

## Contribution écrite du Groupe sectoriel « Implants Mammaires » du Snitem dans le cadre de l'audition publique sur les implants mammaires en chirurgie esthétique et reconstructrice

Le groupe sectoriel « implants mammaires » du Snitem souhaite contribuer à la consultation publique de l'ANSM des 7 et 8 Février 2019 sur « l'utilisation des implants mammaires, notamment à enveloppe texturée, en chirurgie esthétique et reconstructrice ». Le groupe se propose de répondre au questionnement de l'ANSM sur « l'intérêt de la pose d'implants mammaires texturés » au travers des indications qui ont conduit au développement de ce type de surface et au regard des alternatives disponibles en matière de dispositifs médicaux implantables, à savoir les implants à enveloppe lisse. Par ailleurs, les fabricants du groupe sectoriel « implants mammaires » du Snitem ne proposant pas de surfaces texturées recouvertes de polyuréthane, la contribution se limitera donc aux seules enveloppes en élastomère de silicone.

### I. Historique

Les premiers implants mammaires sont apparus en 1962.

Les premières générations de prothèses implantables étaient rondes et à surfaces lisses, les enveloppes en élastomère de silicone étaient préremplies ou gonflables. Les produits de remplissage étaient des gels fluides de silicone ou du sérum physiologique, et plus tard sont apparus des gels de silicone plus visqueux<sup>1</sup>.

A cette époque, la complication la plus fréquente était la rétraction périprothétique ou contracture capsulaire, qui survenait dans 40 à 50% des cas<sup>2</sup>. Pour réduire ce risque, les premières enveloppes texturées furent introduites en 1984. Ces surfaces irrégulières ont permis de réduire le nombre de contractures capsulaires par effet de désorganisation des fibroblastes<sup>3</sup>. La texturation des surfaces a induit un autre bénéfice : une meilleure adhérence tissulaire, permettant de limiter les mouvements des implants et de développer des implants de formes anatomiques, particulièrement utiles dans les cas de reconstruction mammaire.

Au début des années 2000, une nouvelle génération d'implants a été développée, avec des enveloppes de silicone plus épaisses associées à de nouveaux gels de remplissages cohésifs. C'est la naissance de la génération actuelle d'implants mammaires.

## II. Intérêt de la surface texturée des implants mammaires

### a. Réduction du risque de formation d'une coque contractile

La formation d'une coque contractile autour de l'implant est constante. Dans certains cas, cette capsule se contracte entraînant une sensation de durcissement parfois douloureux. Cette contraction peut parfois entraîner une déformation visible du sein qui se « globalise » en même temps qu'il devient plus ferme<sup>4</sup>.

Malgré l'amélioration des pratiques chirurgicales, les contractures capsulaires restent la complication la plus communément signalée et l'une des raisons de réintervention chirurgicale précoce après chirurgie d'implants mammaires (taux de réintervention lié aux contractures capsulaires de 8% à 8 ans pour les implants mammaires texturés<sup>5</sup> et de 13,6 % à 34 mois pour les implants mammaires lisses<sup>6</sup>).

Selon une revue récente de la littérature<sup>7</sup>, le taux de contracture capsulaire serait trois fois plus important après une chirurgie d'implants mammaires lisses versus implants mammaires texturés.

D'après une étude américaine<sup>8</sup>, portant sur 2565 patientes et 5122 implants, l'utilisation d'implants mammaires lisses est un facteur de risque identifié pour le développement de contractures capsulaires (4,5 fois plus de risque qu'avec l'utilisation d'implants mammaires texturés).

Les résultats de la méta-analyse de Barnsley et al.<sup>9</sup>, réalisée à partir de 7 études contrôlées randomisées, soulignaient l'effet protecteur significatif de la surface texturée sur les taux de contracture capsulaire (OR = 0,19 [IC 95 % : 0,07-0,52]). Des analyses en sous-groupes de patients ont indiqué un effet protecteur significatif de la surface texturée en localisation rétroglandulaire et une absence de différence statistiquement significative entre les implants texturés et les implants lisses ou à faible texture, en localisation rétromusculaire. Il est à noter que la pose d'implant en localisation rétromusculaire n'est pas toujours indiquée en fonction de l'état clinique/anatomique de la patiente.

Les résultats de la revue de la littérature de Wong et al.<sup>10</sup>, réalisés à partir de 6 études contrôlées randomisées (incluses dans la méta-analyse de Barnsley et al.), ont également indiqué un effet protecteur significatif de la surface texturée des implants mammaires à 1 an, à 1,3 ans et à 7,5 ans sur les taux de contracture capsulaire.

Complications											
1 <sup>er</sup> Auteur, Pays, année	Type d'étude	Caractéristiques des patientes	Implant utilisé	Durée de suivi	Critères d'évaluation	Résultats					
Barnsley, USA 2006 (107)	Méta-analyse (n=7 études contrôlées randomisées)	NP	532 implants		5 mois - 8 ans 2 études suivi > 1 an	RC grade III/IV selon classification de Baker ou BAC (breast augmentation classification)	Implant				
			Texturé (n=271)	Lisse (n=261)			Texturé	Lisse	OR [95% IC]		
			Remplissage				Nombre de RC				
			Silicone	135			125	24/271	89/261	0,19 [0,07-0,52]	
Localisation		Analyses en sous-groupes sur le nombre de RC :									
RG	213	209	Silicone	9/135	47/125	<1 [IC<1]					
RM	58	52	SP	15/136	42/136	<1 [IC<1]					
Surface		Rétroglандаulaire		19/213	81/209	<1 [IC<1]					
Siltex	115	111	Rétromusculaire	5/58	8/52	NS					
Biocell	98	98	Siltex	6/115	50/111	0,06 [0,02-0,16]					
NP	58	52	Biocell	13/98	31/98	0,34 [0,17-0,70]					
Forme, taille, dates : NP			OR<1 [IC<1] : Différence significative								
Wong, USA 2006 (109)	Revue systématique (n=6 études contrôlées randomisées)	235 âge moyen : 30-34 ans	470 implants : lisses vs texturés		1-10 ans 2 études à suivi > 1 an	RC grade III/IV selon classification de Baker, fermeté selon tonométrie d'aplanation	A 1 an : 211 patientes analysées (422 implants) : 90%				
			Liquide de remplissage :				Nombre de RC				
			- SP (Biocell, McGhan, Siltex)				Baker :	Texturé	Lisse	RR [95% IC]	P
			- Silicone (McGhan, Mentor)				à 1 an	19/213	81/209	4,16 [1,98-10,96]	<0,0001
Localisation RG		à 3 ans	7/79	44/69	7,25 [2,42-21,69]	<0,0004					
Forme, taille, dates NP		à 7,5 ans	10/72	32/62	2,98 [0,86-10,37]	<0,0001					
Tonométrie : NS à 1 an, 3 ans et 7,5 ans											

Abréviations utilisées : RC rétraction capsulaire, NS : différence non significative, IMS : implants mammaires en gel de silicone, OR= odds ratio, RMI : reconstruction mammaire immédiate, SP : sérum physiologique, NP : non précisé

Tableau issu du Rapport d'évaluation des implants mammaires, prothèses d'expansion tissulaire et prothèses externes de sein (Haute Autorité de santé / Service évaluation des dispositifs / Mai 2009), page 114.

### b. Réduction du risque de déplacement de l'implant

Un déplacement de l'implant est possible sous l'effet des contractions musculaires. Une reprise chirurgicale peut alors être nécessaire<sup>4</sup>.

La surface texturée des implants mammaires augmente la stabilité de l'implant et limite les déplacements de l'implant réduisant ainsi le risque de dégradations esthétiques<sup>11, 12, 13</sup> et les risques sanitaires liés aux réinterventions associées. Notamment, la surface texturée permet de limiter le phénomène de rotation des implants mammaires anatomiques, particulièrement utilisés pour la chirurgie de reconstruction mammaire.

### c. Autres intérêts associés à la surface texturée des implants mammaires

Calobrace et ses collègues<sup>14</sup> ont publié une étude sur la sécurité à long terme des implants mammaires à surfaces texturée et lisse. Les bénéfices des implants mammaires à surface texturée cités par ces auteurs incluent :

- Opposition aux mouvements de l'implant par effet de friction et/ou adhérence permettant de stabiliser la dissection de la loge
- Stabilité du fait de la texture qui permet un étirement moindre du pôle inférieur au fil du temps

- Stabilisation de l'implant en cas d'abaissement du sillon sous-mammaire ou en cas de cage thoracique en pente
- Taux inférieurs de contractures capsulaires, surtout en sous-glandulaire
- Les implants anatomiques sont stabilisés par la texture, minimisant le risque de rotation
- En cas de reconstruction, les implants anatomiques permettent l'obtention d'un pôle supérieur plus naturel, et réduisent le risque d'effet vague, surtout en pré-pectoral.

### **III. Réglementation et standards qualité encadrant la fabrication et la surveillance d'utilisation des implants mammaires**

Les implants mammaires sont des dispositifs médicaux (DM) implantables qui doivent donc répondre à la réglementation européenne relative à la mise sur le marché des DM. La conformité à cette réglementation est matérialisée en Europe par l'apposition du marquage CE médical. Le marquage CE médical est basé, pour ce type de produits, sur une certification qui garantit que le dispositif médical répond à des exigences spécifiques de sécurité et de bénéfice clinique, fixées dans la réglementation européenne.

Des spécifications techniques communes ont été définies, traduites dans les exigences de la norme européenne NF EN ISO 14607 relative aux implants mammaires. Pour rappel, la norme européenne harmonisée NF EN ISO 14607 relative aux spécifications techniques des implants mammaires a été réalisée en avril 2007 et mise à jour en mai 2018. Cette norme spécifie les exigences particulières aux implants mammaires ainsi que les tests pour évaluer leur sécurité (essais mécaniques, essais pour l'évaluation chimique et biologique des constituants, essais pour l'évaluation clinique). Les informations à fournir à la patiente (notice) sont également détaillées<sup>15</sup>.

Les implants mammaires appartiennent à la classe de risque III. Par conséquent, l'évaluation de leur conformité est réalisée par un tiers appelé « organisme notifié », placé sous le contrôle de l'autorité compétente (en France, l'ANSM) et strictement indépendant du fabricant.

Une fois l'implant mammaire mis sur le marché, l'ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, surveille ces dispositifs en circulation à travers leurs activités de vigilance, de contrôle et d'inspection.

Parallèlement, les fabricants mettent en place un système de veille permettant de collecter de façon proactive les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité des implants mammaires pendant toute sa durée de vie, afin de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi. Un processus réactif de traitement des incidents graves est obligatoire (matéiovigilance) afin notamment de les signaler immédiatement aux autorités compétentes (en France, l'ANSM).

## **Conclusion**

Depuis 2001, plus de 610 000 implants mammaires en silicone ont été vendus en France : environ 400 000 femmes seraient ainsi porteuses ou auraient porté ces implants<sup>16</sup>.

Entre 2007 et 2016, la majorité (85%) des prothèses mammaires implantées en France étaient des implants texturés (toute texture confondue) et contenant dans 97.7% des cas du gel de silicone<sup>17</sup>.

Depuis 2011, les signalements de cas de LAGC-AIM rapportés ont justifié la mise en place d'actions de surveillance spécifiques en coordination entre les institutions (ANSM, Ministère en charge de la Santé, INCa et HAS). 53 cas de LAGC ont été recensés par l'ANSM entre 2011 et novembre 2018 et concernent les implants mammaires texturés).

Les professionnels de santé en charge de ces patientes et de leur suivi ainsi que les patientes elles-mêmes sont informées de ce risque de lymphome par le biais des notices d'information et du formulaire de consentement éclairé. Ce formulaire a pour but de s'assurer de la bonne compréhension par la patiente des diverses informations qui doivent accompagner sa prise de décision quant à son intervention chirurgicale, notamment en ce qui concerne ses préoccupations, les différentes alternatives qui lui sont offertes, et les effets et risques qui y sont associés. Ce formulaire permet aussi de s'assurer que le délai de réflexion nécessaire avant toute chirurgie a bien été observé. Les patientes sont de plus informées des signes cliniques, post-opératoires, qui pourraient constituer des symptômes et doivent les inciter à consulter leur médecin.

Enfin toute femme bénéficiant de la pose d'un implant mammaire se voit remettre une carte mentionnant les caractéristiques de l'implant<sup>15</sup>.

Selon les recommandations de l'INCa publiées en 2016<sup>18</sup>, le « risque de développer une forme très rare de lymphome du sein, ne touche que les femmes porteuses de prothèses mammaires. » Pour autant, l'INCa a précisé que pour les femmes porteuses d'un implant mammaire et sans signes cliniques au niveau des seins, le groupe d'experts ne préconise pas de suivi particulier autre que celui qui existe actuellement pour toutes les femmes. Il est rappelé que toutes les femmes doivent faire l'objet d'un examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans et que les femmes entrant dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein et les femmes ayant un risque augmenté de cancer du sein bénéficient également d'un suivi par imagerie spécifique (HAS 2014<sup>19</sup>). Ces exigences en matière de suivi sont d'ores et déjà intégrées dans les notices des fabricants.

En reconstruction, l'impact psychologique et émotionnel ressenti par les patientes est souvent dévastateur à la suite d'une mastectomie et l'utilisation d'implants mammaires texturés pour la reconstruction peut d'une part être incontournable pour des raisons chirurgicales mais elle peut d'autre part faciliter la satisfaction des patientes grâce à l'acceptation d'une apparence plus naturelle de la silhouette.



Les implants mammaires texturés présentent également un réel intérêt pour les patientes recourant à la chirurgie d'augmentation mammaire qui souhaitent conserver une poitrine dite « naturelle ».

Ainsi, et selon les experts, les implants mammaires texturés, malgré le risque connu et très faible de LAGC, restent la meilleure option pour certaines de leurs patientes. En effet, les implants mammaires texturés, par leurs propriétés d'adhérence aux tissus et leur forme anatomique sont parfois la seule option possible pour les patientes. Enfin, à travers la littérature scientifique, il a été démontré que les implants mammaires texturés réduisaient le risque de survenue des contractures capsulaires, offrant là encore une option importante pour les patientes, que ce soit en reconstruction ou en chirurgie plastique.

Pour conclure, la demande des fabricants adhérents du Snitem est de conserver sur le marché les implants mammaires texturés et ce, sans distinction entre reconstruction et chirurgie plastique. En effet, compte tenu de la démonstration présentée dans ce document et conformément aux indications retenues et validées dans les notices de fabricants ; les implants mammaires, dispositifs médicaux implantables, sont conçus pour une utilisation en mammoplastie d'augmentation et de reconstruction qu'ils soient texturés ou lisses.



## Références

- 1 N. Bricout, « Implants mammaires et silicones », *Académie Nationale de Chirurgie*, Volume 9 (1), 2010, Pages 36 - 42
- 2 J. Glicenstein, « Histoire de l'augmentation mammaire », *Annales de chirurgie plastique esthétique*, Volume 50, 2005, Pages 337-349
- 3 Michael Atlan, Ginal Nuti, Hongpeng Wang, Sherri Decker, Tracyann Perry, « Breast implant surface texture impacts host tissue response », *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Volume 88, December 2018, Pages 377-385
- 4 Fiche d'information « Reconstruction du sein par prothèse » sous l'égide de la Société française de chirurgie plastique reconstructive et esthétique (SOF.CPRE), version 6, Novembre 2016
- 5 Sevin A, Sevin K, Senen D, Deren Org, Adanali G, Erdogan B, « Augmentation mammoplasty: retrospective analysis of 210 cases », *Aesthetic Plastic Surgery*, Volume 30 (6), December 2006, Pages 651-654.
- 6 Seify H, Sullivan K, Hester TR, « Preliminary (3 years) experience with smooth wall silicone gel implants for primary breast augmentation », *Annals of Plastic Surgery*, Volume 54 (3), March 2005, Pages 231-235
- 7 Shauly O, Gould DJ, Patel KM, « Microtexture and the Cell/Biomaterial Interface: A Systematic Review and Meta-Analysis of Capsular Contracture and Prosthetic Breast Implants », *Aesthetic Surgery Journal*, August 2018, Pages 1 - 12
- 8 M. Bradley Calobrace, W. Grant Stevens, Peter J. Capizzi, Robert Cohen, Tess Godinez, Maggi beckstrand, « Risk factor analysis for capsular contracture: A 10 year Sientra Study using round smooth, and textured implants for Breast Augmentation », *Aesthetic Plastic Surgery*, April 2018
- 9 Barnsley GP1, Sigurdson LJ, Barnsley SE., « Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials », *Plastic and Reconstructive Surgery*, Volume 117 (7), June 2006, Pages 2182 - 2190
- 10 Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C, « Capsular Contracture in subglandar Breast Augmentation with Textured versus Smooth Breast Implants: A systematic review », *Plastic and Reconstructive Surgery*, Volume 118 (5), Pages 1224: 1236
- 11 Maria Mempin, Honghua Hu, Durduna Chowdhury, Anand Deva and Karen Vickery, « The A, B and C's of silicone breast implants: anaplastic large cell



lymphoma, biofilm and capsular contracture », *Materials*, Volume 11 (12), 2018, Page 2393

12 Tam T. Quinn, George S. Miller, Maire Rostek, Miguel S. Cabalag, Warren M Rozen, David J. Hunter-Smith, « Prosthetic breast reconstruction : indications and update », *Gland Surgery*, Volume 5 (6), April 2016, Pages 174 - 186

13 Alberty H Chao, Ramon Garza, Sephen Povoski, « A review of the use of silicone implants in breast surgery », *Expert Review of Medical Devices*, Volume 13 (2), 2016, Pages 143 - 156

14 M. Bradley Calobrace, Michael Schwartz, Kamakshi R. Zeider, Troy A. Pittman, Robert Cohen, W. Grant Stevens, « Long term Safety of textured and smooth breast implants », *Aesthetic Plastic Surgery*, Volume 38 (1), January 2018, Pages 38 - 48.

