

**LYMPHOMES ANAPLASIQUES
À GRANDES CELLULES
ASSOCIÉS À UN IMPLANT MAMMAIRE**

AVIS D'EXPERTS

PRÉAMBULE

Un premier cas de lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM) a été diagnostiqué en France en 2011. Une surveillance particulière a été mise en place par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), en lien avec le réseau national expert LYMPHOPATH, en charge d'organiser la double lecture anatomopathologique des nouveaux cas de lymphomes et de leur enregistrement. Dans le cadre du programme de suivi mis en place, les autorités sanitaires analysent les cas de LAGC déclarés chaque année.

Suite à des nouveaux cas de LAGC-AIM notifiés à l'ANSM, la Direction Générale de la Santé a sollicité l'Institut National du Cancer (INCa) pour constituer un groupe d'experts afin « (i) d'analyser les cas mentionnés par l'ANSM ; (ii) d'analyser les données du réseau LYMPHOPATH et toutes autres données disponibles pour rechercher d'éventuels autres cas de LAGC ; (iii) de préciser la prévalence et l'incidence des LAGC mammaires chez les femmes porteuses d'implants mammaires, en prenant en compte, dans la mesure du possible, les données internationales ; (iv) d'élaborer la conduite à tenir pour les femmes chez qui le diagnostic de LAGC du sein a été porté et pour les femmes porteuses d'implants mammaires en général vis-à-vis de ce signal ».

AVIS D'EXPERTS

Le présent avis d'experts a été rendu en une réunion plénière unique qui s'est tenue le 4 mars 2015. L'avis rapporte les points de consensus entre experts.

Compte tenu de la rareté de cette pathologie 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. Il est souligné l'intérêt d'un partage d'informations sur cette pathologie au niveau européen voire mondial.

Cet avis ne formule pas de préconisations sur des projets de recherche à mener. Une réflexion spécifique est engagée au sein de l'INCa dans ce domaine.

ANALYSE DES CAS DE LYMPHOMES ANAPLASIQUES À GRANDES CELLULES ASSOCIÉS À UN IMPLANT MAMMAIRE

Sur la base des données de la littérature et des 18 cas français signalés à l'ANSM et enregistrés dans LYMPHOPATH, le groupe d'experts retient la terminologie de « lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire » (LAGC-AIM). Le groupe d'experts considère qu'il s'agit d'une entité spécifique et qu'elle devrait être intégrée à la classification OMS lors de sa prochaine révision sous la terminologie « LAGC-AIM ».

Il semble exister deux formes : une forme localisée 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 dans la quasi-totalité des cas rapportés une absence d'expression de ALK.

En France, une double lecture anatomopathologique de tous les cas de lymphomes a été 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. Le LAGC-AIM surviendrait en moyenne entre 11 à 15 ans après la pose du premier implant. De grandes variations de ce délai sont cependant possibles (2 à 37 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 macrotexturé était retrouvé dans l'histoire de la majorité des femmes. Cette pathologie se manifeste le plus souvent par un épanchement péri-prothétique (sérome).

La survie à court terme semble bonne chez les patientes ne présentant pas de masse au diagnostic 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 de l'incidence cumulée sur une période de 6 années pourrait être avancée, elle serait de l'ordre de 1 à 2 pour 100 000 femmes-années. 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 macro-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 À TENIR CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'IMPLANTS MAMMAIRES EN CAS DE SUSPICION DE LAGC-AIM

Face à des signes fonctionnels ou physiques (épanchement, 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 à la recherche d'un épanchement autour de l'implant, d'une masse ou d'un épaissement capsulaire et d'explorer les aires ganglionnaires. Si cet examen n'est pas contributif, une IRM est préconisée en 2^{ème} intention.

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.

En cas de découverte à l'imagerie d'un épanchement, 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).

L'analyse cytologique de la cytoponction et l'analyse anatomopathologique de la biopsie sont nécessaires. Une étude immuno-phénotypique et 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 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 À 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.

La conduite à tenir doit être discutée en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). La mise en place d'une RCP nationale spécialisée dans la prise en charge des LAGC-AIM est recommandée par le groupe d'experts.

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 (chimiothérapie - radiothérapie) est à discuter en RCP.

Le groupe d'experts recommande la mise en place d'un registre clinique des cas de LAGC-AIM, en lien avec la RCP nationale spécialisée et le réseau LYMPHOPATH.

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

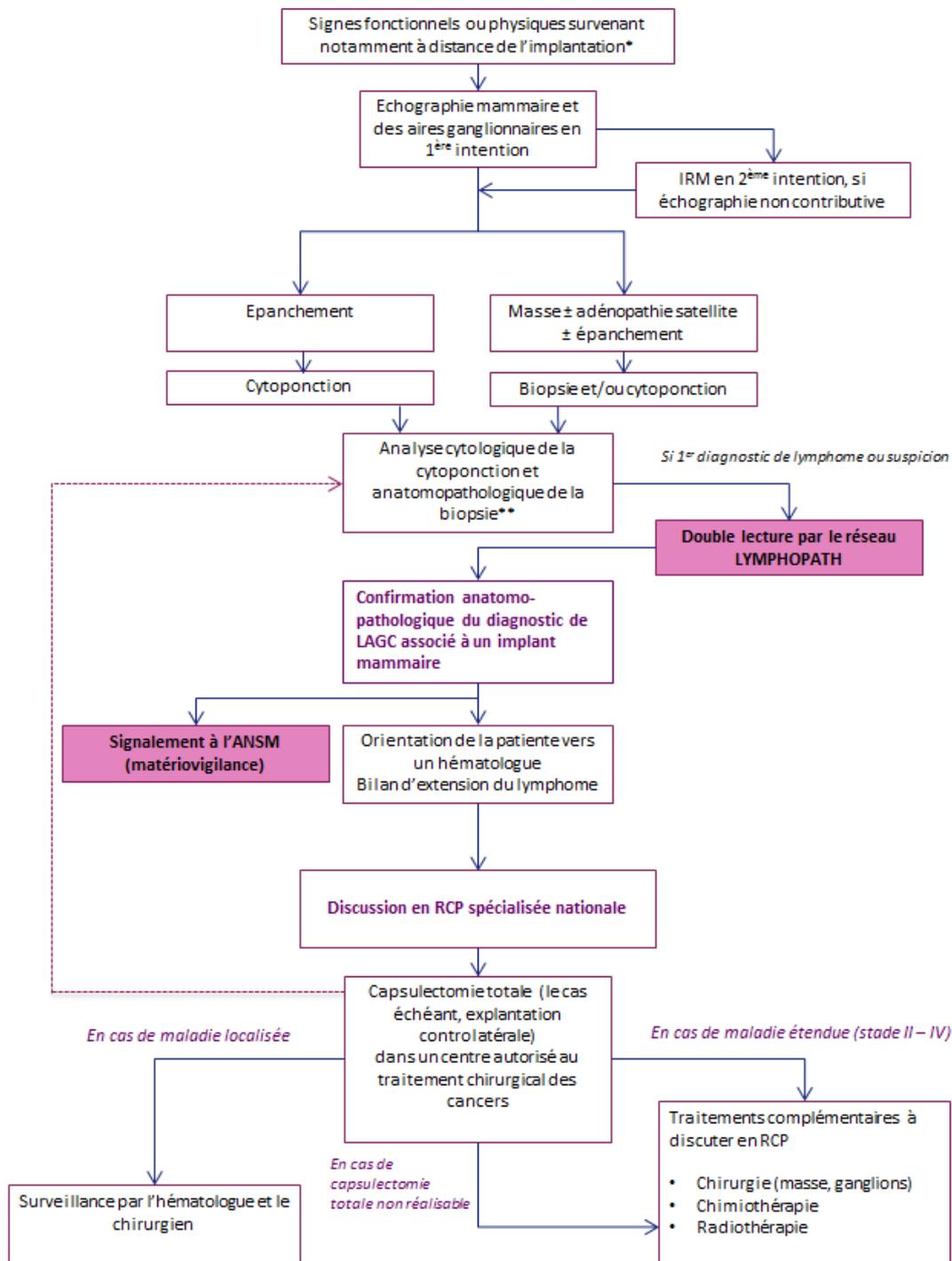
Pour les femmes porteuses d'un implant mammaire et sans signes cliniques au niveau des seins, le groupe d'experts ne préconise pas de suivi particulier autre que celui qui existe actuellement pour toutes les femmes. Il est rappelé que toutes les femmes doivent faire l'objet d'un examen clinique des seins 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, sages-femmes, etc.) doivent être informés et sensibilisés aux signes locaux qui peuvent être associés à la survenue d'un LAGC-AIM.

