

 Ce contenu a été archivé le 24 juin 2013.

## **Information archivée dans le Web**

Information archivée dans le Web à des fins de consultation, de recherche ou de tenue de documents. Cette dernière n'a aucunement été modifiée ni mise à jour depuis sa date de mise en archive. Les pages archivées dans le Web ne sont pas assujetties aux normes qui s'appliquent aux sites Web du gouvernement du Canada. Conformément à la [Politique de communication du gouvernement du Canada](#), vous pouvez demander de recevoir cette information dans tout autre format de rechange à la page « [Contactez-nous](#) ».

25 février 2001

**Aux : Interlocuteurs du Bureau des matériels médicaux**

**Sujet : Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation d'implants mammaires et d'expandeurs tissulaires**

Le *Règlement sur les instruments médicaux* établit les exigences régissant la vente, l'importation et la publicité concernant ces instruments. L'objectif du Règlement est d'assurer que les instruments médicaux distribués au Canada sont sûrs, efficaces et répondent aux normes de qualité. Le Règlement a été publié dans la Partie II de la *Gazette du Canada* le 27 mai 1998, et mis en application à partir du 1er juillet 1998.

Le présent document, intitulé *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation d'implants mammaires et d'expandeurs tissulaires*, donne aux membres de l'industrie l'orientation du Programme à ce sujet.

Ce document d'orientation servira à l'élaboration des demandes d'homologation des instruments médicaux de classe IV, ainsi que des demandes de modification de l'homologation, conformément aux dispositions relatives à l'homologation de l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux*. Les demandes concernant les implants mammaires et les expandeurs tissulaires donneront lieu à un examen scientifique et médical des preuves fournies relativement à leur sûreté et à leur efficacité avant que soit accordée l'homologation.

Pour en savoir davantage sur la façon de préparer un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation d'implants mammaires ou d'expandeurs tissulaires, veuillez communiquer avec l'une ou l'autre des personnes suivantes :

Roland Rotter, Ph. D., Division de l'évaluation des matériaux  
Tél. : (613) 954-0297  
Courriel : Roland\_Rotter@hc-sc.gc.ca

Manager, Device Evaluation Division  
phone: (613) 954-0297  
email: DED\_Manager@hc-sc.gc.ca

Mary-Jane Bell, PhD, Chef, Section de l'appareil locomoteur  
Tél. : (613) 954-0377  
Courriel : Mary-Jane\_Bell @hc-sc.gc.ca

original signé par  
Beth Pieteron  
Directrice int.  
Bureau des matériels médicaux

Pièces jointes

## Therapeutic Products Programme

OUR MISSION: To ensure that the drugs, medical devices, and other therapeutic products available in Canada are safe, effective and of high quality.

## Programme des produits thérapeutiques

NOTRE MISSION: Faire en sorte que les médicaments, les matériels médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de haute qualité.

Programme des produits thérapeutiques  
DOCUMENT D'ORIENTATION

# Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation d'implants mammaires et d'expandeurs tissulaires

Date de préparation / Numéro de la version	25 février 2001 (Version 3)
Remplacement de la version précédente	10 janvier 2000 (Version 2)
Date de transmission aux fins de consultation interne	
Date d'approbation par l'autorité responsable	
Date de transmission aux fins de consultation interne	
Code de document / Numéro de la révision	GD017/Rev00-MDB

### Registre des changements du document

<b>numéro du document</b>	GD017/Rev00-MDB	<b>remplace</b>	GD016/RevDR-MDB
<b>nom du fichier</b>	tpp_breast_updatef.wpf	<b>remplace</b>	tpp_breastf.wpd
<b>version</b>	V3	<b>remplace</b>	V2
<b>date</b>	25 février 2001	<b>date</b>	10 janvier 2000

<b>changements</b>	<b>lieu</b>	<b>description du changement</b>
1	<b>Page couverture, numéro de document</b>	Le numéro du document est modifié de façon à éviter toute confusion avec le document d'orientation révolu GD016. Ce document ne constitue plus une ébauche.
2	Document entier	Remaniements mineurs dans l'ensemble du texte.
3	4.1.2 Analyse chimique	Le cryobroyage n'est plus recommandé pour la préparation de l'échantillon.
4	5.2 Études précliniques	Des éclaircissements pourraient devoir être apportés à propos de l'analyse des échantillons les plus minces possibles et des méthodes de remplacement. L'applicabilité d'essais mixtes avec des valves en forme de dôme ou de bouton est analysée. L'essai de résistance à la pliure n'est plus requis. L'essai de résistance à l'abrasion n'est plus requis. L'essai de rupture à la fatigue doit inclure les calculs du stress; on recommande d'utiliser des appareils à charge contrôlée.
5	5.2 Études cliniques	On envisage de subdiviser les patientes en reconstruction en sous-groupes reconstruction et augmentation, de façon à tenir compte de l'ensemble des antécédents médicaux de la patiente. Les patientes atteintes du cancer du sein sont exclues de la population de l'étude sur la reconstruction à long terme.

changements	lieu	description du changement
6	5.2.2 Évaluation de l'efficacité	La discussion sur les études de suivi par IRM s'est élargie. On fournit des définitions de base. Le prélèvement prospectif et la conservation d'échantillons de sérum (ou de plasma) ne sont plus nécessaires. Le prélèvement et l'analyse d'échantillons sérologiques, tels que recommandés, durant les consultations de suivi prévues sont toujours nécessaires.

## Table des matières

1.0	Introduction .....	1
1.1	But .....	1
1.2	Contexte .....	1
1.3	Portée .....	1
1.4	Définitions .....	2
2.0	Processus .....	3
3.0	La Loi sur l'accès à l'information et la confidentialité des demandes d'homologation ....	4
4.0	Exigences de sécurité et d'efficacité .....	5
4.1	Caractéristiques des matériaux .....	5
4.1.1	Renseignements généraux .....	5
4.1.2	Analyse chimique de l'enveloppe d'élastomère, pièce (« patch ») et valve comprises .....	5
4.1.3	Analyse chimique des matériaux de remplissage .....	6
4.1.3.1	Sérum physiologique .....	6
4.1.3.2	Gel de silicone .....	6
4.1.3.3	Autre produit de remplissage – Polymères .....	7
4.1.3.4	Autre produit de remplissage – Non-polymères .....	7
4.2	Caractéristiques du processus de fabrication .....	8
4.2.1	Mode de fabrication .....	8
4.2.2	Activités de contrôle de la qualité .....	8
4.2.3	Liste des normes .....	8
5	Études de sécurité et d'efficacité .....	9
5.1	Études précliniques .....	10
5.1.1	Résistance à la traction et allongement à la rupture .....	10
5.1.2	Résistance à la déchirure .....	10
5.1.3	Intégrité des joints soudés ou collés .....	10
5.1.4	Résistance à l'abrasion .....	11
5.1.5	Essai de rupture statique sur l'instrument entier .....	11
5.1.6	Essai de rupture à la fatigue sur l'instrument entier .....	11
5.1.7	Essai de choc statique sur l'instrument entier .....	12
5.1.8	Intégrité de la valve .....	12

5.1.9	Cohésivité du gel de silicone ou du produit de remplissage de remplacement .....	13
5.1.10	Études de biocompatibilité .....	13
5.2	Études cliniques .....	14
5.2.1	Méthodologie et considérations statistiques .....	14
5.2.3	Évaluation de l'efficacité .....	20
5.3	Études de validation du procédé .....	21
6.0	Étiquette de l'instrument .....	21
6.1	Feuillets d'information .....	21
6.2	Étiquetage à l'intention des patientes .....	22
7.0	Considérations spéciales .....	22
8.0	Références .....	23

## **1.0 Introduction**

### **1.1 But**

Ce document fait partie d'une série de documents d'orientation publiés par le Programme des produits thérapeutiques (PPT) dans le but d'informer les fabricants des critères de sécurité et de performance relatifs à certains produits thérapeutiques. Pour le PPT, ces critères constituent une interprétation raisonnable des exigences de sécurité et d'efficacité minimales auxquelles un produit doit répondre pour être conforme aux règlements applicables en vertu de la Loi sur les aliments et drogues.

### **1.2 Contexte**

Le *Règlement sur les instruments médicaux* découle du rapport du Comité (Hearn) d'examen des instruments médicaux paru en 1992. Ce rapport mettait de l'avant deux principes : 1) le niveau d'examen doit dépendre des dangers que représente l'instrument; 2) la meilleure façon d'assurer la sûreté et l'efficacité de l'instrument est d'obtenir un équilibre entre les exigences des systèmes de qualité, l'examen de précommercialisation et la surveillance postcommercialisation.

Le quart des instruments médicaux homologués vendus au Canada appartiennent à la classe IV. Il s'agit des instruments qui posent le plus de risques pour la population canadienne et qui, à ce titre, doivent faire l'objet d'un examen détaillé visant à assurer la qualité des renseignements relatifs à leur sécurité et à leur efficacité.