15 AFNOR. Implants chirurgicaux non actifs - Implants mammaires - Exigences particulières. NF EN ISO 14607, Mai 2018, 42p.

16 ANSM. Surveillance des implants mammaires [en ligne]. (Consulté le 15/01/2019). Disponible sur : < [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/\(offset\)/0#surveillance](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/(offset)/0#surveillance)>

17 ANSM. Analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM). Juillet 2018.

18 INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Prothèses mammaires et risque de cancer [en ligne]. (Mis à jour le 30/05/2016). Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Protheses-mammaires>>

19 HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [en ligne]. (Mis à jour en mars 2014). Disponible sur < [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)>





Contribution écrite concernant  
les implants mammaires texturés

Audience publique de l'ANSM  
7 et 8 février 2019

## 1 INTRODUCTION

Les implants mammaires texturés, y compris ceux commercialisés par Allergan, offrent des avantages évidents aux patientes, fait admis par la communauté scientifique. Après les récents événements, de nombreux chirurgiens du monde entier ont fait part à Allergan de leur inquiétude suite à la restriction de la disponibilité des implants texturés. En décembre 2018, le président du magazine en ligne de l'ISAPS (Société internationale de chirurgie esthétique et plastique), Dirk Richter, a relevé ceci :

*« L'état des données n'a pratiquement pas évolué et le taux de mortalité de 0,4 est inférieur au risque posé par un séjour de deux jours à New York. Les autorités françaises recommandent l'utilisation d'implants mammaires lisses, car aucun cas de décès n'est connu pour les implants mammaires lisses. Cependant, nous ne [pensons] pas que cette recommandation soit justifiée, car il est reconnu que les implants lisses sont associés à un taux plus élevé de fibrose capsulaire et, en raison du taux élevé de nouvelle intervention, exposent à d'autres risques non négligeables. La FDA et les autorités de santé publique allemandes (BfArM), ainsi que d'autres célèbres sociétés savantes n'ont pas suivi cette directive émanant des autorités françaises. Nous, en tant que chirurgiens plasticiens consciencieux, devons en général informer nos patientes du faible risque de survenue du LAGC-AIM et signalons nos propres cas dans le registre PROFIL[E]. Notre équipe Implant mammaire vous fera prochainement part de nouvelles informations et des évolutions. »*

L'utilisation de dispositifs médicaux n'est pas sans risque et les implants mammaires texturés ne font pas exception. Cependant, les risques liés aux implants mammaires texturés, notamment le risque de survenue du LAGC-AIM, sont contrebalancés par les avantages offerts aux patientes. Des efforts importants ont été réalisés afin de comprendre les étiologies potentielles, de mieux faire connaître la maladie et d'améliorer le traitement. Grâce à ces efforts, la prise en charge des patientes pour lesquelles le diagnostic du LAGC-AIM a été établi s'est nettement améliorée.

Les implants texturés présentant des avantages évidents, des stratégies efficaces de réduction des risques associés ayant été mises en place, Allergan estime qu'il n'est pas nécessaire de restreindre leur disponibilité. Cependant, les professionnels du secteur et la communauté médicale doivent poursuivre leur travail sur le LAGC-AIM. Les futurs travaux doivent continuer à chercher à comprendre les causes potentielles, à former les médecins en charge du suivi régulier des femmes, à améliorer la collecte de données et le signalement de cas et à utiliser un étiquetage harmonisé pour l'ensemble des fabricants. Ainsi, nous pourrions continuer à comprendre la maladie et nous assurer que des informations fiables et transparentes soient fournies aux patientes afin qu'elles puissent donner en toute connaissance de cause leur consentement éclairé.

## 2 AVANTAGES DES IMPLANTS MAMMAIRES TEXTURES

La caractéristique principale de la texture entraînant le bénéfice clinique des implants sur lesquels elle est appliquée est sa capacité à adhérer au tissu. Les textures BIOCELL et MICROCELL d'Allergan se caractérisent par une structure à pores ouverts comprenant des parties renfoncées et saillantes irrégulières permettant la croissance et l'adhérence du tissu, ce qui facilite l'immobilité de l'implant.<sup>1, 2, 3</sup> Les données précliniques indiquent que la texture entraîne une adhérence du tissu avec un agencement irrégulier des fibres de collagène, en comparaison à celui observé avec les implants lisses.<sup>4, 5</sup> L'examen des capsules explantées confirme la fixation et l'agencement irrégulier des fibres de collagène, un effet attribué à la structure à pores ouverts de la texture BIOCELL qui n'est pas observé avec les textures de surface des autres fabricants.<sup>6</sup>

Allergan constate que différentes classifications des textures de surface des implants ont été proposées et que les professionnels du secteur réfléchissent toujours à un système approprié de classification des textures. Cependant, aucune caractéristique physique unique, ni même plusieurs caractéristiques physiques n'entraînent systématiquement un résultat clinique particulier. Toutefois, des caractéristiques fonctionnelles, comme l'adhérence du tissu et le faible alignement des fibres de collagène sont liés à la prévention contre le mauvais positionnement, la rotation de l'implant et la contracture capsulaire.<sup>1, 2, 6, 7, 12</sup> Ces caractéristiques fonctionnelles varient en fonction des surfaces texturées, sont un point important lors de la sélection de l'implant et montrent que les surfaces des implants présentant différentes caractéristiques fonctionnelles sont d'une valeur importante au vu des besoins spécifiques de chaque patiente.

### 2.1 OBTENTION DES RESULTATS ESTHETIQUES SOUHAITES

Sur le plan clinique, l'adhérence du tissu due à la texture empêche l'implant de bouger, ce qui permet d'obtenir un meilleur résultat esthétique chez certaines patientes et dans certaines situations chirurgicales. Plus précisément, maintenir la position de l'implant :

- assure une résistance au mouvement et/ou une adhérence stabilisant la position de l'implant dans la loge ;
- diminue l'étirement dans le pôle inférieur du sein dans le temps ; et
- stabilise l'implant lors de l'abaissement du pli sous-mammaire et en présence d'une paroi thoracique oblique.<sup>7</sup>

Pour de nombreux médecins, la forme de l'implant est également un facteur important pour obtenir les résultats esthétiques souhaités par la patiente. Les implants anatomiques sont les implants les plus choisis par les patientes en Europe, aussi bien pour les interventions d'augmentation que de reconstruction mammaire.<sup>8</sup> En outre, les implants anatomiques

proposent des solutions de reconstruction controlatérale en cas de mastectomie unilatérale. Lorsque les implants anatomiques sont choisis, l'adhérence du tissu est essentielle, car les petits déplacements de l'implant sont bien plus visibles et entraînent des résultats esthétiques non souhaités.

Les implants texturés sont également utilisés par des chirurgiens dans le but de traiter des déformations de la paroi thoracique et des seins tubéreux.<sup>9, 10</sup> Il est important de réussir à traiter les patientes atteintes de ces anomalies pour leur bien-être et leur estime de soi.<sup>10</sup>

Le résultat esthétique souhaité ne se limite pas à l'apparence, mais comprend également la palpabilité de l'implant mammaire. En limitant la mobilité de l'implant, la texture ajoutée sur la surface de l'implant crée une capsule étroitement adhérente ayant pour effet de donner l'impression que l'implant, la capsule et le tissu recouvrant l'implant ne forment qu'un monticule mammaire. Ce phénomène est souvent appelé « sensation d'un sein uniforme ».<sup>11, 12</sup>

## **2.2 GESTION DES CARACTERISTIQUES CHIRURGICALES ET DE CHAQUE PATIENTE**

L'anatomie et les caractéristiques des tissus de chaque patiente sont uniques, tout comme les résultats esthétiques souhaités. Par conséquent, l'implantation de prothèses mammaires tient compte de plusieurs facteurs, notamment la qualité de la peau et du tissu sous-jacent de la patiente, le relâchement du tissu, le site d'incision chirurgicale, le plan de l'implant, la dissection de la loge, ainsi que la forme, la taille, le remplissage et la surface de l'implant. Lorsqu'un dispositif texturé est implanté, la croissance du tissu dans la texture peut permettre une meilleure stabilisation de l'implant dans la loge.<sup>13,14</sup> Comme le degré de stabilisation de l'implant dépend également de la taille de la loge, de la position de l'implant et des caractéristiques des tissus mous, les chirurgiens doivent pouvoir choisir la bonne texture afin d'obtenir des résultats optimaux. Par conséquent, il est essentiel qu'un chirurgien puisse choisir un implant avec une morphologie de surface convenant aussi bien à l'anatomie de la patiente qu'à sa technique pour fournir le résultat esthétique et/ou physique souhaité.<sup>15</sup>

Comme l'anatomie, les caractéristiques des tissus de la patiente et la technique chirurgicale du médecin sont uniques, il est difficile de définir une situation particulière dans laquelle les implants mammaires texturés ou une catégorie spécifique d'implants mammaires texturés seront utilisés. Certains chercheurs ont tenté de mettre en évidence certaines caractéristiques de la patiente et situations chirurgicales pour lesquelles les implants texturés conviennent. C'est notamment le cas de Calobrace et al.<sup>7</sup> qui ont identifié les critères suivants :

- Patientes nécessitant une chirurgie de révision et patientes avec une paroi thoracique oblique
- Patientes avec antécédents de contracture capsulaire avec un implant lisse
- Patientes faisant l'objet d'une mastopexie d'augmentation pour lesquelles les implants texturés réduisent la déformation élastique et la ptose récurrente
- Lors de l'utilisation d'un grand implant chez des patientes avec des tissus mous de mauvaise qualité, la texture réduit la déformation élastique
- Les implants anatomiques permettent de choisir l'implant en fonction de sa largeur, de son volume, de sa projection et de sa hauteur afin de fournir des résultats optimaux en cas de reconstruction.<sup>7</sup>

Ces caractéristiques mettent en évidence l'avantage de la texture pour répondre aux différents besoins chirurgicaux comme à la diversité des patientes.

### **2.3 REDUCTION DES EFFETS INDESIRABLES**

Comme indiqué ci-dessus, l'adhérence du tissu en présence d'implants texturés est associée à une rupture de la fibrose linéaire circonférentielle observée lors d'une contracture capsulaire avec des implants lisses.<sup>16</sup> Les résultats d'une méta-analyse de sept essais contrôlés randomisés ont montré que, en comparaison avec les implants à surface lisse, les implants texturés BIOCELL présentaient un effet protecteur important sur le taux de contracture capsulaire (odds ratio = 0,34 ; intervalle de confiance de 95 %, 0,17 à 0,70).<sup>17</sup> Une autre étude suggère également que le faible taux de contracture capsulaire observé dans une étude portant sur 150 patientes ayant reçu des implants texturés BIOCELL peut provenir de l'application d'une texture sur la surface. Sur les 285 implants évalués, seuls cinq cas de contracture capsulaire légère ont été identifiés.<sup>11</sup>

La littérature médicale suggère également que la texture offre une adhérence du tissu réduisant le risque de rotation et de mauvais positionnement de l'implant, en comparaison avec les implants lisses.<sup>7, 13, 18, 19</sup> En effet, cette réduction de la rotation et du mauvais positionnement de l'implant sont observées lors de l'utilisation de textures de surface quelles que soient les mesures précliniques d'adhérence du tissu utilisées.<sup>13, 20</sup>

La réduction de la contracture capsulaire, ainsi que du mauvais positionnement et de la rotation de l'implant, limite le nombre de chirurgies de révision et la morbidité associée, ainsi que le risque de mortalité découlant de ces interventions. Le risque associé à une intervention n'est pas négligeable : 1 patiente sur 10 sera victime d'un incident peropératoire et 1 patiente sur 1 000 subira des dommages.<sup>21</sup> En outre, la mortalité associée à l'anesthésie touche 0,69 patiente sur 100 000.<sup>22</sup>

### **3 RISQUES DES IMPLANTS MAMMAIRES TEXTURES**

Tous les implants mammaires Allergan possèdent un profil de tolérance bien établi, étayé par des données précliniques, 10 ans d'études avant mise sur le marché et plus de 20 années d'expérience après commercialisation du produit.

#### **3.1 COMPLICATIONS ATTENDUES ET OBSERVEES**

L'étiquetage du produit indique les effets indésirables potentiels sur la base des effets indésirables observés au cours des essais cliniques Allergan et grâce à l'expérience après la commercialisation du produit ou cités dans la littérature publiée sur les implants mammaires similaires commercialisés par d'autres fabricants. Les complications locales peuvent comprendre :

- Rupture
- Contracture capsulaire
- Infection
- Nécrose
- Hématome/Lymphocèle
- Réaction inflammatoire
- Extrusion
- Formation de rides et de plis
- Interférence avec la mammographie standard / l'auto-examen
- Douleur
- Allaitement et sensations modifiés
- Mécontentement relatif aux résultats esthétiques
- Rotation
- Ptose
- Distorsion
- Calcification
- Atrophie du tissu mammaire/déformation de la paroi thoracique
- Diffusion de gel
- Déformation

À l'exception des contractures capsulaires et des changements de sensation au niveau des mamelons, qui sont plus fréquents lorsque des implants lisses sont utilisés, les essais cliniques Allergan ont indiqué que le risque de survenue de ces complications est similaire pour les implants lisses et les implants texturés.

Comme cela est également indiqué sur l'étiquetage du produit et dans la littérature médicale, une association potentielle a été observée entre les implants mammaires en silicone, quelles que soient les caractéristiques de leur surface, et différentes pathologies ou maladies

systémiques, comme des troubles des tissus conjonctifs, des maladies neurologiques, des maladies auto-immunes et des cancers. À l'heure actuelle, aucune preuve concluante n'indique de relation de causalité entre les implants mammaires et ces pathologies ou maladies.<sup>23, 24, 25</sup> Plus particulièrement, la littérature médicale n'a pas déterminé que le risque de survenue de ces pathologies était plus élevé chez les patientes porteuses d'implants texturés.

### 3.2 RISQUE DE SURVENUE DU LAGC-AIM

Des cas de LAGC-AIM ont été signalés dans le monde entier chez des patientes porteuses d'implants mammaires de formes, styles et caractéristiques de surface différents produits par Allergan ainsi que par d'autres fabricants. La littérature médicale indique que les taux de survenue du LAGC-AIM sont différents en fonction des surfaces et que le risque est plus élevé pour les textures plus complexes : Loch-Wilkinson et al. ont communiqué les taux de survenue du LAGC-AIM en Australie et en Nouvelle-Zélande suivants :<sup>26</sup>

Surface	Taux moyen pour 10 000 implants/an (Intervalle de confiance de 95 %)
BIOCELL	0,39 (0,27, 0,55)
Polyuréthane (Silimed)	0,31 (0,08, 0,79)
Siltex (Mentor)	0,028 (0,001, 0,156)

Lors de sa présentation à la Conférence internationale sur le LAGC-AIM organisée par le RIVM en novembre 2018, le Dr [redacted] a déclaré que le risque de survenue du LAGC-AIM était supérieur avec les implants texturés en polyuréthane qu'avec les implants BIOCELL.

Une évaluation appropriée du risque global de survenue du LAGC-AIM en présence de dispositifs texturés comprend l'évaluation de deux présentations distinctes du LAGC-AIM : lorsque la maladie se limite à la capsule et lorsqu'elle s'est propagée en dehors de la capsule et inclut une masse.

Dans la majorité des cas, la maladie se limite à la capsule et est traitée efficacement grâce au retrait des implants et à une capsulectomie complète.<sup>27</sup> Le taux de survie sans événement à 10 ans dépasse 95 % pour ce groupe.<sup>28</sup> Ce traitement et les risques associés ne diffèrent pas du traitement des contractures capsulaires (capsulectomie et retrait de l'implant avec ou sans remplacement). Cependant, il convient de noter que le taux de survenue du LAGC-AIM est

nettement inférieur à celui des contractures capsulaires, qui peuvent nécessiter plusieurs opérations et entraînent par conséquent une augmentation du risque de morbidité et de mortalité.