Une information sur le risque de LAGC-AIM doit être intégrée dans une fiche d'information donnée aux femmes avant la pose d'un implant mammaire. Une information sur les signes cliniques qui doivent inciter les femmes à consulter doit y être apportée.

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 associé à un implant mammaire



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

** En cas de capsulectomie (exérèse de la capsule) ou de 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 participé à la réunion plénière du 4 mars 2015

ASSELAIN Bernard, Institut Curie Paris, Epidémiologie
CHOPIER Jocelyne, Hôpital Tenon Paris, Radiologie
GAULARD Philippe, Hôpital Henri-Mondor Créteil, Anatomopathologie (LYMPHOPATH)
HAIOUN Corinne, Hôpital Henri Mondor Créteil, Hématologie clinique
IVALDI Caroline, Hôpital privé Saint-Jean Toulon Hyères, Chirurgie plastique
KIROVA Youlia, Institut Curie Paris, Radiothérapie
MALHAIRE Caroline, Institut Curie Paris, Radiologie
MOLINA Thierry, Hôpital Necker Paris, Anatomopathologie
REYAL Fabien, Institut Curie Paris, Chirurgie oncologique
SINNA Raphaël, CHU Nord Amiens, Chirurgie plastique (SOFCPRE)
TALAGAS Matthieu, CHU Brest, Anatomopathologie
TILLY Hervé, Centre Henri Becquerel Rouen, Hématologie clinique

Experts ayant contribué en amont de la réunion du 4 mars 2015

FITOUSSI Alfred, Clinique Saint Jean de Dieu Paris, Chirurgie oncologique
LE GOUILL Steven, CHU Nantes, Hématologie clinique
MILPIED Noël, CHU Bordeaux, Hématologie clinique

Représentants institutionnels

BAUCHET Emmanuelle, InVS
HEULS Brigitte, ANSM
ZUREIK Mahmoud, ANSM

Coordination de l'avis pour l'INCa

FINZI Jonathan,
SCEMAMA Olivier,
BELORGEY Chantal, Direction Recommandations et Qualité de l'Expertise.

Autres contributeurs pour l'INCa

BOUEE Elsa,
BOUSQUET Philippe Jean, Département Observation Veille Evaluation.
BRECHOT Jeanne-Marie, Département Organisation et Parcours de soins

ANNEXE 3 : cas de LAGC-AIM publiés dans la littérature et cas notifiés à l'ANSM et enregistrés par le réseau LYMPHOPATH

| | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Présentation des données disponibles..... | 9 |
| 2. | Le LAGC associé à un implant mammaire : physiopathologie et anatomopathologie | 10 |
| 3.1 | Caractéristiques des patientes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire | 10 |
| 3.2 | Caractéristiques des implants mammaires associés au LAGC..... | 10 |
| 3.3 | Extension | 10 |
| 3.4 | Caractéristiques anatomopathologiques | 11 |
| 3.6 | Pronostic des femmes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire | 11 |
| 3. | Diagnostic | 12 |
| 3.1 | Circonstances de découverte | 12 |
| 3.2 | Sensibilité et spécificité des examens d'imagerie | 12 |
| 4. | Prise en charge des patientes ayant un LAGC associé à un implant mammaire..... | 13 |
| 4.1 | Explantation..... | 13 |
| 4.2 | Radiothérapie | 13 |
| 4.3 | Chimiothérapie..... | 14 |
| 4.4 | Efficacité des traitements..... | 14 |

1. Présentation des données disponibles

En France, 18 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 4 mars 2015. Les données cliniques disponibles relatives à ces patientes ont été mises à disposition du groupe d'experts par l'ANSM et le réseau LYMPHOPATH.

De plus, plusieurs séries de cas de LAGC associé à un implant mammaire au niveau mondial survenus chez des femmes porteuses d'un implant mammaire ont été publiées dans la littérature. Les mêmes cas sont repris d'une série à l'autre. Les différences de nombres de cas cumulés entre deux séries successives s'expliquent avant tout par l'identification de nouveaux cas originaux dans l'intervalle.

Les méthodologies ayant permis d'identifier les cas sont hétérogènes entre les différentes publications. Lorsque les cas ont été identifiés dans la littérature scientifique et médicale, leur recensement a été fait de façon rétrospective. Dans ces conditions, l'actualisation et la vérification des données sont difficiles à réaliser. Quelle que soit la série de cas qui est considérée, le nombre de données manquantes est important. La fiabilité des données est difficilement qualifiable mais elle est questionable, en particulier lorsque les cas originaux sont anciens, en raison de l'évolution récente des connaissances sur cette pathologie.

En 2011, la FDA avait connaissance d'environ 60 cas mondiaux. Actuellement, la série la plus importante publiée fait état de 173 cas à travers le monde [BRODY2014]. Toutefois, la stratégie de recherche bibliographique et la stratégie de sélection des études ne sont pas décrites dans cette publication, les résultats ne sont pas présentés de façon synthétique et plus de la moitié des cas identifiés sont des cas non publiés et ne sont pas spécifiquement décrits.

Deux séries de cas récentes semblent plus particulièrement intéressantes. La stratégie de recherche bibliographique et la sélection des études y sont clairement décrites :

- [GIDENGIL2014] est une revue systématique de la littérature des cas mondiaux publiés entre juin 2010 et janvier 2014 (54 cas recensés). La période choisie pour le recensement des cas pourrait permettre d'assurer une meilleure transposabilité des résultats de cette série, compte tenu d'un niveau de connaissance sur les LAGC associés à un implant mammaire plus avancé à ce moment, par rapport aux autres séries.
- [MIRANDA2014] est une revue systématique de la littérature des cas mondiaux publiés entre 1997 et décembre 2012 (60 cas recensés). L'originalité de ce travail tient d'une part au fait qu'une enquête auprès des auteurs ayant publié les cas originaux a été réalisée pour actualiser les données de suivi (survie globale et survie sans progression) et d'autre part au fait que des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction de la présentation clinique du LAGC (présence d'une masse ou non au diagnostic).

Il faut souligner que le biais de publication persiste quelle que soit la qualité de la méthode appliquée.

D'une façon générale, le niveau de preuve des données disponibles sur les LAGCs associés à un implant mammaire est faible, voire très faible.

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 18 cas français, les femmes avaient un âge de 63 ans (42 – 83) en moyenne. Huit femmes avaient un implant à visée esthétique et dix femmes avaient un implant posé pour une reconstruction mammaire liée à un cancer du sein. Plusieurs implantations successives ont parfois été réalisées (1,9 implantations en moyenne par femme) : 7 femmes ont eu deux implantations ; 2 femmes ont eu trois implantations ; 2 femmes ont eu quatre implantations. La durée d'implantation au moment du diagnostic était de 15 ans en moyenne à partir de la première implantation ; l'implant affecté était présent depuis 6 ans en moyenne.