Aux fins de l'homologation d'un instrument médical, le fabricant peut proposer une autre méthode pour en établir la sécurité et l'efficacité, mais il lui incombe de fournir les preuves établissant l'acceptabilité de la méthode en question. Aucune homologation ne sera accordée tant que le fabricant n'aura pas suffisamment démontré à Santé Canada que les méthodes ou les normes de remplacement utilisées sont équivalentes ou supérieures à celles établies dans la présente politique.

### **1.3 Portée**

Ce document d'orientation décrit les renseignements relatifs à la sécurité et à l'efficacité dont se servira le PPT pour déterminer si le produit est conforme aux alinéas 32(4)f) à i) et o) du *Règlement sur les instruments médicaux*. Nous renvoyons le lecteur au document d'orientation général intitulé *Préparation d'un examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV* (GD008/Rev00-BMM), qui traite de la façon de se conformer aux alinéas 32(4)a) à e), l), n) et p) du Règlement.

Le présent document traite des renseignements concernant les prothèses mammaires remplies de gel de silicone, de sérum physiologique et d'autres produits de remplissage destinées à l'augmentation mammaire, à la reconstruction mammaire suivant une mastectomie ou à la reprise d'une prothèse défectueuse. Il porte également sur les expandeurs tissulaires, que l'on emploie parfois à des fins temporaires. Il ne traite pas par contre des exigences concernant les autres



produits de remplissage utilisés dans les implants. On recommande aux fabricants de ces produits de contacter le Programme.

Les preuves à présenter pour l'examen viennent s'ajouter aux éléments d'information généraux énumérés aux alinéas a) à e) du paragraphe (1) de l'article 32, qu'il faut fournir pour toutes les demandes d'homologation d'instruments médicaux.

Les demandes modification d'homologation doivent fournir toute l'information pertinente démontrant la sécurité et l'efficacité de l'instrument modifié.

#### 1.4 Définitions

**Renseignements supplémentaires** – Demande présentée par écrit en vertu du paragraphe 35(1) et visant à obtenir les RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES nécessaires pour déterminer si un instrument médical est conforme aux exigences de sécurité et d'efficacité concernant une demande d'homologation particulière.

**Implant mammaire** – Prothèse mammaire remplie soit de gel de silicone, soit de sérum physiologique ou des deux, ou d'un autre produit de remplissage destinée à l'augmentation mammaire, à la reconstruction mammaire suivant une mastectomie, ou à la reprise d'une prothèse défectueuse.

**Prothèse mammaire de silicone gonflable (au sérum physiologique)** – Ce type d'implant est composé d'une enveloppe d'élastomère de silicone en polysiloxane(s), comme le polydiméthylsiloxane et le polydiphénylsiloxane, que l'on gonfle à la taille désirée avec un sérum physiologique isotonique stérile avant ou après l'implantation. La plupart de ces prothèses sont des instruments à compartiment unique que l'on peut remplir par une valve scellable par le chirurgien ou auto-scellable. Elles sont munies d'une pièce (« patch ») qui recouvre l'orifice de fabrication. Il existe deux types de prothèses remplies de sérum physiologique : la prothèse de volume fixe remplie en entier de sérum physiologique au moment de l'implantation, et la prothèse de volume ajustable remplie en peropératoire, mais que l'on peut aussi ajuster par la suite.

**Prothèse mammaire remplie de gel de silicone** – Ce type de prothèse est divisé en sous-catégories selon le nombre de ses compartiments. Chaque implant est pourvu d'une pièce (« patch ») qui recouvre l'orifice de fabrication.

La prothèse à lumière unique est constituée d'une enveloppe d'élastomère de silicone en polysiloxane(s), comme le polydiméthylsiloxane et le polydiphénylsiloxane. Cette enveloppe contient une quantité fixe de gel de silicone.

La prothèse à double lumière est constituée d'une enveloppe interne d'élastomère de silicone et d'une enveloppe externe de la même matière, les deux étant fabriquées de polysiloxane(s), comme le polydiméthylsiloxane et le polydiphénylsiloxane. Une enveloppe contient une quantité fixe de gel de silicone. Une valve ou une série de valves permettent de remplir l'autre enveloppe avec du sérum physiologique au moment de l'implantation et, éventuellement, de faire des ajustements postopératoire.

Enfin, la prothèse à triple lumière est constituée d'un noyau distinct rempli de gel incorporé à un compartiment également rempli de gel, tous deux étant entourés d'une enveloppe externe conçue pour être remplie, généralement avec du sérum physiologique.

**Autres prothèses mammaires** – En général, les autres prothèses mammaires sont constituées d'une enveloppe d'élastomère de silicone remplie avec un produit contenant une substance autre que du sérum physiologique ou du gel de silicone. Le produit en question peut ou non être un gel. Toutefois, l'enveloppe de ces implants est aussi parfois fabriquée avec un autre matériau que des élastomères de silicone. Les promoteurs doivent savoir qu'ils pourraient devoir fournir, pour ce genre d'implants mammaires, des renseignements supplémentaires en sus de ceux décrits ci-dessous.

**Expandeur tissulaire** – Prothèse implantée destinée à un usage temporaire offrant la possibilité d'ajustements postopératoires. Cet instrument peut ne contenir que du sérum physiologique ou un mélange de sérum physiologique et de gel de silicone ou d'un autre matériau de remplissage.

**Dossier principal** – Document, fourni par un sous-traitant ou un fabricant, qui contient des preuves objectives particulières, comme la caractérisation des matériaux ou les caractéristiques relatives au processus de stérilisation. Ces données sont souvent indépendantes du traitement final de l'instrument et il est possible de les mentionner dans de nombreuses demandes d'homologation. Si le dossier a été soumis par quelqu'un d'autre que le fabricant, l'autorisation doit être accordée par écrit par le propriétaire du dossier pour chaque demande d'homologation en se servant des renseignements contenus dans le DOSSIER PRINCIPAL.

## 2.0 Processus

La *Directive sur la façon de remplir une nouvelle demande d'homologation pour un instrument médical* (GD013/Rev00-BMM) donne des renseignements détaillés sur la façon de présenter au PPT une demande d'homologation d'un instrument pour tous les instruments des classes II, III et IV.

Une nouvelle demande d'homologation d'un instrument des classes III ou IV comprendra un document d'examen de précommercialisation en plus de répondre aux exigences générales énoncées au paragraphe 32(1). Des parties du document d'examen peuvent renvoyer à un DOSSIER PRINCIPAL déjà soumis par le fabricant ou un sous-traitant.

En vertu du paragraphe 35(1) du *Règlement sur les instruments médicaux*, le fabricant peut être prié de présenter par écrit des RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES lorsque les renseignements ou les documents soumis relativement à la demande d'homologation aux termes de l'article 32 sont insuffisants pour déterminer si l'instrument en question répond aux exigences de sûreté et d'efficacité énoncés aux articles 10 à 20.

En cas de modification majeure, il faut présenter une demande de modification de l'homologation. Cette demande doit donner les renseignements énoncés à l'article 32 qui sont pertinents pour la modification en question. Il n'est pas nécessaire de soumettre de nouveau les données relatives à la sécurité et à l'efficacité qui ne sont pas touchées par la modification. Cette demande doit être examinée et acceptée avant que l'instrument modifié puisse être mis en vente. Pour en savoir davantage, les fabricants peuvent consulter la *Directive sur l'interprétation d'une modification importante* (GD001/Rev00-BMM).

Une homologation ou une modification d'homologation sera accordée si le Ministre, après examen des renseignements contenus dans la demande d'homologation ou la demande de modification, juge que l'instrument médical répond aux exigences de sûreté et d'efficacité.

Le présent document d'orientation donne des renseignements au sujet des documents d'examen de précommercialisation nécessaires pour les implants mammaires ou les expandeurs tissulaires. Les fabricants ou les promoteurs de ces instruments qui ont des questions d'ordre général à poser au sujet du processus d'homologation sont priés instamment de consulter le document intitulé *Politique sur la gestion des demandes d'homologation pour un instrument médical et d'autorisation d'essais expérimentaux* ou de communiquer avec le gestionnaire de la Division de l'évaluation des matériaux du Bureau des matériels médicaux au (613) 957-7285.

### **3.0 La Loi sur l'accès à l'information et la confidentialité des demandes d'homologation**

Les renseignements fournis au Programme par les fabricants ou les promoteurs sont assujettis aux dispositions de la *Loi sur l'accès à l'information*. Cette loi comporte des dispositions protégeant les secrets commerciaux ou les renseignements scientifiques, techniques, commerciaux ou financiers que recèle la demande. En vertu de la politique adoptée par le Programme, les renseignements concernant les demandes d'homologation reçues ou en cours de traitement sont également considérés comme confidentiels. Une fois l'homologation accordée, les renseignements généraux concernant l'instrument, comme ceux énumérés au paragraphe 32(1), sont considérés comme étant du domaine public.

