

**LYMPHOMES ANAPLASIQUES A GRANDES CELLULES ASSOCIES A
UN IMPLANT MAMMAIRE**

AVIS D'EXPERTS

1^{er} septembre 2016

PREAMBULE

Depuis l'apparition d'un premier cas en France en 2011, les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire (LAGC-AIM) sont surveillés par une action nationale concertée entre le ministère chargé de la santé, l'ANSM et l'Institut national du cancer (INCa).

En **mars 2014** puis en **mars 2015**, le nombre de cas de LAGC-AIM rapportés ayant connu une augmentation, la Direction Générale de la Santé a sollicité l'INCa pour constituer un groupe d'experts afin de recueillir ses préconisations en termes de conduite à tenir auprès des femmes porteuses d'implants mammaires.

Au **30 juin 2016**, au total 29 cas de LAGC (confirmés par le réseau LYMPHOPATH) associés à un implant mammaire ont été déclarés à l'ANSM, soit 11 cas supplémentaires par rapport à l'avis d'experts rendu en mars 2015. Au vu de ces nouvelles données, la DGS a saisi l'INCa le 27 juin 2016 afin de :

- confirmer la prévalence et l'incidence des LAGC associés aux implants mammaires ;
- actualiser, le cas échéant, la conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires, vis-à-vis de ces nouvelles informations.

AVIS D'EXPERTS

Le présent avis d'experts a été rendu après une réunion plénière unique qui s'est tenue le 29 août 2016, précédée et suivie de contributions et validation écrites des experts. L'avis rapporte les points de consensus entre experts.

Compte tenu de la rareté de cette situation et des données disponibles limitées, le présent avis devra faire l'objet d'une actualisation en fonction des nouvelles connaissances qui seront acquises sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire. L'intérêt d'un partage d'informations au niveau européen voire mondial sur cette affection est souligné.

ANALYSE DES CAS DE LYMPHOMES ANAPLASIQUES A GRANDES CELLULES ASSOCIES A UN IMPLANT MAMMAIRE.

Cette entité spécifique est intégrée à la classification OMS 2016, sous la terminologie « LAGC-AIM ». ¹

Il semble exister deux formes : une forme *in situ* limitée à la capsule et une forme infiltrante (avec masse adjacente à la capsule péri-prothétique). Au moment du diagnostic, l'extension est le plus souvent limitée à la capsule péri-prothétique. Dans quelques cas, le LAGC-AIM est cependant étendu au-delà de la capsule (stade IIE-IV).

La caractérisation immuno-histochimique révèle l'expression constante du CD30 par les cellules tumorales, un phénotype T cytotoxique et par définition, une absence d'expression de ALK.

En France, une double lecture anatomopathologique de tous les cas de lymphomes est mise en place via le réseau national expert LYMPHOPATH. Le diagnostic de LAGC-AIM est en effet complexe et la double lecture a permis dans un certain nombre de cas de le préciser au plan histologique et phénotypique.

Les données de la littérature et les données inhérentes aux cas français sont concordantes en termes de caractéristiques cliniques des patientes et de caractéristiques des implants mammaires.

Les cas de LAGC-AIM ont été diagnostiqués en moyenne après 13 ans d'implantation (ce chiffre prend en compte les pluri-implantations successives cumulées, allant de 6 ans à 36 ans d'implantation, avec une médiane à 10 ans) - (voir détails Annexe 3). De grandes variations de ce délai sont cependant possibles à partir de la dernière implantation (de 3 mois à 16 ans).

Cette pathologie peut survenir chez des femmes ayant eu un implant mammaire à visée esthétique ou posé dans le cadre d'une reconstruction mammaire après un cancer du sein.

Le port d'un implant texturé était retrouvé dans l'histoire de toutes les femmes.

Cette pathologie se manifeste le plus souvent par un épanchement péri-prothétique.

¹ Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

La survie à court terme semble bonne chez les patientes présentant une forme in situ au diagnostic (pas de masse) mais elle ne peut être estimée à long terme, compte tenu du faible recul dont on dispose, tant pour les données de la littérature que pour les cas français.

Selon les données de la littérature, la survie à court terme semble moins bonne chez les patientes ayant une masse au diagnostic.

Une forme étendue (IIE –IV) semble également être un facteur de mauvais pronostic.

ESTIMATION DU RISQUE DE SURVENUE DES LAGC-AIM.

Il existe un lien clairement établi entre la survenue de cette pathologie et le port d'un implant mammaire.

Le groupe souligne que la fréquence de cette complication est cependant très faible.

Compte-tenu de la difficulté à déterminer le nombre de femmes porteuses d'implants mammaires, et de la sous-notification potentielle des cas de LAGC-AIM, l'estimation de son risque ne peut être que très approximative.

En acceptant de recourir à de nombreuses hypothèses, une estimation en France de l'incidence cumulée sur une période de 5,5 à 7,5 années pourrait être avancée, elle serait de l'ordre de 1 à 2 pour 100 000 femmes-années (d'exposition aux implants mammaires). En d'autres termes, une à deux femmes pour 10 000 porteuses d'implant(s) mammaire(s) pendant 10 ans présenteraient un LAGC-AIM, sous réserve de la validité des hypothèses encore difficile à apprécier à ce stade.

Le trop faible nombre de cas ne permet pas d'identifier formellement des facteurs de risque associés à la survenue de cette pathologie autres que le port d'un implant mammaire.

Les données publiées sont confrontées à de nombreux biais. Par ailleurs, le nombre de données manquantes est important, tant dans la littérature que pour les cas français.

Néanmoins, au vu des données présentées, le groupe d'experts considère nécessaire d'explorer la potentielle association entre texturation de l'implant et survenue d'un LAGC-AIM.

Au regard de ces données, il n'est pas recommandé de proposer une explantation préventive vis-à-vis du risque de LAGC-AIM aux femmes porteuses d'un implant mammaire quel qu'il soit.

CONDUITE A TENIR CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'IMPLANTS MAMMAIRES EN CAS DE SUSPICION DE LAGC-AIM.

Face à des signes fonctionnels ou physiques (épanchement péri-prothétique, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération, altération de l'état général) survenant notamment à distance de la phase post-opératoire chez une femme porteuse d'implant mammaire, le diagnostic de LAGC-AIM doit être évoqué.

Il est préconisé de réaliser en 1^{ère} intention une échographie afin de rechercher un épanchement péri-prothétique autour de l'implant, une masse ou un épaississement capsulaire et d'explorer les aires ganglionnaires. Si cet examen n'est pas contributif, une IRM est préconisée en 2^{ème} intention.