De rares cas de LAGC-AIM propagé en dehors de la capsule peuvent nécessiter un traitement systémique et entraînent une augmentation du risque de mortalité. Le pourcentage de patientes présentant des métastases est minoritaire (moins de 30 % du nombre total de cas de LAGC-AIM).<sup>29</sup> En outre, parmi les décès signalés à ce jour, aucune patiente n'avait bénéficié d'une excision chirurgicale complète de la capsule, aucune n'avait reçu de traitement ciblé et le diagnostic et le traitement étaient tardifs pour la majorité des patientes.<sup>30</sup> Le traitement de ce groupe implique une capsulectomie avec retrait de l'implant et traitement adjuvant décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire. En phase adjuvante, des publications ont rapporté des rémissions complètes chez des patientes traitées par chimiothérapie anti-CD30 à base de brentuximab vedotin.<sup>27</sup>, même chez des patientes à un stade avancé (c.-à-d., de stade 4).<sup>31</sup> Le Dr a fait état de résultats concluants chez neuf patientes soignées avec du brentuximab vedotin après avoir fait une rechute ou pour lesquelles la chimiothérapie traditionnelle s'est avérée inefficace.

*Sur neuf patientes qui ont rechuté ou sont devenues réfractaires après une chimiothérapie conventionnelle, deux patientes de stade 4, cinq patientes de stade 3 et deux patientes de stade 2B ont obtenu une rémission complète avec l'utilisation de brentuximab vedotin, comprenant une patiente de stade-3 et une patiente de stade-4, respectivement à une période de 32 mois et de 31 mois de suivie en rémission de la maladie, au moment de cette communication.*

Clemens, Mark. Communication personnelle à Joseph Purpura, New York, NY. 26 avril 2018

Malgré la gravité de l'apparition d'un LAGC-AIM, le risque absolu reste faible.<sup>32</sup> Comme indiqué dans un récent éditorial publié par les Drs. ,  
« Bien que des décès dus à un LAGC associé au port d'implant mammaire aient été signalés, pour les femmes qui obtiennent un diagnostic précoce suivi d'une excision complète de la maladie, les perspectives semblent excellentes, sur la base des données actuellement disponibles.»<sup>32</sup> Comme le traitement du LAGC-AIM limité à la capsule est équivalent au traitement de la contracture capsulaire, tout en se produisant à un taux significativement plus faible, le risque additionnel de survenue du LAGC-AIM avec des implants texturés est lié au risque d'avoir un LAGC-AIM qui s'est étendu au-delà de la capsule, risque extrêmement faible<sup>29</sup> et qui ne l'emporte pas sur les avantages rapportés avec des implants texturés.



### **3.3 RECHERCHE ET REDUCTION DU RISQUE AUX LAGC-AIM**

Comme indiqué ci-dessus, la prise en charge des patientes à la suite d'un diagnostic de LAGC-AIM s'est améliorée au fil du temps, de sorte que la majorité des cas sont diagnostiqués et traités tôt avec un excellent pronostic. Ces résultats sont en partie dus au travail conduit par Allergan en collaboration avec la communauté médicale. Les efforts proactifs d'Allergan liés au LAGC-AIM ont porté sur :

- l'organisation de panels scientifiques consultatifs afin de développer des pistes de recherche internes et externes, soutenir l'élaboration de consensus pour le diagnostic, et mener des actions éducatives pour accroître la sensibilisation à cette pathologie ;
- la recherche interne pour développer une compréhension holistique des caractéristiques de performance biologique des textures des implants mammaires ;
- le financement de la recherche externe liée à l'étiologie de la maladie ;  
la transparence des données de ventes pour des études épidémiologiques ;
- l'étiquetage du produit mentionnant le risque de LAGC-AIM et les améliorations de l'étiquetage liées à l'évolution de la littérature médicale ;
- la mise à jour de sites Web présentant les produits afin de s'aligner sur les informations actuelles liées au LAGC-AIM, notamment avec des liens vers les pages d'entreprises de chirurgie plastique traitant ce sujet\* ;
- la mise en place de partenariats avec des sociétés savantes de chirurgie plastique afin d'encourager une bonne technique aseptique et le consentement éclairé du patient ;
- la création d'outils pédagogiques destinés aux chirurgiens afin de faciliter les discussions autour du bénéfice-risque avec leurs patientes\*.

\* Hors France, en lien avec la réglementation en vigueur en France

## **4 ALTERNATIVES AUX IMPLANTS MAMMAIRES TEXTURES**

Dans le cadre d'une évaluation bénéfice-risque complète, il est important de considérer les alternatives aux implants mammaires texturés : implants lisses, procédures de reconstruction par lambeaux, et greffe de graisse autologue. Bien que chacune de ces alternatives devraient être envisagées parallèlement aux implants mammaires texturés, elles comportent leurs propres risques et ainsi, ne constituent pas nécessairement un remplacement adéquat aux implants mammaires texturés.

### **4.1 IMPLANT LISSES**

Les implants lisses constituent une alternative largement utilisée dans l'augmentation et la reconstruction mammaire pour certaines patientes. Cependant, pour les patientes nécessitant un implant de forme anatomique, un implant de surface lisse n'est pas plus adapté qu'un implant texturé.

Comme indiqué dans les paragraphes précédents, les implants anatomiques nécessitent une surface texturée afin de réduire au maximum la mobilité de l'implant. Bien que des implants lisses de forme anatomique étaient disponibles dans les années 1970, leur utilisation a été abandonnée car leurs avantages ne l'emportaient pas sur les risques, après introduction des implants texturés. Allergan remarque que ces types d'implants ont été réintroduits aujourd'hui; cependant, il n'apparaît pas clairement que les inconvénients générés par ce type d'implant aient été résolus. Pour maintenir leur position, les implants anatomiques lisses nécessitent l'utilisation d'une ou plusieurs pattes de suture, introduisant ainsi des modes de défaillance supplémentaires, soit par détachement de la patte à l'implant, soit par rupture de la suture ou par détachement du tissu. Si la suture appropriée n'est pas effectuée ou si des pattes de suture se détachent, l'implant peut se replier sur lui-même, générant une possibilité de défaut au niveau de la pliure et donc de rupture. En outre, suturer l'implant à la paroi thoracique nécessite un placement précis de l'implant pour favoriser une apparence naturelle. Si les implants ne sont pas placés dans la position adéquate, en particulier lorsque les chirurgiens s'habituent à l'utilisation de ces implants, une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire pour repositionner l'implant. En plus des défis liés à la pose d'implants, l'utilisation d'un implant de surface lisse augmente le risque de contracture capsulaire, dont le traitement, comme indiqué précédemment, nécessite potentiellement de multiples interventions chirurgicales répétées avec les risques associés.

### **4.2 PROCEDURES DE RECONSTRUCTION PAR LAMBEAUX**

Les procédures de reconstruction peuvent également être effectuées en utilisant une section de la peau, de la graisse et du muscle (un lambeau de tissu) qui est déplacé par voie

chirurgicale de l'abdomen, du haut du dos, de la partie supérieure de la hanche, ou des fessiers<sup>33, 34, 35, 36</sup>. Le lambeau de tissu peut être laissé attaché à son réseau vasculaire d'origine et déplacé vers la zone thoracique via un tunnel sous-cutané (un lambeau pédiculé), ou il peut être complètement retiré et rattaché au réseau vasculaire de la zone thoracique (lambeau libre).<sup>35, 37, 38, 39</sup>. Un lambeau libre nécessite généralement une opération plus longue et comporte des risques supplémentaires en raison de la nécessité de reconnecter le réseau vasculaire.<sup>35, 36</sup>

Bien que dans certains cas, les procédures par lambeaux peuvent permettre une reconstruction du sein sans recourir à l'utilisation d'un implant mammaire, la procédure de reconstruction par lambeaux présente plusieurs inconvénients par rapport aux implants mammaires :

- un plus long séjour à l'hôpital et un temps de récupération plus long que la reconstruction avec un implant ;<sup>35, 36</sup>
- des cicatrices supplémentaires car les cicatrices sont également créées sur le site donneur de tissus ;<sup>Erreur ! Signet non défini. 35, 36</sup>
- une intervention chirurgicale plus longue (> 2 heures) ; encore plus longue que la mastectomie, pouvant accroître les risques pour les patientes ;<sup>35, 36</sup>
- la taille du sein sera limitée aux tissus disponibles ;<sup>35, 40</sup>
- une faiblesse musculaire au niveau du site donneur de tissus.<sup>35, 39</sup>

### 4.3 GREFFE DE GRAISSE AUTOLOGUE

La greffe de graisse autologue est une technique dans laquelle la graisse du patient est prélevée par liposuction puis implantée dans le sein pour corriger les défauts du sein.<sup>41, 42, 43</sup> Cette technique offre des avantages, notamment un aspect naturel, une sensation naturelle, et moins de cicatrices par rapport aux implants mammaires.<sup>42, 44, 45</sup> Contrairement aux implants mammaires, les greffes de graisse n'ont pas besoin d'être remplacées au fil du temps. Le principal inconvénient de la greffe de graisse est la nécessité d'effectuer plusieurs séances pour aboutir à un volume mammaire satisfaisant.<sup>42, 46</sup> Les procédures de liposuction répétées impliquent une exposition supplémentaire à l'anesthésie. Comme indiqué ci-dessus, une exposition répétée à l'anesthésie est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les complications fréquemment observées dans les études cliniques et les cas rapportés sont la récurrence du cancer local et l'adiponécrose qui peuvent se présenter sous la forme d'une masse palpable, de kystes bénins, de calcifications et d'induration.<sup>42, 43, 47, 48</sup> La greffe de graisse peut également produire des irrégularités de contour et une projection insuffisante, en produisant un aspect aplati non-conique du sein reconstruit.<sup>46</sup> Il a été trouvé que la résorption de la greffe de graisse se produit à des taux élevés dans les mois qui suivent la procédure, et les potentiels risques oncologiques associés à la greffe de graisse justifient

---

d'approfondir la recherche<sup>48</sup>. Le taux global de complications après une greffe de graisse a été rapporté à 17,2 % dans une revue de la littérature sur des femmes avec une période de suivi de 34,5 mois en moyenne et jugé similaire aux taux de complications signalés 9 ans après une implantation mammaire.<sup>49</sup> Les comparaisons entre les implants mammaires et la greffe de graisse pour une augmentation ou une reconstruction mammaire sont rares dans la littérature. Cependant, les implants mammaires ont démontré une plus grande efficacité dans le traitement des patientes présentant des seins tubéreux et des patientes présentant des seins controlatéraux très projetés, à la recherche d'une reconstruction.<sup>42.46</sup>

Comme décrit ci-dessus, les alternatives aux implants mammaires texturés sont des options importantes chirurgie mammaire. Cependant, elles ne sont pas sans risques associés et ne peuvent pas nécessairement remplacer les implants texturés pour obtenir le résultat souhaité par la patiente.

## 5 RECOMMANDATIONS FUTURES

Des efforts importants ont été réalisés par Allergan et la communauté médicale pour une meilleure sensibilisation au LAGC-AIM et faire progresser le traitement de la maladie. Ces efforts ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge pour les patientes diagnostiquées avec cette maladie. Cependant, le développement de LAGC-AIM demeure une préoccupation importante pour l'industrie de l'implant mammaire et les efforts visant à mieux comprendre la maladie et à accroître la sensibilisation au LAGC-AIM doivent se poursuivre. En plus des recherches en cours au niveau de la communauté scientifique pour identifier les différentes causes, Allergan recommande ce qui suit :

- **plus de campagnes de sensibilisation pour les médecins en charge du suivi régulier des femmes.** En effet, de nombreuses patientes ne reviennent pas consulter leur chirurgien plastique, mais sont évaluées par d'autres cliniciens (par exemple, gynécologues, médecins généralistes, etc.), il est donc également nécessaire d'éduquer ces cliniciens sur le LAGC-AIM. Les campagnes de sensibilisation doivent inclure les symptômes du LAGC-AIM, les mesures appropriées pour le diagnostic et le renvoi à une équipe de soins multidisciplinaires. Il est également important d'informer les patientes sur l'importance d'un suivi régulier avec leur chirurgien plastique ;
- **l'amélioration de la collecte des données et des cas.** Aujourd'hui, un grand nombre de cas ne contiennent pas suffisamment de données pour confirmer un diagnostic et/ou identifier les informations liées à l'implant (c.-à-d fabricant, type de surface, etc.). L'utilisation d'un référentiel électronique unique, tel que le registre PROFIL ou ASPS pour la collecte des données mondiales, permettra une évaluation plus significative des informations sur les cas ;
- **l'harmonisation de l'étiquetage pour tous les fabricants.** Tous les implants mammaires texturés comportent un risque accru de LAGC-AIM, les patientes doivent être systématiquement informées de ce risque, quel que soit le fabricant de l'implant. Aux États-Unis, Allergan a établi un partenariat avec la FDA pour développer un langage cohérent utilisé par tous les fabricants d'implants mammaires commercialisés aux États-Unis. Les éléments clés de cet étiquetage comprennent :
  - les femmes porteuses d'implants mammaires peuvent avoir un risque très faible, mais accru, de développer un LAGC associé au port d'implant mammaire (LAGC-AIM) dans le fluide ou la capsule fibreuse adjacente à l'implant, avec un potentiel documenté de propagation locale, régionale et à distance du cancer avec une mortalité rapportée dans de rares cas ;

- 
- des cas de LAGC-AIM ont été signalés dans le monde entier chez des patientes porteuses d'implants avec des formes, styles et caractéristiques de surface différents, produits par divers fabricants d'implants ;
  - la plupart des cas mentionnés dans les rapports de la littérature décrivent des antécédents d'utilisation d'implants texturés ;
  - un diagnostic de LAGC-AIM devrait être envisagé lorsque la patiente présente un sérome péri-implantaire d'apparition tardive et persistant. Dans certains cas, les patientes présentaient une contracture capsulaire ou des masses adjacentes à l'implant mammaire ;
  - lors du test de dépistage du LAGC-AIM, le fluide frais du sérome et des parties représentatives de la capsule doivent être envoyés à un laboratoire présentant l'expertise appropriée pour les tests anatomopathologiques permettant d'écartier le LAGC-AIM, y compris l'immunohistochimie pour le CD30, et le KLA (kinase du lymphome anaplasique) ;
  - un plan de traitement individualisé doit être élaboré avec une équipe de soins multidisciplinaire ;
  - en raison du faible nombre de cas répertoriés dans le monde, il n'existe pas de consensus à l'échelle mondiale sur la prise en charge thérapeutique pour les LAGC-AIM péri-implantaires. Cependant, le National Comprehensive Cancer Network (Réseau national de lutte contre le cancer) recommande un traitement chirurgical comprenant le retrait de l'implant et une capsulectomie complète ipsilatérale ainsi que controlatérale, le cas échéant.

## 6 CONCLUSION

Les implants texturés produits par Allergan présentent un long historique d'utilisation avec plus de 20 ans de commercialisation. Comme le montre le présent document, les implants texturés offrent des avantages par rapport aux implants lisses et aux autres alternatives permettant de traiter des cas cliniques où l'adhérence des tissus et l'immobilité de l'implant sont nécessaires pour l'obtention de résultats optimaux. Ces cas cliniques comprennent les cas nécessitant l'utilisation d'implants de forme anatomique, les chirurgies de révision, la gestion des déformations de la paroi thoracique, la correction des seins tubéreux, la réduction de la déformation élastique et de la ptôse récurrente, et la prévention de la malposition de l'implant, de la rotation de l'implant, et de la contracture capsulaire. Bien qu'Allergan reconnaisse l'impact d'un diagnostic de LAGC-AIM pour les patientes, le risque reste faible. La sélection de l'implant approprié, le suivi de la patiente, l'éducation des chirurgiens et un traitement efficace ont contribué à réduire davantage ce risque. À ce titre, la majorité des cas sont aujourd'hui traités avec succès. Compte tenu du faible risque, de la disponibilité de stratégies de réduction du risque efficaces, et le fait que les avantages des implants texturés l'emportent sur ce risque, Allergan estime qu'il est important de ne pas limiter la disponibilité des implants texturés. Cependant, les efforts visant à améliorer la sensibilisation et la compréhension de la maladie doivent se poursuivre. En particulier, en plus de la recherche étiologique, les travaux futurs devraient inclure l'éducation des médecins en charge du suivi régulier des femmes, l'amélioration de la collecte des données et des cas, ainsi que l'harmonisation des informations sur les risques de LAGC-AIM, pour tous les fabricants. Allergan prévoit de poursuivre ces efforts et saisi l'opportunité de travailler avec d'autres fabricants pour contribuer à une meilleure compréhension de la maladie et veiller à ce que l'information soit fiable et transparente pour permettre une discussion bénéfice-risque adéquate entre les chirurgiens et leurs patientes.

- 
1. Burkhardt BR and Eades E. The effect of Biocell texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline-inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:1317-1325.
  2. Hakelius L and Ohlsen L. Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants: a 5-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:1566-1569.
  3. Maxwell, G, Falcone, P. Eighty-four consecutive breast reconstructions using a textured silicone tissue expander. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1992; 89:1022-1034.
  4. Atlan M, Nuti G, Wang H, Decker S, Perry T. 2018 Breast implant surface texture impacts host response. *J. of Mech. Beh. of Biomed. Mat.*, 2018; 88: 377-385.
  5. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Van Epps DE. Histological characterization of human breast implant capsules. *Aesthet. Plast. Surg.*, 2015; 39: 306-15.

6. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant JM. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg.*, 2001;108:2047-52.
7. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthetic Surgery Journal.*, 2018; 38: 38–48.
8. German Plastic Surgery Society letter to BfArM, 27 November 2018.
9. Ors S. Incidence and classification of chest wall deformities in breast augmentation patients. *Aesthetic Plast Surg.*, 2017; 41:1280-1290.
10. Mandrekas AD, Zambacos GJ. Aesthetic reconstruction of the tuberous breast deformity: a 10-year experience. *Aesthet Surg J.*, 2010; 30:680-692.
11. Brown MH, Shenker R, Silver SA. Cohesive silicone gel breast implants in aesthetic and reconstructive breast surgery. *Plast Reconstr Surg.*, 2005; 116: 768-779.
12. Maxwell PG, Van Natta BW, Bengston B, and Murphy DK. Ten-year results from the Natrelle 410 anatomical form-stable silicone breast implant core study. *Aesthet Surg J*, 2015; 35: 145-155.
13. Derby BM and Codner MA. Textured silicone breast implant use in primary augmentation: core data update and review. *Plast Reconstr Surg.*, 2015; 135: 113-124.
14. Harvey AG, Hill EW, Bayat A. Designing implant surface topography for improved biocompatibility. *Expert Rev. Med. Devices*, 2013; 10: 257-267.
15. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthetic Surgery Journal.* 2018; 38: 38–48.
16. McCurdy J. Relationships between spherical fibrous capsular contracture and mammary prosthesis type: a comparison of Smooth and Textured implants. *Am J Cosmet Surg*, 1990; 4:235-238.
17. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:2182-2190
18. Khan UD. Back-to-front flipping of implants following augmentation mammoplasty and the role of physical characteristics in a round cohesive gel silicone breast implant: retrospective analysis of 3458 breast implants by a single surgeon. *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35:125-128
19. Hahn M et al. Sonographic criteria for the confirmation of implant rotation and the development of an implant-capsule-interaction ("interface") in anatomically formed textured breast implants with texturised Biocell-surface. *Ultraschall Med.* 2008;29:399-404.
20. Hammond DC et al. Mentor Contour Profile Gel implants: clinical outcomes at 6 years. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:1381-1391.
21. Haller G, Laroche T, Clergue F. Morbidity in anaesthesia: Today and tomorrow. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2011; 25: 123–132
22. Gottshalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is Anesthesia Dangerous? *Dtsch Arztebl Int*, 2011; 108: 469–74
23. McLaughlin, J.K., et al., The safety of silicone gel-filled breast implants: a review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg*, 2007; 59: 569-80.
24. Balk EM, Earley A, Avendano EA, Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2016;164:164-75.
25. Ashar BS. Assessing the risks of breast implants and FDA's vision for the National Breast Implant Registry. *Annals of Surgery*, 2019; 269: 37–38.
26. Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight R J W, Wessels W L F, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, Lofts J, Locke M, Hopper I, Cooter R, Vickery K, Joshi PA, Prince H M, Deva A. Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand - high surface area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg.*, 2017; 140: 645-654.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, T-Cell Lymphomas, Version 1. 2017, December 7, 2016. Page 17-18.
28. Clemens MW, Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2016; 34:160-8.



29. Miranda RN, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: Long-term follow-up analysis of 60 cases suggests that disease cure can be achieved in most patients. *J Clin Oncol.* 2014;32:114-20.
30. Clemens MW. BIA-ALCL by the numbers. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources/by-the-numbers>. 2018.
31. Clemens M, et al. Role for brentuximab vedotin in advanced breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. American Society Reconstructive Microsurgery Annual meeting Presentation, 2018.
32. Dixon JM and Clemens M. Breast implants and anaplastic large cell lymphoma, an emerging safety concern for breast implants. *BMJ*, 2018; 363: 1-2.
33. Gardani M, Bertozzi N, Grieco MP, et al. Breast reconstruction with anatomical implants: A review of indications and techniques based on current literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;21:96-104.
34. Nimalan N, Alexandre Branford O, Stocks G. Anaesthesia for free flap breast reconstruction. *Br J Anaesth Edu.* 2016;16:162-166.
35. Somogyi RB, Ziolkowski N, Osman F, et al. Breast reconstruction: Updated overview for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2018;64:424-432.
36. Thiruchelvam PT, McNeill F, Jallali N, et al. Post-mastectomy breast reconstruction. *BMJ.* 2013;347:f5903.
37. Angrigiani C, Rancati A, Escudero E, et al. Extended thoracodorsal artery perforator flap for breast reconstruction. *Gland Surg.* 2015;4:519-527.
38. Nimalan N, Alexandre Branford O, Stocks G. Anaesthesia for free flap breast reconstruction. *Br J Anaesth Edu.* 2016;16:162-166.
39. Smith SL. Functional morbidity following latissimus dorsi flap breast reconstruction. *J Adv Pract Oncol.* 2014;5:181-187.
40. Steffenssen MCW, Kristiansen AH, Damsgaard TE. A systematic review and meta-analysis of functional shoulder impairment after latissimus dorsi breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2019;82:116-127.
41. Aghal RA, Fowler AJ, Herlin C, et al. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2015; 68:143-161.
42. Brault N, Stivala A, Guillier D, et al. Correction of tuberous breast deformity: A retrospective study comparing lipofilling versus breast implant augmentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017;70:585-595.
43. Coleman SR, Saboeiro AP. Primary breast augmentation with fat grafting. *Clin Plast Surg*, 2015;42:301-306.
44. Hivernaud V, Lefourn B, Guicheux J, et al. Autologous fat grafting in the breast: critical points and technique improvements. *Aesthetic Plast Surg*, 2015;39:547-561.
45. Tassinari J, Sisti A, Zerini I, et al. Oil cysts after breast augmentation with autologous fat grafting. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:244e-245e.
46. Niddam J, Durazzo A, Meningaud JP. Breast reconstruction by exclusive fat grafting: What about the breast projection? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017;70:1146-1147.
47. Kim H, Yang EJ, Bang SI. Bilateral liponecrotic pseudocysts after breast augmentation by fat injection: a case report. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(2):359-362.
48. De Decker M, De Schrijver L, Thiessen F, et al. Breast cancer and fat grafting: efficacy, safety and complications-a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016;207:100-108.
49. Groen J-W, Negenborn VL, Twisk JWR, et al. Autologous fat grafting in cosmetic breast augmentation: a systematic review on radiological safety, complications, volume retention, and patient/surgeon satisfaction. *Aesthet Surg J*, 2016;36:993-1007.



**Contribution écrite des Laboratoires Arion à la consultation publique organisée par l'ANSM sur la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice.**

Les Laboratoire Arion, en leur qualité de fabricant français d'implants mammaires présent sur le marché depuis plus de 25 ans, souhaitent contribuer à la consultation publique de l'ANSM sur « la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice », en marge de la contribution du SNITEM à laquelle ils souscrivent.

La contribution du SNITEM apporte selon nous des réponses à la question de l'intérêt de la pose d'implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et réparatrice, notamment au travers des indications qui ont poussées au développement de ce type de surfaces et des bénéfices inhérents à l'utilisation de ce type d'implants.

Les bénéfices sont multiples :

- Une réduction des complications et limitation des risques de réintervention, notamment en cas de contractions capsulaires et de déplacement des implants dans la loge.
- Une meilleure adhérence tissulaire qui a permis le développement d'implants anatomiques plus adaptés à certaines indications physiques et cliniques.
- Des résultats esthétiques qui se trouvent améliorés grâce à l'adhérence tissulaire
- Un important bénéfice psychologique lié à une reconstruction

Le risque de LAGC-AIM est connu et n'est pas négligé

Les actions mises en place par les fabricants et les professionnels de santé, permettent de mieux le maîtriser, même s'il reste beaucoup à faire pour améliorer l'état des connaissances.

Il revient aux experts d'évaluer ce rapport bénéfice-risque, pour notre part, nous considérons qu'il demeure favorable, et justifie de conserver l'alternative des implants mammaires à surface texturées pour la reconstruction et la chirurgie plastique.

Nous attirons enfin l'attention du comité sur le fait que regrouper toutes les texturations dans une seule et même catégorie nous paraît limiter le champ des alternatives. La norme ISO 14607-2018 ainsi qu'une étude de texturation objective réalisée par l'ANSM en Juillet 2018 définissent plusieurs catégories. Parmi elles, les micro texturations, largement présentes sur le marché sont une alternative plébiscitée par les chirurgiens au cours de la dernière décennie. Nous recommandons donc au comité de tenir compte de cet élément dans leur réflexion.

February 3, 2019

Dear Thierry Thomas

Directeur Adjoint de la Direction des dispositifs médicaux, cosmétiques et dispositifs de diagnostic in vitro.

Establishment Labs wants to contribute to the public hearing on breast implants in cosmetic and reconstructive surgery at the ANSM. We believe it is fundamental that the discussion assesses all aspects and include all available data on the subject. With that in mind, we want to provide our view on the classification of breast implants surfaces, its linkage to literature reported medical complications and our internal Clinical Evaluation Report with post-market surveillance data.

Establishment Labs has been closely following the reports by media outlets concerning the rare form of non-Hodgkin lymphoma, Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). We are committed to the safety of our products and the health of women who choose them, through an innovative and science-based approach. Establishment Labs has spent the last decade developing and improving novel manufacturing processes that supersede traditional methods and macro-textures in many aspects, with the main purpose of improving biocompatibility. To date, there have been no reported cases of BIA-ALCL in women with Motiva Implants®, neither with our SmoothSilk®/SilkSurface® or other surface. This is detailed in our post-market surveillance data report, provided as a matter of transparency, which is issued and distributed in quarterly updates, and includes all reported possible complications since our product launch in 2010.

Our data also confirms that implants with our surface SmoothSilk®/SilkSurface® report lower incidence of capsular contracture than traditional smooth and lower than macrottextures alike.

Establishment Labs assures that the breast implants biocompatibility risk assessment that backs its products following ISO 10993-1:2018, Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process, addresses all the applicable regulatory requirements world-wide, but also emphasizes on a patient-focus risk-assessment and the relation of the known clinical complications, including BIA-ALCL, along with the potential activators and drivers of such complications (see appendix 1).

Various international authority's safety communications have noted that BIA-ALCL has occurred more frequently following implantation of breast implants with textured surfaces rather than those with smooth surfaces. Establishment Labs recognizes the challenge to the entire breast implant industry and how it requires a multi-disciplinary effort to determine the etiology and identify causative factors for patient's risks, in all different breast implant surfaces and their manufacturing processes (see appendix 2) such as smooth surfaces, including the traditional smooth and our controlled SmoothSilk®/SilkSurface®, and the surfaces that require secondary manufacturing processes such as salt-loss or polyurethane foam imprint (see appendix 3).

Additionally, a surface classification methodology complication is evident in the technical literature as well as in the media, which lies on the fact that there is no uniformity in the classification criteria for implant surfaces, since there used to be no standard for performing such classification. The situation nowadays is different.

We encourage that all breast implants manufacturers classify surfaces<sup>1</sup> according to the standard ISO 14607:2018 *Non-active surgical implants – Mammary Implants – Particular requirements*, to relate the patient's safety and product performance to each surface on their post market clinical follow up (see appendix 4).

In our commitment to develop a scientific understanding of the interaction of these product surfaces, patients' tissues and their safety profile, we have collaborated with field expert institutions since 2010, developing key partnerships with highly qualified institutions like Massachusetts Institute of Technology (MIT), the *Laboratoire National de Metrologie et d'Essais* (LNE), the Medical University of Innsbruck, the Plastic and Reconstructive

1. Establishment Labs SmoothSilk®/SilkSurface® is classified as a smooth surface according to ISO 14607:2018 Non-active surgical implants — Mammary implants.

Research Center at the University of Manchester, the Microscopic Structures Research Center from the University of Costa Rica, the Center for Biofilm Engineering from the Montana State University and the Macquarie University in Australia, the Chicago Rush University, Nelson Labs, NAMSA Medical Research Organization and others, focusing in the following areas based on surface characterization (see appendix 5):

- Biofilm; Bacteria attachment and Biofilm Formation
- Immune response; In-vivo and In-vitro testing, immune response, Immunocytochemistry
- Tribology; Friction coefficient, wear particles and particles debris

All the research findings stated here are also confirmed by the Post-Market Clinical Follow Up for the Motiva Implants®. Some of the clinical investigations have been published in peer reviewed journals evidencing how the innovations on the Motiva Implants® has enhanced patients' safety (see appendix 6)

The chart below summarizes the results in the main areas of research around the surface characterization and the clinical evidence in the literature review, all leading to similar conclusions:

Risk Factor	Activator or Driver	Surface Type		
		Traditional Smooth	SmoothSilk®/SilkSurface®	Macrotexture
	Capsular Contracture Frequency	6.8% to 59% <sup>1</sup>	<1% <sup>2</sup>	2.6% to 11% <sup>1</sup>
Capsular Contracture	Surface Topography	Predominance of fibroblast alignment concentric contractile forces	Filopodia; healthy cellular adherence due to biomimetism (dimensions)	Predominance of multidirectional contractile forces
	Surface Area	Low 1.00 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup>	Low~1.057 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup> (statistically equivalent to smooth)	High~10.80 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup> (10 times higher than smooth surface)
	Biofilm Attachment (CFU*/disc)	Low~7.73 log CFU/disc	Low~7.63 log CFU/disc (statistically equivalent to smooth)	High ~8.68 log CFU/disc (89% more than smooth surface)
	ALCL frequency	No cases reported in the literature without previous history of a textured device <sup>3</sup>	No cases reported to date	414 cases reported to date <sup>4</sup>
ALCL / Double Capsule / Late Seroma	Surface Area	Low 1 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup>	Low ~1.057 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup> (statistically equivalent to smooth)	High ~10.80 mm <sup>2</sup> per mm <sup>2</sup> (10 times higher than smooth surface)
	Biofilm Attachment	Low ~7.73 log CFU/disc	Low ~7.63 log CFU/disc (16% less than smooth surface)	High ~8.68 log CFU/disc (89% more than smooth surface)
	Roughness	Very Low <1000 nm	Low ~3 600 nm (3.6 times higher than smooth surface)	Very high ~100 000 nm (100 times higher than smooth surface)
	Friction (static coefficient)	Low 0.036	Low 0.050 (1.4 times higher than smooth static friction coefficient)	Very high 0.477 (13 times higher than smooth static friction coefficient)
	Friction (dynamic coefficient)	Low 0.025	Low 0.030 (1.2 times higher than smooth dynamic friction coefficient)	Very high 0.088 (3.5 times higher than smooth dynamic friction coefficient)
	Debris	Low	Low	Very High

\*CFU: Colony forming units  
 References: 1. Coleman, et al (1991) (British Journal of Plastic Surgery); Fallock (1993) (Plastic and Reconstructive Surgery); Maletz et al. (1997) (British Journal of Plastic Surgery); Seneley et al. (2006) (Plastic and Reconstructive Surgery); Stevens et al. (2013) (Plastic and Reconstructive Surgery). 2. Motiva Implants® Post Market Surveillance Report (2018). 3. Clemens, M., & Bruno, M. (2017). Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg.* 169-18. 4. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2016, 03, 21). FDA. Retrieved from FDA: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm063871.htm>



At Establishment Labs we are committed to continue our research to support the Motiva implants® features which provide safety through innovative solutions, not only in the surface, but in all aspects of breast implants that can create risk for the patient’s safety. We also remain open to work closely with ANSM, other sanitary entities and the scientific community in the effort to understand better the causes of this disease.