## **4.0 Exigences de sécurité et d'efficacité**

### **4.1 Caractéristiques des matériaux**

#### **4.1.1 Renseignements généraux**

Une liste complète de toutes les substances chimiques entrant dans la fabrication de la prothèse mammaire doit être fournie. Cette liste doit inclure les noms usuels et les appellations

commerciales de chaque constituant chimique, et décrire le rôle spécifique de chacun dans le mode de fabrication et/ou le produit fini. Il faut aussi préciser l'emplacement de la substance dans l'instrument, p. ex. dans l'enveloppe, dans les couches internes ou externes de l'enveloppe, dans le produit de remplissage, dans la valve ou dans l'adhésif. Les composants polymères doivent être décrits par leur nom chimique, leur poids moléculaire moyen et une mesure de leur polydispersité. Une fiche technique santé-sécurité (FTSS) doit enfin être fournie pour chaque produit chimique.

#### **4.1.2 Analyse chimique de l'enveloppe d'élastomère, pièce (« patch ») et valve comprises**

Les analyses chimiques de l'enveloppe d'élastomère, y compris la pièce et la valve, doivent être fournies. L'élastomère doit être analysé séparément du produit de remplissage. Il faut utiliser une méthode convenable pour préparer l'échantillon afin d'éviter la dégradation des polymères et la perte de matières volatiles. L'échantillon doit faire l'objet d'une analyse des matières volatiles. Toute modification des caractéristiques nominales, comme la texturation, ou des composants de la prothèse, comme les pièces ou les valves, ou encore du procédé de stérilisation peuvent nécessiter la tenue d'autres analyses supplémentaires visant à détecter les variations dans la composition chimique.

Une analyse des substances chimiques extractibles ou diffusibles de l'implant s'impose pour en évaluer la sécurité. Les substances diffusibles doivent être identifiées et quantifiées afin de déterminer si certaines d'entre elles risquent d'être toxiques et d'estimer les quantités maximales qui pourraient être libérées dans l'organisme de la patiente.

On trouvera ci-dessous une méthode qui peut être suivie. L'extraction de l'enveloppe peut se faire à l'aide d'au moins un solvant polaire (soit de l'éthanol ou un mélange éthanol-eau) et de deux solvants non polaires (soit du dichlorométhane et de l'hexane). Pour déterminer la durée des extractions complètes, on peut alors réaliser une série d'extractions successives en exposant l'échantillon au solvant pendant une certaine période et en analysant le solvant pour les substances extractibles, puis en exposant de nouveau l'échantillon à un solvant frais pendant un certain temps pour l'analyser encore, et en répétant le processus. Lorsque la concentration de l'analyte extrait atteint le dixième (0,1) de la concentration de l'extraction précédente, l'extraction est considérée comme complète, de sorte que l'on peut appliquer un facteur de correction de 10 % aux substances extractibles totales. Lorsqu'on n'arrive pas à obtenir ces conditions à cause de la migration extrêmement lente des substances de poids moléculaire élevé, on peut réaliser le test sur les contenus de l'extrait dont le poids moléculaire est inférieur à 1 500, étant donné qu'il s'agit-là des composés d'intérêt. On additionne ensuite toutes les concentrations mesurées d'analytes pour établir la valeur cumulative et, à l'aide du ratio échantillon/solvant, les concentrations dans l'échantillon et dans l'instrument. Tant pour l'analyse quantitative que pour l'analyse qualitative, il faut utiliser l'extraction totale du solvant polaire et l'extraction de l'un des solvants non polaires qui donne les plus grandes quantités de substances extractibles. On doit fournir la distribution des poids moléculaires des extraits susceptibles de contenir des oligomères ou des polymères, de même que leurs poids moléculaires moyens ainsi que leur polydispersité. Les données

expérimentales doivent être fournies afin d'établir qu'une extraction complète a été obtenue avec l'un des solvants. Le pourcentage de récupération, notamment pour les polydiméthylsiloxanes (D3 ou D4), doit être déclaré.

Les substances chimiques de poids moléculaire inférieur à 1 500 doivent être quantifiées et identifiées après extraction complète de l'instrument final stérilisé. Les seuils d'identification et de quantification de ces composés dépendront à la fois de leur toxicité relative et de leur poids proportionnel relatif dans l'instrument fini. Les fabricants doivent justifier leurs conclusions concernant le système de seuils étagé décrit ci-dessus et fournir des preuves concernant la proportion (%) en poids de ces composés de faible poids moléculaire.

Toutes les méthodes expérimentales (p. ex. GPC, GLC/MS, GLC/AED et FTIR) doivent être décrites. Les données brutes (notamment les rapports d'instrument) doivent être fournies sur demande, de même que tous les chromatogrammes, spectrogrammes, etc. Le seuil de dosage quantitatif pratique (« Practical Quantitative Limit », PQL, voir « Compilations of EPA's Sampling and Analysis Methods », Lewis éd., 1992) doit également être fourni lorsque l'analyte d'intérêt n'est pas détecté.

### **4.1.3 Analyse chimique des matériaux de remplissage**

#### **4.1.3.1 Sérum physiologique**

Il y a longtemps que l'on utilise le sérum physiologique stérile normalisé par l'USP dans les implants mammaires. Comme on l'a mentionné ci-dessus, ce sérum doit être conforme aux normes de l'USP pour le sérum physiologique normal (Normal Physiological Saline [injection grade]), soit avoir une concentration de 0,14M et un pH de 7,2-7,4. Lorsqu'un autre sérum doit être utilisé, il faut en fournir une analyse chimique complète.

#### **4.1.3.2 Gel de silicone**

Les exigences concernant l'analyse du gel ressemblent à celles concernant l'enveloppe d'élastomère. Une analyse chimique détaillée du gel doit être fournie, comprenant notamment des analyses qualitatives et quantitatives des volatils, des métaux lourds et des substances extractibles, comme les polysiloxanes cycliques. Les informations doivent notamment comprendre l'identification des polymères présents, les moyennes de poids moléculaires et les polydispersités des polymères, de même que l'identification et la quantification de tous les composés présents dont le poids moléculaire est de 1 500 ou moins.

#### **4.1.3.3 Autre produit de remplissage – Polymères**

Si le produit de remplissage est un polymère, les renseignements suivants doivent être fournis : la justification de l'utilisation du produit en question; une liste de tous les composants utilisés dans la synthèse ainsi que la méthode de synthèse de tout polymère utilisé dans la préparation du produit de remplissage (s'il s'agit d'un polymère de synthèse) ou la source du polymère (s'il s'agit d'un polymère naturel); la méthode de purification du polymère; la formulation du polymère (le ratio de

polymères doit être précisé si le produit est un mélange de plus d'un composant); les analyses structurales du polymère, y compris la distribution des poids moléculaires; la quantification et l'identification de toutes les substances chimiques de poids moléculaire inférieur à 1 500, y compris les monomères et leur caractérisation; l'analyse des métaux traces et des métaux lourds; la densité de réticulation (s'il s'agit d'un matériau synthétique et polymérisé); et les données sur la stabilité.

Il faut aussi fournir les résultats d'études de stabilité à long terme et de vieillissement accéléré (au moins jusqu'à 45 °C) pour démontrer les effets du temps et de la température sur les propriétés physiques et la composition chimique de l'instrument (produit de remplissage et enveloppe). Les principaux paramètres physiques, comme la viscosité et la cohésivité, doivent être mesurés à chaque intervalle temporel défini dans l'étude de stabilité ou de vieillissement. S'il n'y a aucune modification mécanique, il suffit de mesurer les concentrations des principaux composants; par contre, s'il y a des modifications mécaniques, il faut réaliser des analyses chimiques complètes pour les expliquer.

#### **4.1.3.4 Autre produit de remplissage – Non-polymères**

Si le produit de remplissage n'est pas un polymère, les renseignements suivants doivent être fournis : la justification de l'utilisation du produit en question; sa composition, notamment la caractérisation de ses composants de faible poids moléculaire; la méthode de purification utilisée; sa source; les analyses structurales du non-polymère, notamment la distribution des poids moléculaires; et les données sur la stabilité.

Il faut aussi fournir les résultats d'études de stabilité à long terme et de vieillissement accéléré (au moins jusqu'à 45 °C) pour démontrer les effets du temps et de la température sur les propriétés physiques et la composition chimique de l'instrument (produit de remplissage et enveloppe). Les principaux paramètres physiques, comme la viscosité et la cohésivité, doivent être mesurés à chaque intervalle temporel défini dans l'étude de stabilité ou de vieillissement. S'il n'y a aucune modification mécanique, il suffit de mesurer les concentrations des principaux composants; par contre, s'il y a des modifications mécaniques, il faut réaliser des analyses chimiques complètes pour les expliquer.

## **4.2 Caractéristiques du processus de fabrication**

### **4.2.1 Mode de fabrication**

Des informations complètes sur la fabrication doivent être présentées, notamment des renseignements sur le traitement chimique spécifique, la stérilisation et l'assurance de la qualité, pour évaluer la sécurité et l'efficacité des prothèses mammaires de silicone gonflables (au sérum physiologique).