En cas de découverte à l'imagerie d'un épanchement péri-prothétique, une cytoponction doit être réalisée. Devant la découverte d'une masse et/ou en cas d'adénopathie satellite, des prélèvements à visée cytologique et histologique sont nécessaires (biopsie, cytoponction) en précisant la suspicion de LAGC-AIM au pathologiste.

Le diagnostic de LAGC-AIM est établi par le pathologiste et à l'issue d'une double lecture anatomopathologique par le réseau national expert LYMPHOPATH.

L'analyse cytologique de la cytoponction et l'analyse anatomopathologique de la biopsie sont nécessaires. Une étude immuno-phénotypique et si possible moléculaire doit toujours compléter l'analyse morphologique du liquide ou des tissus prélevés.

En cas de capsulectomie (exérèse de la capsule) ou de capsulotomie (ouverture de la capsule), toute lésion suspecte (notamment présence de signes inflammatoires) ou tout épanchement péri-prothétique doit faire l'objet d'une analyse par le pathologiste. En cas de diagnostic anatomopathologique de lymphome ou en cas de doute, un envoi du prélèvement pour double lecture au réseau LYMPHOPATH doit être la règle.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE DIAGNOSTIC DE LAGC-AIM

Après confirmation du diagnostic anatomopathologique par la double lecture dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, la patiente doit être adressée à un hématologue pour réalisation du bilan d'extension du lymphome.

Dans le cadre de la matériovigilance, un signalement à l'ANSM de la survenue d'un LAGC-AIM par les professionnels de santé est obligatoire.

Une fois le diagnostic posé, la conduite à tenir doit être discutée en RCP nationale (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) et avant mise en œuvre du traitement (voir annexe 5, détails RCP nationale).

Quelle que soit l'extension de la maladie au diagnostic, une capsulectomie totale doit être réalisée dans un centre titulaire d'une autorisation de traitement chirurgical des cancers. Le cas échéant, une explantation controlatérale est réalisée et un envoi pour contrôle anatomopathologique est préconisé.

Une réimplantation ne saurait être recommandée compte tenu des connaissances actuelles sur l'origine et l'évolution de cette pathologie. Toute décision de réimplantation éventuelle doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas en RCP.

Lorsque la maladie est localisée et que la capsulectomie totale a pu être réalisée, une surveillance par l'hématologue et le chirurgien est préconisée ; par analogie aux autres lymphomes indolents, cette surveillance pourrait être faite tous les 4 mois dans les 2 premières années.

Lorsque la maladie est étendue (stade IIE – IV) ou lorsqu'une capsulectomie totale n'a pas pu être réalisée, un traitement complémentaire à la chirurgie est à discuter en RCP nationale.

SUIVI ET INFORMATION DES FEMMES PORTEUSES D'IMPLANTS MAMMAIRES VIS-A-VIS DU RISQUE DE LAGC-AIM.

Pour les femmes porteuses d'un implant mammaire et sans signes cliniques au niveau des seins, le groupe d'experts ne préconise pas de suivi particulier autre que celui qui existe actuellement pour toutes les femmes.

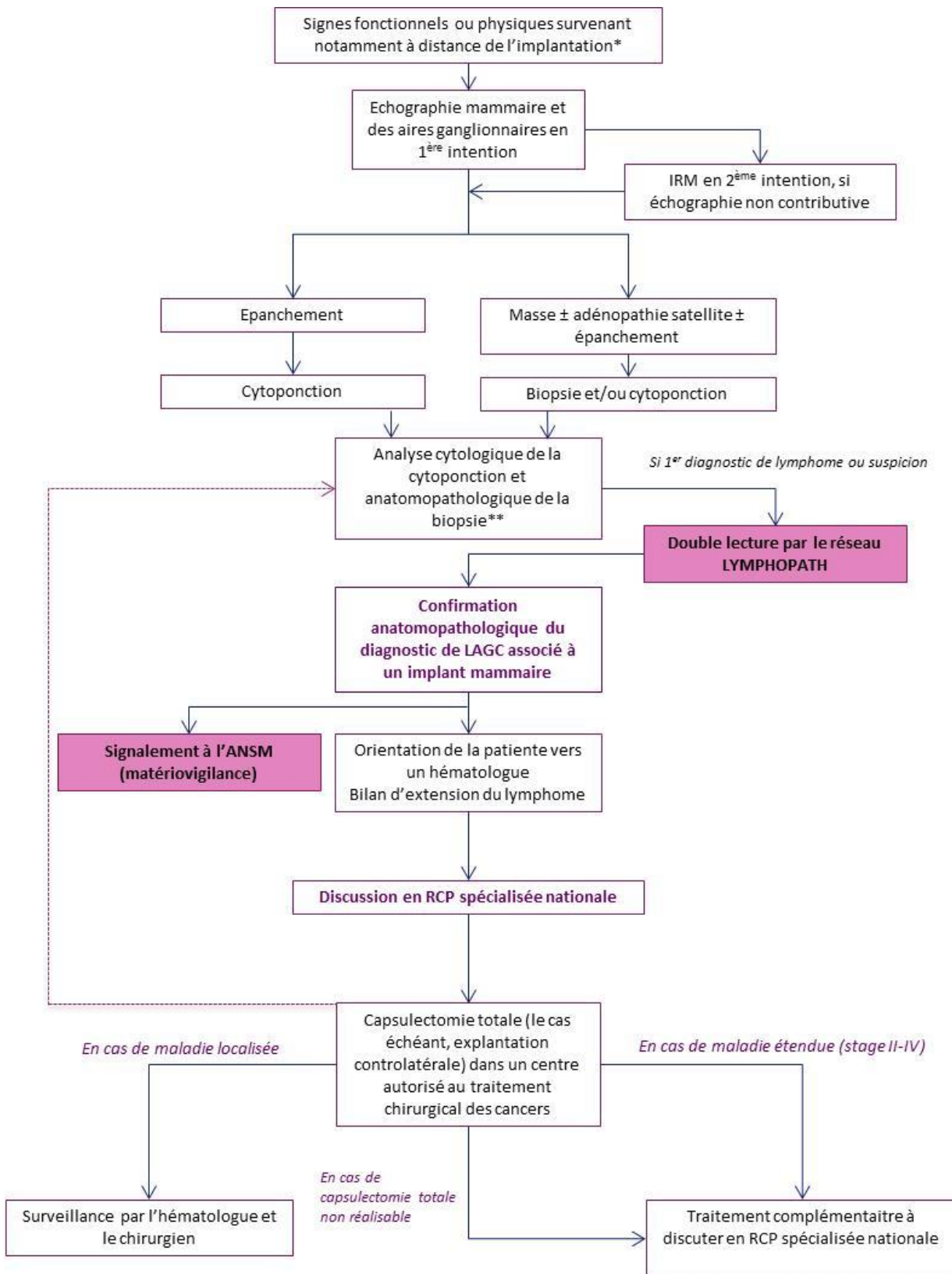
Il est rappelé que toutes les femmes doivent faire l'objet d'un examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans et que les femmes entrant dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein et les femmes ayant un risque augmenté de cancer du sein bénéficient également d'un suivi par imagerie spécifique (HAS 2014).