Dans la série de [GIDENGIL2014], 54 femmes ayant un LAGC-AIM ont été identifiées. L'âge au diagnostic des patientes était en moyenne de 53 ans (29-77). Elles portaient un implant depuis 11 ans (2-32) en moyenne ; l'implant associé au LAGC était quant à lui présent depuis 8 ans en moyenne (1-27). L'implantation était à visée esthétique chez 27 patientes (50%) ou faisait suite à une mastectomie liée à un cancer du sein pour 23 patientes (43%) ; l'indication n'était pas connue pour 4 patientes (7%).

2.2 Caractéristiques des implants mammaires associés au LAGC

Les 18 femmes ayant eu un LAGC associé à un implant mammaire et qui ont fait l'objet d'un signalement en France ont eu 35 implants au total. La marque de 8 de ces implants n'est pas connue. L'enveloppe était texturée pour 20 implants, micro-texturée pour 4 implants ; cette donnée n'était pas connue pour 11 implants. Les implants étaient remplis avec du silicone (20/35) ou du sérum physiologique (6/35) ; la nature du contenu de l'implant n'est pas connu dans 9 cas.

Dans la série [GIDENGIL2014] et lorsque la donnée était connue (chez 23 patientes soit 44% des cas), les implants qui ont été associés au LAGC avaient toujours une surface texturée, sauf chez une patiente (implant lisse). Le contenu de l'implant était une solution saline pour 24 implants (44%), du silicone pour 17 implants (31%) et de nature inconnue pour 13 (24%). La nature de l'enveloppe était rarement connue (91% de données manquantes sur ce point). La marque de l'implant au moment du diagnostic était connue dans moins de la moitié des cas (43%) : mis à part quatre implants de cette série, les implants associés au LAGC-AIM étaient macrotextrés (de la marque Allergan / Inamed / McGhan).

2.3 Extension

Dans la série de [GIDENGIL2014], le stade au diagnostic était un stade IE chez 33 patientes (61%), un stade IIE chez 6 patientes (11%) et n'était pas connu chez 15 patientes (28%). Dans la série des 60 cas de [MIRANDA2014], 6 (10%) patientes étaient à un stade II et 4 patientes (7%) étaient à un stade IV.

2.4 Caractéristiques anatomopathologiques

Les LAGC–AIM diagnostiqués en France et confirmés par une double lecture par le réseau LYMPHOPATH étaient tous des LAGC ALK négatif, CD30 positif.

L'examen microscopique des 60 cas de la série de [MIRANDA2014] a mis en évidence que 42 LAGC-AIM /60 (70%) étaient confinés à la capsule. Chez 18 patientes (30%), une masse de cellules malignes s'était formée dans l'épaisseur de la capsule ou au-delà. Dans la série des 54 cas de [GIDENGIL2014], 26 des LAGC-AIM étaient confinés à la capsule mais le pourcentage d'information manquante pour cette donnée n'est pas précisé par les auteurs.

La caractérisation immuno-histochimique a révélé chez toutes les patientes l'expression du CD30 [MIRANDA2014] et l'absence d'expression de ALK ([MIRANDA2014] et [GIDENGIL2014]). Dans une étude ancillaire [TAYLOR2013] de la plus importante série de cas [BRODY2014], un faible nombre de LAGC-AIM ont également été classés comme ALK positif (5/66 LAGC testés pour ALK) et comme CD30 négatif (1/66 LAGC testés pour CD30).

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

❖ Survie globale

Parmi les cas français, le suivi moyen après diagnostic était de 1,5 année (2 mois – 5 ans). Un décès a été observé parmi les 18 cas enregistrés.

Dans la série de [MIRANDA2014], la survie globale médiane des patientes a été estimée à 12 années ; néanmoins le suivi médian n'était que de 2ans [0,1 à 14 ans].

❖ Facteurs de mauvais pronostic

Parmi les cas signalés en France, une évolution défavorable (un décès et une extension rapide non contrôlée par la chimiothérapie) a été observée pour deux patientes. Toutes les deux avaient une forme infiltrante de LAGC au diagnostic.

Une maladie non confinée à la capsule au moment du diagnostic semble être un facteur de mauvais pronostic. Des analyses exploratoires issues de l'étude [MIRANDA2014], portant sur 60 cas de LAGC-AIM, suggèrent que le pronostic vital des patientes qui avaient une masse associée au diagnostic serait moins bon que celui des patientes qui ne présentaient pas de masse. Dans cette série, la survie globale (SG) à 5 ans observée chez 42 femmes ne présentant pas de masse a été de 100%. La SG à 3 ans et la SG à 5 ans observée chez 18 femmes présentant une masse associée ont été respectivement de 82% et 75% avec un suivi médian de 2 ans (0,1-14).

Par analogie avec les autres lymphomes, un envahissement axillaire ou une dissémination métastatique seraient des éléments de mauvais pronostic. A notre connaissance, aucune analyse en sous-groupe ayant comparé la survie des patients en fonction de l'envahissement ganglionnaire et du stade de la maladie n'est disponible.

3. Diagnostic

3.1 Manifestations cliniques au diagnostic

Parmi les cas signalés en France, on retrouvait notamment un épanchement péri-prothétique (n=13), une augmentation de volume (n=8), un érythème (n=6), une masse (n=5), des douleurs (n=4).

Un épanchement a été retrouvé dans la majorité des cas publiés dans la littérature : chez 41/54 (76%) dans la série de [GIDENGIL2014] et 42/60 (70%) dans la série de [MIRANDA2014]. Cet épanchement était objectivé avant la chirurgie (présentation) ou pendant celle-ci (répartition non connue).

Dans la série de [GIDENGIL2014], le signe clinique d'appel qui a été le plus fréquemment relevé dans les cas originaux était une tuméfaction du sein, citée chez 39 patientes (62%). Une masse était palpable chez 10 patientes (18%) ; cependant, le taux de masse retrouvée à la palpation est inférieur au taux de masse découverte au moment de la chirurgie (15 patientes). D'autres manifestations cliniques ont été relevées : une douleur (n=15 ; 28%), une rougeur (n=5 ; 9%) et une contracture capsulaire (n=4 ; 7%) ont également été citées. D'autres symptômes (incluant adénopathie axillaire, éruption cutanée, léthargie...) ont été rapportés dans 14 cas (26%).

3.2 Sensibilité et spécificité des examens d'imagerie

Une étude a évalué spécifiquement la sensibilité et la spécificité de cinq examens d'imagerie (échographie, scanner, IRM, PET-scan et mammographie) chez des femmes ayant eu un LAGC mammaire [ADRADA2014]. L'évaluation des performances diagnostiques des différents examens d'imagerie s'est focalisée sur la détection des épanchements (objectivés par la présence d'un liquide obtenu à l'aspiration par l'aiguille ou au moment de la chirurgie) et masses (objectivées au moment de la chirurgie ou lors de l'évaluation anatomopathologique) adjacents à l'implant.

L'étude est rétrospective et porte sur un faible nombre de patientes (44 patientes). En outre, les patientes ont majoritairement été identifiées par la littérature (32 patientes) ; moins souvent, il s'agissait de femmes réellement prises en charge par les auteurs de cette étude (12 patientes).

Cette étude suggère que l'échographie permet de détecter de façon satisfaisante la présence d'un épanchement (sensibilité à 84%) mais plus difficilement la présence d'une masse (sensibilité à 46%). L'échographie semble avoir néanmoins une très bonne spécificité vis-à-vis de la détection des masses (100%). Le PET-scan est l'examen qui permet la meilleure détection des masses mais sa sensibilité reste médiocre (64%). La mammographie permet de détecter une anomalie présente (épanchement ou masse) dans 73% des cas.