Il faut fournir des données de fabrication et de procédé qui montrent de quelle façon les composants d'un instrument sont fabriqués à partir des matières premières. Cette information

permet d'identifier les substances chimiques potentiellement lessivables et les précurseurs immédiats des polymères réticulés. Une liste maîtresse complète des noms chimiques usuels et des autres noms (compagnie, appellation commerciale et code), des additifs, des catalyseurs, des adjuvants et des produits doit être fournie. Il faut utiliser le même nom pour chaque composé particulier dans tout le document.

#### **4.2.2 Activités de contrôle de la qualité**

Un plan d'AQ/CQ démontrant de quelle façon les matières premières, les composants, les sous-ensembles et les produits de remplissage seront reçus, entreposés et manipulés de façon à prévenir les dommages, mélanges, contaminations et autres effets indésirables doit être fourni. Ce plan doit expressément prévoir, sans nécessairement s'y limiter, la tenue de dossiers sur l'acceptation ou le rejet des matières premières, composants, sous-ensembles et produits de remplissage; l'examen visuel des dommages; et des inspections, échantillonnages et analyses visant à assurer la conformité aux spécifications.

Les procédures écrites d'inspection visant à garantir la conformité de l'instrument fini aux spécifications doivent être fournies. Ces procédures doivent prévoir, mais sans s'y limiter, une évaluation de chaque cycle ou lot de production et, au besoin, une vérification de sa conformité aux spécifications avant sa mise en circulation en vue de la distribution. Un nombre représentatif d'échantillons doivent être prélevés dans un cycle ou un lot de production et analysés en fonction des conditions d'utilisation simulées et de toute condition extrême à laquelle l'instrument risque d'être exposé. Les procédures d'AQ/CQ doivent en outre prévoir des inspections visuelles appropriées de l'emballage, des sceaux d'emballage et des produits.

Les plans d'échantillonnage en vue de la vérification, des analyses et de la mise en circulation de l'instrument doivent se fonder sur une justification statistique acceptable.

#### **4.2.3 Liste des normes**

Pour l'heure, le PPT ne reconnaît aucune norme pour les implants mammaires ou les expandeurs tissulaires. Il renvoie, pour la vérification des implants mammaires, à la norme ASTM F 703-96 Standard Specification for Implantable Breast Prostheses. Les fabricants peuvent également se référer à la norme EN 12180 dans la mesure où elle équivaut à ASTM F703-96.

### **5 Études de sécurité et d'efficacité**

Il existe différents types de prothèses mammaires. Leurs composants de base ou leurs caractéristiques nominales sont l'enveloppe, le produit de remplissage et la pièce (ou le « patch »); leurs composants facultatifs sont les valves ou les adhésifs. Les prothèses peuvent compter une, deux ou trois lumières. Des études précliniques s'imposent pour évaluer les matériaux et les propriétés mécaniques de chaque implant sous examen.

Comme la morphologie et l'intégrité des matériaux et les caractéristiques techniques peuvent être modifiées par le traitement, il est impératif **de soumettre les instruments finis stérilisés entiers ou leurs composants (p. ex. enveloppe, gel et valve) à tous les tests**. Si l'instrument doit être stérilisé selon des méthodes différentes (p. ex. oxyde d'éthylène, rayonnement gamma, etc.), des études précliniques doivent être réalisées sur des échantillons stérilisés au moyen de chacune de ces méthodes, à moins qu'il ait été suffisamment démontré que le changement de méthode n'a aucun impact négatif sur les caractéristiques mécaniques. En outre, pour les échantillons préparés à partir d'implants au gel de silicone, il est parfois difficile de faire les analyses sans d'abord nettoyer, notamment les zones d'adhérence au moule. PPT suggère de ne nettoyer que les zones de contact, tel qu'énoncé dans la norme ASTM F703, pour éliminer les traces de gel de silicone ou d'huile.

Les tests doivent être réalisés sur des modèles et/ou des tailles représentatives. Par exemple, le promoteur peut décider de tester le modèle et la taille en fonction de la pire des éventualités ou de tester une série de tailles d'un modèle particulier; il doit toutefois justifier le choix du ou des modèles ou des tailles testés. De surcroît, lors du choix de l'implant de la pire éventualité à tester, le promoteur doit utiliser les implants ayant l'enveloppe la plus mince qu'autorisent les critères de mise en circulation du modèle.

Tous les tests doivent être effectués en fonction d'une défaillance prédéfinie du composant et chaque test doit porter sur un nombre statistiquement valide d'échantillons. Les comptes rendus des études précliniques doivent comprendre, au minimum, les éléments suivants : l'identification des composants et instruments testés (notamment le modèle et la taille) et les dimensions de l'échantillon, etc. (noter encore une fois que tous les tests doivent être effectués sur la version finale stérilisée du produit); le plan et les méthodes d'analyse, y compris les schémas de principe; la preuve que les tests portent sur les modèles et les tailles de la pire éventualité ou, du moins, sur un implant représentatif des autres implants sous analyse; les raisons pour lesquelles les résultats sont pertinents lorsque les implants proposés et les implants testés diffèrent sur le plan des matériaux, de la conception ou de la méthode de stérilisation; les résultats avec les écarts types, de même que les données brutes et les modes ou les analyses de défaillance; et une analyse des résultats à la lumière de la performance clinique attendue, y compris une discussion de tous les facteurs de sécurité.

## 5.1 Études précliniques

### 5.1.1 Résistance à la traction et allongement à la rupture

Les tests de résistance à la traction et d'allongement à la rupture mesurent respectivement la plus forte contrainte et la plus forte déformation possibles à l'étirement auxquelles peut être soumis un échantillon avant la rupture. Ces tests doivent être réalisés sur des échantillons de matériau prélevés à l'endroit le plus mince de l'enveloppe de la prothèse. PPT suggère d'adopter la méthode décrite dans la norme ASTM D412 (« Vulcanized Rubber and Thermoplastic Rubbers and Thermoplastic Elastomers – Tension »).



S'il est impossible de faire des essais de résistance à la traction et d'allongement à la rupture sur les échantillons les plus minces possibles à cause du « gondolage », il faut réaliser un autre essai pour s'assurer que cette zone ne cache pas un défaut de l'instrument en présence du type de conditions de stress prévu pour l'instrument.

### 5.1.2 Résistance à la déchirure

Les tests de résistance à la déchirure mesurent la capacité de l'implant à résister à la propagation catastrophique d'une perforation ou d'une petite déchirure. Ces tests doivent être effectués sur des échantillons de matériau prélevés à l'endroit le plus mince de l'enveloppe de la prothèse. PPT suggère d'adopter la méthode décrite dans la norme ASTM D624 (« Tear Strength of Conventional Vulcanized Rubber and Thermoplastic Rubbers and Thermoplastic Elastomers »).

S'il est impossible de faire cet essai sur les échantillons le plus minces possibles à cause du « gondolage », il faut réaliser un autre essai pour s'assurer que cette zone ne cache pas un défaut de l'instrument en présence du type de conditions de stress mesuré.

### 5.1.3 Intégrité des joints soudés ou collés

La rupture d'un joint soudé ou collé est une source potentielle de fuite du produit de remplissage de la prothèse. Il faut donc mesurer la résistance de l'instrument à ce genre de défaillance. Si possible, chaque type de joint « patch »/enveloppe et de joint valve/enveloppe doit être testé. PPT suggère d'adopter la méthode décrite dans la norme ASTM D703. Toutefois, contrairement à cette norme, il faudrait effectuer un essai destructif (c.-à-d. tester les échantillons jusqu'à la rupture). La force au moment de la rupture doit être déclarée.

Il est parfois impossible de réaliser cet essai sur certaines valves en forme de bouton ou de dôme. Le cas échéant, l'essai sur l'intégrité de la valve peut généralement être relié à la performance clinique et le remplacera pour garantir la sécurité préclinique.

### 5.1.4 Résistance à l'abrasion

Il peut arriver que le promoteur décide de mettre au point un essai particulier pour n'évaluer que l'usure ou l'abrasion et la production de particules. Le cas échéant, il doit fournir une description complète de la méthode d'essai, accompagnée d'une justification suffisante. Nous proposons ici une méthode pour évaluer l'usure et l'abrasion, qui consiste à soumettre à une pression de 1 000 g des échantillons d'enveloppe prélevés au sommet d'instruments finis stérilisés. On doit envisager d'utiliser une surface abrasive en élastomère de silicone, plus représentative de la situation *in vivo*.