Les professionnels de santé en charge de ces suivis (médecins généralistes, chirurgiens, oncologues, gynécologues, radiologues, sage-femmes, etc.) doivent être informés et sensibilisés aux signes locaux qui peuvent être associés à la survenue d'un LAGC-AIM.

Une fiche d'information à remettre aux femmes avant la pose d'un implant mammaire, intégrant des données sur le risque de LAGC-AIM ainsi que sur les signes cliniques qui doivent les inciter à consulter, est en cours de finalisation au moment de la diffusion de cet avis.

Toute femme bénéficiant de la pose d'un implant mammaire devrait se voir remettre une carte mentionnant les caractéristiques de l'implant.

ANNEXE 1 : Algorithme de prise en charge des LAGC associés à un implant mammaire



*Epanchement, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération

**En cas de capsulectomie (exérèse de la capsule) ou de capsulotomie (ouverture de la capsule), toute lésion suspecte (notamment présence de signes inflammatoires) ou tout épanchement doit faire l'objet d'une analyse par le pathologiste

ANNEXE 2 : experts et coordination du projet

Experts ayant rendu des contributions écrites et participé à la réunion plénière du 29 août 2016

Alunni Jean-Philippe, activité libérale, Montauban, Radiologie

Balleyguier Corinne, Gustave Roussy, Villejuif, Radiologie

Boulanger Loïc, CHU de Lille, Chirurgie oncologique

Gaulard Philippe, Hôpital Henri-Mondor Créteil, Anatomopathologie (LYMPHOPATH)

Kirova Youlia, Institut Curie Paris, Radiothérapie

Malhaire Caroline, Institut Curie Paris, Radiologie

Reyal Fabien, Institut Curie Paris, Chirurgie oncologique

Salmon Rémy, activité libérale, Paris, Chirurgie oncologique

Sinna Raphaël, CHU Nord Amiens, Chirurgie plastique (SOFCPRE)

Thiéblemont Catherine, Hôpital Saint –Louis, Paris, Hématologie clinique

Tossen Gabriela, CH Louis Pasteur, Chartres, Oncologie médicale

Experts ayant participé sous la forme de contributions écrites

Asselain Bernard, Institut Curie Paris, Epidémiologie

Bellocq Jean-Pierre, CHU Strasbourg, Anatomopathologie

Bricout Nathalie, activité libérale, Paris, Chirurgie plastique

Chopier Jocelyne, Hôpital Tenon Paris, Radiologie

Genre Chantal, activité libérale, Tours, Radiologie

Haioun Corinne, Hôpital Henri Mondor Créteil, Hématologie clinique

Ivaldi Caroline, Hôpital privé Saint-Jean Toulon Hyères, Chirurgie plastique

Tilly Hervé, Centre Henri Becquerel Rouen, Hématologie clinique

Représentants institutionnels

Heuls Brigitte, ANSM

Zureik Mahmoud, ANSM

Rogel Agnès , Santé Publique France

Coordination de l'avis pour l'INCa :

Duperray Marianne

Roué Tristan, Département Bonnes pratiques

Autres contributeurs pour l'INCa :

Bouée-Benhamiche Elsa,

Bousquet Philippe Jean, Département Observation Veille Evaluation.

ANNEXE 3 : Cas de LAGC-AIM notifiés à l'ANSM et enregistrés par le réseau LYMPHOPATH.

<u>1.</u>	<u>Présentation des données disponibles</u>	11
<u>2.</u>	<u>Le LAGC associé à un implant mammaire : physiopathologie et anatomopathologie</u>	11
	<u>2.1</u> <u>Caractéristiques des patientes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire</u>	11
	<u>2.2</u> <u>Caractéristiques des implants mammaires associés au LAGC</u>	11
	<u>2.3</u> <u>Caractéristiques anatomopathologiques</u>	11
	<u>2.4</u> <u>Pronostic des femmes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire</u>	12
<u>3.</u>	<u>Diagnostic</u>	12
	<u>3.1</u> <u>Manifestations cliniques au diagnostic</u>	12
<u>4.</u>	<u>Prise en charge des patientes ayant un LAGC associé à un implant mammaire</u>	12
	<u>4.1</u> <u>Explantation</u>	12
	<u>4.2</u> <u>Radiothérapie</u>	12
	<u>4.3</u> <u>Chimiothérapie</u>	12

1. Présentation des données disponibles

En France, 29 cas de LAGC associé à un implant mammaire ont été signalés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et enregistrés par le réseau expert national anatomopathologique des lymphomes (LYMPHOPATH) à la date du 30 juin 2016. Les données cliniques disponibles relatives à ces patientes ont été mises à disposition du groupe d'experts par l'ANSM et le réseau LYMPHOPATH.

2. Le LAGC associé à un implant mammaire : physiopathologie et anatomopathologie

2.1 Caractéristiques des patientes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire

Dans la série de 29 cas français, les femmes avaient un âge de 59,5 ans (de 29 à 83 ans) en moyenne. Quatorze femmes avaient un implant à visée esthétique et quinze femmes avaient un implant posé pour une reconstruction mammaire liée à un cancer du sein.

Plusieurs implantations successives ont parfois été réalisées (2,1 implantations en moyenne par femme) :

- 12 femmes ont eu une seule implantation (les cas pour lesquels les antécédents d'implantations sont inconnus sont considérés comme implantations uniques) ;
- 11 femmes ont eu deux implantations ;
- 4 femmes ont eu trois implantations ;
- 2 femmes ont eu quatre implantations.

La durée d'implantation au moment du diagnostic était de 13,5 ans en moyenne à partir de la première implantation (3 durées d'implantation inconnues).

Entre la dernière implantation et le diagnostic, une durée moyenne de 6,5 ans s'était écoulée (2 durées d'implantation inconnues).