Tableau : sensibilité et spécificité de 5 techniques d'imagerie évaluées chez des femmes ayant un LAGC associé à un implant mammaire, d'après [ADRADA2014]

| | Echographie (n=29) | | TDM (n=17) | | IRM (n=20) | | PET-scan (n=19) | | Mammographie (n=21) |
|-------------|--------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|---------------------|
| | Epanch. | Masse | Epanch. | Masse | Epanch. | Masse | Epanch. | Masse | Anomalies |
| Sensibilité | 84% (21/25) | 46% (6/13) | 55% (6/11) | 50% (5/10) | 82% (14/17) | 50% (3/6) | 38% (5/13) | 64% (7/11) | 73% (14/19) |
| Spécificité | 75% (1/4) | 100% (0/16) | 83% (1/6) | 100% (0/7) | 33% (2/3) | 93% (1/14) | 83% (1/6) | 88% (1/8) | 50% (1/2) |

4. Prise en charge des patientes ayant un LAGC associé à un implant mammaire

4.1 Explantation

Une capsulectomie a été réalisée chez les 18 femmes qui ont fait l'objet d'un signalement de LAGC-AIM en France. Chez 7 patientes, aucun traitement complémentaire (radiothérapie – chimiothérapie) n'a été fait (surveillance unique).

Une capsulectomie a été réalisée chez 56 femmes sur 60 (93%) recensées dans la série [MIRANDA2014]. En complément, 5 patientes ont aussi eu une mastectomie et 5 patientes une exérèse des ganglions axillaires.

Dans la série des cas plus récemment publiés [GIDENGIL2014] et lorsque cette information était connue (dans 48 cas sur 54 soit 89%), une explantation de l'implant a systématiquement été réalisée (100 %). Une explantation de l'implant controlatéral a été réalisée dans le même temps chez 20 patientes (37%), de façon séquentielle chez 2 patientes (4%) ; une explantation de l'implant n'a pas été réalisée chez 4 patientes (7%) et la donnée n'était pas disponible chez 28 patientes (52%).

4.2 Radiothérapie

Une radiothérapie a été réalisée chez 3 patientes parmi les 18 cas signalés en France, dont 2 femmes qui ont également reçu une chimiothérapie.

Un traitement par radiothérapie a été réalisé chez 31 femmes sur 60 (52%) recensées dans la série [MIRANDA2014], non réalisé chez 25 patientes (42%) et cette information n'était pas disponible chez 4 patientes (6%).

Dans la série des cas plus récemment publiés [GIDENGIL2014], un traitement par radiothérapie a été réalisé chez 26 femmes sur 54 (48%), non réalisé chez 19 patientes (35%) et cette information n'était pas disponible chez 9 patientes (17%).

4.3 Chimiothérapie

Une chimiothérapie a été réalisée chez 8 patientes parmi les 18 cas signalés en France, dont 2 femmes qui ont également reçu une radiothérapie.

Une chimiothérapie a été administrée chez 39 femmes sur 60 (65%) recensées dans la série [MIRANDA2014], non administrée chez 16 patientes (27%) et cette information n'était pas disponible chez 5 patientes (8%). Parmi les femmes ayant reçu une chimiothérapie, 26 femmes sur les 60 de la série l'avaient reçue en plus d'une radiothérapie (43%).

Dans la série des cas plus récemment publiés [GIDENGIL2014], une chimiothérapie a été administrée chez 31 femmes sur 54 (57%), non administrée chez 16 patientes (30%) et cette information n'était pas disponible chez 9 patientes (13%).

4.4 Efficacité des traitements

Ni les données de la littérature ni celles des cas signalés en France ne permettent d'évaluer l'efficacité des traitements.

Cependant, dans un sous-groupe de la série de [MIRANDA2014] n'ayant pas reçu de chimiothérapie, aucun décès n'a été observé à la date d'analyse avec un suivi moyen de 3,3 années (suivi médian de 2 ans allant de 0,1 à 14 années). Il est donc noté que dans ce sous-groupe de femmes (qui n'est pas spécifiquement décrit), l'évolution a été favorable après au moins une capsulectomie. Le pourcentage de femmes ayant reçu une radiothérapie ou non dans ce sous-groupe n'est pas connu.

ANNEXE 4 : Estimation du risque de cancer (lymphomes anaplasiques à grandes cellules du sein) chez les femmes porteuses d'implants mammaires

Avertissement

- Les cas observés :

Il s'agit de cas notifiés à l'ANSM, et non d'un enregistrement exhaustif, avec le biais de sous-notification potentiel connu.

Les données recueillies par le réseau Lymphopath ont également été intégrées dans des analyses de sensibilité afin d'exploiter l'ensemble des sources d'information disponibles.

- 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 2014 n'étant pas encore disponibles, son estimation sera basée sur les données de vente de 2013 en considérant que les ventes de 2014 seront identiques à 2013.

- La période étudiée :

Concernant les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC), la période de recueil de ces cas n'est pas clairement identifiée, ils ont été enregistrés par l'ANSM entre 2011 et début 2015. Quant à la date de diagnostic, elle n'est pas toujours connue, mais les cas semblent survenus entre 2009 et début 2015 pour ceux dont la date est connue. Aussi plusieurs hypothèses sur les périodes d'étude sont nécessaires.

- 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 prothèses 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.

- Le nombre de LAGC attendu :

Concernant les LAGC, aucun cas n'a été enregistré en population générale sur la période étudiée, ce qui rend difficile l'estimation de l'incidence en population générale. Toutefois, dans la mesure où les lymphomes mammaires survenant chez les femmes porteuses d'implants mammaires sont tous des LAGC, le choix a été fait de se focaliser sur ce type particulier, et non sur les lymphomes mammaires en général, bien que des estimations soient fournies en fin de document.

De plus, le risque de LAGC a été estimé pour la population générale restreinte à la tranche d'âge hypothétique des femmes porteuses d'implants, à savoir 20-59 ans.

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

LES DONNÉES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES DE PROTHÈSES 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), 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 22/11/2013).

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 que le nombre d'implants 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 la prothèse, ces mêmes hypothèses seront donc appliquées à l'ensemble des marques de prothèses.

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

Le volume des ventes en implants mammaires est fourni par année de 1998 à 2013 (cf. courrier de l'ANSM à l'INCa du 20/02/2015) pour l'ensemble des marques : Allergan, Sebbin, Perouse, Mentor, Eurosilicone, Arion, Cereplas et PIP (cf. le fichier Copie de données ventes et taux lisse texturé 1998-2013 20150220).

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

Les 25 887 explantations enregistrées au 15/02/2015 par l'ANSM (cf. courrier de l'ANSM à l'INCa du 25/02/2015) ont été supposées uniformément réparties sur l'ensemble des années 2012, 2013 et 2014 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 prothèses à visée esthétique tandis que 17,3 % des femmes ayant choisi l'explantation portaient des prothèses à visée de reconstruction.

→ En l'absence des données de vente de l'année 2014, le volume des ventes pour l'année 2014 sera supposé identique à celui de 2013.