Le promoteur qui déciderait d'utiliser une surface différente parce qu'il ne peut obtenir une matière particulaire avec une surface en élastomère de silicone doit justifier son choix. PPT suggère d'utiliser une surface légèrement abrasive. Pour mieux simuler les conditions *in vivo* et bien recueillir les particules, l'essai doit être réalisé sur des échantillons immergés dans de l'eau

désionisée. L'essai doit déterminer le nombre maximum de cycles jusqu'à la rupture. Celle-ci peut être définie comme une déchirure, mais le promoteur peut aussi la définir en pourcentage de réduction de l'épaisseur de l'implant pour ne pas risquer d'abîmer la meule. À tous les 10 000 cycles, les particules abrasées doivent être enlevées et recueillies, et la surface abrasée de l'échantillon examinée.

On arrête l'essai après la rupture ou après un nombre défini de cycles. La quantité et la granulométrie des produits d'abrasion doivent être fournies, notamment la proportion des particules de moins de 100 micromètres, de même qu'une documentation photomicrographique des particules présentes dans les débris.

#### **5.1.5 Essai de rupture statique sur l'instrument entier**

L'implant mammaire peut être soumis à diverses forces de compression autant dans le cours des activités de la vie quotidienne que durant une mammographie ou lorsque la patiente dort sur la poitrine. Un essai de rupture statique doit donc être effectué pour déterminer la force de compression statique nécessaire pour provoquer la rupture de l'instrument entier fini stérilisé. Les charges statiques de même que le mode et l'emplacement de la défaillance doivent être déclarés.

#### **5.1.6 Essai de rupture à la fatigue sur l'instrument entier**

La plupart des matériaux offrent une résistance limitée à la fatigue lorsqu'ils sont soumis à des contraintes ou à des flexions répétés. À force de répétition, la compression, le pliage, le cintrage ou la flexion finissent par affaiblir le matériau de l'enveloppe et par entraîner sa rupture. Pour étudier les mécanismes de rupture, on a recours à des essais de fatigue en compression, qui consistent à exercer sur l'implant mammaire intact une force de compression constante cyclique jusqu'à la rupture.

L'évaluation de la rupture à la fatigue des implants mammaires ne doit se faire qu'au moyen d'essais de contrôle de charge. Il faut soumettre les échantillons à des cycles de charges de compression variées (X millions de cycles) jusqu'à la déformation et déterminer la rupture aux diverses charges pour obtenir une courbe donnant la force appliquée en fonction du nombre de cycles. La valeur de déformation doit se fonder sur les cycles *in vivo* auxquels l'implant devrait être soumis pendant sa durée de vie, et son choix doit être adéquatement justifié. Un nombre suffisant d'échantillons doit être testé pour obtenir la courbe, y compris le « coude », c.-à-d. l'emplacement du lieu du changement maximal sur la courbure du graphique. La charge au moment de la déformation, sans rupture, doit être déterminée, de même que le mode et l'emplacement de la rupture.

Les résultats doivent être présentés de façon à inclure le stress comme variable indépendante et non uniquement la force. Le stress permet de comparer les résultats de la résistance à la fatigue pour différentes tailles d'instrument parce que la force appliquée est normalisée en fonction de l'épaisseur du site de rupture et de l'augmentation ou de la diminution de la taille de l'instrument.

### 5.1.7 Essai de choc statique sur l'instrument entier

L'essai de choc statique doit être conçu de manière à permettre l'évaluation d'une série de traumatismes de la pire éventualité auxquels peut être exposés l'implant, comme un accident de voiture. Comme il n'existe aucune méthode normalisée à ce chapitre, le promoteur doit lui-même fournir une méthode d'essai, accompagnée d'une justification satisfaisante.

L'essai doit faire appel à une série de perceurs lestés et de hauteurs de largage permettant de simuler l'éventail des pires traumatismes. La zone de contact du perceur, la gamme des poids, la hauteur de largage et la vitesse doivent être justifiées. L'énergie d'impact, déterminée en fonction de la superficie totale située sous la courbe contrainte-déformation obtenue, doit être précisée, de même que le mode et l'emplacement de la rupture.

### 5.1.8 Intégrité de la valve

Cet essai concerne les implants au sérum physiologique munis de valves, de même que tout autre implant muni d'une valve. Les essais d'intégrité des valves effectués sur les prothèses mammaires au sérum physiologique doivent démontrer que la valve est capable de se refermer. Les prothèses peuvent en effet être soumises à des forces hydrostatiques tendant à en expulser le liquide, ce qui entraîne leur dégonflement et un changement de leur taille et de leur forme. L'augmentation de la pression à l'intérieur des prothèses est généralement due à la pression exercée par diverses parties du corps de la patiente (tête, bras, tronc, etc.) lorsqu'elle s'incline. Il faut donc définir les pressions maximales auxquelles les prothèses risquent d'être soumises compte tenu des contraintes de service typiques, et les tester à un régime de pression offrant une marge de sécurité.

PPT suggère d'adopter la méthode décrite dans la norme ASTM F703. Selon cette norme, on ne devrait observer aucune fuite cinq minutes après qu'une valve normalement fermée a été soumise à une pression rétrograde équivalente à 30 cm de H<sub>2</sub>O, suivie d'une pression rétrograde équivalente à 3 cm de H<sub>2</sub>O. Cependant, comme PPT estime que la norme ne permet pas de vérifier l'efficacité de la prothèse en condition de charge *in vivo* réelle, le promoteur doit définir une pression représentant adéquatement les conditions *in vivo*, justifier son choix, et réaliser ses essais à cette pression.

Les promoteurs doivent donc démontrer que l'intégrité de la valve est maintenue à des charges *in vivo* réelles maximales prévues bien supérieures à celles stipulées dans la norme F703. Pour ce faire, ils doivent soumettre les prothèses à des charges graduelles jusqu'à ce que leur valve cède et que l'on puisse établir leur pression de service maximale. Ils doivent également mentionner si les valves qui ont cédé se sont refermées une fois enlevée la pression ayant provoqué leur rupture.

Des essais d'intégrité doivent en outre être effectués sur les prothèses qui ont servi aux essais de fatigue décrits au point 5.1.7 ci-dessus. On obtiendra ainsi des données sur la performance de la valve après une utilisation simulée, et on pourra comparer la pression de rupture des prothèses soumises aux tests de fatigue à celle des prothèses qui ne l'ont pas été.

### 5.1.9 Cohésivité du gel de silicone ou du produit de remplissage de remplacement

Les essais de cohésivité portent sur les implants remplis avec du gel de silicone ou un autre produit de remplissage, et servent à mesurer à la fois les propriétés rhéologiques (écoulement) et l'intégrité (connectivité) du gel. Ils doivent être effectués sur le gel ou le produit de remplissage prélevé sur l'instrument fini et stérilisé.

Deux méthodes sont brièvement décrites dans la norme ASTM F703. Cependant, comme elles n'y sont pas décrites en entier, le promoteur doit fournir une description complète de la méthode qu'il a utilisée, mentionnant notamment le critère succès/échec, et justifier son choix. Les résultats déclarés doivent convenir à la méthode d'essai (p. ex. la longueur du gel pendant, le niveau d'affaissement du gel, etc.).

### 5.1.10 Études de biocompatibilité

En vertu des articles 11 et 15 du *Règlement sur les instruments médicaux* tous les matériels susceptibles d'entrer en contact avec l'organisme doivent faire l'objet d'épreuves de biocompatibilité.

Les épreuves de biocompatibilité ou biologiques sont réalisées après l'évaluation du risque toxicologique exigée par les normes EN 1441 (Dispositifs médicaux - Analyse du risque) ou ISO/DIS 14971 (Dispositifs médicaux - Gestion du risque - Partie I : Application de l'analyse du risque). Les principes généraux appliqués à l'évaluation biologique des matériels et des instruments sont exposés dans la norme ISO 10993-1 :1997 (Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 1 : Évaluation et essais).

Ces épreuves diffèrent des essais de toxicité de base, car elles tentent de reproduire les conditions d'exposition clinique et, de ce fait, peuvent donner une idée de la probabilité de manifestation d'effets secondaires pendant l'utilisation du matériel. Il est possible qu'il ne soit pas nécessaire de pratiquer tous les essais suggérés par la norme si le matériel proposé a déjà fait l'objet d'études approfondies ou d'une vaste utilisation.

## 5.2 Études cliniques

Ces études peuvent inclure des cohortes distinctes de patientes ayant subi une augmentation primaire, une reconstruction primaire ou une reprise. Comme ces études sont compliquées du fait que certaines patientes reçoivent des implants pour des raisons différentes (p. ex. une femme peut recevoir un implant pour une reconstruction et un autre pour une augmentation), les données doivent être consignées et analysées à la fois par patiente et par instrument. Patiente et instrument sont classés en fonction de l'indication au moment de l'*admission* de la patiente à l'étude.