2.2 Caractéristiques des implants mammaires associés au LAGC

Les 29 femmes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire et qui ont fait l'objet d'un signalement en France ont eu 54 implants au total. La marque de 8 de ces implants n'est pas connue. L'enveloppe était texturée pour 42 implants ; cette donnée n'était pas connue pour 12 implants. Les implants étaient remplis avec du gel de silicone (33/54) ou du sérum physiologique (10/54) ; la nature du contenu de l'implant n'est pas connu dans 11 cas.

2.3 Caractéristiques anatomopathologiques

L'ensemble des 29 cas de LAGC-AIM exprimaient CD30 et étaient ALK négatif.

2.4 Pronostic des femmes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire

❖ Survie globale

Deux décès ont été observés parmi les 29 cas français enregistrés.

❖ Facteurs de mauvais pronostic

Parmi les cas signalés en France, une évolution défavorable (deux décès et une extension rapide (atteinte disséminée avec infiltration paravertébrale et adénopathies sus et sous diaphragmatiques (stade IV IPI3)) a été observée pour 3 patientes. Toutes les trois avaient une forme infiltrante de LAGC au diagnostic.

3. Diagnostic

3.1 Manifestations cliniques au diagnostic

Parmi les cas signalés en France, on retrouvait notamment un épanchement péri-prothétique (n=24) et/ou une augmentation de volume (n=15) et/ou un érythème (n=6) et/ou une masse (n=8) et/ou des douleurs (n=6).

4. Prise en charge des patientes ayant un LAGC associé à un implant mammaire (sur la base des données ANSM au 16.12.2015 sur 26 cas)

4.1 Explantation

Une capsulectomie a été réalisée chez 23 patientes parmi les 26 pour lesquelles cette information était connue. Chez 14 patientes, aucun traitement complémentaire (radiothérapie – chimiothérapie) n'a été fait (surveillance unique). Une femme a refusé l'explantation.

4.2 Radiothérapie

Une radiothérapie complémentaire à la capsulectomie a été réalisée chez 3 patientes parmi les 26 pour lesquelles cette information était connue, dont 2 femmes qui ont également reçu une chimiothérapie.

4.3 Chimiothérapie

Une chimiothérapie a été réalisée chez 10 patientes parmi les 26 cas pour lesquelles cette information était connue, dont 2 femmes qui ont également reçu une radiothérapie.

ANNEXE 4 : Estimation de l'incidence des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (du sein) associés aux implants mammaires (LAGC-AIM)

Avertissement

- L'incidence des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) associés aux implants mammaires :

La question ici portant sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM), les estimations seront réalisées dans la population exposée, c'est-à-dire la population des femmes porteuses d'implant(s) mammaire(s).

- Les cas observés :

Il s'agit de cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) notifiés à l'ANSM, et non d'un enregistrement exhaustif, avec le biais de sous-notification potentiel connu.

- Les données d'exposition :

Le nombre de femmes exposées, c'est-à-dire porteuses d'implant(s) mammaire(s) n'est pas une donnée directement disponible. Cette donnée est estimée à partir du volume des ventes annuelles d'implants mammaires et requiert des hypothèses quant à la répartition en fonction de l'indication (esthétique ou reconstruction), ainsi que sur le nombre d'implants posés par femme selon l'indication (esthétique ou reconstruction).

De surcroît, les données de vente de 2016 n'étant pas encore disponibles, son estimation sera basée sur les données de vente de 2015 en considérant que les ventes de 2016 seront identiques à celles de 2015 et qu'à la date du 30 juin 2016, la moitié des ventes de l'année a été réalisée.

- La période étudiée :

Les cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) ont été diagnostiqués entre avril 2009 et mai 2016 et ils ont été enregistrés par l'ANSM entre 2011 et le 30 juin 2016.

Aussi plusieurs hypothèses sont nécessaires, avec deux périodes étudiées.

- Estimation de la population exposée :

En toute rigueur, il aurait été nécessaire de tenir compte du fait que les personnes porteuses d'implants mammaires ont pu décéder au cours du temps, au même « rythme » que la population générale, c'est-à-dire avec un risque qui augmente au cours du temps (avec l'âge).

En l'absence de structure d'âge des femmes au moment de la pose de leur(s) implant(s), des hypothèses sont nécessaires pour corriger l'estimation de la population exposée. Et la surestimation a été considérée comme négligeable.

De même, il n'a pas été tenu compte du fait que des femmes porteuses d'implants mammaires ont pu être explantées, hormis le cas des explantations préventives des implants PIP. En l'absence de

données sur la durée de vie des implants, qui peut de surcroît avoir varié au cours du temps, des hypothèses supplémentaires seraient nécessaires, sans pouvoir apprécier leur validité.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques présentées ci-dessus, les estimations produites seront à considérer comme de nature exploratoire.

LES DONNEES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'IMPLANTS MAMMAIRES :

Estimation de la population des femmes porteuses d'implants mammaires :

Répartition des indications des poses d'implants (données ANSM) :

Sur la base des données du SCENIHR (cf. page 24 du rapport du SCENIHR version du 01/02/2012, actualisée le 12/05/2014), l'ANSM estimait que 80 % des poses d'implants mammaires étaient à visée esthétique et 20% à visée de reconstruction mammaire.

Ces estimations du SCENIHR ont été confirmées par l'analyse des données disponibles dans le cadre des explantations préventives des femmes porteuses d'implants PIP. Dans un échantillon de 8033 de ces femmes, l'implantation était rapportée comme étant à visée esthétique pour 6645 femmes (82,7%), versus 1388 femmes (17,3%) pour lesquelles les implants avaient été posés dans un contexte de reconstruction (cf. courrier de l'ANSM à l'INCa du 10/02/2014).

Nombre d'implants mammaires par femme en fonction de l'indication (données ANSM) :

L'analyse des données obtenues dans le cadre de ces explantations préventives des femmes porteuses d'implants PIP a également permis d'estimer le nombre d'implants qui variait selon l'indication. Pour l'indication esthétique, le nombre d'implants par femme est de 2 tandis qu'en cas de reconstruction mammaire, le nombre moyen d'implants par femme est de 1,26.

→ Il n'y a pas de raison de penser que le nombre d'implants par femme varie en fonction de la marque de l'implant, ces mêmes hypothèses seront donc appliquées à l'ensemble des marques.

Les chiffres de vente d'implants mammaires (données ANSM) :

Le volume des ventes annuelles en implants mammaires a été fourni par l'ANSM pour les années 1998 à 2015.

→ En l'absence des données de vente de l'année 2016, le volume des ventes pour l'année 2016 sera supposé identique à celui de 2015, en considérant que la moitié des ventes de l'année a été réalisée à la date du 30 juin 2016.

