

Seins

Les prothèses mammaires en question

RÉSUMÉ : Les prothèses mammaires sont des dispositifs médicaux primordiaux dans l'offre de soins en reconstruction mammaire ainsi qu'en chirurgie esthétique. Le développement de ces prothèses depuis les années 1960 a été émaillé de nombreuses crises, la dernière liée à l'émergence du lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires a conduit à l'interdiction des prothèses macrotexturées.

Aujourd'hui, de nombreux défis sont à relever pour la collecte et le partage transparent des données concernant les dispositifs implantés, afin d'améliorer continuellement nos pratiques et la sécurité des patientes.



S. ZILBERMAN

Centre de diagnostic en un jour de pathologie mammaire (DJPM), Service de Chirurgie gynécologique et mammaire, Hôpital Tenon, PARIS.

■ Historique

Dans le monde, on considère qu'entre 5 et 10 millions de femmes sont porteuses d'implants mammaires (IM) [1]. Depuis leur apparition en 1962, les générations successives d'implants ont essayé de donner un résultat le plus naturel possible avec le moins d'effets indésirables.

La découverte des phénomènes de coques et de rétraction capsulaire (*fig. 1*) a amené le Dr Ashley à présenter dans les années 1970 la première prothèse recouverte d'une mousse en polyuréthane, la Natural Y, semblant réduire ce type de complications [2]. Par la suite, les principaux fabricants ont développé d'autres technologies pour modifier l'enveloppe des prothèses et imiter les

caractéristiques du polyuréthane (accusé par ailleurs d'être cancérogène) : ces implants dits texturés ont un effet velcro qui permettrait une meilleure intégration tissulaire de l'implant, avec moins de coques et moins de rotation. Ils ont permis le développement de prothèses de formes anatomiques (par opposition aux rondes). Leur utilisation s'est largement répandue à partir des années 1990.

Ce marché des implants mammaires remplis de gel de silicone a historiquement fait l'objet d'une succession de mesures sécuritaires, notamment en France et aux États-Unis, allant jusqu'à la suspension temporaire d'implanter des prothèses en silicone à visée esthétique par crainte d'effet cancérogène et d'association à des maladies de système



Fig. 1 : Coque périprothétique.

entre 1992 et 2001 en France (et jusqu'en 2006 aux États-Unis) [3]. Ce moratoire a été levé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la suite d'un avis d'experts et de la méta-analyse de Janowsky [4] regroupant 20 études et montrant l'absence de surrisque de maladies auto-immunes et connectivites pour les patientes porteuses de ce type d'IM. Plusieurs méta-analyses dont celle de Balk en 2016 [5] semblent confirmer ces données sans risque augmenté de cancers ou maladies de système des patientes porteuses d'implant mammaire en silicone.

Mais, en mars 2010, une nouvelle crise touche le marché des prothèses avec la suspension par l'ANSM de l'utilisation des IM de la société Poly Implant Prothèse (PIP), suite à une augmentation du nombre de ruptures prothétiques. Les rapports des expertises montrent alors l'utilisation d'un gel de remplissage de moindre qualité que celui déclaré dans le dossier de conception et de fabrication. En décembre 2011, l'explantation des prothèses PIP est proposée aux femmes, même sans signe clinique de détérioration de l'IM. Près de 600 000 patientes ont été affectées à travers le monde dans 65 pays [6]. D'après les dernières données disponibles de l'ANSM [7], parmi les 30 000 femmes concernées en France, plus de 18 000 ont bénéficié du retrait de leurs prothèses PIP (environ 5 000 pour événements indésirables et 13 000 à titre préventif). 87 cas de cancers du sein avaient été signalés chez ces femmes porteuses de prothèses PIP, sans augmentation d'incidence en comparaison avec la population générale. Dans les suites de cette affaire, les pouvoirs publics ont renforcé les actions pour suivre les femmes porteuses d'implants mammaires et s'assurer de la qualité de ces produits.

Récemment, l'identification du lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM) a suscité de nouveaux questionnements et l'interdiction des

implants macrotexturés en polyuréthane en France depuis avril 2019.