La classification de la patiente ou de la prothèse doit tenir compte des aspects suivants. La patiente en reconstruction qui subit une augmentation contralatérale doit être classée en reconstruction; les prothèses sont aussi toutes deux classées en reconstruction. La patiente en

reprise (c.-à-d. admise dans l'étude à cause du remplacement d'un implant existant, indépendamment du type ou du fabricant de l'implant original) qui subit une augmentation contralatérale est classée parmi les patientes en reprise. La population de patientes peut être subdivisée davantage en reconstruction de reprise ou augmentation de reprise. Quant aux prothèses, elles sont classées l'une en reprise et l'autre en augmentation. Si la reprise (exérèse avec remplacement) a lieu durant l'étude (c.-à-d. après l'implantation initiale), la patiente *et* les instruments sont classés selon l'indication de l'implantation originale au moment de l'admission.

Les patientes qui subissent une exérèse et un remplacement concernant un implant du même fabricant devraient faire l'objet d'un suivi soutenu. PPT encourage les promoteurs à faire de même pour les patientes qui subissent une exérèse sans remplacement ou une exérèse avec remplacement par un implant d'une autre marque.

Il est essentiel de fournir un compte rendu complet sur ces patientes ainsi que les données adéquates et pertinentes sur la sécurité et l'efficacité.

### **5.2.1 Méthodologie et considérations statistiques**

Une description complète du protocole doit être fournie, précisant les objectifs de l'étude, les hypothèses primaires et secondaires, la population à l'étude (c.-à-d. les critères d'inclusion et d'exclusion), les méthodes de randomisation (le cas échéant), le nombre et l'emplacement des sites d'investigation, les méthodes de recrutement, les techniques chirurgicales, et les interventions ou médicaments d'appoint autorisés (p. ex. capsulotomie fermée, ou corticostéroïdes ou antibiotiques intraluminaux). Il faut également expliquer de quelle façon le groupe témoin a été sélectionné et, si l'on n'a pas eu recours à un groupe témoin, fournir une justification suffisante.

Toutes les hypothèses mises à l'épreuve, les nulles comme les alternatives, doivent être clairement énoncées. Aux fins de la sécurité, cela comprend les taux postulés de contracture capsulaire de grade III/IV, d'explantation (pour quelque raison que ce soit), d'infection et de rupture. Les taux postulés de bénéfices d'efficacité (c.-à-d. amélioration sur l'échelle de l'image corporelle) peuvent aussi être inclus. Les techniques statistiques appropriées doivent être définies prospectivement et utilisées pour vérifier ces hypothèses et étayer les allégations de sécurité et d'efficacité.

Il faut en outre démontrer que les sujets de l'étude sont représentatifs de la population concernée (c.-à-d. sur le plan de l'âge et de l'indication d'emploi). La démonstration peut se fonder sur des analyses détaillées des caractéristiques démographiques des patientes et sur la détermination des caractéristiques de base des patientes.

Il faut aussi démontrer statistiquement que la taille de l'échantillon est suffisante pour donner des mesures exactes de la sécurité et de l'efficacité de l'instrument. Ainsi faut-il, au minimum, préciser les critères d'effet (différence cliniquement significative dans les variables de réponse à

détecter), la précision désirée pour les estimations des taux, les marges d'erreur statistique pour alpha et bêta, les variances anticipées des variables de réponse (si elles sont connues), toute hypothèse ou formule statistique accompagnée des références utilisées, les estimations raisonnables des taux de sujets perdus de vue, et tous les calculs utilisés. Les estimations de la taille des échantillons doivent se fonder sur la précision des résultats obtenus sur le plan de la sécurité et l'efficacité ou la détection d'une différence cliniquement significative après deux ans, mais en tenant compte des taux de perdus de vue estimés en fonction d'un suivi sur 10 ans. Si les estimations de la taille des échantillons se fondent sur la précision avec laquelle on peut estimer les taux de complication, la taille des échantillons doit alors être assez importante pour faire en sorte que cette précision se situe en-deçà d'un nombre prédéfini de points de pourcentage que PPT considère acceptable, compte tenu d'intervalles de confiance à 95 %.

Par exemple, pour avoir un nombre suffisant de patientes subissant une augmentation primaire ou une reconstruction primaire (p. ex. 75 % d'augmentation primaire et 25 % de reconstruction primaire) pour déterminer le taux de rupture avec une précision raisonnable, il faut avoir suivi 500 femmes à la fin de l'étude (c.-à-d. 10 ans après l'implantation). Nécessairement, le bassin des patientes en reconstruction n'inclura pas les survivantes du cancer du sein afin de satisfaire aux exigences de suivi. En posant un taux d'abandon de 40 % après 10 ans, il faut donc recruter au moins 850 femmes. On obtiendra ainsi une précision de la pire éventualité de  $\pm 4$  % à un taux de rupture de 50 %, précision qui s'accroîtra à mesure que le taux s'écarte des 50 %, pour atteindre  $\pm 1,9$  % à un taux de rupture de 5 % ou de 95 %. La taille de l'échantillon pourrait également être justifiée en se fondant sur les analyses de survie, à l'aide de la méthode de Peto, ce qui donnerait dans le pire des cas une précision de  $\pm 3$  %, compte tenu de la même taille d'échantillon et du même taux d'abandon (Peto, Richard et al., Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient, II, Analysis and Examples, British J. Cancer, 35:1-39, 1997). Comme les données sur la sécurité et l'efficacité obtenues chez les patientes se présentant pour une reprise peuvent différer considérablement de celles recueillies auprès de patientes se présentant pour une implantation primaire, il faut inclure une proportion des premières dans l'échantillon. En posant qu'environ 20 % des patientes qui se présentent pour une implantation mammaire sont des cas de reprise, la taille de l'échantillon final doit donc être accrue d'autant (c.-à-d. environ 1 000 patientes recrutées environ) pour compenser le recrutement d'environ 150 patientes subissant une reprise.

Il faudrait fournir une justification statistique du regroupement entre les variables confusionnelles suivantes : âge de la patiente; site d'investigation; type de prothèse (c.-à-d. monolumière ou multilumière); taille de la prothèse; surface de la prothèse (c.-à-d. lisse ou texturée); type de valve (p. ex. diaphragme ou lamelle, etc.); position de la prothèse (c.-à-d. rétroglandulaire ou rétromusculaire); expérience du chirurgien et technique utilisée (le cas échéant); et moment de la reconstruction (c.-à-d. immédiate ou différée).

Toutes les variables pertinentes doivent être déclarées pour chaque population de patientes afin d'évaluer le rapport risques-bénéfices. Pour chaque sous-groupe pertinent, un nombre suffisant de patientes doit faire l'objet d'un suivi pendant un temps assez long pour étayer de façon satisfaisante toutes les allégations (explicites et implicites) de la demande d'homologation. Parmi ces sous-groupes figurent les patientes en augmentation primaire (c.-à-d. initiale), en reconstruction primaire sans expansion tissulaire préalable, en reconstruction primaire avec expansion tissulaire préalable, et en reprise (pour des motifs d'ordre cosmétique, médical ou chirurgical et suite à une augmentation initiale ou à une reconstruction).

On recommande de faire d'autres analyses pour déterminer le degré de sécurité et d'efficacité de la prothèse en fonction des variables suivantes : âge de la patiente, indication d'emploi (c.-à-d. augmentation vs reconstruction vs reprise), étiologie et durée de l'anomalie mammaire (le cas échéant), type de prothèse (c.-à-d. mono- ou multilumière), style de prothèse, type de valve (p. ex. lamelle, diaphragme, etc.), type de surface (c.-à-d. lisse vs texturée), site d'incision chirurgicale, position de la prothèse (p. ex., rétomusculaire, sous-glandulaire), site d'investigation, expérience du chirurgien et technique utilisée, type de reconstruction (c.-à-d. immédiate ou différée), utilisation et type d'irrigation de la loge d'implantation, et utilisation et type d'agents intraluminaux (le cas échéant). On suggère aussi de faire des analyses statistiques de régression logistique ou des analyses de régression de Cox pour déterminer lesquelles des ces variables sont associées à chacun des résultats sur le plan de la sécurité ou de l'efficacité. Certaines analyses de sous-groupe pourraient également s'avérer nécessaires.

### 5.2.2 Évaluation de la sécurité

Il faut également fournir les taux et les évaluations du décours temporel pour les paramètres suivants, quelle que soit la relation de l'instrument à l'événement. Pour les présentations sur le décours temporel, on recommande des analyses de survie.