Des explantations préventives des implants PIP ont été réalisées suite à l'alerte sanitaire. Au 15/02/2015, 25 887 explantations avaient été enregistrées par l'ANSM, elles ont été supposées uniformément réparties sur l'ensemble des années 2012, 2013 et 2014. Ces données ont été actualisées, avec 32 274 explantations enregistrées au 31/12/2015 et 32 433 explantations

enregistrées au 31/03/2016. Toutes ces explantations ont été considérées selon une répartition suivant le même ratio que l'indication de la pose à savoir 82,7% des femmes ayant choisi l'explantation portaient des implants à visée esthétique tandis que 17,3 % des femmes ayant choisi l'explantation portaient des implants à visée de reconstruction.

→ Les explantations préventives des implants PIP réalisées suite à l'alerte sanitaire ont été prises en compte dans l'estimation du nombre de femmes exposées.

De plus, le nombre d'explantations des implants PIP réalisé au deuxième trimestre 2016 sera considéré identique à celui réalisé au premier trimestre 2016.

Estimation du nombre de femmes porteuses d'implants mammaires :

A partir des ventes annuelles d'implants mammaires et sachant que 82,7% des femmes avec implants mammaires portent 2 implants tandis que 17,3% des femmes avec implants mammaires en portent 1,26 ; le nombre de femmes porteuses de nouveaux implants peut être estimé pour chaque année.

→ Les femmes seront supposées n'avoir eu qu'une seule pose d'implants mammaires, à raison de 2 ou d'1,26 selon l'indication esthétique ou reconstruction.

Tableau 1 : Récapitulatif du nombre estimé de femmes porteuses d'implants mammaires :

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Ensemble des marques							
ventes/an	13 599	23 775	37 364	45 851	55 520	62 049	62 884
femmes/an	7 265	12 700	19 960	24 493	29 658	33 146	33 592
E	6 008	10 503	16 507	20 256	24 528	27 412	27 781
R	1 257	2 197	3 453	4 237	5 131	5 734	5 811

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ensemble des marques							
ventes/an	55 062	45 040	51 040	52 802	48 324	53 364	62 032
femmes/an	29 414	24 060	27 265	28 206	25 814	28 507	33 137
E	24 325	19 898	22 548	23 327	21 348	23 575	27 404
R	5 089	4 162	4 717	4 880	4 466	4 932	5 733

Année	2012	2013	2014	2015	1 ^{er} semestre 2016
Ensemble des marques					
ventes/an ⁽¹⁾	60 726	50 582	64 560	68 631	34 316

femmes/an	32 439	27 021	34 488	36 662	18 331
E	26 827	22 346	28 521	30 320	15 160
R	5 612	4 675	5 966	6 343	3 171

(1) Les lignes ventes/an correspondent aux données de vente fournies par l'ANSM, hormis l'année 2016 dont la donnée a été estimée par extrapolation des données 2015 (cf. précédemment).

E : indication à visée esthétique

R : indication à visée de reconstruction

Les données essentielles :

- Répartition des indications des poses d'implants mammaires :

Pour 82,7% des femmes avec implants mammaires, les implantations sont à visée esthétique, pour 17,3% des femmes les implantations sont à visée de reconstruction.

- Nombre d'implants mammaires par femme selon l'indication :

Lors d'implantation à visée esthétique, 2 implants mammaires sont posés ; lors d'implantation à visée de reconstruction, en moyenne 1,26 implants mammaires sont posés.

Les femmes sont considérées comme n'ayant eu qu'une seule pose d'implants mammaires.

Ces hypothèses sont étendues à l'ensemble des marques d'implants mammaires.

- Estimation du nombre de femmes porteuses d'implants mammaires :

Le nombre de femmes porteuses de nouveaux implants mammaires est estimé à partir des ventes annuelles d'implants mammaires et selon les hypothèses ci-dessus.

En l'absence des données de vente de l'année 2016, le volume des ventes pour cette année sera supposé identique à celui de 2015, avec la moitié des ventes de l'année réalisée au 30/06/2016.

Pour les femmes ayant choisi l'explantation de leurs implants mammaires de marque PIP, les explantations enregistrées à la date de février 2015 seront supposées réalisées de manière uniforme sur les années 2012, 2013 et 2014. En l'absence d'information sur le nombre de ces explantations au cours du deuxième trimestre 2016, il sera considéré comme identique à celui du premier trimestre 2016. Toutes ces explantations sont prises en compte en considérant que 82,7% de ces femmes portaient des implants à visée esthétique et 17,3% des implants à visée de reconstruction.

Les LAGC associés aux implants mammaires dénombrés :

Les LAGC ont été identifiés sur la base des déclarations à l'ANSM.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des cas de LAGC associés aux implants mammaires par année de diagnostic.

Tableau 2 : LAGC associés aux implants mammaires par année de diagnostic :

Année de diagnostic	Nombre de cas déclarés à l'ANSM
2009	1
2011	2
2012	3

2013	4
2014	8
2015	9
2016	2
Total	29

Les déclarations de cas ont eu lieu entre 2011 et 2016, tandis que les dates de diagnostic de ces cas varient de 2009 à 2016.

A retenir, il s'agit de cas notifiés à l'ANSM, et non d'un enregistrement exhaustif, avec le biais de sous-notification potentiel, au moins pour les implants de marque non PIP, et possiblement moins prononcé pour les implants de marque PIP compte-tenu de l'alerte sanitaire ayant visé cette marque.

Un total de 29 cas a donc été enregistré par l'ANSM au 30/06/2016.

Les périodes étudiées :

L'évaluation du risque requiert une estimation du nombre de cas (LAGC associés aux implants mammaires) et des personnes exposées sur la même période d'observation. Dans la mesure où la date de diagnostic des cas varie de 2009 au 30/06/2016, et que la période de recueil des cas n'est pas clairement identifiée, puisque les cas ont été déclarés entre 2011 et le 30/06/2016, plusieurs hypothèses vont être faites sur la durée de la période d'observation, en considérant les périodes 01/01/2009-30/06/2016 et 01/01/2011-30/06/2016. Les différentes estimations qui seront obtenues pourront être considérées comme des analyses de sensibilité.

Estimation de la population exposée :

Les chiffres de ventes conduisent à estimer le nombre de personnes-années exposées à :

- 2 816 728 pour la période du 01/01/2009 au 30/06/2016,
- 2 224 233 pour la période du 01/01/2011 au 30/06/2016.

