autres fournisseurs.
- Il est à noter que le signal transmis par un professionnel de santé, en dehors du circuit de matériovigilance, s'il a été intégré dans la base de données, n'a pas fait l'objet d'un accusé de réception auprès du professionnel attestant que son information a bien été prise en compte et, *a fortiori*, d'échanges avec ledit professionnel pour investiguer plus avant le signal.
- Comme cela a déjà été souligné pour la pharmacovigilance, l'analyse des données de matériovigilance doit être combinée à un ensemble d'indices (fréquence, gravité, effets attendus ou non, constats en inspection,...) pour établir un lien avec la dangerosité d'un produit.
- Il est constaté un manque d'écho de la communauté européenne et internationale à la transmission des informations et sollicitations notamment sur les signalements de l'Afssaps sur ce dossier à partir de mars 2010.
- Le système actuel de certification de conformité aux exigences essentielles de sécurité et de santé posées par les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux n'est pas suffisant, notamment en ce qui concerne le rôle et le contrôle des organismes notifiés et leurs relations avec les autorités nationales compétentes, pour garantir une sécurité maximale sur ce type de produits.

Au plan sanitaire :

- L'inspection ainsi que les contrôles en laboratoire réalisés en 2010 ont documenté la fraude. Ils ont montré que la grande majorité des gels utilisés par la société PIP sur la période de commercialisation étaient non conformes. En outre, les écarts constatés

entre les prélèvements effectués et le référencement interne à la société quant au type de gels utilisés, ainsi que leur grande hétérogénéité, ne permettent pas de conforter une traçabilité, par lot, des matières premières utilisées.

- Les analyses effectuées sur les échantillons prélevés n'ont pas mis en évidence de caractère génotoxique des gels utilisés, avec la limite de l'hétérogénéité des conditions de préparation des gels.
- La non-conformité, le défaut qualité, la variabilité d'un lot à l'autre et le pouvoir irritant avéré sont quatre éléments qui expliquent à eux-seuls, à titre de précaution, la proposition d'explantation des prothèses PIP.

2) Recommandations et propositions nationales et communautaires

Au regard du constat effectué à partir des éléments mentionnés dans ce rapport, le renforcement des exigences de mise sur le marché et de surveillance du marché des dispositifs médicaux est nécessaire. Ce renforcement doit s'effectuer à deux niveaux, national et communautaire.

2-1 Renforcement du dispositif de surveillance et de contrôle du marché des dispositifs médicaux au niveau national

2-1-1. Renforcement de l'inspection par l'AFSSAPS

- ***Périodicité et modalités des inspections***

Compte tenu de la spécificité de certains dispositifs médicaux (implantables, longue durée d'utilisation), il convient de soumettre les fabricants à des inspections inopinées et régulières dont la périodicité sera à établir selon une analyse de risque. Pour les dispositifs médicaux les plus à risque, les inspections doivent être annuelles et doivent s'accompagner de prélèvements à des fins d'analyse. Ceci nécessite une coopération renforcée des inspections des autorités sanitaires des autres Etats membres de l'Union européenne du fait que la majorité des implants proviennent d'autres pays européens.

Il serait opportun d'augmenter la fréquence des inspections inopinées en intégrant un module systématique de rapprochement comptable des matières premières et des produits finis.

L'inspection doit pouvoir exploiter l'ensemble des documents techniques, comptables des sociétés inspectées afin notamment de pouvoir avoir connaissance du prix des matières premières utilisées (le faible coût d'une matière première pouvant être un signal de moindre qualité du produit fini).

- Bilan des inspections

Les bilans d'inspections des fabricants réalisées par une autorité compétente doivent être transmis aux autres autorités compétentes, aux organismes notifiés concernés, et aux instances européennes adéquates.

2-1-2. Renforcement de la surveillance du marché

Favoriser le signalement des effets indésirables

Force est de constater que l'obligation réglementaire de déclaration des effets indésirables graves par les professionnels de santé, quelque soit le type de produits de santé ne suffit pas.