Voici donc ces paramètres : la fréquence et le ou les motifs des reprises/explantations (motifs d'ordre cosmétique, médical ou chirurgical); la fréquence, le ou les motifs et la sévérité des interventions (y compris, mais sans s'y limiter, l'incision ou le drainage d'abcès/hématomes/séromes, l'exérèse de masses/tissus/calcifications, la capsulotomie – ouverte et fermée –, la capsulectomie, etc.); la fréquence, le ou les motifs, et les conséquences des défaillances de la prothèse (y compris la rupture, les fuites, les suintements importants de gel de silicone ou de tout autre produit de remplissage); la fréquence, la sévérité, la durée et la méthode de résolution de toutes les autres complications (y compris, mais sans s'y limiter, la rétraction capsulaire [selon les grades de Baker], l'infection, la calcification, la migration, l'extrusion, l'érosion cutanée, la nécrose, la lymphadénopathie, la cicatrisation différée, la formation de masse(s) dans les seins, la poitrine ou les aisselles, les lésions iatrogènes, les hématomes, la douleur et les séromes); la fréquence, la sévérité et les conséquences des complications cosmétique (p. ex. la distorsion, le plissement, la formation de cicatrices, la visibilité de l'implant, l'asymétrie); la fréquence, le moment d'apparition et la sévérité des altérations de la

sensibilité du mamelon ou du sein; la fréquence, le moment d'apparition et la sévérité des perturbations ou des difficultés de lactation; la fréquence et la nature des troubles de la grossesse ou de la progéniture qui en est issue; la fréquence et la nature des difficultés de détection mammographiques; la fréquence et la nature des altérations mammographiques; la fréquence et la cause des décès (c.-à-d. d'après les autopsies); la fréquence et le ou les motifs de l'insatisfaction de la patiente attribuable à des complications ou à l'enlèvement d'un implant; et tout autre dysfonctionnement ou événement indésirable pour la santé lié la prothèse (y compris tout effet sur le système immunitaire et le système reproducteur).

Pour les prothèses remplies de gel de silicone, il faut caractériser les évaluations du décours temporel, la fréquence et les conséquences cliniques d'une rupture silencieuse. La rupture silencieuse est définie comme une atteinte à l'intégrité de l'enveloppe, qu'il ait ou non été démontré que le gel de silicone a migré à l'extérieur. La fréquence, le moment d'apparition et les conséquences cliniques doivent être déterminés au moyen d'un dépistage séquentiel prospectif mené au sein d'un sous-groupe de la population d'étude et faisant appel à des techniques diagnostiques radiographiques ou autres ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes. Pour les prothèses au gel de silicone standard, c'est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est recommandée comme méthode courante de prédilection pour la détection de cet événement. Un sous-groupe de patientes soumises à l'IRM doit faire l'objet d'un dépistage séquentiel pour détecter une rupture silencieuse après 6 mois et 2, 5 et 10 ans. Toute étude par IRM doit utiliser les termes suivants pour décrire ou définir ses résultats.

Rupture d'implant intracapsulaire (rupture silencieuse) : rupture de l'enveloppe de l'implant (enveloppe d'élastomères) donnant lieu à la libération du gel de silicone, mais non au-delà de la capsule fibreuse demeurée intacte.

Rupture d'implant extracapsulaire : rupture de l'enveloppe de l'implant et de la capsule fibreuse, avec fuite de silicone dans les tissus adjacents.

Rupture d'implant non affaissé : l'enveloppe de l'implant qui s'est rompue ne s'affaisse pas ou ne s'affaisse qu'en partie. Le signe dit « des linguine » est absent. On ignore au juste pourquoi certains implants percés ne s'affaissent pas. Selon une théorie, les vieilles enveloppes, plus épaisses, sont munies de patches de fixation, ce qui diminue la probabilité d'un affaissement.

Fuite de gel de silicone : tous les implants au silicone ont des fuites de gel, ce qui ne constitue pas une rupture.

Les résultats doivent être accompagnés d'informations détaillées sur les techniques d'IRM et l'équipement utilisés.

On sait que les implants mammaires modifient l'apparence et la qualité des clichés de mammographie classique. Pour chaque patiente qui subit une mammographie de dépistage systématique, le promoteur doit relever la fréquence et l'ampleur des fibroses tissulaires et des



calcifications autour de la prothèse ainsi que leur impact sur la détection correcte et rapide des tumeurs du sein par mammographie.

Malgré la masse d'informations publiées sur le sujet, l'association entre les implants mammaires et le développement de maladies rhumatismales ou de troubles du tissu conjonctif n'a jamais été établie avec certitude. Selon des analyses récentes<sup>(1,2,3)</sup>, les implants ne seraient associés à aucune augmentation significative (c.-à-d. risque relatif supérieur à 2) des troubles du tissu conjonctif. Mais ces données sont limitées, car elles ne sont pas prospectives (et peuvent donc donner lieu à une sous-déclaration due au biais de rappel), ne traitent pas de la question de la symptomatologie incomplète pour un poser un diagnostic définitif, n'ont pas fait l'objet d'évaluations et de suivis cohérents, n'ont pas donné lieu à un suivi de durée suffisante, et font état de données regroupées provenant d'implants de compositions très variées plutôt que de produits de compositions précises. De surcroît, en général, la population pour laquelle sont indiqués les implants, notamment la cohorte des patientes subissant des augmentations (c.-à-d. les femmes en âge de procréer) est en soit plus à risque de développer des troubles du tissu conjonctif que la population plus âgée. PPT estime que les promoteurs sont bien placés pour fournir de précieuses données de recherche sur cette question et leur suggère donc de recueillir des données prospectives sur les troubles du tissu conjonctif dans le cadre d'un suivi de durée suffisante. Les promoteurs pourraient également être en mesure de fournir de précieuses informations de recherche en caractérisant la fréquence et les présentations de décours temporel du développement de maladies rhumatismales (y compris, mais sans s'y limiter, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux généralisé, le lupus discoïde, la sclérodermie, la vascularite, la polymyosite, la dermatomyosite), des syndromes rhumatismaux (y compris la maladie de Raynaud, le syndrome de Sjögren, le syndrome CRST, la sclérodermie circonscrite, le syndrome du canal carpien, le syndrome de type sclérose en plaques, le syndrome de type myélome multiple, le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie), des signes et symptômes rhumatismaux (comme la perte de cheveux, l'érythème facial, la photosensibilité, les yeux secs, la bouche sèche, l'arthralgie, les myalgies, les troubles de la déglutition, les raideurs articulaires matinales de plus de 30 minutes, l'inflammation oculaire/la rétinite/la névrite optique, la faiblesse musculaire, l'inflammation articulaire sur plus de 6 semaines, la pleurésie, les éruptions cutanées et la lymphadénopathie) et d'autres signes et symptômes signalés (comme le dysfonctionnement cognitif, la fatigue, la paresthésie, les étourdissements, les contusions ou les hémorragies anormales, le purpura, les fièvres inexplicables, l'urticaire, les télangiectasies et les pétéchies). Cette évaluation devrait être faite chaque année sur toutes les patientes, avec un suivi assuré par un rhumatologue ou un autre spécialiste compétent au besoin, et consignation des données sérologiques (p. ex. anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, vitesse de sédimentation globulaire, taux d'immunoglobulines, créatinine-kinase, électrophorèse des protéines sériques, taux de compléments, etc.), si indiqué.

D'après les études épidémiologiques, il n'y aurait pas d'augmentation importante du risque de trouble du tissu conjonctif chez l'ensemble des porteuses d'implants mammaires<sup>(1,2,3)</sup>. Des études de laboratoire ont montré que certains autoanticorps (p. ex. dirigés contre le collagène ou

anticorps antinucléaires) sont présents chez certaines porteuses de prothèses, mais rien ne prouve qu'ils soient dommageables. On a aussi fait état de tests pour les anticorps anti-silicone, mais ils n'ont pas été validés. On ignore au juste ce que les tests mesurent et si les résultats sont cliniquement significatifs. De la même façon, la pertinence clinique de la mesure des anticorps anti-polymères chez les porteuses d'implants au silicone n'a pas été établie. Par ailleurs, comme il n'a pas été démontré que les analyses sanguines disponibles fournissaient des informations diagnostiques utiles, on n'en recommande actuellement aucune en particulier.

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance périodique et régulière, à la recherche de complications et d'effets indésirables pendant au moins 10 ans après l'implantation (voir le point 5.2.1 pour une description détaillée de l'évaluation de la taille de l'échantillon). On suggère, au minimum, des fréquences de suivi de 3, 6, 13, 18 et 24 mois, puis chaque année par la suite. On recommande des visites annuelles après 2 ans étant donné que l'on ne conserve l'adresse postale que pendant un an et pour réduire au minimum le nombre de patientes perdues de vue. Le but de ces visites/contacts est d'évaluer la fréquence, la sévérité, la durée et la méthode de soulagement de la douleur; les masses; les ruptures ou les fuites; l'explantation avec ou sans remplacement pour des motifs d'ordre cosmétique, médical ou chirurgical; la contracture capsulaire de grade III/IV; la présence et les conséquences des interventions chirurgicales supplémentaires (y compris, mais sans s'y limiter, la capsulotomie – ouverte et fermée – et la capsulectomie; l'incision ou le drainage d'abcès, d'hématome ou de sérome; et l'exérèse de masses, de tissus ou de calcifications); les complications cosmétique (c.-à-d. le plissement, la distorsion, la visibilité de l'implant, l'asymétrie); les problèmes de lactation; les troubles de la grossesse; les altérations ou les difficultés dans le dépistage mammographique; l'évaluation radiographique à la recherche de ruptures silencieuses (implants remplis avec du gel et peut-être avec d'autres produits); le suivi actif des troubles du tissu conjonctif.