En toute rigueur, il conviendrait de déduire de la population exposée les décès ayant pu se produire chez les femmes porteuses d'implants mammaires. En l'absence de structure d'âge des femmes au moment de la pose de leur(s) implant(s), des hypothèses sont nécessaires.

La répartition par tranche d'âge de 5 ans des femmes au moment de la pose des implants mammaires à visée esthétique, n'est pas connue ; d'après l'ANSM, l'âge moyen au moment de la pose était de 36,1 ans pour les implants posés dans le cadre d'une chirurgie esthétique (cf. courrier de l'ANSM à l'INCa du 10/02/2014). Cette estimation est proche de celle figurant dans le rapport du SCENIHR (en date du 01 février 2012).

Concernant les poses d'implants à visée de reconstruction, on s'attend à un âge moyen à la pose plus élevé, et c'est ce qui a été observé dans plusieurs études : 50 à 51 ans en moyenne selon le rapport du SCENIHR (en date du 01 février 2012) et l'étude de Carillon et al (2012).

En première approximation, en appliquant un risque de décès de 0,54 pour 1 000 (correspondant à celui de la tranche d'âge 35-39 ans selon l'INED 2014) aux femmes ayant eu des implants à visée esthétique, et un risque de décès de 2,34 pour 1 000 (correspondant à celui de la tranche d'âge 50-54 ans selon l'INED 2014) aux femmes ayant eu des implants à visée de reconstruction, la surestimation du nombre de personnes-années exposées serait de l'ordre de 2 396 sur la période 01/01/2009-30/06/2016, à mettre en regard des 2 816 728 personnes-années exposées estimées pour cette même période. La surestimation de la population à risque peut donc être considérée comme négligeable.

Les données essentielles :

Chez les femmes porteuses d'implants mammaires :

29 cas de LAGC associés aux implants mammaires survenus entre 2009 et le 30/06/2016 ont été enregistrés par l'ANSM entre 2011 et le 30/06/2016.

2 816 728 PA d'exposition pour la période du 01/01/2009 au 30/06/2016 et 2 224 233 PA d'exposition pour la période du 01/01/2011 au 30/06/2016.

APPROCHE EXPLORATOIRE DU RISQUE DE LYMPHOME MAMMAIRE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES DE PROTHESES MAMMAIRES :

Incidence et prévalence des LAGC associés aux implants mammaires :

L'estimation de l'incidence :

- Estimer une incidence suppose de fixer une période sur laquelle (doit) porte(r) l'estimation.
- Ensuite, on doit s'intéresser aux nouveaux cas, survenus sur cette période déterminée. Il s'agit ici de cas notifiés. Or si le problème de sous-notification est connu, il est difficile à quantifier. De plus, selon la durée de la période choisie, la date que l'on retient pour l'apparition du nouveau cas peut complètement modifier les résultats et ce, de façon artificielle.

Exemple : si on choisit de s'intéresser à l'incidence annuelle : selon que l'on tient compte de l'année du diagnostic ou de l'année de déclaration, les résultats peuvent changer. De plus, un cas peut-être déclaré à la fin d'une année mais effectivement enregistré l'année suivante. Étant donnés les effectifs, de faibles variations peuvent grandement influencer les estimations.

- Enfin, on doit rapporter le nombre de nouveaux cas sur une période déterminée à un nombre de personnes exposées pendant cette même période (c'est-à-dire les femmes porteuses d'implant(s) mammaire(s)).

Comme on l'a vu par ailleurs, Le nombre de femmes exposées est estimé à partir du volume des ventes d'implants mammaires en faisant une série d'hypothèses, notamment :

- sur la répartition des indications (17,3% à visée de reconstruction ou 82,7% à visée esthétique),
- sur le nombre d'implants par femme en fonction de ces indications (1,26 ou 2 respectivement).
- De plus, cela nécessite une hypothèse sur le nombre de poses d'implants mammaires pour une femme (supposé de 1).

Et s'il existe des femmes ayant plusieurs poses d'implants mammaires au cours de leur vie, il peut également y avoir des explantations qui ne sont pas suivies d'une nouvelle implantation. Dans ce dernier cas, les femmes ne sont donc plus exposées et ne devraient plus être comptabilisées dans l'estimation de l'exposition (en considérant que le risque s'arrête avec l'exposition), or en l'absence d'information sur ce paramètre, seules les explantations des implants PIP (seules données disponibles) ont été prises en compte dans le calcul de l'exposition pour l'estimation du risque, avec extrapolation des données disponibles au 31/03/2016 jusqu'au 30/06/2016.

En toute rigueur, il faudrait également tenir compte du fait qu'une femme porteuse d'implant(s) mammaire(s) peut décéder, avec un risque de décès qui varie au cours du temps (avec sa tranche d'âge). Il faudrait donc avoir la répartition par âge des femmes au moment de la pose de leur(s) implant(s) mammaire(s). Même si en première approximation, la surestimation de la population exposée peut être considérée comme négligeable.

Aussi, à ce stade, s'il paraît acceptable de procéder à titre exploratoire à des estimations basées sur des périodes de 5,5 à 7,5 années, il semble plus discutable d'estimer des incidences annuelles qui, d'une part pourraient varier selon l'hypothèse retenue (année de diagnostic ou année de déclaration) et d'autre part reflèteraient tout au plus des incidences de notification impactés de surcroît par des délais nécessaires à l'enregistrement.

L'estimation de la prévalence :

A côté des commentaires déjà faits au paragraphe précédent, l'estimation de la prévalence requiert de connaître l'état de santé des cas de LAGC associé aux implants mammaires, à savoir s'ils sont vivants ou décédés.

En l'absence de cette information, l'estimation de la prévalence n'est pas possible.

Estimation de l'incidence des LAGC associés aux implants mammaires :

L'incidence des LAGC associés aux implants mammaires est estimée dans la population exposée c'est-à-dire par définition porteuse d'implant(s) mammaire(s).

Le nombre k d'événements observés sera supposé suivre une loi de Poisson.

Pour un nombre k d'événements observés dans un échantillon de taille n , les valeurs inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% du nombre attendu selon la loi de Poisson peuvent être lues dans des tables. Pour un taux d'incidence, l'intervalle de confiance est obtenu en rapportant ces valeurs à la somme des temps de suivi des sujets (ou PT).