Contexte épidémiologique et choix des prothèses

En France, le nombre de femmes porteuses de prothèses mammaires est estimé à environ 400 000, parmi lesquelles 80 % y ont recours pour des raisons esthétiques et 20 % suite à un cancer du sein ou dans le cadre d'une chirurgie de réduction de risque. Les reconstructions pour des malformations congénitales restent marginales. Sur les plus de 20 000 mastectomies réalisées chaque année sur le territoire, environ 35 % des femmes procèdent à une reconstruction mammaire (RM) immédiate ou différée. La pose d'implants mammaires est le type de RM le plus fréquent, avec 59,3 % des actes en reconstruction mammaire immédiate (RMI) et 43,7 % en reconstruction mammaire différée [8].

Les prothèses mammaires sont des dispositifs médicaux de classe III, c'est-à-dire destinés à l'implantation définitive dans le corps humain. Ils doivent obtenir un marquage CE et, pour être utilisés en France, doivent être inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) de l'ANSM, et faire l'objet d'une traçabilité et d'une matériovigilance.

On classe les prothèses mammaires selon :

- leur forme : prothèses rondes, anatomiques (forme de goutte) (**fig. 2**) ;
- leur produit de remplissage : gel de silicone, sérum physiologique, hydrogel ;
- les caractéristiques de leur enveloppe (**fig. 3**) : en silicone, lisse ou texturée (la texturation d'un implant correspond à la rugosité de sa surface), recouverte de polyuréthane.

En 2018, selon l'ANSM [9-10], les prothèses mammaires à surface d'enveloppe texturée représentaient 85 % du

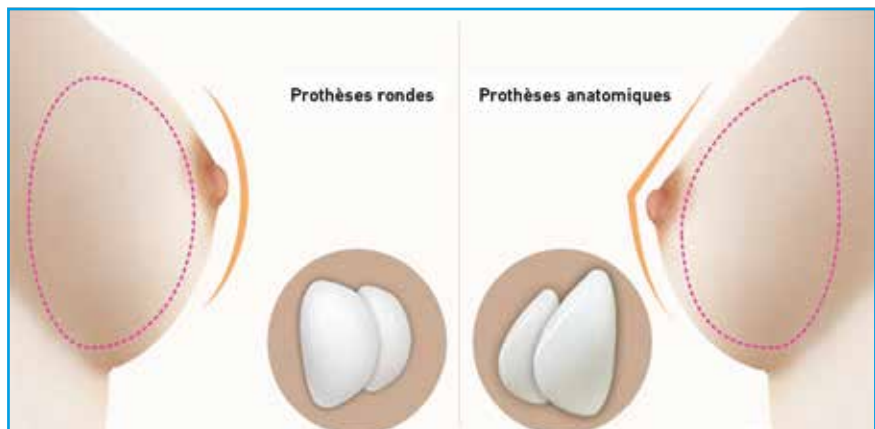


Fig. 2 : Prothèse ronde ou anatomique.



Fig. 3 : Prothèse mammaire lisse ou texturée.

Seins

marché français, contre 13 % pour les lisses et 2 % pour celles recouvertes de polyuréthane. Les prothèses mammaires remplies de silicone représentaient 97,7 % du marché (1,5 % de prothèses remplies de sérum physiologique et 0,8 % d'hydrogel). On voit donc qu'en France comme en Europe, les prothèses texturées le plus souvent anatomiques étaient les plus largement utilisées jusqu'à récemment, contrairement au marché nord-américain où seuls 10 % des implants mammaires posés sont texturés, avec beaucoup plus d'implants ronds lisses.

Le choix entre prothèse ronde et anatomique a toujours fait l'objet de débats engagés. Plusieurs études récentes ont comparé les résultats esthétiques de ces deux types de prothèses sans différence significative le plus souvent [11-12] (**fig. 2**). Beaucoup de chirurgiens en Europe se sont tournés vers les prothèses anatomiques notamment en reconstruction mammaire ou dans les malformations congénitales (seins tubéreux...) du fait du grand choix de modèles disponibles faisant varier le ratio hauteur/base des prothèses. Cependant, cette texturation des implants a été associée à une pathologie rare, intégrée comme entité spécifique à la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) 2016, sous la terminologie LAGC-AIM [13].