Pour un système effectif, il est indispensable que la déclaration soit simple, accessible et rapide, avec un retour d'informations au déclarant.

Ainsi, l'organisation, actuellement beaucoup trop cloisonnée, du système des vigilances en général, doit être rapidement refondée, sur les bases suivantes :

- un portail unique national de déclaration pour toutes les vigilances ;
- un format unique simplifié de déclaration ;
- une articulation systématique avec l'échelon régional ;
- un retour d'informations systématique au déclarant.

Il convient de faciliter la déclaration par les patients, comme cela a été mis en place pour le médicament.

La vigilance doit élargir son champ de surveillance et prendre en compte tous les signaux, quelle qu'en soit la provenance.

Il convient d'imposer aux fabricants, de communiquer immédiatement à l'AFSSAPS, toute interdiction, restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le dispositif médical est commercialisé, ainsi que tout arrêt de commercialisation pour quel que motif que ce soit.

Une collaboration entre les autorités judiciaires et l'AFSSAPS devrait être renforcée, dans le souci d'assurer une meilleure information de l'Agence, concernant les actions en responsabilité mettant en cause un produit relevant de la compétence de celle-ci ; une telle information serait en effet susceptible de constituer une alerte complémentaire à des signaux de vigilance.

- ***Renforcement de la matériovigilance***

Un bilan annuel détaillé de matériovigilance concernant certains dispositifs médicaux (préalablement identifiés et à fort risque), à destination des autorités compétentes, devrait pouvoir être demandé aux fabricants. Cette démarche s'inscrit dans un contexte de remontée d'informations nécessaire au renforcement de la surveillance du marché.

2-2. Renforcement du dispositif de mise sur le marché et de surveillance des dispositifs médicaux au niveau communautaire : Révision de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

Les travaux relatifs à la révision de cette directive ont débuté en 2008. Les discussions se poursuivront en 2012. Lors de cette révision, la France fera valoir sa position et ses préconisations quant au renforcement de la sécurité sanitaire des dispositifs médicaux.

Les points majeurs d'amélioration du système, qui devront être portés par la France, sont les suivants :

2-2-1 Renforcement des exigences essentielles (annexe I de la directive)

Pour pouvoir être marqué CE, un dispositif médical doit répondre à des exigences essentielles relatives notamment à la sécurité, la santé des patients, des utilisateurs et des tiers.

- En matière de sécurité, la directive actuelle prévoit un niveau de risque acceptable au regard du bienfait apporté au patient. Il convient de modifier cette appréciation du risque afin d'exiger systématiquement de la part du fabricant la démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable.

En complément, il sera demandé l'ajout d'exigences essentielles spécifiques aux dispositifs médicaux implantables, qui sont les plus à risque.

Notamment, il s'avère nécessaire de renforcer les obligations relatives aux investigations cliniques pour tous les dispositifs médicaux implantables et invasifs à long terme de classes IIb et III, avant marquage CE, et à la collecte de données cliniques de confirmation après mise sur le marché tels que renforcés par la directive 2007/47/CE (annexe X).

Ainsi, l'industriel devrait soumettre des données cliniques robustes au travers de la réalisation de véritables essais cliniques, permettant d'apprécier le bénéfice/risque du dispositif médical implantable, au travers d'une évaluation européenne indépendante et transparente de ces données.

Cette disposition pourrait être renforcée par la création d'un répertoire des essais cliniques accessible à tous les Etats membres.

Des études post-marquage CE systématiques fondées sur un suivi des patients, pour les dispositifs de classe III notamment (ou les plus à risque) pourraient être imposées aux fabricants.

2-2-2. Amélioration du fonctionnement des organismes notifiés

Les organismes notifiés sont responsables de l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles. Il apparaît, au regard de leur mission, nécessaire de proposer des mesures permettant de mieux encadrer leur activité.