Estimation du nombre de femmes porteuses d'implants mammaires :

A partir des ventes annuelles de prothèses et sachant que 82,7% des femmes avec implants mammaires portent 2 prothèses tandis que 17,3% des femmes avec implants mammaires portent 1,26 prothèses, 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 | 2005 | 2006 |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ensemble des marques | | | | | | | | | |
| ventes/an | 13 599 | 23 775 | 37 364 | 45 851 | 55 520 | 62 049 | 62 884 | 55 062 | 45 040 |
| femmes/an | 7 265 | 12 700 | 19 960 | 24 493 | 29 658 | 33 146 | 33 592 | 29 414 | 24 060 |
| E | 6 008 | 10 503 | 16 507 | 20 256 | 24 528 | 27 412 | 27 781 | 24 325 | 19 898 |
| R | 1 257 | 2 197 | 3 453 | 4 237 | 5 131 | 5 734 | 5 811 | 5 089 | 4 162 |

| Année | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ensemble des marques | | | | | | | |
| ventes/an | 51 040 | 52 802 | 48 324 | 53 364 | 62 032 | 52 097 | 41 953 |
| femmes/an | 27 265 | 28 206 | 25 814 | 28 507 | 33 137 | 27 830 | 22 411 |
| E | 22 548 | 23 327 | 21 348 | 23 575 | 27 404 | 23 015 | 18 534 |
| R | 4 717 | 4 880 | 4 466 | 4 932 | 5 733 | 4 815 | 3 877 |

Les données essentielles :

- Répartition des indications des poses d'implant :

Pour 82,7% des femmes avec prothèses 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 prothèses sont posées ; lors d'implantation à visée de reconstruction, en moyenne 1,26 prothèses sont posées.

Les femmes sont considérées comme n'ayant eu qu'une seule pose de prothèses.

Ces hypothèses sont étendues à l'ensemble des marques de prothèses 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 de prothèses mammaires et selon les hypothèses ci-dessus.

En l'absence des données de vente de l'année 2014, le volume des ventes pour l'année 2014 sera supposé identique à celui de 2013.

Pour les femmes ayant choisi l'explantation de leurs implants mammaires de marque PIP (soit 25 887 implants explantés chez 13 830 femmes), ces explantations seront supposées réalisées de manière uniforme sur les années 2012, 2013 et 2014 et en considérant que 82,7% de ces femmes portaient des prothèses à visée esthétique et 17,3% des prothèses à visée de reconstruction.

Les LAGC mammaires dénombrés :

Les LAGC peuvent être identifiés sur la base des déclarations à l'ANSM et/ou parce qu'ils auront été détectés lors de l'examen anatomopathologique par un centre appartenant au réseau Lymphopath.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des cas de LAGC par année d'enregistrement à l'ANSM et par année de diagnostic et selon qu'ils ont été identifiés par les deux sources d'information (ANSM et réseau Lymphopath).

Tableau 2 : LAGC (ANSM / réseau Lymphopath) par année de diagnostic et d'enregistrement :

| | Cas ANSM et/ou LymPath | | Cas ANSM + LymPath | | Cas ANSM \forall LymPath | | Cas LymPath \forall ANSM | |
|------|------------------------|------|--------------------|------|----------------------------|------|----------------------------|------|
| | enr | diag | enr | diag | enr | diag | enr | diag |
| 2009 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 2011 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2012 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| 2013 | 5 | 3 | 4 | 3 | 5 | 3 | 4 | 3 |
| 2014 | 4 | 5 | 4 | 2 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| 2015 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| ? | 4 | 4 | 0 | 2 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| | 18 | 18 | 12 | 12 | 15 | 15 | 15 | 15 |

LymPath = réseau Lymphopath

Enr : année d'enregistrement à l'ANSM

Diag : année de diagnostic

La différence de nombre de LAGC répertoriés entre l'ANSM et le réseau LYMPHOPATH peut résulter d'une part du délai entre le diagnostic confirmé par la double lecture et son enregistrement dans la base de données et d'autre part, d'une participation encore insuffisante de quelques anatomopathologistes.

Les déclarations de cas ont eu lieu entre 2011 et 2015, tandis que les dates de survenue de ces cas, lorsqu'elles sont renseignées, varient de 2009 à 2015.

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 prothèses de marque non PIP, et possiblement moins prononcé pour les prothèses de marque PIP compte-tenu de l'alerte sanitaire visant cette marque.

Nous avons considéré différents nombres de cas de LAGC sur la période : 15 cas et 18 cas de LAGC afin de tenir compte des différentes sources d'information disponibles. L'hypothèse de 15 cas correspond à 12 cas de LAGC identifiés par les deux sources + 3 cas confirmés par le réseau Lymphopath et en cours d'enregistrement par l'ANSM ; mais également à 12 cas de LAGC identifiés par les deux sources + 3 cas ANSM (2 enregistrés et 1 en cours d'enregistrement) en cours de confirmation par le réseau Lymphopath. L'hypothèse de 18 cas de LAGC correspond à l'ensemble des cas identifiés quelle que soit la source.

Parmi ces 18 cas, deux cas ont été enregistrés en 2015, le premier a été diagnostiqué le 16/12/2014, et le second, en cours de validation par le réseau Lymphopath, a été diagnostiqué le 19/01/2015.

Par simplification, ces cas 2015 seront attribués à 2014, les 19 jours d'exposition de 2015 ne devant pas trop impacter les résultats.

Les périodes étudiées :

L'évaluation du risque nécessite d'avoir une estimation du nombre de cas (LAGC) et des personnes exposées sur la même période d'observation. Dans la mesure où la date de diagnostic des cas n'est pas toujours connue, et que la période de recueil des cas n'est pas clairement identifiée, plusieurs hypothèses vont être faites sur la durée de la période d'observation, en considérant 2009-2014 et 2011-2014. 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 :

- 2 119 198 pour la période 2009-2014,
- 1 526 702 pour la période 2011-2014

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. note interne ANSM de février 2013 fournie à l'INCa en février 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 0,6 pour 1 000 (correspondant à celui de la tranche d'âge 35-39 ans selon l'INED 2012) aux femmes ayant eu des implants à visée esthétique, et un risque de décès de 2,5 pour 1 000 (correspondant à celui de la tranche d'âge 50-54 ans selon l'INED 2012) aux femmes ayant eu des implants à visée de reconstruction, la surestimation du nombre de personnes-années exposées serait de l'ordre de 2 000 sur la période 2009-2014, à mettre en regard des 2 119 198 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 :

15 à 18 cas de LAGC mammaires survenus entre 2009 et 2015 et enregistrés entre 2011 et 2015,

2 119 198 PA d'exposition pour la période 2009-2014 et 1 526 702 PA d'exposition pour la période 2011-2014.

LES DONNÉES EN POPULATION GÉNÉRALE :

Nombre de LAGC mammaires (données LYMPHOPATH) :

Aucun cas de LAGC mammaire n'a été enregistré en population générale sur la période 2010-2014, c'est-à-dire chez des femmes qui ne seraient pas porteuses d'implant mammaire.

L'absence d'identification de cas en population générale rend difficile l'estimation de l'incidence en population générale. En effet, ne pas observer de cas ne permet pas d'exclure l'existence de cas. D'ailleurs, l'article de Mulligan (2014) décrit un cas de LAGC en dehors de tout implant mammaire.

Les périodes étudiées :

La comparaison des observations réalisées dans la population porteuse d'implants mammaires à la population générale nécessite de considérer les mêmes périodes d'exposition, il s'agira donc des deux périodes d'observation précédentes 2009-2014 et 2011-2014.

Taille de la population générale (données INSEE) :

En chirurgie esthétique (cf. 1.4) :

La répartition par tranche d'âge de 5 ans des femmes au moment de la pose de leurs implants mammaires 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. note interne ANSM de février 2013 fournie à l'INCa en février 2014). Cette estimation est proche de celle figurant dans le rapport du SCENIHR (en date du 01 février 2012).

En chirurgie de reconstruction (cf. 1.4) :

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).