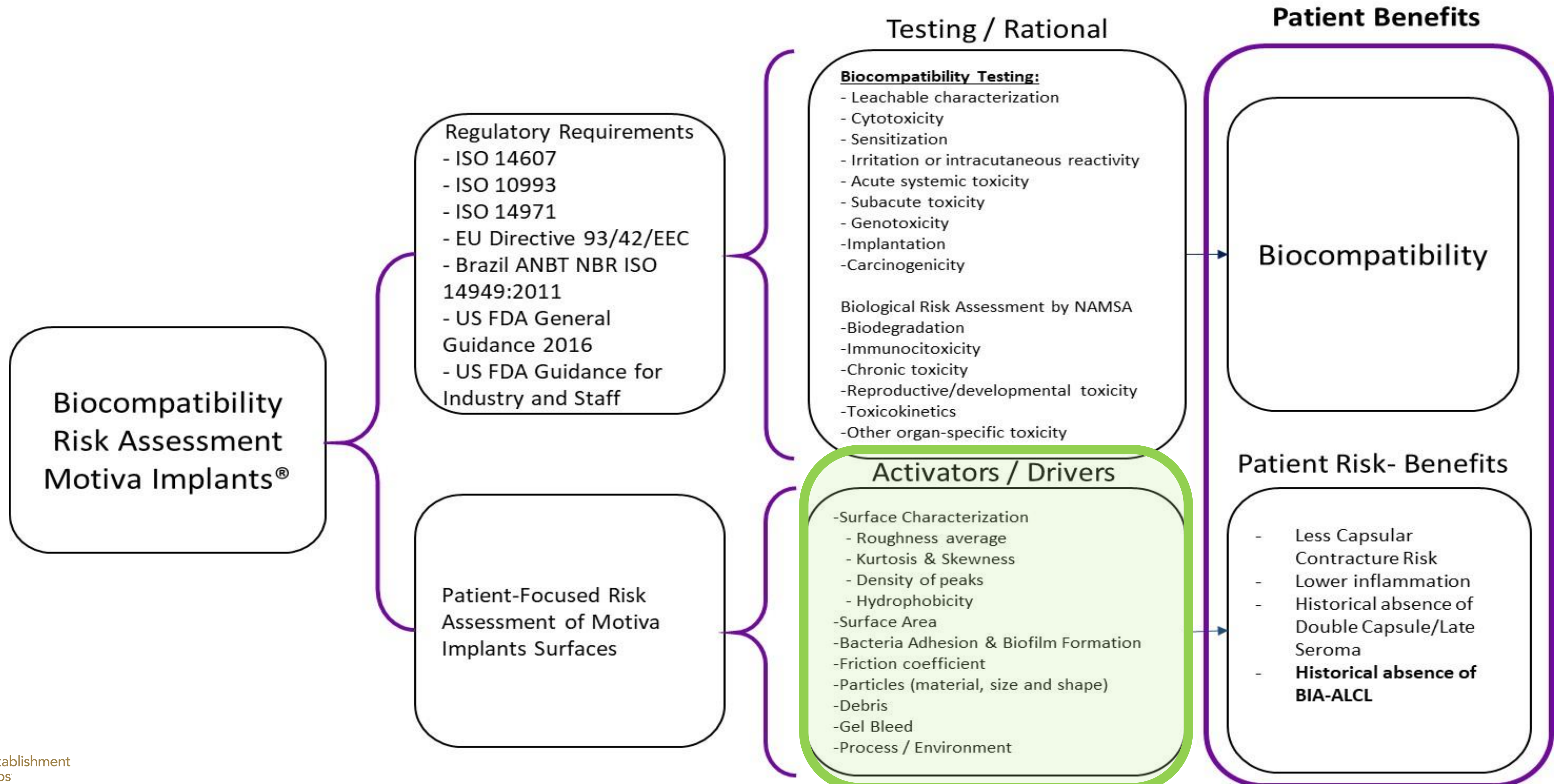
Sincerely,

Chief Technology

Officer Establishment

Labs

# Appendix 1: Biocompatibility Risk Assessment – Shell & Filling Gel



# Appendix 2: Traditional Smooth Surfaces Manufacturing and Secondary processes for Macrotextures

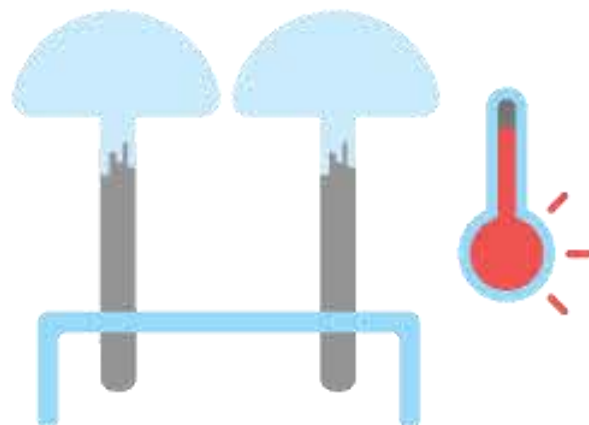
## Traditional Smooth



Mandrel



Dipping



Curing



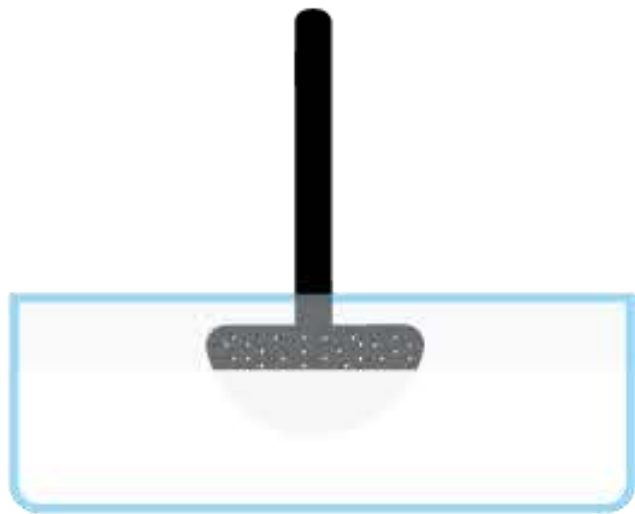
Stripping Step



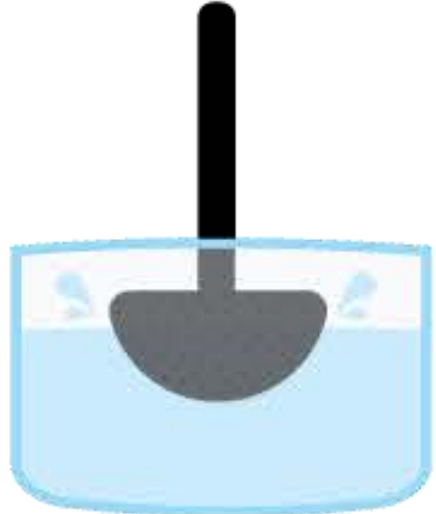
Final Shell

## Additional secondary processes to create textures after having a smooth shell

### Macrotexture Salt - Loss



Salt-loss

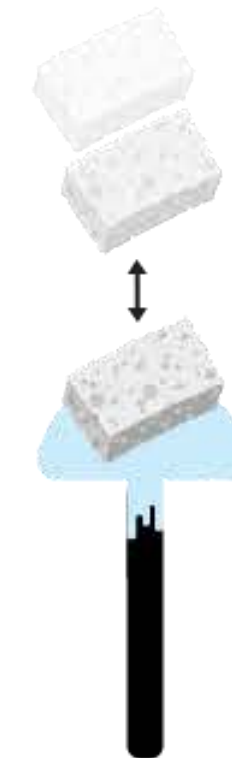


Soaking



Brushing

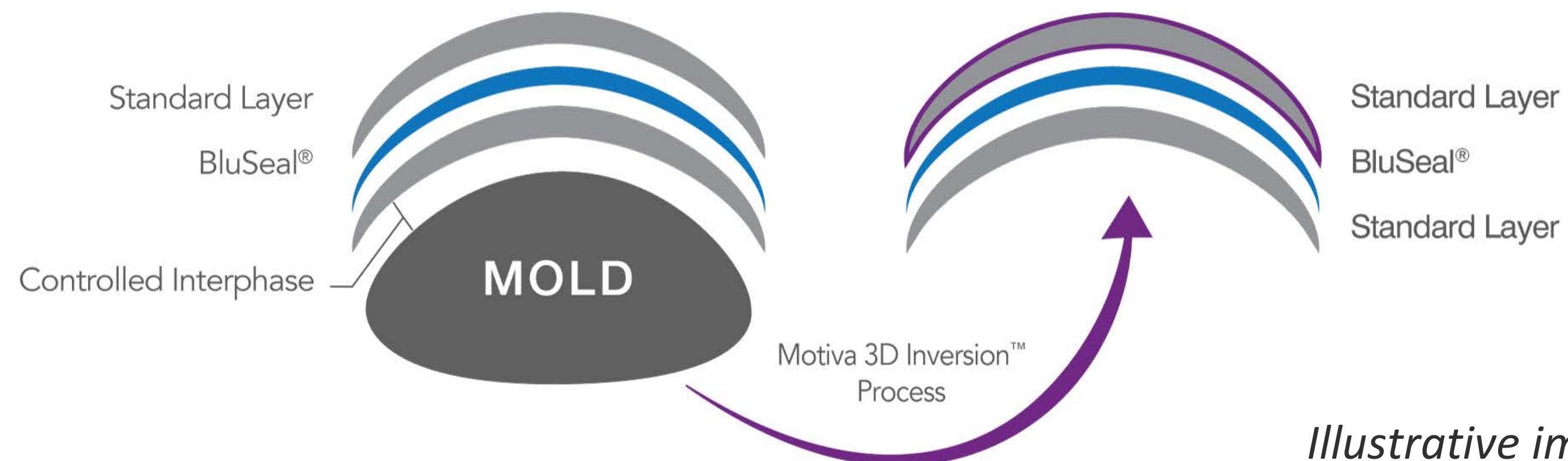
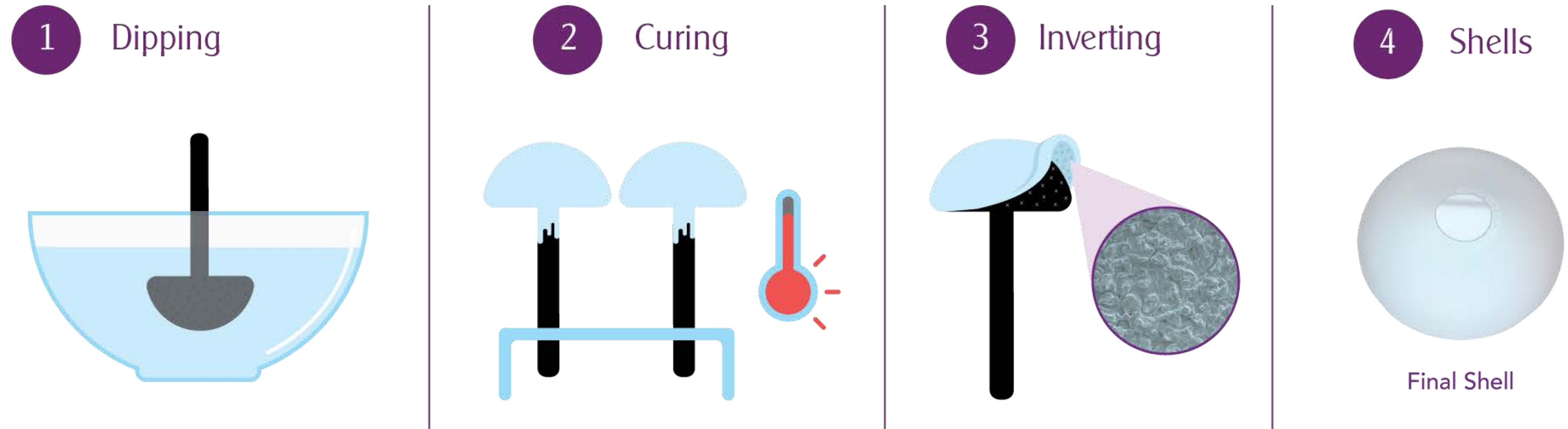
### Macrotexture Foam Imprint



Negative contact imprint

# Appendix 2 (cont.): Motiva Implants<sup>®</sup> controlled surfaces SmoothSilk<sup>®</sup> / SilkSurface<sup>®</sup>

Same manufacturing process as for traditional smooth surface



"US and EU patents in registration process"

*Illustrative image by Establishment Labs*



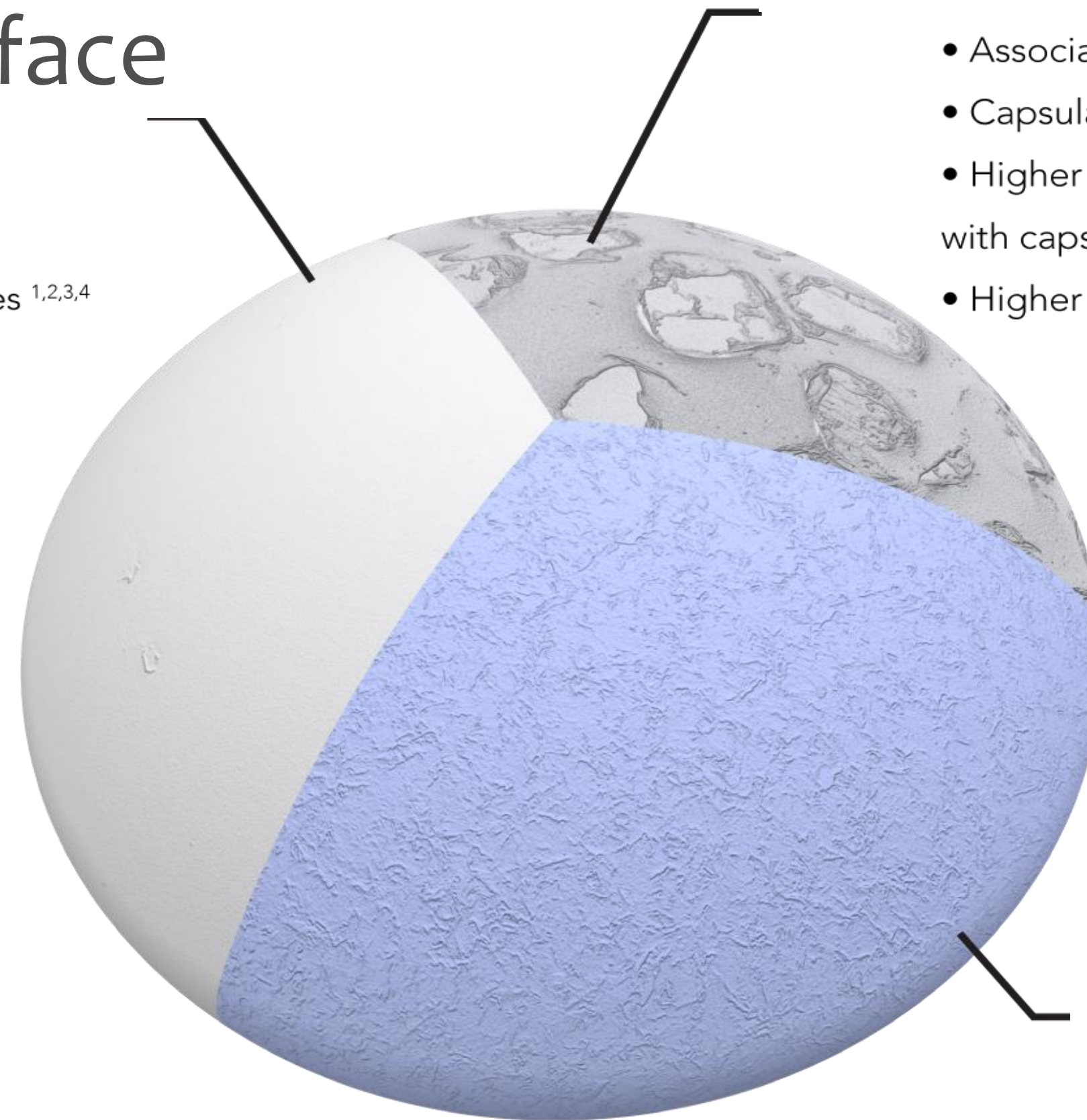
# Appendix 3: Surface & Medical Complications Reported Linkage

## Traditional Smooth Surface

- Higher Inflammation <sup>1,2,3,4</sup>
- Higher Fibrosis <sup>1,2,3,4</sup>
- Higher capsular contracture rates <sup>1,2,3,4</sup>
- Lower Biofilm development <sup>3,4</sup>

## Macro Textures

- Associated with BI-ALCL <sup>6,9</sup>
- Capsular contracture rates still high. <sup>1,2,3,4</sup>
- Higher Biofilm development <sup>1,4,5,7,8</sup> associated with capsular contracture <sup>1,2,3,4</sup>
- Higher Double Capsule <sup>16,17,18</sup> and late Seroma rates <sup>3,16,17</sup>



## SmoothSilk® / SilkSurface

- Lower Inflammation <sup>13,14</sup>
- Less Fibrosis <sup>13,14</sup>
- Less CC rates <sup>10,11,12,13,14,19</sup>
- No ALCL reported cases <sup>3,10,11,12</sup>
- Less Biofilm development <sup>15</sup>

**1.** Barnsley, et al. 2006. **2.** Stevens, et al., 2010. **3.** FDA, 2011. **4.** Jacombs, et al., 2014. **5.** Hu, et al. 2014. **6.** FDA, (BIA-ALCL), 2017. **7.** Tamboto, Vickery & Deva, 2010. **8.** Deva, Adams & Vickery, 2013. **9.** Loch-Wilkinson, et al., 2107  
**10.** Summary of Clinical Data 6-Year Follow-up. Establishment Labs. February 2016. **11.** Preliminary Assessment of the Motiva Implants 3 years Follow-up report, 2016. **12.** Dolan Park Hospital Report, 2016. **13.** Barr, Hill, Bayat, 2009.  
**14.** Doloff, J. C & Veisoh, 2017. **15.** Garth-James, K. A. 2017. **16.** Hall-Findlay, 2011. **17.** Maxwell, et al. 2014. **18.** Danino, 2015. **19.** Motiva Implants® Post Market Surveillance Report (2017)

# Appendix 4: ISO 14607:2018 Non-active surgical implants – Mammary implants

## Published in April 2018

**ISO 14607:2018(E)**

### **Annex H** (informative)

#### **Test for surface characteristics**

##### **H.6 Expression of results**

The obtained data is meant to generate information to improve knowledge on the correlation of texture characteristics, performance and safety.

