

## Surveillance Implant Mammaire 2 PROTOCOLE

**INVESTIGATEUR  
COORDONNATEUR**

Dr Fabien **REYAL**

Adresse : 26, rue d'ULM 75248 Paris Cedex 05

Tél. : 01 44 32 40 87

Email : [fabien.reyal@curie.fr](mailto:fabien.reyal@curie.fr)

**PROMOTEUR**

**Institut Curie**

26 rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

## TABLE DES MATIERES

<b>1. ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b>	<b>3</b>
<u>1.1. Contexte</u>	3
<u>1.2. Objectifs</u>	4
<u>1.3. Méthodologie</u>	5
<b>2. POPULATION CONCERNEE</b>	<b>6</b>
<b>3. METHODE D'INVESTIGATION RETENUE</b>	<b>6</b>
<b>4. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES RECUEILLIES</b>	<b>7</b>
<b>5. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES</b>	<b>7</b>
<b>6. STATISTIQUES</b>	<b>7</b>
<u>6.1. Durée et modalités d'organisation de la recherche</u>	7
<u>6.2. Méthode d'analyse des données</u>	8
<u>6.3. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance</u>	8
<b>7. CONSIDERATIONS ETHIQUES</b>	<b>8</b>
<u>7.1. Traitement des données personnelles</u>	8
<u>7.2. Responsabilités du promoteur</u>	8
<u>7.3. Responsabilités des investigateurs</u>	9
<b>8. PROPRIETES DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE</b>	<b>9</b>
<b>9. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</b>	<b>9</b>

## 1. ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

### 1.1. Contexte

L'affaire PIP puis la mise en évidence d'une association entre Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules et implants mammaires ont imposé la mise en place d'études rétrospectives et prospectives sur la sécurité des dispositifs médicaux implantables. Concernant les implants mammaires PIP, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a financé la mise en place de deux études portées par des groupes de recherche académiques. L'étude BRICK porte sur 1) l'analyse rétrospective et la surveillance prospective de patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire avec implants dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein (Institut Curie, Institut Gustave Roussy) 2) la mise en place d'une cohorte nationale de patientes ayant développé un cancer du sein sur implants mammaires esthétiques. L'analyse de ces données est en cours et devrait aboutir à des publications courant 2016. L'étude Lucie, avait pour objectif de constituer une cohorte afin d'étudier les conséquences médicales à court et long terme du port de prothèses mammaires en gel de silicone, en général, et de prothèses de fabricant PIP en particulier. En raison d'un défaut d'inclusion l'étude a été stoppée.

Dans ce contexte, le ministère de la santé vient d'émettre le Décret no 2015-1171 du 22 septembre 2015 relatif à l'information à délivrer à la personne concernée préalablement à une intervention de chirurgie esthétique et postérieurement à l'implantation d'un dispositif médical. Il devient par conséquent absolument nécessaire de trouver une nouvelle voie afin de répondre aux différents objectifs de surveillance et d'information des femmes porteuses d'implants mammaires.

Plusieurs problèmes ont été identifiés:

- La fréquence des pathologies graves induites directement ou indirectement par les implants mammaires (PIP ou non PIP) est à considérer comme faible (LAGC, maladie auto-immune, cancer du sein).
- La population à suivre est une population peu habituée à participer à une surveillance médicale et à un projet d'épidémiologie car majoritairement représentée par des patientes porteuses d'implants mammaires esthétiques.
- La population des patientes porteuses d'implants mammaires dans un cadre de cancer/reconstruction ont un suivi très structuré ce qui peut être à la fois un élément de mobilisation mais aussi de démobilisation.
- Les chirurgiens (chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique) exercent principalement en structure privée et en secteur privé (hors nomenclature). La formation et l'implication en termes de recherche et de surveillance épidémiologique de ces praticiens sont par conséquent variables.
- Les établissements dans lesquels s'effectuent ces interventions sont extrêmement variés.

## 1.2. Objectifs

### Objectif principal

Nous proposons de construire et d'offrir un outil de surveillance et d'information simplifié, informatisé, aux porteuses d'implants mammaires esthétiques ou dans le cadre d'une reconstruction (PIP ou non PIP).

Cet outil sous forme de questionnaires auto-administrés en ligne, permettra un suivi sur le long terme des femmes porteuses d'implants mammaires esthétiques ou dans le cadre d'une reconstruction mammaire pour cancer (tous types d'implants).