Les femmes porteuses d'un implant mammaire seront donc considérées comme majoritairement âgées de 20 à 60 ans (59 ans révolu). Ce sont donc les effectifs de cette tranche d'âge de la population de France métropolitaine pour les années 2009 à 2014 qui seront prises en compte.

Le nombre de femmes entre 20 et 59 ans en France métropolitaine suit la distribution présentée dans le tableau suivant (selon l'INSEE).

Tableau 3 : Population française métropolitaine (sexe féminin – 20 à 59 ans) :

| Effectif dans la tranche d'âge 20 à 59 ans | |
|--------------------------------------------|------------|
| Année : | |
| 2009 | 16 749 232 |
| 2010 | 16 707 443 |
| 2011 | 16 662 586 |
| 2012 | 16 634 201 |
| 2013 | 16 608 508 |
| 2014 | 16 555 649 |
| Femmes-années sur la période | |
| 2009-2014 | 99 917 619 |
| 2011-2014 | 66 460 944 |

Source : Insee

Soit sur la période 2009 – 2014, un total de presque 100 millions de personnes-années, et sur la période 2011-2014, un total de 66 640 944 personnes-années.

Hypothèses quant au risque de LAGC en population générale :

Les données 2015 montrent que les lymphomes mammaires survenant chez des femmes porteuses d'implants mammaires sont de type LAGC, venant confirmer les premiers constats de 2014. Il a donc été décidé de se focaliser sur les lymphomes mammaires de type LAGC et non pas sur les lymphomes mammaires en général.

En l'absence de recensement des cas en population générale, on peut considérer que l'observation de 0 cas porte sur un échantillon de la population générale. La taille de cet échantillon est inconnue, toutefois en considérant que cet échantillon a la taille de la population générale, on obtient une estimation de risque plus faible que celle qui serait obtenue sur un échantillon plus petit, il s'agit donc d'une hypothèse plus conservatrice.

Ne pas identifier de cas sur un échantillon de taille n ne permet pas de conclure à l'absence de risque de l'événement ; en revanche, il est possible de dire que si aucun cas n'est observé sur un échantillon de taille n , le risque de survenue de cet événement a 95 chances sur 100 d'être compris entre 0 et $3/n$ (Bégaud 1998).

L'hypothèse a donc été faite que, n'ayant pas observé de cas de LAGC dans la population générale (restreinte aux femmes de 20 à 59 ans) sur la période 2009-2014, s'il existe un risque de LAGC dans cette population, il est au plus de $3/99\,917\,619$. Le même raisonnement conduit à une estimation du risque de $3/66\,460\,944$ pour la période 2011-2014.

→ Cela conduit à estimer le risque de LAGC mammaires dans la population générale restreinte à la tranche d'âge correspondant aux femmes porteuses d'implants à : 3 pour 99 917 619 PA sur la période 2009-2014 et 3 pour 66 460 944PA pour la période 2011-2014.

Hypothèses quant au risque de Lymphome mammaire en population générale :

Le nombre de cas incidents de lymphomes mammaires en population générale est issu du réseau LYMPHOPATH et porte sur la période 2010-2014. Pour les estimations réalisées sur les périodes 2009-2014 et 2011-2014, l'hypothèse sera que le nombre de cas incidents aura respectivement augmenté ou diminué d'1/5 par rapport à la période 2010-2014.

D'après les informations disponibles en Mars 2014, les données enregistrées dans LYMPHOPATH sur 8 264 cas, montraient que l'âge moyen des lymphomes ganglionnaires et extra-ganglionnaires (à l'exclusion des lymphomes cutanés) était de 61 ans, l'âge médian de 64 ans.

→ Il sera fait l'hypothèse que ces estimations réalisées sur l'ensemble des lymphomes ganglionnaires et extra-ganglionnaires (à l'exclusion des lymphomes cutanés) sont applicables aux lymphomes mammaires et qu'elles restent valides pour l'année 2014.

Comme vu au paragraphe 1.4 et 2.3, l'âge moyen au moment de la pose peut être estimé à 36,1 ans pour les prothèses posées dans le cadre d'une chirurgie esthétique et à 50-51 ans pour les prothèses posées dans le cadre d'une reconstruction. Les femmes porteuses d'un implant mammaire seront donc considérées comme majoritairement âgées de 20 à 60 ans (59 ans révolu).

→ 281 lymphomes mammaires ont été enregistrés par le réseau Lymphopath entre 2010 et 2014 en population générale ; le nombre de lymphomes mammaires pour la période 2009 - 2014 est estimé à 168 et le nombre de lymphomes mammaires pour la période 2011 - 2014 est estimé à 118.

→ Cela conduit à estimer le risque de lymphomes mammaires dans la population générale restreinte à la tranche d'âge correspondant aux femmes porteuses d'implants à : 168 pour 99 917 619 PA sur la période 2009-2014 et 112 pour 66 460 944 PA pour la période 2011-2014.

Les données essentielles :

En population générale restreinte aux femmes âgées de 20 à 59 ans :

0 lymphome mammaire de type anaplasique à grandes cellules observé

A partir des 281 lymphomes mammaires observés en population générale tous âges confondus :

168 lymphomes mammaires estimés pour la période 2009 - 2014 et la tranche d'âge 20-59 ans

118 lymphomes mammaires estimés pour la période 2011 - 2014 et la tranche d'âge 20-59 ans

99 917 619 PA d'exposition pour la période 2009 - 2014 et 66 460 944PA d'exposition pour la période 2011 - 2014

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

Incidence et prévalence du LAGC mammaire :

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, pour certains, la date de diagnostic n'est pas connue. Enfin, un cas peut-être déclaré à la fin d'une année mais effectivement enregistré l'année suivante. Étant donné, les effectifs, de faibles variations peuvent grandement influencer les estimations. Il suffit de consulter les effectifs par année de diagnostic ou par année de déclaration pour se convaincre de l'impact sur les résultats (cf. dernier fichier de l'ANSM reçu le 25/02/2015) :

Tableau 4 : comparatif des années de survenue et de déclaration des cas de LAGC

| Année de survenue | Année de déclaration |
|-------------------|----------------------|
| 2009 = 1 | 2009 = 0 |
| 2011 = 1 | 2011 = 1 |
| 2012 = 3 | 2012 = 2 |
| 2013 = 3 | 2013 = 5 |
| 2014 = 5 | 2014 = 4 |
| 2015 = 1 | 2015 = 2 |
| inconnue = 4 | inconnue = 4 |

- 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 mammaire).

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 (2 ou 1,26 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 prothèses PIP à fin décembre 2014 (seules données disponibles) ont été prises en compte dans le calcul de l'exposition pour l'estimation du risque.

En toute rigueur, il faudrait également tenir compte du fait qu'une femme porteuse d'implant mammaire 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 de risque basées sur des périodes de 4 à 6 années, il semble plus discutable d'estimer des incidences annuelles qui, d'une part pourraient varier selon l'hypothèse retenue (exemple : 3 cas diagnostiqués en 2013 versus 5 cas déclarés la même année ; 4 données manquantes sur 18) 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 mammaire, à savoir s'ils sont vivants ou décédés. En l'absence de cette information, l'estimation de la prévalence n'est pas possible.

Comparaison à la population générale :

Risque Relatif :

Les risques de LAGC mammaires sont estimés dans chacune des deux populations : exposées et non exposées (c'est-à-dire en population générale, la population exposée étant considérée comme négligeable par rapport à la population générale).