### 5.2.3 Évaluation de l'efficacité

Toutes les allégations de mise en marché (explicites et implicites) concernant l'équivalence ou la supériorité du produit par rapport aux implants ou aux traitements existants doivent être étayées par un nombre statistiquement justifié de patientes, des résultats cliniques pertinents et des comparaisons directes à un groupe témoin approprié.

Les effets anatomiques de l'implant doivent être évalués. On peut le faire en comparant des analyses appariées avant-après des soutien-gorge et des bonnets, de la symétrie ou d'autres paramètres normalisés.

Les avantages sur le plan de la qualité de vie (QV) doivent être évalués à l'aide d'instruments valides et fiables. Pour l'heure (avril 1999), aucun instrument de mesure de la QV développé et validé dans une population de porteuses d'implant mammaire ne permet de saisir tous les domaines importants de la QV (c.-à-d. physique, social, émotionnel), de même que les aspects positifs et négatifs de l'intervention sur les porteuses. Pour pouvoir faire des allégations

concernant une amélioration de l'état de santé associée à la qualité de vie, les promoteurs devront mettre au point et valider des mesures de QV pour leur produit dans une population de porteuses. Au minimum, les évaluations suivantes de la QV devront toutefois être incluses comme résultats secondaires de l'efficacité dans les études sur les implants mammaires : une mesure de l'estime de soi (p. ex. échelle de l'estime de soi de Rosenberg), une mesure de l'image corporelle (p. ex. échelle de l'image corporelle) et une mesure de l'état de santé général associé à la qualité de vie (p. ex. SF-36). Ces évaluations doivent être faites prospectivement pour les mesures répétées avant et après l'intervention. Les promoteurs doivent préciser quand les instruments de mesure de la QV ont été administrés en ce qui a trait à la reconstruction différée par opposition à la reconstruction immédiate chez les patientes subissant une reconstruction. On recommande de stratifier les données selon l'indication (c.-à-d. augmentation, reconstruction ou reprise) et de corréler les données de QV à d'autres issues cliniques et d'autres groupes témoins ou de comparaison. La durée de ces évaluations doit être suffisante pour obtenir une stabilisation de ces paramètres. On recommande une durée minimale de 2 ans.

On recommande en outre de mesurer la satisfaction globale des patientes. Cette évaluation doit porter notamment sur la satisfaction à l'égard des paramètres suivants : l'intervention chirurgicale initiale, les interventions chirurgicales et médicales d'appoint, les complications, et la concrétisation des effets escomptés de l'intervention et des implants. On suggère enfin de recueillir des données sur la satisfaction des patientes à l'égard des effets de l'explantation des prothèses, qu'il y ait eu remplacement ou non.

### **5.3 Études de validation du procédé**

Les modes opératoires normalisés pour la stérilisation et pour la qualification des méthodes de stérilisation doivent être fournis. Les renseignements transmis doivent préciser notamment la méthode de stérilisation; le protocole détaillé de la validation de la stérilisation et ses résultats; le niveau d'assurance de la qualité; le type d'emballage; le protocole de validation de l'emballage et ses résultats; les niveaux résiduels d'oxyde d'éthylène, d'éthylèneglycol et de chlorhydrine d'éthylène restant dans la prothèse après la période de quarantaine de stérilisation, le cas échéant; et la dose de rayonnement, le cas échéant.

## **6.0 Étiquette de l'instrument**

### **6.1 Feuilles d'information**

Le notice d'information pour les implants mammaires réunit généralement un feuillet d'information proprement dit et un guide chirurgical technique. Le promoteur peut décider de fournir cette information dans deux documents différents relevant de l'étiquetage. De toute façon, les notices doivent donner, mais sans s'y limiter, les renseignements suivants : le nom de la prothèse; une brève description de la prothèse, accompagnée d'information sur les matériaux de fabrication; les indications d'emploi; la liste de toutes les contre-indications, mises en garde, précautions et effets indésirables pertinents; le mode de stérilisation; une description de la formation pré-implantation à donner à l'équipe chirurgicale; une description de la façon de préparer la patiente

(p. ex. antibioprofylaxie), la salle d'opération (p. ex. fournitures à avoir à portée de main) et l'implant en vue de l'intervention; les instructions pour l'implantation, notamment la voie d'abord chirurgicale et l'information propre à la prothèse (selon le type d'implant); les méthodes d'essai peropératoire visant à garantir l'intégrité de l'implant et sa position adéquate; les instructions pour le suivi, notamment si l'on recommande une antibioprofylaxie durant la période post-implantation et durant toute intervention dentaire ou chirurgicale subséquente; et une description de la méthode d'évaluation et de la fréquence des évaluations de l'intégrité et de la position de l'implant.

Les instructions doivent donner aux soignants comme consigne de bien s'informer auprès des patientes, avant l'intervention, de tout antécédent de réaction allergique à l'un ou l'autre des matériaux entrant dans la composition de la prothèse ou du produit de remplissage. Les procédures de dépannage doivent aussi être décrites en entier. Le mode d'emploi doit tenir compte de l'expérience clinique accumulée avec l'implant et doit correspondre aux instructions fournies dans les autres étiquettes fournies par le promoteur.

Il importe au plus au point d'évaluer toute défaillance de l'implant. Par conséquent, les promoteurs doivent mettre en garde contre la capsulotomie fermée, car il a été démontrée que cette intervention pouvait entraîner la rupture de l'implant. Ils doivent en outre mettre en garde contre l'addition au produit de remplissage de toute substance (p. ex. de la bétadine, des stéroïdes ou des antibiotiques) autre que celles recommandées, car ces substances peuvent entraîner ou accélérer le délaminage de l'enveloppe.

## 6.2 Étiquetage à l'intention des patientes

Le feuillet d'information à l'intention des patientes doit comprendre tous les renseignements nécessaires pour faire en sorte que les patientes prospectives aient des attentes réalistes quant aux bénéfices et aux risques de l'implantation. Ces renseignements doivent être fournis sous forme écrite, présentés de façon à pouvoir être lus et compris facilement par la majorité des patientes, et remis à celles-ci avant le choix de la date de l'implantation pour que chacune d'elles ait assez de temps pour en prendre connaissance et en discuter avec son ou ses médecins. L'emploi de termes techniques doit être maintenu au minimum et les termes utilisés doivent être définis. L'information destinée aux patientes ne doit pas dépasser un niveau de compréhension de lecture de septième année.

Les informations destinées aux patientes doivent inclure, au minimum, les renseignements suivants : les indications d'emploi; les contre-indications, mises en garde et précautions pertinentes; les complications potentielles, y compris les méthodes permettant éventuellement d'y remédier; les bénéfices et les risques anticipés (pour donner à la patiente des attentes réalistes quant à la performance de la prothèse); les autres options de traitement disponibles, y compris l'absence de traitement, et les risques et avantages de chacun; la recommandation de discuter avec

son médecin des autres traitements qui pourraient lui convenir; à quoi s'attendre après l'intervention, y compris la durée du rétablissement; les symptômes à déclarer au médecin sans tarder; avec qui communiquer pour poser des questions; les activités susceptibles d'endommager ou de rompre l'implant; les raisons pour lesquelles l'implant ne dure pas toute la vie; la nécessité éventuelle de modifier, d'enlever ou de remplacer l'implant; et des informations cliniquement étayées, le cas échéant, sur la durée de vie de l'implant, y compris la nécessité éventuelle de le modifier, de l'enlever ou de le remplacer.

### **7.0 Considérations spéciales**

Au moins quelques jours avant l'intervention, le médecin doit revoir avec sa patiente les points suivants : le feuillet d'information de la prothèse qu'elle doit se faire implanter; toute information de l'étiquette la concernant en propre; la formule de consentement éclairé, qu'elle doit signer avant l'intervention; et tout renseignement supplémentaire concernant la prothèse, comme sa durée de vie et son remplacement, ainsi que les informations sur les politiques de remboursement.

Au moment de l'intervention, le médecin doit remplir, pour la patiente, une fiche d'identification donnant des renseignements précis sur la prothèse (p. ex. le numéro de lot).

Le stade et l'état d'un cancer du sein peuvent avoir une incidence sur son évolution future. La chimiothérapie, la radiothérapie ou d'autres traitements anticancéreux peuvent en outre influencer sur l'apparition de complications locales attribuables à l'implant. Ces considérations peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de la prothèse. Il faudrait donc recueillir ces données chez toutes les patientes en reconstruction ainsi que chez celles en augmentation/reconstruction qui contractent un cancer du sein durant le cours de l'étude.

### **8.0 Références**

1. Silicone Gel Breast Implants, report of the Independent Review Group, juillet 1998.
2. Silicone Breast Implants in Relation to Connective Tissue Diseases and Immunological Dysfunction, submitted to the United States District Court (Northern District of Alabama), 30 novembre 1998.
3. The Safety of Silicone Breast Implants, Institute of Medicine, National Academy of Science, 22 juin 1999.