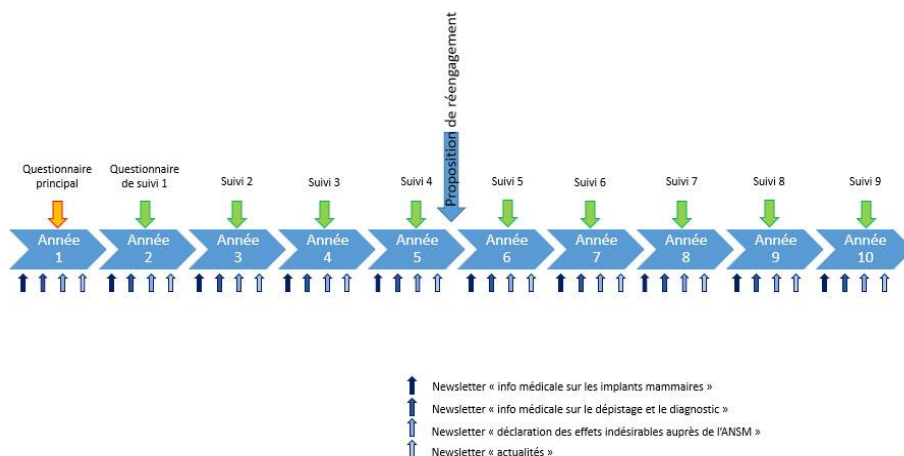
### Objectifs secondaires

Cet outil, qui sera accessible à l'ensemble des femmes porteuses d'implants mammaires de France, permettra :

- d'augmenter sensiblement le niveau d'éducation médicale des femmes porteuses d'implants mammaires notamment pour raison esthétique.
- d'impliquer les femmes porteuses d'implants mammaires dans le processus de surveillance
- d'assurer une surveillance régulière d'une cohorte de femmes volontaires porteuses d'implants mammaires
- d'identifier les complications graves au cours du temps
- de faciliter le lien entre les citoyens et l'ANSM
- de créer des liens avec l'ensemble des sociétés savantes, des agences gouvernementales, des associations de patientes

En effet, en complément des questionnaires de surveillance assurant le suivi des patientes et des complications liées ou potentiellement liées aux implants, des informations médicales et scientifiques de qualités seront proposées aux participantes par le biais de newsletters dédiées envoyées à raison de 4 par années :

- 1) informations médicales concernant les implants mammaires
- 2) informations médicales concernant le dépistage et le diagnostic du cancer du sein sur implant mammaire
- 3) sensibilisation à la déclaration d'évènement(s) indésirable(s) auprès de l'ANSM soit directement par la participante soit avec l'aide d'un médecin
- 4) newsletter abordant la thématique des implants mammaires en fonction des actualités



### 1.3. Méthodologie

L'équipe de recherche du Dr Reyat a prévu de faire appel à la plateforme en ligne des Seintinelles ([www.seintinelles.com/home](http://www.seintinelles.com/home)) pour héberger les pages en ligne dédiées à cette étude. Cette structure étant déjà existante, cela permettra d'éviter la création d'un nouveau site internet avec les coûts qui en découleraient.

#### ***Pré-tests des questionnaires***

Les questionnaires ont été pré-testés auprès d'un échantillon de 10 femmes, patientes ou non, ayant eu des prothèses afin. L'objectif était de recueillir leur avis et suggestions puis de modifier les questionnaires en fonction. La version proposée dans ce dossier est celle après modification.

#### ***Design du projet***

- Questionnaire filtre : il permet de s'assurer que les participantes remplissent les critères d'inclusion
- Double validation : lecture de la notice d'information et volontariat pour participer à l'étude
- Questionnaire principal (de 15 à 30 minutes): proposé uniquement si les critères d'inclusion sont remplis et si la patiente a indiqué avoir lu la notice et accepté de participer
- Questionnaires de suivi (une dizaine de minutes): proposés une fois par an sur 5 ans, sur la base de la date de remplissage du questionnaire principal

#### ***Plan de communication***

##### *Objectifs*

- faire connaître l'étude
- recruter des participantes (au moins 1000 participantes)
- maintenir l'engagement des participantes dans la durée

##### *Cible*

Femmes porteuses d'implants mammaires esthétiques, ayant ou non développé un cancer du sein. Au total, environ 500 000 femmes porteraient des implants mammaires esthétiques en France.

##### *Message*

Le message va être important, notamment suite à l'affaire PIP. Une foire aux questions sera prévue au lancement de l'étude, elle s'enrichira avec les questions des participantes, au fur et à mesure.

##### *Quels outils de communication ?*

- newsletter
- communiqué de presse
- kit de communication
- vidéo de présentation de l'étude
- une interview du Dr Reyat sera prévue ainsi qu'une vidéo d'explication des enjeux et objectifs de l'étude

##### *Quels canaux de communication ?*

Le recrutement de participantes à l'étude se fera par le biais de divers canaux de diffusion existants et par des techniques classiques de communication.