Le rapport de ces risques est ensuite estimé ainsi que son intervalle de confiance à 95% :

$$RR = \frac{\text{nb de LAGC chez les exposées} / \text{PT chez les exposées}}{\text{nb de LAGC chez les non exposées} / \text{PT chez les non exposées}}$$

$$IC(LnRR) = LnRR \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{\text{nb de LAGC chez les exposées}} + \frac{1}{\text{nb de LAGC chez les non exposées}}}$$

Avec RR = rate ratio = risque relatif et PT = personnes-temps

Les bornes de l'intervalle de l'intervalle de confiance à 95% du RR s'obtiennent en prenant les exponentielles des valeurs précédemment obtenues.

Excès de risque :

Il s'agit de la différence de risque = R1 – R0

Avec R1 : *risque de maladie chez les sujets exposés* et R0 : *risque de maladie chez les sujets non exposés*

Cet excès de risque, ainsi que son intervalle de confiance à 95% sont estimés de la manière suivante :

$$diff = \left(\frac{\text{nb de LAGC chez les exposées}}{\text{PT chez les exposées}} - \frac{\text{nb de LAGC chez les non exposées}}{\text{PT chez les non exposées}} \right)$$

$$IC(diff) = diff \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{nb \text{ de LAGC chez les exposées}}{PT \text{ chez les exposées}^2} + \frac{nb \text{ de LAGC chez les non exposées}}{PT \text{ chez les non exposées}^2}}$$

Avec PT = personnes-temps

L'excès de risque quantifie la majoration du risque en rapport avec l'exposition. Il ne s'agit pas forcément de la majoration attribuable à l'exposition, car cela supposerait que les deux populations ne diffèrent que par leur statut quant à l'exposition.

Number Needed to be Harmed (NNH) :

Il s'agit du nombre de personnes-années d'exposition nécessaires pour observer en moyenne un événement délétère.

L'estimation du NNH et de son intervalle de confiance à 95% s'obtiennent de la manière suivante :

$$NNH = \frac{1}{différence \text{ de risque}}$$

$$\text{borne inférieure IC(NNH)} = \frac{1}{borne \text{ supérieure IC}(diff)}$$

$$\text{borne supérieure IC(NNH)} = \frac{1}{borne \text{ inférieure IC}(diff)}$$

Les mêmes indicateurs sont estimés pour les lymphomes mammaires, ils sont obtenus en remplaçant « LAGC » par « lymphome mammaire » dans les formules précédentes.

→ Au final, le risque de LAGC dans la population générale est estimé à 0,003 pour 100 000 PA sur la période 2009-2014 et à 0,0045 pour 100 000 PA sur la période 2011-2014. Quant au risque de lymphome mammaire dans la population générale, il est estimé à 0,168 pour 100 000 PA.

Le risque de Lymphome mammaire (LAGC ou tout type confondu) dans la population exposée c'est-à-dire porteuse d'implants mammaires est estimé dans une fourchette de 0,70 pour 100 000 PA sous l'hypothèse de 15 cas au cours de la période 2009-2014 à 1,18 pour 100 000 PA sous l'hypothèse de 18 cas au cours de la période 2011-2014.

Tableau 5 : Récapitulatif des risques de LAGC mammaires par rapport à la population générale (analyse exploratoire)

| | 2009-2014 | 2011-2014 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Population générale | | |
| Femmes-années | 99 917 619 | 66 460 944 |
| LAGC ⁽¹⁾ | 3 | 3 |
| Risque estimé pour 100 000 PA ⁽²⁾ | 0,003002 | 0,004514 |
| Hypothèse : 15 cas de LAGC | | |
| Femmes-années | 2 119 198 | 1 526 702 |
| LAGC | 15 | 15 |
| Risque estimé pour 100 000 PA | 0,707815 | 0,982510 |
| | RR (IC 95%) | 235 (68 ; 814) |
| | Excès de risque⁽³⁾ | 0,705 pour 100 000 PA |
| | NNH⁽⁴⁾ | 141 882 |
| | | 217 (63 ; 751) |
| | | 0,978 pour 100 000 PA |
| | | 102 250 |
| Hypothèse : 18 cas de LAGC | | |
| Femmes-années | 2 119 198 | 1 526 702 |
| LAGC | 18 | 18 |
| Risque estimé pour 100 000 PA | 0,849378 | 1,179012 |
| | RR (IC 95%) | 282 (83 ; 960) |
| | Excès de risque⁽³⁾ | 0,846 pour 100 000 PA |
| | NNH⁽⁴⁾ | 118 151 |
| | | 261 (76 ; 886) |
| | | 1,174 pour 100 000 PA |
| | | 85 143 |

(1) il ne s'agit pas de cas observés, mais d'inférence.

(2) Taux estimé en population générale pour la tranche d'âge correspondante.

NB : La pathologie étant rare, les OR et leurs IC 95% sont identiques aux RR et IC95% correspondants

Les SIR ont également été estimés, ainsi que les IC95% selon Breslow and Day :

15 cas sur 2009-2014 : SIR = 235 avec IC95% (132 ; 388) / 15 cas sur 2011-2014 : 217 avec IC95% (121; 359)

18 cas sur 2009-2014 : SIR = 282 avec IC95% (167 ; 446)/ 18 cas sur 2011-2014 : 261 avec IC95% (154; 412)

(3) IC95% des excès de risque :

15 cas sur 2009-2014 : excès de risque = 0.705 avec IC95% (0,35 ; 1,06) pour 100 000 PA

18 cas sur 2009-2014 : excès de risque = 0.846 avec IC95% (0,45 ; 1,24) pour 100 000 PA

15 cas sur 2011-2014 : excès de risque = 0.978 avec IC95% (0,48 ; 1,47) pour 100 000 PA

18 cas sur 2011-2014 : excès de risque = 1.174 avec IC95% (0,63 ; 1,72) pour 100 000 PA

(4) IC95% des NNH :

15 cas sur 2009-2014 : NNH = 141 882 avec IC95% (94 071 ; 228 522)

18 cas sur 2009-2014 : NNH = 118 151 avec IC95% (80 725 ; 220 279)

15 cas sur 2011-2014 : NNH = 102 250 avec IC95% (67 786 ; 208 007)

18 cas sur 2011-2014 : NNH = 85 143 avec IC95% (58 167 ; 158 780)

Tableau 6 : Récapitulatif des risques de lymphomes mammaires (tous types confondus) par rapport à la population générale (analyse exploratoire)

| | 2009-2014 | 2011-2014 |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Population générale | | |
| Femmes-années | 99 917 619 | 66 460 944 |
| Lymphomes mammaires | 168 | 112 |
| Risque estimé pour 100 000 PA ⁽¹⁾ | 0,168139 | 0,168520 |
| Hypothèse : 15 cas de lymphomes mammaires | | |
| Femmes-années | 2 119 198 | 1 526 702 |
| Lymphomes mammaires | 15 | 15 |
| Risque estimé pour 100 000 PA | 0,707815 | 0,982510 |
| | RR (IC 95%) | 4,21 (2,48 ; 7,14) |
| | Excès de risque⁽³⁾ | 0,54 pour 100 000 PA |
| | NNH⁽⁴⁾ | 185 296 |
| | | 5,83 (3,40 ; 9,99) |
| | | 0,81 pour 100 000 PA |
| | | 122 852 |
| Hypothèse : 18 cas de lymphomes mammaires | | |
| Femmes-années | 2 119 198 | 1 526 702 |
| Lymphomes mammaires | 18 | 18 |
| Risque estimé pour 100 000 PA | 0,849378 | 1,179012 |
| | RR (IC 95%) | 5,05 (3,11 ; 8,21) |
| | Excès de risque⁽³⁾ | 0,68 pour 100 000 PA |
| | NNH⁽⁴⁾ | 146 791 |
| | | 7,00 (4,25 ; 11,51) |
| | | 1,01 pour 100 000 PA |
| | | 98 962 |

*Taux estimé en population générale pour la tranche d'âge correspondante.