- **Désignation des organismes notifiés**

En vue de leur désignation, il convient en premier lieu de renforcer leurs critères d'habilitation. Pour cela, il est nécessaire de prendre en compte non plus des critères minimaux dans le cahier des charges en vue de leur habilitation mais de fixer des critères maximaux par exemple qu'ils disposent de moyens en matériels et personnels suffisants et compétents pour effectuer un nombre minimal d'audits annuels.

La désignation des organismes notifiés doit également se faire par le biais d'une double évaluation (autorité compétente nationale/autorités compétentes d'autres pays) ou d'une évaluation conjointe.

Une procédure de renouvellement explicite de l'habilitation doit être introduite.

Les critères d'habilitation doivent aussi être renforcés, les rendant plus exigeants en fonction du type de dispositif médical à certifier. Dans tous les cas, le recours à l'expertise externe par ces organismes, devrait être encadré dans ses modalités, en particulier en ce qui concerne la gestion des liens d'intérêts.

- **Fonctionnement des organismes notifiés**

Les pouvoirs de contrôle et d'évaluation des organismes notifiés à l'égard des responsables de la mise sur le marché des dispositifs médicaux les plus à risque, dans le cadre de l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles, devront être renforcés, en intégrant le caractère inopiné des audits, et en fixant une fréquence obligatoire de contrôle.

Par ailleurs, il faudrait étendre l'obligation en vigueur d'information des autorités compétentes pour les suspensions et retraits de certificat aux observations de non-conformités majeures. Il faut en outre renforcer la transparence du fonctionnement des organismes notifiés, en rendant notamment obligatoire la publication de leurs rapports annuels d'activités (proposition de la Commission européenne en 2008).

Enfin, un mécanisme de sanction des ON activable par l'UE lorsque des carences sont mises en évidence par les inspections réalisées par les Etats membres (inspection des établissements DM ou des ON) pourrait être mis en place.

2-2-3. Renforcement de la surveillance du marché.

- **Coopération en matière de matériovigilance.**

Afin de permettre une meilleure circulation des signaux de matériovigilance et ainsi permettre à chaque Etat membre de prendre les mesures appropriées, deux propositions peuvent être faites :

- mettre en place une procédure de centralisation des signalements, et de traitement entre autorités nationales compétentes suite à un signalement émanant d'un Etat membre ou d'un fabricant ; la définition des signalements attendus devra être revue pour être centrée sur l'effet patient et pas seulement sur le dysfonctionnement du dispositif.

- intégrer dans le dispositif de la directive l'obligation pour le fabricant d'informer directement et immédiatement les autorités nationales compétentes d'évènements indésirables graves liés à ses produits et des motifs de retrait du marché de ses produits.
- Il convient au niveau de chaque Etat membre de rendre obligatoire le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et de faciliter les interconnexions entre les sites nationaux. Il faut aussi prévoir la possibilité pour les patients et les associations de patients, de signaler directement les effets indésirables auprès des autorités compétentes.

- ***Information et suivi des dispositifs médicaux***

Il s'agit tout d'abord de prévoir la mise en place d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) intégré à la documentation technique. Ce RCP serait à la disposition tant des professionnels de santé que du public. Il comprendrait la destination médicale, les contre-indications, le cas échéant, les modalités d'utilisation, les précautions particulières d'emploi, la synthèse des données cliniques disponibles lors de la mise sur le marché ainsi que les effets indésirables connus du produit.

Dans le cas des dispositifs implantables et dispositifs invasifs à long terme, un document destiné aux patients devrait être remis lors de l'information du patient sur la balance bénéfique/risque du dispositif, préalablement au consentement de ce dernier.

- ***Traçabilité des dispositifs médicaux***

Afin de faciliter la traçabilité sanitaire des dispositifs médicaux, d'assurer un meilleur suivi dès la mise sur le marché, aux fins notamment d'appréhender les problèmes de mésusage et les incidents, la mise en œuvre d'un identifiant unique (et non plus seulement par lots), pour les dispositifs médicaux sensibles devrait être décidée.