Pour chacune des périodes considérées, les estimations du taux d'incidence et de son intervalle de confiance à 95% s'obtiennent de la manière suivante :

$$\text{Taux d'incidence} = \frac{k}{PT \text{ chez les exposées}}$$

$$\text{borne inférieure de l'IC95\% du taux d'incidence} = \frac{\text{valeur inférieure pour } k \text{ lue dans la table}}{PT \text{ chez les exposées}}$$

$$\text{borne supérieure de l'IC95\% du taux d'incidence} = \frac{\text{valeur supérieure pour } k \text{ lue dans la table}}{PT \text{ chez les exposées}}$$

Avec PT = personnes-temps

k = le nombre d'événements observés

Tableau 3 : Incidence des LAGC associés aux implants mammaires (analyse exploratoire) :

	01/01/2009-30/06/2016	01/01/2011-30/06/2016
Femmes-années	2 816 728	2 224 233
Cas de LAGC-AIM ⁽¹⁾	29	28
Taux d'incidence estimé pour 100 000		
PA	1,030	1,259
IC95% pour 100 000 PA	(0,690 ; 1,479)	(0,837 ; 1,819)

LAGC-AIM : lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires

PA : personnes-années

(1) Un cas a été diagnostiqué en 2009, il est donc exclu de la période 01/01/2011-30/06/2016

→ Au final, le taux d'incidence des LAGC associés aux implants mammaires dans la population exposée c'est-à-dire porteuse d'implants mammaires est estimé à 1,030 pour 100 000 PA avec un intervalle de confiance à 95% (0,690 ; 1,479) pour 100 000 PA sous l'hypothèse de 29 cas pour la période du 01/01/2009 au 30/06/2016. Pour la période du 01/01/2011 au 30/06/2016, avec 28 cas diagnostiqués, le taux d'incidence des LAGC associés aux implants mammaires dans la population des femmes porteuses d'implants mammaires est estimé à 1,259 pour 100 000 PA avec un intervalle de confiance à 95% (0,837 ; 1,819) pour 100 000 PA.

En résumé sur l'estimation de l'incidence des LAGC (du sein) - AIM

La question posée portait sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires, la population d'intérêt est donc par définition la population des femmes porteuses d'implant(s) mammaire(s).

Compte-tenu de la difficulté à déterminer le nombre de femmes porteuses d'implants mammaires, et de la sous-notification potentielle des cas de lymphome anaplasique à grandes cellules, les estimations ne peuvent être que de nature exploratoire (cf. les avertissements figurant au début du document)

En acceptant de recourir à de nombreuses hypothèses, des estimations de l'incidence cumulée sur les périodes du 01/01/2009 au 30/06/2016 et du 01/01/2011 au 30/06/2016 pourraient être avancées.

Le taux d'incidence des LAGC associés aux implants mammaires dans la population exposée c'est-à-dire porteuse d'implants mammaires est estimé à 1,030 pour 100 000 PA (avec IC95% [0,690 ; 1,479] pour 100 000 PA) sous l'hypothèse de 29 cas sur la période du 01/01/2009 au 30/06/2016 et à 1,259 pour 100 000 PA (avec IC95% [0,837 ; 1,819] pour 100 000 PA) sous l'hypothèse de 28 cas sur la période du 01/01/2011 au 30/06/2016.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Bégaud B.

Mesures de risque, d'association et d'impact en pharmaco-épidémiologie.

ARME – Pharmacovigilance Editions – 1999

Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J.

Épidémiologie : principes et méthodes qualitatives

Carillon MA, Giard S, Emmanuelli V, Houpeau JL, Ceugnart L, Chauvet MP.

Alerte sanitaire et implants mammaires PIP: expérience du centre régional de lutte contre le cancer de Lille. [Breast implants and health alert PIP: experience of the regional cancer center of Lille].

Bulletin du Cancer 2012;99(2):147-53.

INED : Institut National d'études démographiques

Taux de mortalité par sexe et âge en 2014

www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age/

SCENIHR : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

The Safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants

Version of 1st February 2012

www.ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_034.pdf

SCENIHR : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

The Safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants Update of the Opinion of February 2012

SCENIHR approved this opinion by written procedure on 12th of May 2014

www.ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_043.pdf

ANNEXE 5 : RCP de recours nationale sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire

L'Institut national du cancer, en lien avec la DGS, la DGOS et l'ANSM, a mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours nationale dédiée aux lymphomes associés aux implants mammaires (LAIM).

Les coordonnateurs clinicien et pathologiste de cette RCP de recours nationale sont respectivement le Pr Corinne Haioun et le Pr Philippe Gaulard (Hôpital Henri Mondor, AP-HP). Le quorum avec au minimum un hématologue, un pathologiste, un chirurgien et un radiologue de la liste d'experts devra être respecté.

L'oncohématologue auquel la patiente a été référée, le chirurgien et le médecin traitant de la patiente seront systématiquement conviés à se joindre à ce groupe pour discuter du cas de leur patiente.

Vu la très grande rareté de ces cas, la RCP de recours LAIM ne se réunira que sur demande, soit lors de la confirmation du diagnostic par le pathologiste expert (LYMPHOPATH), soit lors de la réception par le clinicien du diagnostic confirmé. Les professeurs Gaulard et Haioun, coordonnateurs nationaux, initieront la tenue de la RCP qui se tiendra par web conférence.

Liste des experts composant la RCP de recours nationale LAIM

Pr Corinne HAIOUN
Unité Hémopathies lymphoïdes
Groupe hospitalier Henri Mondor – Albert Chenevier, AP-HP

Pr Philippe GAULARD
Département d'Anatomie et de cytologie pathologiques
Groupe hospitalier Henri Mondor – Albert Chenevier, AP-HP

Pr Hervé TILLY
Direction générale et Service d'hématologie clinique
Centre Henri Becquerel, Rouen

Dr Camille LAURENT
Département d'Anatomie et de cytologie pathologiques
Institut universitaire du Cancer, Toulouse

Pr Emmanuel ITTI
Service de Médecine nucléaire
Groupe hospitalier Henri Mondor – Albert Chenevier, AP-HP

Dr Youlia KIROVA
Département de radiothérapie oncologique
Institut Curie, Paris

Dr Jocelyne CHOPIER
Service de radiologie
Hôpital Tenon, AP-HP

Dr Thu Ha DAO
Unité d'Imagerie sénologique
Groupe hospitalier Henri Mondor – Albert Chenevier, AP-HP

Dr Fabien REYAL
Département de Chirurgie oncologique
Institut Curie, Paris

Dr Raphael SINNA
Service de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique
CHU d'Amiens

Dr Caroline MALHAIRE
Département d'Imagerie médicale - Radiodiagnostic
Institut Curie, Paris

ANNEXE 6 : Références bibliographiques

Références bibliographiques pour l'élaboration des conduites à tenir

[ADRADA2014] Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(1):1-14.