NB : La pathologie étant rare, les OR et leurs IC 95% sont identiques aux RR et IC95% correspondants

Les SIR ont également été estimés, ainsi que les IC95% selon Breslow and Day :

15 cas sur 2009-2014 : SIR = 4,21 avec IC95% (2,36 ; 6,95) / 15 cas sur 2011-2014 : 5,83 avec IC95% (3,26 ; 9,62)

18 cas sur 2009-2014 : SIR = 5,05 avec IC95% (3,0 ; 7,98) / 18 cas sur 2011-2014 : 7,00 avec IC95% (4,15 ; 11,05)

(3) IC95% des excès de risque :

15 cas sur 2009-2014 : excès de risque = 0.54 avec IC95% (0,18 ; 0,89) pour 100 000 PA

18 cas sur 2009-2014 : excès de risque = 0.68 avec IC95% (0,29 ; 1,07) pour 100 000 PA

15 cas sur 2011-2014 : excès de risque = 0.81 avec IC95% (0,32 ; 1,31) pour 100 000 PA

18 cas sur 2011-2014 : excès de risque = 1.01 avec IC95% (0,46 ; 1,55) pour 100 000 PA

(4) IC95% des NNH :

15 cas sur 2009-2014 : NNH = 185 296 avec IC95% (111 262 ; 553 794)

18 cas sur 2009-2014 : NNH = 146 791 avec IC95% (93 071 ; 347 191)

15 cas sur 2011-2014 : NNH = 122 852 avec IC95% (76 209 ; 316 661)

18 cas sur 2011-2014 : NNH = 98 962 avec IC95% (64 265 ; 215 088)

En résumé sur l'estimation du risque de lymphome mammaire

Il s'agit d'estimations de nature exploratoire (cf. les avertissements figurant au début du document).

Les données 2015 montrent que les lymphomes mammaires survenant chez des femmes porteuses d'implants mammaires sont de type LAGC, venant confirmer les premiers constats de 2014. Il a donc été décidé de se focaliser sur les lymphomes mammaires de type LAGC et non pas sur les lymphomes mammaires en général.

Des estimations de risque de lymphomes mammaires tous types confondus ont toutefois également été réalisées. Le risque de lymphome mammaire chez les femmes porteuses d'implants mammaires apparaît 4 à 7 fois plus élevé que chez les femmes en population générale, chez lesquelles le risque est très faible puisqu'estimé à 0,168 pour 100 000 PA pour la tranche d'âge 20-59 ans.

En ce qui concerne les LAGC, l'absence de cas observés en population générale ne permet pas de conclure à l'absence de risque. En revanche, il est possible de conclure que la valeur du risque a 95% de chance d'être comprise entre 0 et $3/n$ et c'est la valeur maximum de $3/n$ qui a été retenue.

Le risque de LAGC dans la population exposée c'est-à-dire porteuse de prothèses mammaires est estimé dans une fourchette de 0,70 pour 100 000 PA sous l'hypothèse de 15 cas au cours de la période 2009-2014 à 1,18 pour 100 000 PA sous l'hypothèse de 18 cas au cours de la période de 2011-2014.

Le risque de LAGC mammaire chez les femmes porteuses d'implant(s) mammaire(s) apparaît plus de 200 fois plus élevé que chez les femmes en population générale. Cette augmentation de risque bien que significative est à mettre en perspective du risque en population générale qui est très faible puisque estimé pour la tranche d'âge 20-59 ans à 0,003 pour 100 000 PA ou 0,004 pour 100 000 PA selon que l'on considère la période 2009-2014 ou 2011-2014.

L'excès de risque de LAGC peut être estimé entre 0,705 et 1,174 pour 100 000 PA selon le nombre de cas pris en compte et la période considérée.

Les publications sur le risque de LAGC sont rares.

Seule l'étude De Jong (2008) montrait une augmentation significative du risque de LAGC mammaire associé à des prothèses mammaires en silicone implantées pour des raisons esthétiques, toutefois les auteurs précisait d'une part que ces résultats devraient être confirmés par d'autres études, et d'autre part que le risque absolu de LAGC chez les femmes porteuses d'implants mammaires est très faible car la pathologie en population générale est extrêmement rare. Depuis cette publication, trois nouvelles études ont été réalisées. Lista (2013) n'a observé aucun LAGC parmi 440 femmes au Canada, Vase (2013) n'a pas observé non plus de LAGC sur 151 848 femmes-années au Danemark et Largent (2012) a observé 3 LAGC sur 204 682 femmes-années aux Etats-Unis mais n'a pas pu faire de comparaison à la population générale.

Les références identifiées pour 2014 n'apportent pas d'éléments complémentaires pour l'estimation du risque hormis la publication de Mulligan qui, en mentionnant un cas de LAGC ALK- survenu hors implant mammaire, tendrait à montrer que le risque de LAGC en population générale n'est pas nul.

Au final, la littérature comme les estimations réalisées sur les données françaises montrent que le risque, de LAGC associé à des prothèses mammaires est difficile à quantifier compte-tenu de la rareté de cette pathologie en population générale comme dans la population concernée.

ANNEXE 5 : Références bibliographiques

Références bibliographiques pour l'élaboration des conduites à tenir (avis d'experts, annexes 1 et 3)

PUBLICATIONS (le sigle * indique les références considérées comme étant d'intérêt particulier).

*[**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.

[**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.

[**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.

[**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.

[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

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

Recommandations de Santé Publique HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Mai 2014.

Références bibliographiques pour l'estimation du risque (annexe 4)

Altman Douglas G. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998 ; 317 : 1309-1312

Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II - The design and analysis of Cohort studies. IARC Scientific publications n°82.

Bégaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. ARME – Pharmacovigilance Editions -1998

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

Mulligan C, Salisbury E, Tschuchnigg M, Moradi P, Matthews A, Warriar S. ALK1-negative Anaplastic Large Cell Lymphoma of the breast from a nonprosthesis cyst. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2014; 2 :e238.

ANNEXE 6 : saisine du 19 février 2015.



020 , 15

Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

Paris, le 19 FEV. 2015

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

DGS/PP3/

NOTE

pour Madame la Présidente de l'Institut national du cancer

OBJET : Actualisation de l'avis de mars 2014 du groupe d'experts coordonné par l'INCa sur les propositions de conduite à tenir pour les femmes porteuses d'implants mammaires.

REF. : Note du 10 février 2015 de l'ANSM.

COPIE : Monsieur le Directeur général de l'ANSM, Monsieur le Directeur général de l'InVS.

Dans la note du 10 février 2015 ci-dessus référencée, l'ANSM m'informe qu'elle a recensé 18 cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) du sein chez les femmes porteuses d'implants mammaires, dont 15 cas formellement confirmés par le réseau LYMPHOPATH.

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

- Analyser les cas mentionnés par l'ANSM ;
- Analyser les données du réseau LYMPHOPATH et toutes autres données disponibles afin de rechercher d'éventuels autres cas de LAGC ;
- Préciser la prévalence et l'incidence des LAGC mammaires chez les femmes porteuses d'implants mammaires, en prenant en compte, dans la mesure du possible, les données internationales ;
- Elaborer la conduite à tenir pour les femmes chez qui le diagnostic de LAGC du sein a été porté et pour les femmes porteuses d'implants mammaires en général vis-à-vis de ce signal.

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 et l'InVS vous apporteront leur appui en tant que de besoin. Je les mets donc en copie pour leur information.

Je vous remercie de bien vouloir me transmettre les premières conclusions de ces travaux au plus tard le 4 mars prochain.

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.sante.gouv.fr – www.santek@ur **Benoît VALLET**