- Base des Seintinelles : près de 17000 citoyens inscrits, près de 6000 cancers du sein
- Associations de patientes : mon réseau cancer du sein, association PPP, Unicancer, La Ligue contre le cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le Cancer, Europadonna
- Cohortes LUCIE (surveillance des implants mammaires), BRICK (Cancer du sein et implants mammaires) et Calipso (cancer sur implants mammaires)
- Collèges des gynécologues
- Collèges des plasticiens
- Relai dans les centres de soins partenaires de l'association Seintinelles
- Presse féminine et presse santé
- Bloggeuses cancer
- Expertise des Seintinelles dans le domaine de la communication et du marketing : médias féminins, presse locale et nationale, réseaux sociaux (portée organique par les canaux existants et achats de médias ciblés (SEO)

#### *Quel planning ?*

- Lancement de l'étude : Novembre 2017
- Préparation des outils de communication en septembre 2017.
- Envoi du communiqué de presse, de la newsletter et relai sur les réseaux sociaux au lancement de l'étude.

Pour maintenir l'engagement des participantes sur la durée, nous prévoyons des newsletters d'informations tous les 4 à 6 mois, durant toute l'étude.

A la fin de l'étude, nous leur enverrons les résultats vulgarisés de l'étude par email et ferons un retour à la presse et aux associations de patientes.

## **2. POPULATION CONCERNEE**

### *Inclusion des patientes*

Cet outil sera proposé aux femmes ayant déjà bénéficié de la pose d'implants mammaires (rétrospectif), ainsi qu'aux femmes venant d'effectuer une première pose d'implant mammaire (prospectif). La pose d'implants mammaires peut être dans le cadre esthétique et malformatif ou dans le cadre d'un cancer du sein. Tous les implants sont concernés (PIP et non PIP).

### *Critères d'inclusion*

- Femmes majeures
- Porteuses d'implants (esthétiques ou consécutifs à une reconstruction mammaire)
- Ayant eu ou non un cancer du sein
- Ayant été ou étant opérées en France

## **3. METHODE D'INVESTIGATION RETENUE**

Cette étude repose sur une sollicitation des femmes (ayant eu un cancer ou non) dont le recrutement s'effectuera par le biais des diverses associations de patientes, la presse féminine et les réseaux sociaux. Cette étude, à l'initiative de l'Institut Curie, sera réalisée en collaboration avec les associations de patientes et fera appel à la plateforme des Seintinelles pour l'hébergement des questionnaires auto-administrés.

Le traitement de données à caractère personnel de l'association Seintinelles relatif à la constitution et à la gestion d'un panel de personnes pour la recherche collaborative a été instruit par le pôle santé de la CNIL sous le n° 1688474. Afin d'assurer la protection optimale des

données des personnes participant à cette étude et aux futures études menées sur le site Seintinelles l'architecture du site internet Seintinelles a été construite grâce à la collaboration de la société GIDE ([www.gide.net](http://www.gide.net)), de l'hébergeur de données de santé IDS ([www.ids-assistance.com](http://www.ids-assistance.com), M. Francois Kaag) et du consultant en sécurité informatique Nicolas Samarcq ([www.lexagone.fr](http://www.lexagone.fr)) qui ont pu interagir aux moments clés avec Mme Lesaulnier et M. Rousseaux de la CNIL santé.

#### **4. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES RECUEILLIES**

A l'inscription des participants sur le site des Seintinelles, les données identifiantes suivantes sont recueillies par le moyen d'un formulaire : adresse mail, code postal de résidence, et l'âge. L'adresse mail sert à la gestion de la relation avec les participants, notamment : à l'envoi par mail d'un lien pour la confirmation de l'inscription; à l'envoi d'invitations à se connecter pour répondre au questionnaire relatif à l'étude à laquelle ils ont choisi de participer ; à l'accès des participants aux données dans le cadre de l'exercice de leurs droits. La seule autre donnée recueillie à ce stade sert à savoir si les participants ont été, ou non, malades. Si oui, nous leur demandons quel cancer ils ont eu. La base de données résultant de ce recueil est la « base Seintinelles » ; elle fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

La base transmise à l'équipe de recherche du Dr Reyat de l'Institut Curie par les Seintinelles combine les données de la base de l'étude avec la clé individuelle anonyme. Ni l'adresse mail, ni aucune autre donnée nominative ne seront transmises par les Seintinelles.

#### **5. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES**

Les bases de données seront enregistrées chez un hébergeur spécialisé dans les données de santé ([www.ids-assistance.com](http://www.ids-assistance.com)) dont le président est aussi le président de l'Association Française des Hébergeurs Agréés de Données de Santé à Caractère Personnel.

Après remplissage et validation en ligne de ses données par l'utilisatrice, l'enregistrement est stocké sur les serveurs de l'hébergeur.