LAGC-AIM

Dans les suites de l'apparition d'un premier cas diagnostiqué en France en 2009, les LAGC-AIM sont surveillés par une action nationale concertée entre le ministère chargé de la Santé, l'ANSM et l'Institut national du cancer (INCa). Dans le cadre de cette surveillance particulière, 59 cas de LAGC-AIM ont été signalés à l'ANSM entre 2011 et mars 2019 et environ 700 cas dans le monde. Les cas français ont été confirmés par le réseau national expert LYMPHOPATH, spécialisé dans la

double lecture anatomopathologique de tous les types de lymphomes [14].

Il existe deux présentations différentes des LAGC-AIM : la première et la plus fréquente est la forme dite "*seroma*", *in situ*, où la maladie est limitée au sérome périprothétique et peut souvent être mal interprétée comme un sérome périprothétique bénin. Son pronostic est très bon. La seconde forme est une forme infiltrante avec une tumeur palpable et un envahissement ganglionnaire possible. Cette seconde forme est associée à un moins bon pronostic avec une mortalité pouvant atteindre 40 % à 2 ans [15]. La possible évolution d'une forme *in situ* à une maladie infiltrante n'est pas clairement élucidée, sans exclure qu'il puisse s'agir de deux pathologies distinctes avec des potentiels évolutifs différents [16].

L'intervalle médian entre l'implantation et le diagnostic de la maladie varie de 7 à 10 ans selon les séries [17]. Le LAGC-AIM peut survenir aussi bien chez des femmes ayant eu un implant mammaire à visée esthétique que dans le cadre d'une reconstruction mammaire après un cancer du sein. Les symptômes les plus fréquents sont un épanchement périprothétique, une augmentation rapide du volume du sein et des douleurs (60-90 %) ou moins communément une masse adjacente à la coque périprothétique (10-40 %) [18], une éruption cutanée ou une adénopathie axillaire (**fig. 4**). Face à des signes fonctionnels ou physiques survenant notamment à distance de la phase

postopératoire chez une femme porteuse d'implant mammaire, le diagnostic de LAGC-AIM doit être évoqué.

Le bilan de 1^{re} intention consiste en une échographie bilatérale complétée éventuellement par une IRM en 2^e intention. En cas de découverte à l'imagerie d'un épanchement périprothétique abondant, une cytoponction doit être réalisée. La caractérisation immuno-histochimique révèle l'expression constante du CD30 par les cellules tumorales, un phénotype généralement T cytotoxique et, par définition, une absence d'expression de ALK (lymphome T CD30+ ALK-). Le diagnostic de LAGC-AIM est établi par le pathologiste et à l'issue d'une double lecture anatomopathologique par le réseau national expert LYMPHOPATH. Après confirmation du diagnostic anatomopathologique, une TEP-TDM au 18FDG doit être réalisée et la patiente doit être adressée à un hématologue pour compléter le bilan du lymphome. Le cas devra être discuté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) nationale et un signalement doit être fait sans délai à l'ANSM dans le cadre de la matériovigilance.

Quelle que soit l'extension de la maladie au diagnostic, une capsulectomie totale doit être réalisée. La prise en charge est détaillée dans la **figure 5**.

Le risque de développer un lymphome chez les patientes porteuses d'implants est très variable et probablement sous-estimé. Les principales études de cohorte



Fig. 4 : Épanchement périprothétique clinique et en IRM mammaire.