[BRODY2014] Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen J et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Occuring in Women with Breast Implants: Analysis of 173 Cases. *Plast Reconstr Surg* 2014.

[CLEMENS2015] Clemens MA, Miranda RN. Commentary on : Lymphomas associated with breast implants : a review of the litterature. *Aesthetic Surgery Journal* 2015,Vol35(5) 545-547.

[CLEMENS2016] Clemens MA, Miranda RN et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implat – associated anaplastic large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 34:160-168

[DEJONG2008] de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbe E, Casparie MK et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300(17):2030-5.

[GEORGE2013] George EV, Pharm J, Houston C, Al-Quran S, Brian G, Dong H et al. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(8):1631-42.

[GIDENGIL2014] Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2014.

[HU2016] Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(6):1659-69.

[JEWELL2011] Jewell M, Spear SL, Largent J, Oefelein MG, Adams WP, Jr. Anaplastic large T-cell lymphoma and breast implants: a review of the literature. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2011;128(3):651-61.

[KIM2011] Kim MS, Rodney WN, Reece GP, Beahm EK, Crosby MA, Markey MK. Quantifying the aesthetic outcomes of breast cancer treatment: assessment of surgical scars from clinical photographs. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2011;17(6):1075-82.

[KIM2011A] Kim B, Roth C, Young VL, Chung KC, van BK, Schnyer C et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2011;128(3):629-39.

[KIM2015] Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(1):e296.

[LARGENT2012] Largent J, Oefelein M, Kaplan HM, Okerson T, Boyle P. Risk of lymphoma in women with breast implants: analysis of clinical studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2012;21(3):274-80.

[LAURENT2015] Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol* 2016;27(2):306-14.

[LAZZERI2011] Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, Giannotti G, Fanelli G, Naccarato AG et al. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. *Clinical Breast Cancer* 2011;11(5):283-96.

[LI2009] Li S, Lee AK. Silicone implant and primary breast ALK1-negative anaplastic large cell lymphoma, fact or fiction? *Int J Clin Exp Pathol* 2009;3(1):117-27.

[LISTA2013] Lista F, Tutino R, Khan A, Ahmad J. Subglandular breast augmentation with textured, anatomic, cohesive silicone implants: a review of 440 consecutive patients. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2013;132(2):295-303.

[MIRANDA2014] Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(2):114-20.

[MYCHALUK2012] Mychaluk J, Perignon D, Qassemyar Q, Gianfermi M, Sinna R. Prothèse mammaire et lymphome T anaplasique à grandes cellules: que savons-nous ? *Annales De Chirurgie Plastique Et Esthétique* 2012;57(1):1-8.

[PARK2014] Park BY, Lee DH, Lim SY, Pyon JK, Mun GH, Oh KS et al. Is late seroma a phenomenon related to textured implants? A report of rare complications and a literature review. *Aesthetic Plast Surg* 2014;38(1):139-45.

[RUPANI2015] Rupani A, Frame JD, Dia K. Lymphomas associated with breast implants : a review of the literature. *Aesthetic Surgery Journal* 2015,Vol35(5) 533-544.

[STORY2013] Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Oncologist* 2013;18(3):301-7.

[TAYLOR2013] Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2013;21(1):13-20.

[THOMPSON2013] Thompson PA, Prince HM. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review of the literature and mini-meta analysis. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8(3):196-210.

[VASE2013] Vase MO, Friis S, Bautz A, Bendix K, Sorensen HT, d'Amore F. Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a danish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(11):2126-9.

[XU2014] Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(6):842-6.

[YE2014] Ye X, Shokrollahi K, Rozen WM, Conyers R, Wright P, Kenner L et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2014;762:123-32.

RAPPORTS

Rapport FDA. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants : Preliminary FDA Findings and Analyses. Janvier 2011

Avis d'experts coordonné par l'INCa. Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses de prothèses mammaires PIP. Décembre 2011

Avis d'experts coordonné par l'INCa. Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires. Mars 2014

Avis d'experts coordonné par l'INCa. Propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires. Mars 2015

Rapport ANSM. Évaluation de l'utilisation des implants mammaires en silicone (hors PIP) en France 2010-2011. Mai 2014

ANNEXE 7 : saisine du 27 juin 2016



Paris, le 27 JUN 2016

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des produits de santé
et de la qualité des pratiques et des soins
Bureau des dispositifs médicaux et autres produits de santé

Pégase

NOTE

Pour Monsieur le directeur général de l'Institut national du cancer (INCa)

Objet : Mise à jour de l'avis d'experts du 4 mars 2015 relatif aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire (LAGC-AIM)

Référence : Note ANSM du 18 mai 2016 relative au bilan des investigations menées suite à l'augmentation des cas de LAGC en France sur implants mammaires.

Copie : Monsieur le Directeur général de l'ANSM.

Par note du 18 mai 2016 ci-dessus référencée, l'ANSM m'informe qu'elle a recensé 27 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) associés à un implant mammaire, soit 9 cas supplémentaires par rapport à ma saisine de février 2015. L'ensemble de ces cas a été confirmé par le réseau LYMPHOPATH. En outre, les données relatives aux fabricants d'implants mammaires montreraient, selon la note de l'ANSM, un sur-risque relatif de LAGC-AIM avec des implants mammaires « ALLERGAN ».

Au vu de ces nouvelles données, je vous remercie de bien vouloir :

- Confirmer la prévalence et l'incidence des LAGC associés aux implants mammaires ;
- Actualiser, le cas échéant, la conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires, vis-à-vis de ces nouvelles informations.

A cette fin, je vous remercie de bien vouloir constituer un groupe de travail avec des professionnels de santé et notamment des anatomo-pathologistes, des hématologues, des chirurgiens pratiquant de la reconstruction mammaire post-intervention carcinologique et des épidémiologistes. L'ANSM vous apportera son appui en tant que de besoin. Je la mets donc en copie de cette saisine.

Je lui ai demandé par ailleurs, de vous transmettre les éléments de suivi à jour concernant les 18 cas déjà identifiés ainsi qu'une information complète sur les 9 nouveaux cas, afin d'en disposer pour réaliser le travail préparatoire nécessaire à l'expertise qui sera menée avec le groupe de travail constitué.

Je vous remercie de bien vouloir me transmettre les informations précitées dans un délai de deux mois.

Le Directeur Général de la Santé,

14 Avenue Duquesne – 75 350 Paris 07 SP
Tél. : 01 40 56 60 00 – Télécopie : 01 40 56 40 56 – www.sants.gouv.fr

Professeur Benoît VALLET