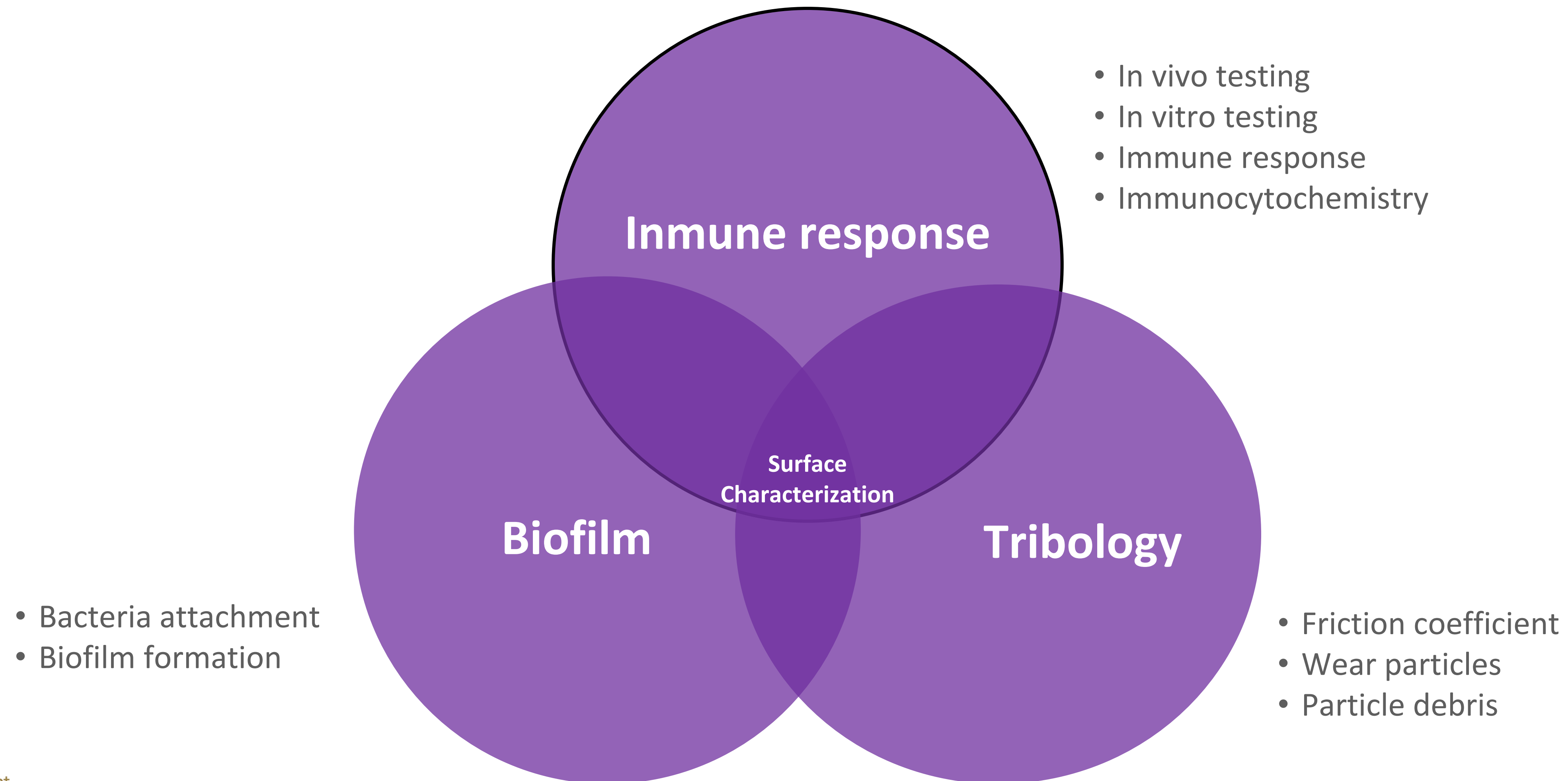
Based on the average roughness measurement on the finished device, the surface can be described by the following:

- smooth: less than 10  $\mu\text{m}$ ;
- microtextured: from 10  $\mu\text{m}$  to 50  $\mu\text{m}$ ; and
- macrotextured: over 50  $\mu\text{m}$ .

**NOTE** The data resulting from the test at this point in time cannot be related to the performance or safety of the device, but enough data points should be collected to have the ability to study such relation.

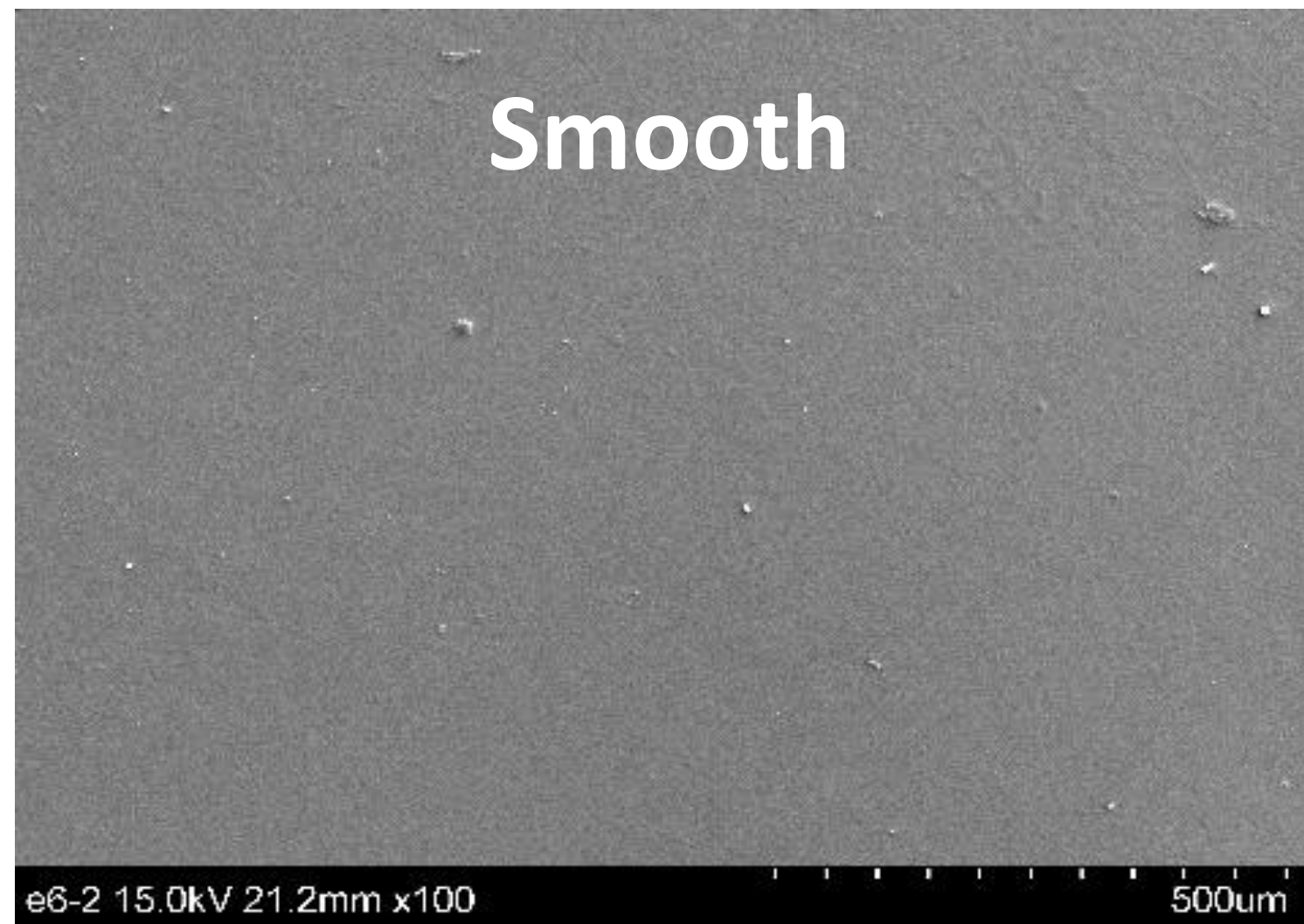
# Appendix 5: Research Fields on Breast Implant Surfaces Topographies