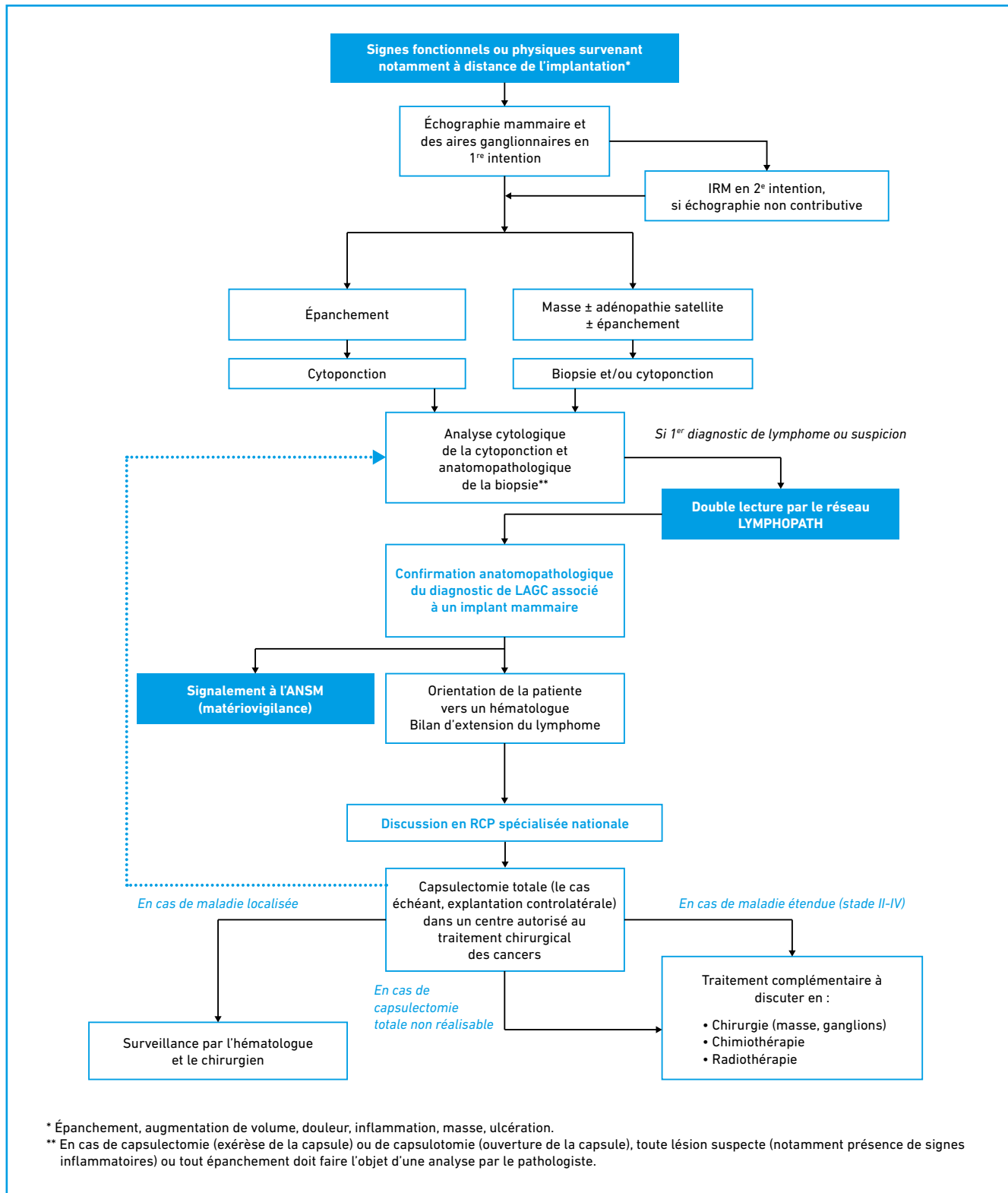


Fig. 5 : Algorithme de prise en charge des LAGC associés à un implant mammaire (INCa).

Seins

varient de 1/6 900 pour De Boer *et al.* [17] à 1/2 832 pour Collet *et al.* [19] avec des implants Silimed en polyuréthane. Une étude récente du MSKCC a même rapporté un taux de LAGC-AIM de 1/355 sur 3 546 patientes ayant eu une reconstruction mammaire par le même chirurgien entre 1992 et 2017 [20]. Dans près de 97 % des cas, les implants posés étaient des implants texturés de la marque Allergan Biocell.