Au-delà des mesures de traçabilité dans les établissements de santé, une information concernant l'identification du dispositif médical, ainsi que, le cas échéant, la date jusqu'à laquelle le dispositif pourra être utilisé en toute sécurité, devrait être communiquée au patient. Il s'agit d'étendre une disposition déjà prévue au niveau national.

- ***Création d'un comité ad hoc au niveau communautaire***

La mise en place d'une structure de coordination permanente des autorités compétentes, placée auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) pourrait être envisagée, sous réserve d'un élargissement des missions et des compétences de l'EMA dans ce domaine.

Ce comité aurait pour mission notamment :

- D'exercer un contrôle a priori de la procédure de certification de conformité des dispositifs médicaux les plus à risque ou considérés comme les plus innovants, en réalisant l'évaluation du bénéfice/risque au travers des données soumises par les industriels

- D'intervenir sur la désignation et le contrôle des organismes notifiés par les autorités nationales
- De partager les données de matériovigilance collectées par chaque autorité nationale et d'harmoniser la surveillance du marché des dispositifs médicaux dans l'ensemble de l'Union européenne.

2-2-4. Renforcement des modalités d'inspection, des échanges entre autorités compétentes en matière d'inspection, et de contrôle des dispositifs médicaux.

Il conviendrait, à l'instar des articles 111 et 122 du code communautaire des médicaments à usage humain, de :

- Préciser le principe de l'inspection dans les textes européens et en définir les objectifs et les modalités de coopération et de coordination entre pays européens ;
- Prévoir un mécanisme d'information réciproque entre pays extra communautaires sur les inspections ;
- Mettre en place au niveau européen un programme de contrôle en laboratoire, d'échantillons, pour vérifier des éléments de sécurité essentiels (stérilité, résistance mécanique, composition), sur la base de prélèvements effectués lors d'inspections inopinées chez les opérateurs industriels au niveau du marché, chez les distributeurs et dans les établissements de soins ;

Glossaire et abréviations

AFNOR	Association française de normalisation fondée en 1926, reconnue d'utilité publique, en charge notamment d'une mission d'intérêt général pour orienter et animer l'ensemble des travaux de normalisation du système français de normalisation.
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
ANDEM	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale créée sous forme d'association en septembre 1989 et dissoute en juin 1997 pour devenir un établissement public intitulé l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).
DAF	Direction des affaires financières de l'AFSSAPS
DEDIM	Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux de l'AFSSAPS
DIE	Direction de l'inspection et des établissements de l'AFSSAPS
DLC	Directions des laboratoires et des contrôles de l'AFSSAPS
Direction des hôpitaux	Direction d'administration centrale du ministère chargé de la santé en charge de l'homologation et les autorisations de mise sur le marché des équipements lourds et des matériels médicaux, la participation à la définition et à la mise en place, avec la direction générale de la santé, des systèmes de vigilance et la participation à l'élaboration et au suivi de la politique de normalisation nationale et internationale dans le domaine des dispositifs et matériels médicaux.

Dispositif médical (DM)	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 nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, 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. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.
Dispositif médical implantable actif (DMIA)	Tout dispositif médical conçu pour être implanté en totalité ou en partie dans le corps humain ou placé dans un orifice naturel, et qui dépend pour son bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur.
DPS	Décision de police sanitaire
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
Food and Drug Administration (FDA)	Agence fédérale américaine en charge des questions de sécurité sanitaire, notamment en matière de dispositif médical.
G-MED	Organisme de certification et organisme notifié français
Matéiovigilance	Surveillance des incidents, ou risques d'incidents, résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.
MDFPIP	Mouvement de Défense des Femmes Porteuses d'Implants et de Prothèses
MEDDEV	Ensemble de guides rédigés par la

Commission européenne donnant des lignes directrices pour l'application des directives européennes sur les dispositifs médicaux.

PPP

Association de défense des porteuses de prothèses de la marque P.I.P

SAJE

Service des affaires juridiques et européennes de l'AFSSAPS