## Breast Implants Surface Characterization and Biocompatibility



# Appendix 5 (cont.): Surface Characteristics Resulting of Manufacturing Process and Cell Alignment

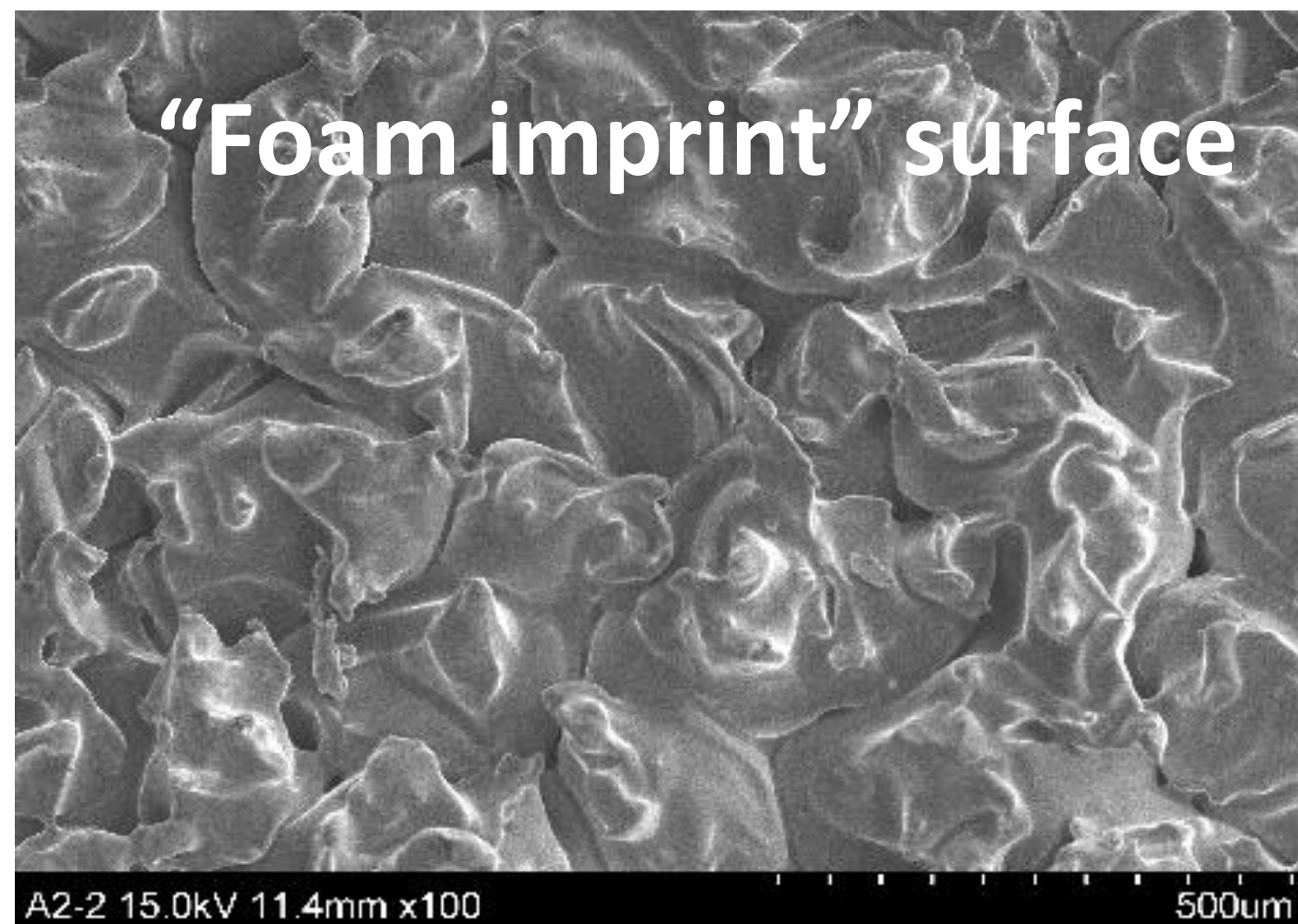
Smooth



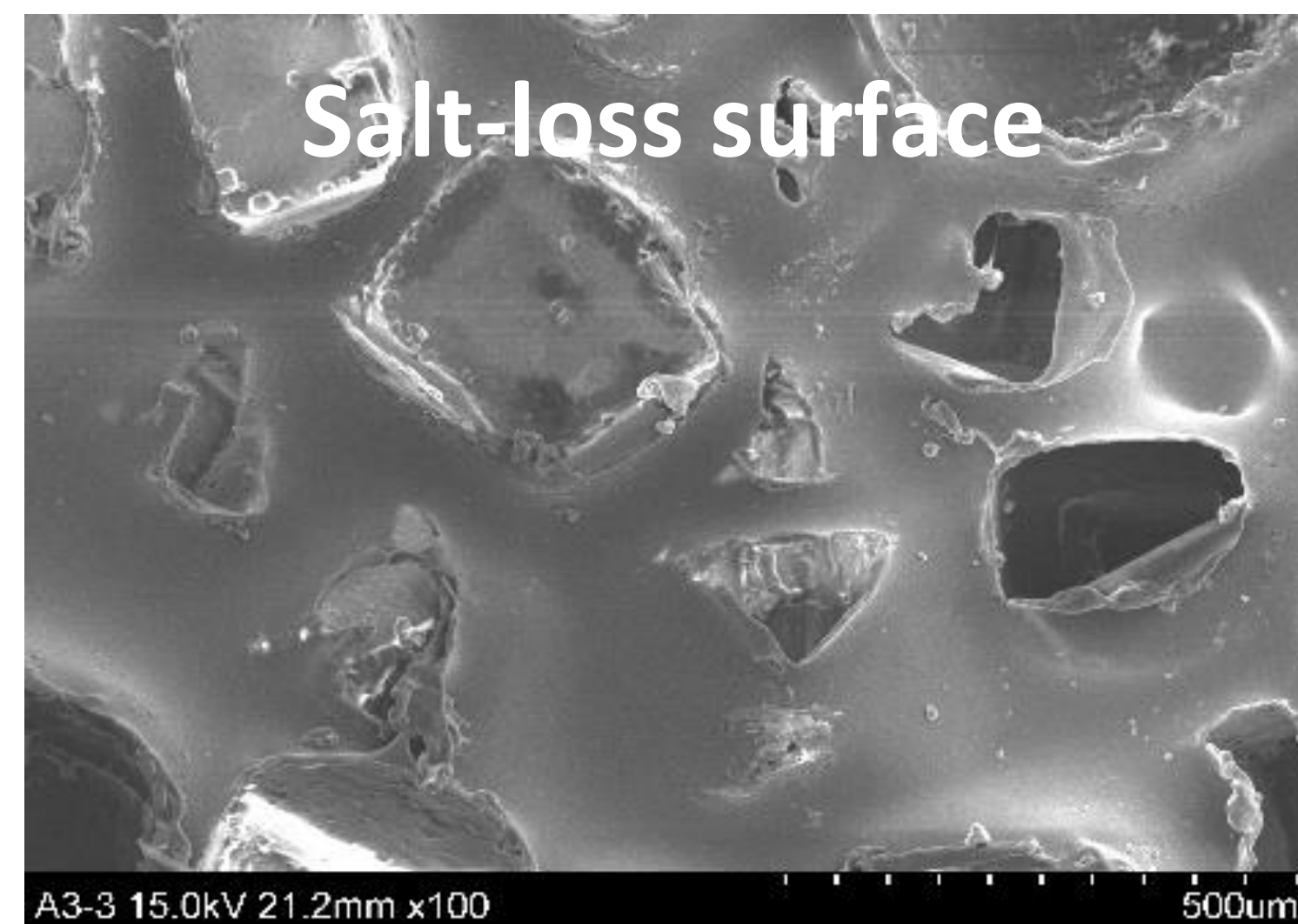
SmoothSilk® / SilkSurface®



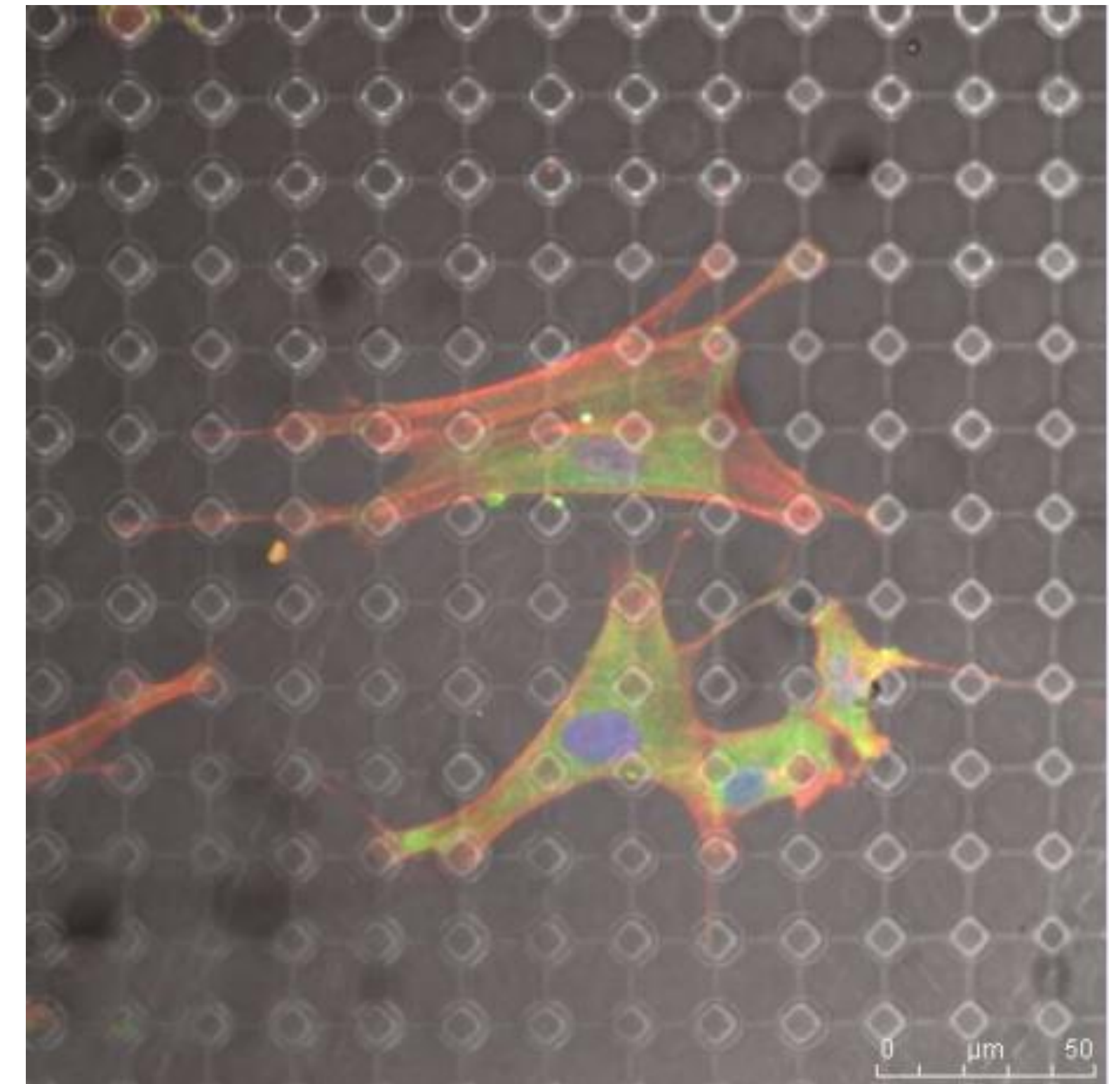
“Foam imprint” surface



Salt-loss surface



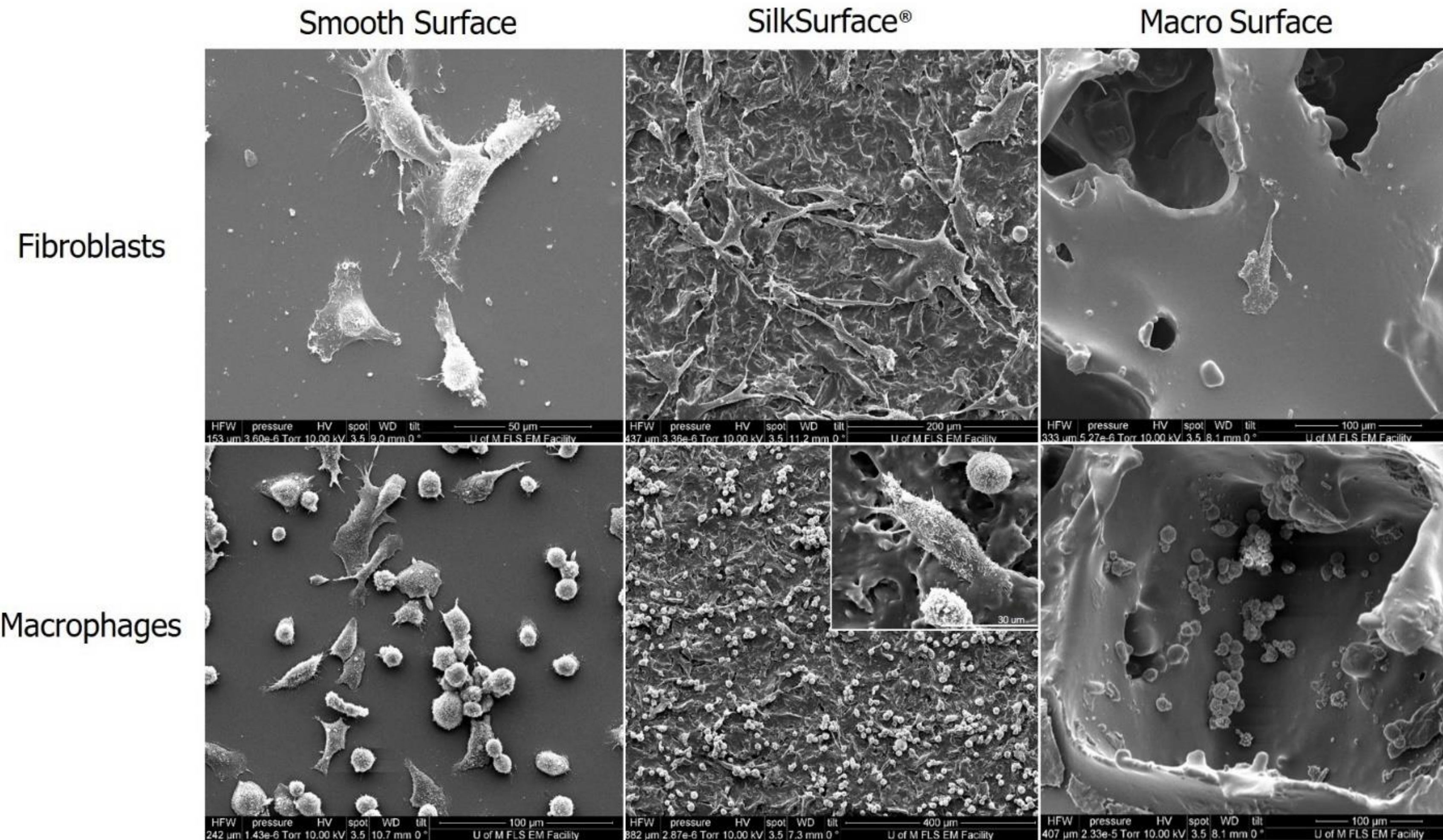
**Cell alignment:** preferentially adhere to small substrate heights, with more attachment points



SEM images of different textures available in the market, at a scale of 500 µm and 100X magnification. Images Property of Establishment Labs (2017). From CIEMIC, University of Costa Rica.

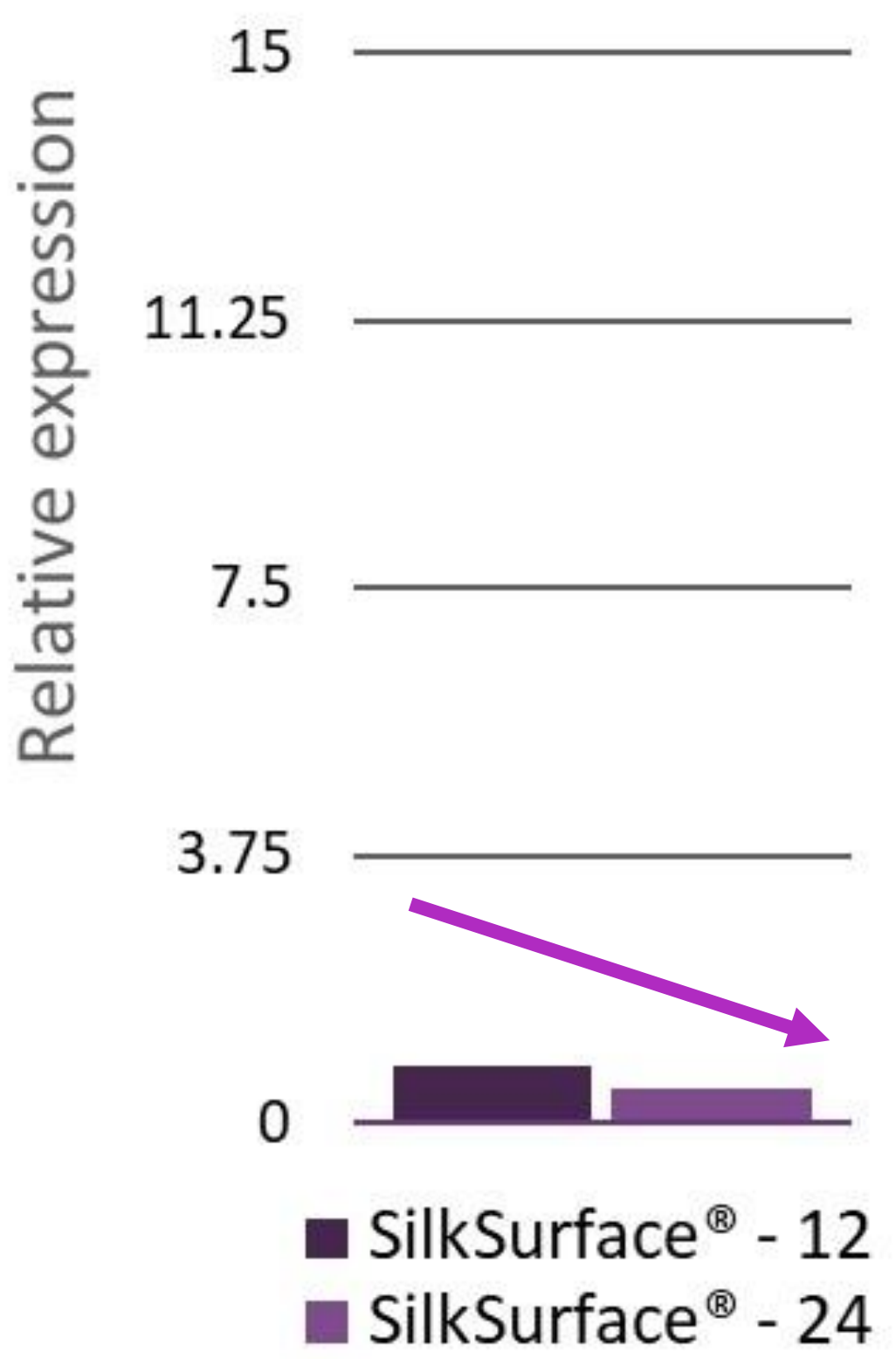
# Appendix 5 (cont.): Optimization of Surfaces biocompatibility

## Fibroblasts & Macrophages Attachment - Experimental Results

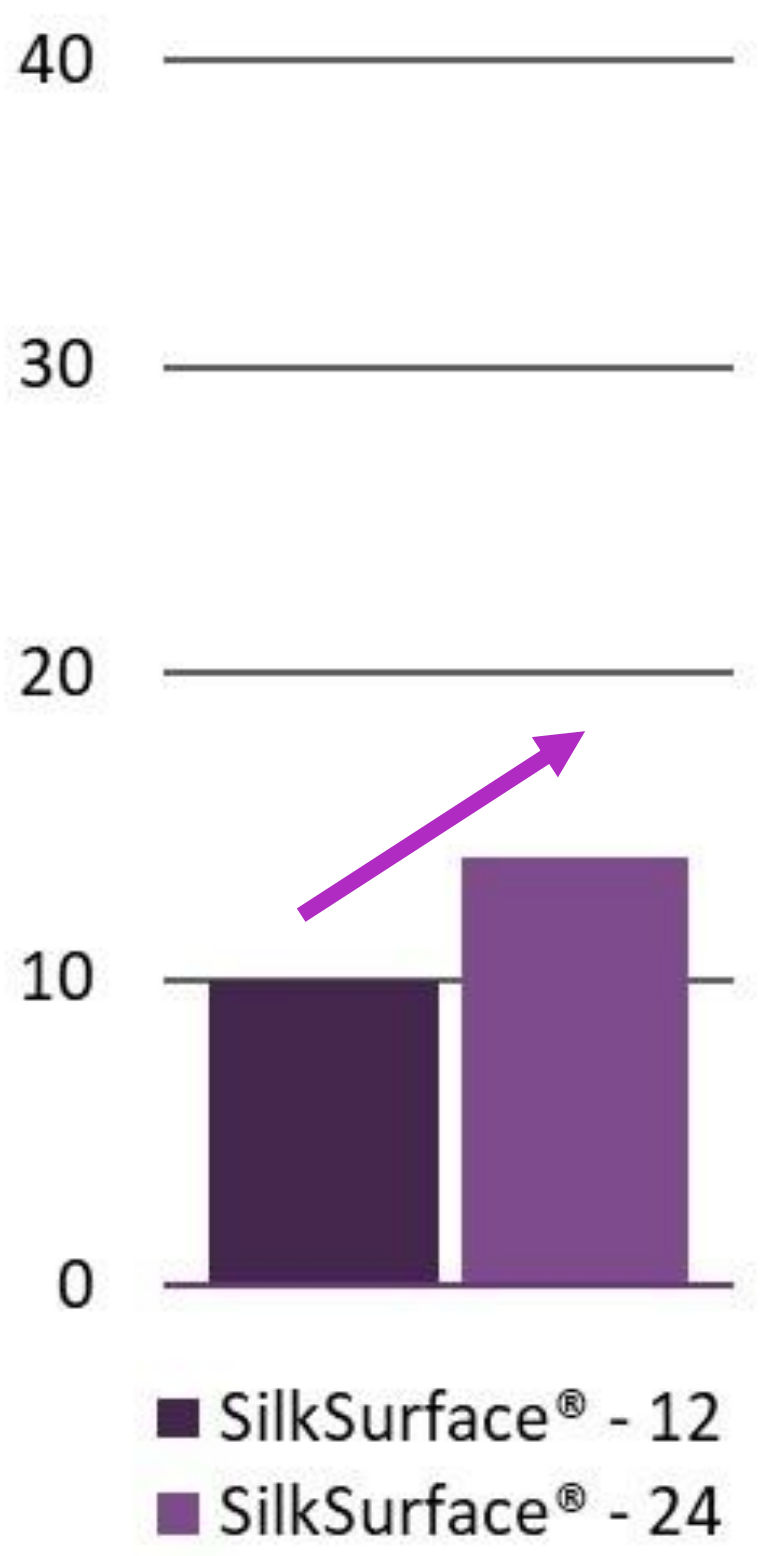


SEM images of fibroblasts (obtained from breast tissue) and macrophages (from THP-1 monocytes cell line, ATCC) growing on different silicone surfaces from University of Manchester.

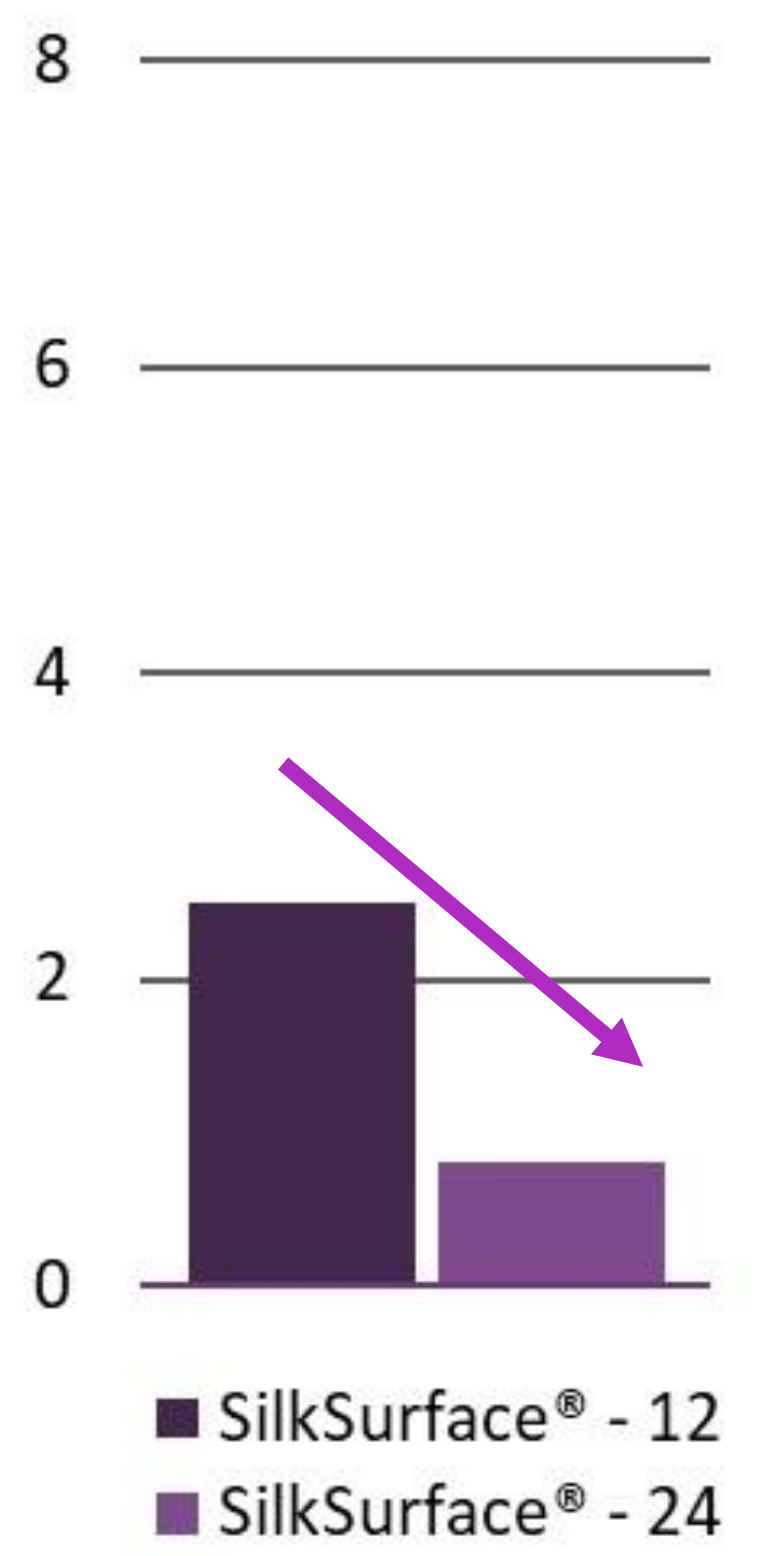
# Appendix 5 (cont.): Cytokines expression for SmoothSilk®/SilkSurface® at 12 hours & 24 hours