Tous les cas documentés de LAGC-AIM se sont développés sur des implants texturés, notamment la texturation de type Biocell (marques Mc Ghan/Inamed/Allergan), mais aussi les implants en polyuréthane. Dans l'étude de Doren *et al.* [21], les deux seules patientes porteuses d'un implant lisse au moment du diagnostic avaient déjà eu d'autres prothèses auparavant possiblement texturées. Il paraît donc certain qu'il existe un lien de causalité entre texturation de l'implant et développement d'un LAGC-AIM, Jones *et al.* ont ainsi proposé une nouvelle classification des implants plus reproductible, allant de 1 à 4 en fonction de trois critères que sont : l'aire de surface de l'enveloppe, le degré de rugosité de l'enveloppe et la technique utilisée pour la texturation de l'implant (sel, vulcanisations, etc.), avec un risque de lymphome plus important pour les catégories 3 et 4 [22]. La texturation favorise la formation d'un biofilm bactérien sur la prothèse qui serait un facteur important dans le possible développement d'un LAGC-AIM.

La France a été le premier pays au monde à interdire la commercialisation d'implants dits "macrotexturés" et de prothèses recouvertes de mousse de polyuréthane par l'intermédiaire de l'ANSM le 4 avril 2019. Elle a été suivie depuis par d'autres pays, qui ont soit interdit les implants mammaires macrotexturés, soit les implants mammaires de la marque Allergan ayant une paroi de type Biocell comme le Canada (seuls implants macrotexturés vendus au Canada). Cette décision a été prise

par mesure de précaution, comme le souligne l'ANSM dans son communiqué. Dans la foulée de cette interdiction, les autorités sanitaires ont annoncé la mise en place à partir de l'été 2019 d'un registre national des femmes porteuses d'implants mammaires en France, dont la mise en place est encore en cours.

Le 24 juillet 2019, le laboratoire Allergan a retiré du marché mondial toutes ses prothèses macrotexturées, notamment après que la FDA (*Food and Drug Administration*) a suspendu la commercialisation de ces implants du marché nord-américain. L'ANSM ne préconise pas le retrait préventif des implants macrotexturés ou en polyuréthane, du fait du risque très faible de survenue de ce type de cancers.

Conclusion : quel avenir pour les prothèses mammaires ?

Les implants mammaires sont des dispositifs essentiels dans l'offre de soins, aussi bien en reconstruction mammaire qu'en chirurgie plastique. Leur utilisation a été émaillée en 50 ans de plusieurs crises et alertes, sources d'inquiétude pour les patientes et les professionnels de santé. De nombreux défis

POINTS FORTS

- En France, plus de la moitié des reconstructions mammaires se font par implants mammaires.
- Il existe différents types d'implants mammaires selon les caractéristiques de leur enveloppe (texturation), leur liquide de remplissage et leur forme (ronds *versus* anatomiques).
- L'émergence du LAGC-AIM a conduit à l'interdiction par l'ANSM des implants macrotexturés.
- Le LAGC-AIM est une maladie rare et le plus souvent de très bon pronostic.
- Le développement de registres fiables des prothèses implantées est un élément essentiel pour la standardisation des soins et la sécurité des patientes.

sont à relever pour éviter de refaire les mêmes erreurs.

Premièrement, la nécessité de renforcer la mise en place de registres fiables permettant une collecte prospective des données comme cela a été initié à la suite de la crise PIP avec le registre ICOBRA (*International Collaborative of Breast Registry Activities*). Cela implique un signalement obligatoire des événements indésirables graves par les fabricants comme l'exige la FDA depuis 2017. Cette mise en place sera longue et difficile mais essentielle pour garantir la qualité et standardisation des soins. Ensuite, la nécessité d'une collaboration plus large entre cliniciens, groupes de recherche, autorités et patients pour un partage transparent des résultats et des données, afin d'apporter de la crédibilité à ce marché très commercial. Enfin, l'importance d'une médecine basée sur des preuves scientifiques de qualité, de nombreuses études sur les implants mammaires étant souvent en partie financées par l'industrie.

BIBLIOGRAPHIE

1. US Food and Drug Administration. FDA advises women with breast implants. <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm240985.htm>.