Deux fichiers sont générés : le premier, servant à la gestion des relations avec les utilisatrices, conserve la clé personnelle et l'adresse mail ; le second est anonymisé en ce sens qu'il contient la clé personnelle générée, mais pas l'adresse mail. C'est à ce second fichier que sont ajoutés les enregistrements intéressant l'étude. La transmission des données pour analyse à l'équipe du Département de chirurgie sénologique de l'Institut Curie se fera systématiquement par l'intermédiaire d'un protocole sécurisé. Aucune donnée nominative ne sera transmise. Aucune donnée permettant l'identification des personnes, ni directe ni indirecte, n'apparaîtra dans le cadre d'articles scientifiques ou de publications des résultats.

#### **6. STATISTIQUES**

##### **6.1. Durée et modalités d'organisation de la recherche**

L'étude sera proposée dans un premier temps pour 5 ans, correspondant au remplissage du questionnaire principal et de 4 questionnaires de suivi. A l'issue des 5 ans, les participantes se verront proposer un nouvel engagement de 5 années pour assurer leur suivi au long cours.

Les inclusions seront quant à elles ouvertes la première année de lancement.

## 6.2. Méthode d'analyse des données

L'analyse sera effectuée par l'équipe de statistique de l'Institut Curie du Dr Alexia Savignoni.

Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et la médiane (min-Max) et les variables qualitatives par des proportions. L'indépendance des variables quantitatives sera testée soit par un test de corrélation soit par un modèle de régression linéaire. L'indépendance des variables qualitatives sera analysée par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. La redondance des différents critères analysés sera testée de plus par une analyse en composantes principales.

## 6.3. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

La réalisation d'une enquête de ce type sur Internet sans accès direct au dossier médical est source de nombreux biais. Afin de pouvoir compenser ces biais nous proposons de réaliser cette étude sur le plus large échantillon possible. Une population de 500 patientes serait suffisante pour voir apparaître des tendances significatives.

En prévoyance d'une perte d'engagement sur la durée, le recrutement ne sera pas borné à 500 et nous espérons recruter plus de 1000 femmes au lancement du projet.

## **7. CONSIDERATIONS ETHIQUES**

La participation à cette étude ne modifie en aucune manière l'acte thérapeutique du cancérologue ni la prise en charge du patient qui sera assurée conformément aux pratiques du centre hospitalier.

### 7.1. Traitement des données personnelles

Dans le cadre de cette étude, un traitement des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats au regard des objectifs.

A cette fin, les données médicales concernant la patiente et les données relatives à ses habitudes de vie seront transmises au promoteur. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la patiente dispose d'un droit d'accès et de rectification. Elle dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de recherche et d'être traitées.

Elle peut également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de son choix à l'ensemble des données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès de l'équipe médicale responsable de l'étude par le biais de l'association Seintinelles.

### 7.2. Responsabilités du promoteur

Le promoteur de cette étude prend l'initiative de celle-ci, il en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- L'obtention de l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, déclaration MR3)



- L'information des résultats de l'essai aux participantes à la recherche.
- L'archivage des documents essentiels de l'essai pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

### 7.3. Responsabilités des investigateurs

L'investigateur s'engage à conduire l'étude conformément au protocole.  
Il ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur.  
Il est de la responsabilité de l'investigateur :

- D'identifier les membres de son équipe qui participent à l'étude et de définir leurs responsabilités.
- De démarrer le recrutement des patientes après autorisation du promoteur.
- De respecter la confidentialité de l'étude.

## **8. PROPRIETES DES DONNEES ET CONFIDENTIALITE**

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'étude, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par l'Institut Curie jusqu'à la publication des résultats de l'étude. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera pas aux renseignements que l'investigateur sera amenés à communiquer aux femmes dans le cadre de leur participation à l'étude ni aux informations déjà publiées.

L'investigateur s'engage à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'étude sans leur accord commun et sans l'accord au promoteur.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le centre et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'étude :

- Au Ministre chargé de la santé
- Aux médecins inspecteurs de santé publique
- Aux pharmaciens inspecteurs de santé publique

L'étude ne pourra faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord du promoteur ; l'ensemble des informations communiquées ou obtenues pendant la réalisation de l'étude appartenant de plein droit à l'Institut Curie qui pourra librement en disposer.

Toute la documentation relative à l'étude ainsi que les documents originaux sont considérés comme confidentiels et doivent être détenus dans un lieu sûr.

## **9. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

Toutes les informations résultant de cette étude sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur.

L'investigateur de l'étude sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne.

Le statisticien de l'essai sera également cité.

De même, les publications des résultats annexes (analyses) comporteront le nom de la personne ayant réalisé le travail annexe ainsi que les noms de toutes les autres personnes concernées par ce travail annexe.