- Published January 26, 2011. Accessed August 31, 2017.
2. ASHLEY FL. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg*, 1972;49:414-419.
 3. ANGELL M. Shattuck Lecture--evaluating the health risks of breast implants: the interplay of medical science, the law, and public opinion. *N Engl J Med*, 1996;334:1513-1518.
 4. JANOWSKY EC, KUPPER LL, HULKA BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*, 2000;342:781-790.
 5. BALK EM, EARLEY A, AVENDANO EA *et al*. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2016;164:164-175.
 6. DEVA AK, CUSS A, MAGNUSSON M *et al*. The "Game of Implants": A perspective on the crisis-prone history of breast implants. *Aesthet Surg J*, 2019;39: S55-S65.
 7. ANSM : Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants mammaires PIP - Juillet 2016 (06/07/2016).
 8. NÈGRE G, BALCAEN T, DAST S *et al*. Breast reconstruction in France, observational study of 140,904 cases of mastectomy for breast cancer. *Ann Chir Plast Esthet*, 2020;65:36-43.
 9. CSST Lymphome anaplasique à grandes cellules et port d'implant mammaire, bilan des actions et actualisation des recommandations du 02/02/2018 - Compte rendu (27/07/2018).
 10. ANSM : Rapport d'analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) (27/07/2018).
 11. AL-AJAM Y, MARSH DJ, MOHAN AT *et al*. Assessing the augmented breast: a blinded study comparing round and anatomical form-stable implants. *Aesthet Surg J*, 2015;35:273-278.
 12. HIDALGO DA, WEINSTEIN AL. intraoperative comparison of anatomical versus round implants in breast augmentation: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*, 2017;139:587-596.
 13. SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127:2375-2390.
 14. RUFFENACH L, BRUANT-RODIER C, GOLDAMMER F *et al*. [Thirty-six French cases of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): What do we know about their prosthetic histories, and what conclusions may be drawn?]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2019;64:285-292.
 15. KAARTINEN I, SUNELA K, ALANKO J *et al*. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*, 2017;43:1385-1392.
 16. MCCARTHY CM, HORWITZ SM. Association of breast implants with anaplastic large-cell lymphoma. *JAMA Oncol*, 2018;4:341-342.
 17. DE BOER M, VAN LEEUWEN FE, HAUPTMANN M *et al*. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol*, 2018;4:335-341.
 18. CLEMENS MW, BRODY GS, MAHABIR RC *et al*. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*, 2018;141:586e-599e.
 19. COLLETT DJ, RAKHORST H, LENNOX P *et al*. Current risk estimate of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in textured breast implants. *Plast Reconstr Surg*, 2019;143:30S-40S.
 20. CORDEIRO PG, GHIONE P, NI A *et al*. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020;73:841-846.
 21. DOREN EL, MIRANDA RN, SELBER JC *et al*. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*, 2017;139:1042-1050.
 22. JONES P, MEMPIN M, HU H *et al*. The functional influence of breast implant outer shell morphology on bacterial attachment and growth. *Plast Reconstr Surg*, 2018;142:837-849.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le programme anti-âge du Professeur Meningaud

Ce livre s'adresse à celles et ceux qui cherchent à se réapproprier la maîtrise de leur corps, dans une démarche globale qui s'intéresse aussi bien aux aspects de longévité que d'embellissement et de rajeunissement. Trop souvent, ces trois aspects sont traités séparément alors qu'ils s'influencent l'un l'autre. Leur prise en compte conjointe crée un effet global supérieur à la somme des effets attendus. C'est ce que l'on appelle la synergie. Ce livre offre un programme complet qui permettra de se sentir vraiment plus en forme en quelques semaines. Il donne des conseils scientifiquement validés permettant d'augmenter l'espérance de vie, l'immunité et l'énergie. Sur le plan de l'apparence, ce livre fait le point sur les techniques les plus efficaces. Toutes les affirmations y sont fondées sur des études cliniques. Il offre une progression allant des conseils les plus éprouvés et simples aux techniques les plus sophistiquées et sûres. Il passe en revue, de façon exhaustive, l'alimentation, les compléments alimentaires, les hormones, les médicaments anti-âge, le sport, la méditation, l'art de vivre, les techniques médicales, les opérations chirurgicales, etc.



Jean-Paul Meningaud