If **IL6** Increase = More Inflammation

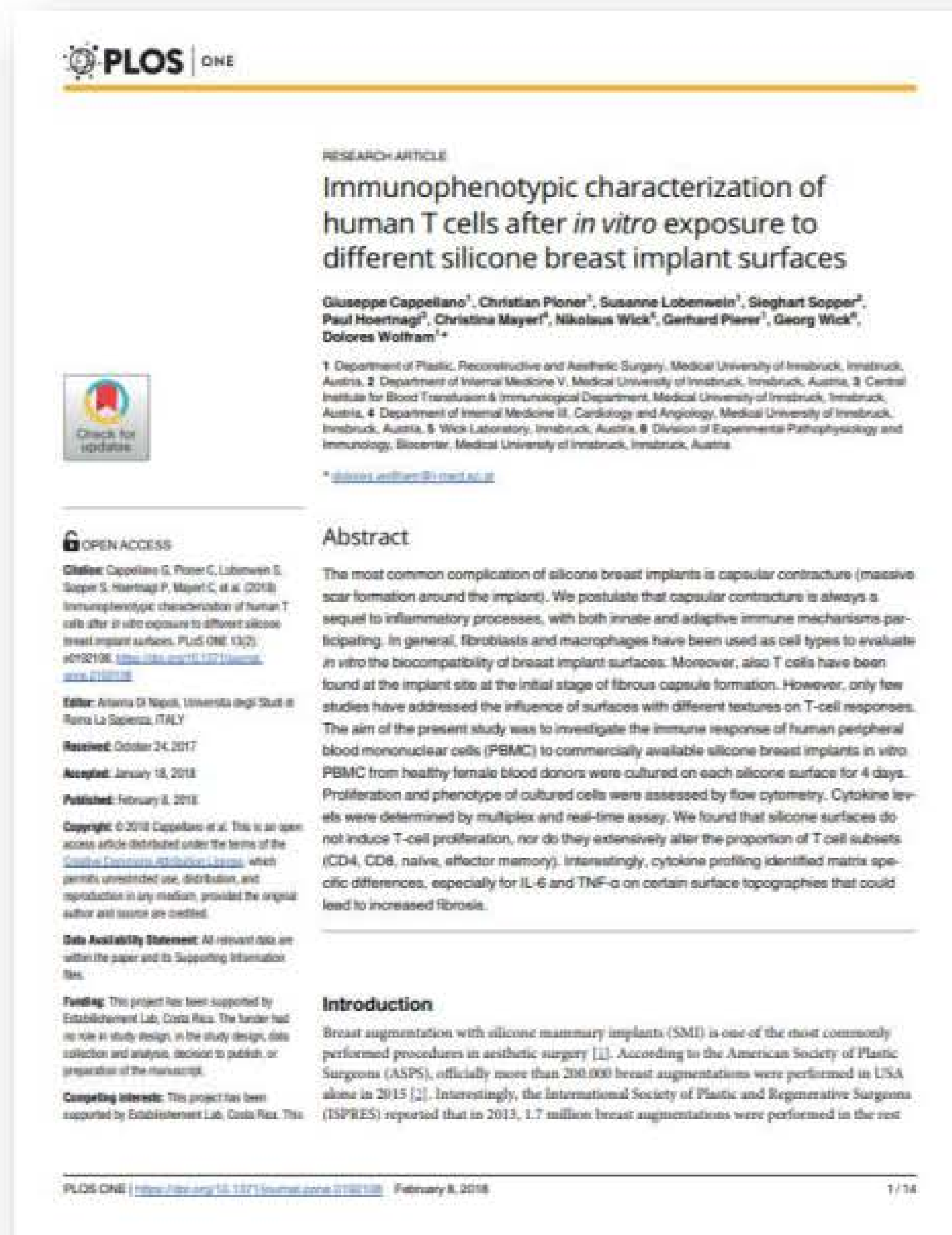


If **IL10** Increase = Less Inflammation



If **CCL2** Increase = More Inflammation

# Appendix 5 (cont.): Cappellano G. et al; Immunophenotypic characterization, 7 BI surfaces



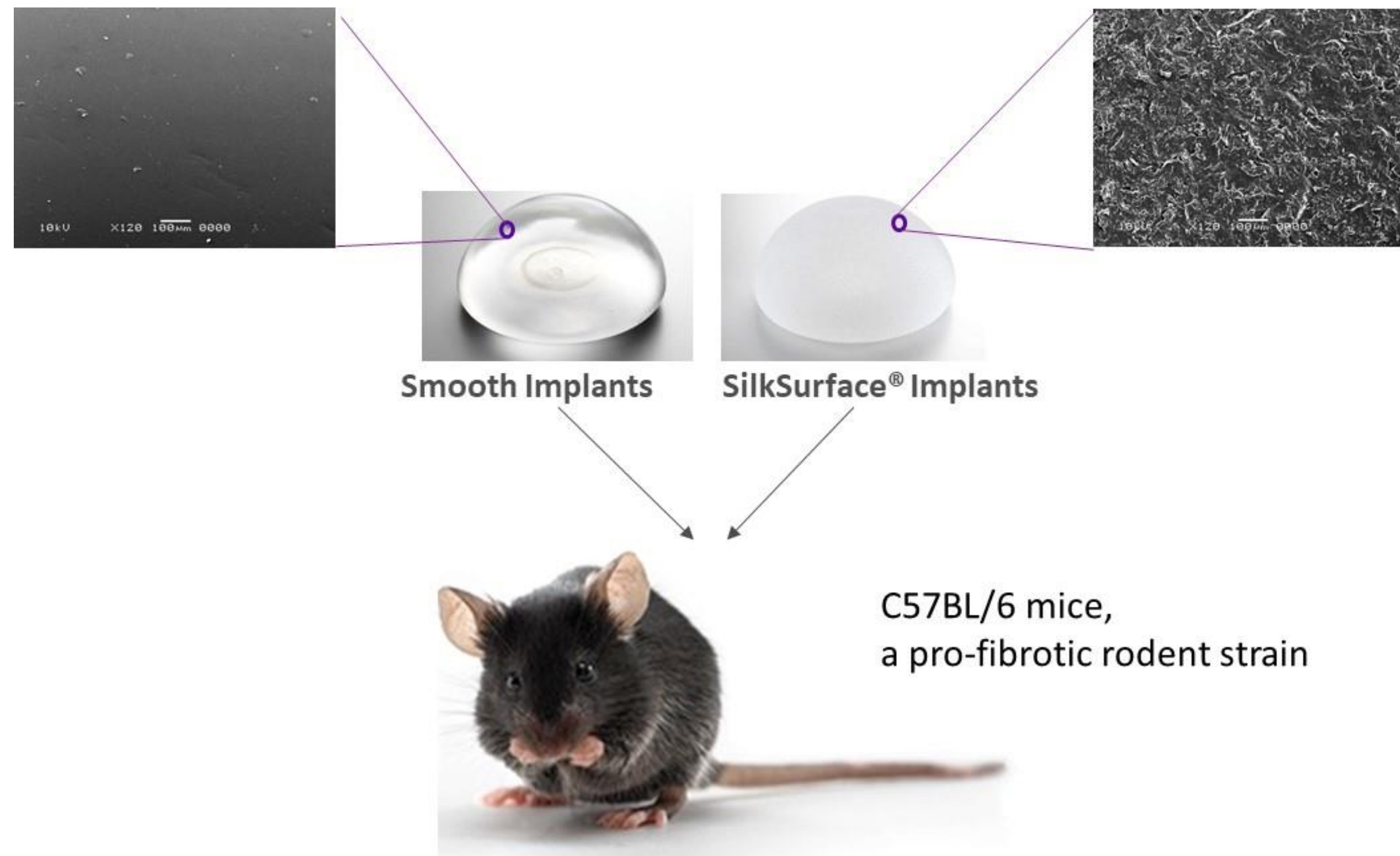
## Design:

- Human PBMCs (lymphocytes, monocytes and dendritic cells) were cultured on different implant surfaces
- Certain surface textures are more prone to causing an inflammatory immune response.
- Looking at whether the different surfaces could stimulate lymphocytes and cause activation of the T-cells (because BIA-ALCL is a T-cell disorder)

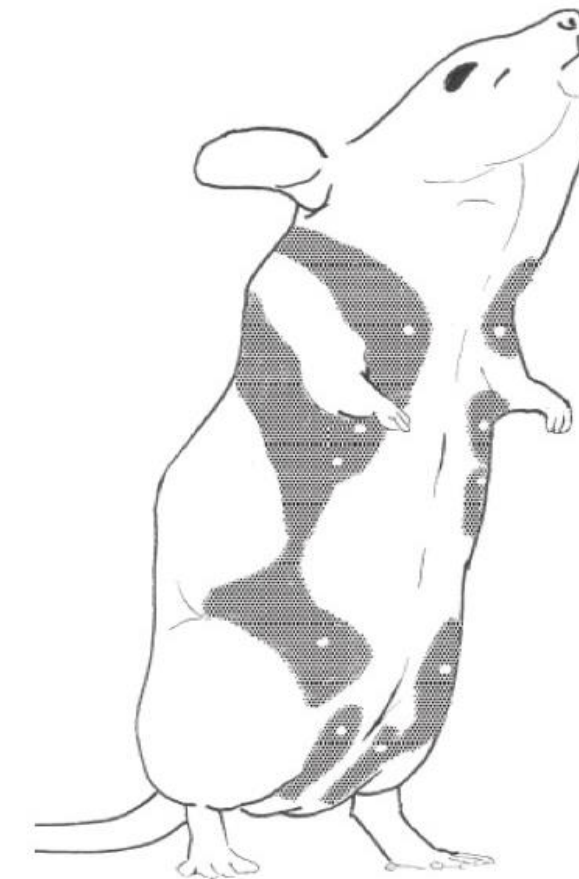
## Results:

- Found minimal changes in cytokine expression
- Compared to other surfaces, SmoothSilk<sup>®</sup>/SilkSurface<sup>®</sup>, VelvetSurface<sup>®</sup> and micropolyurethane foam surfaces showed lower degree of inflammation (downregulation of TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$ )
- Only SmoothSilk<sup>®</sup>/SilkSurface<sup>®</sup>, reduced TGF- $\beta$ 1 levels (TGF-1 $\beta$  has anti inflammatory and profibrotic properties)
- Further work required to understand the clinical significance of these findings.

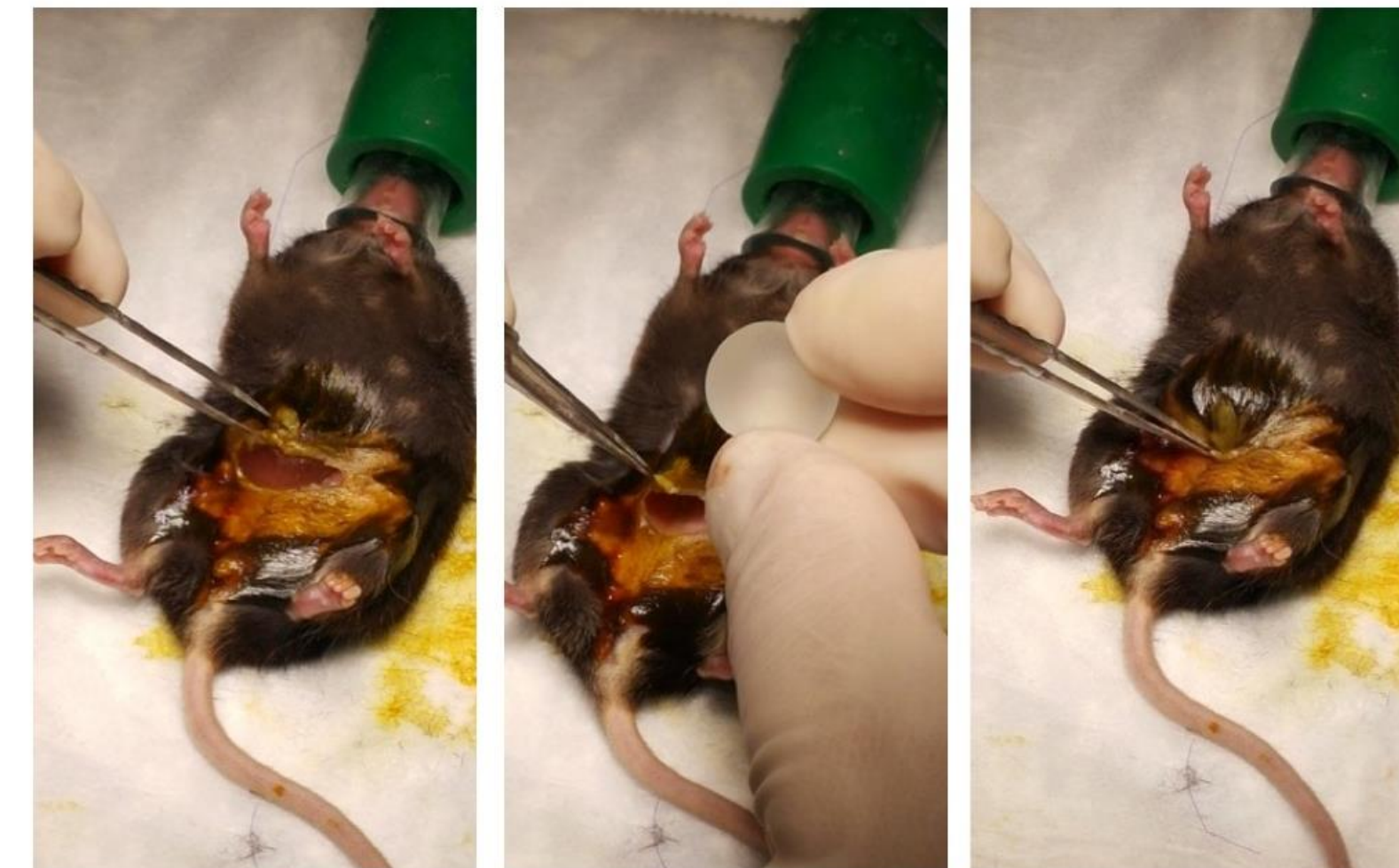
# Appendix 5 (cont.): Evaluation of miniature breast implants surfaces on fibrosis animal model (C57BL/6 pro-fibrotic rodent strain)



The goal was to place into  
lower mammary fat pad(s)  
(shown in gray)



Images from implant surgery:

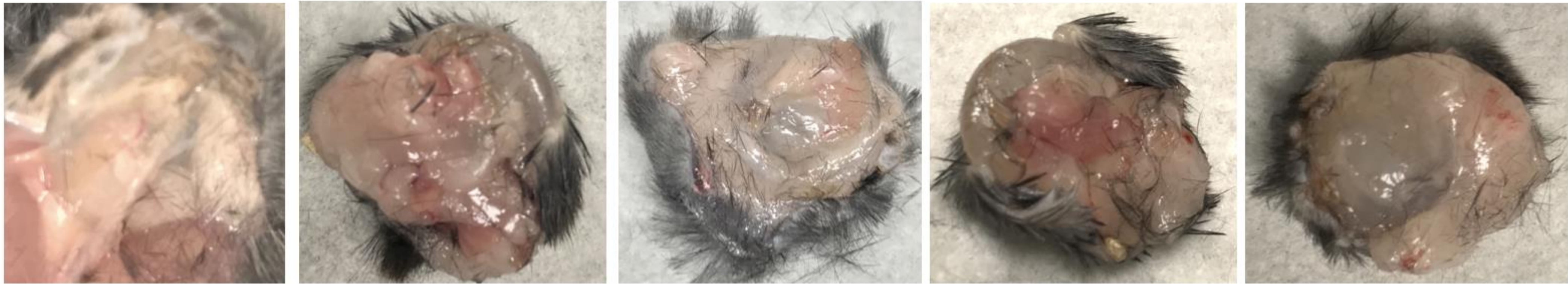


Research performed at the Robert Langer Laboratory at MIT, Boston , USA



# Appendix 5 (cont.): 6 Months Explanted miniature implants with tissue overgrowth

## **Control:** Traditional Smooth Breast Implant Surface

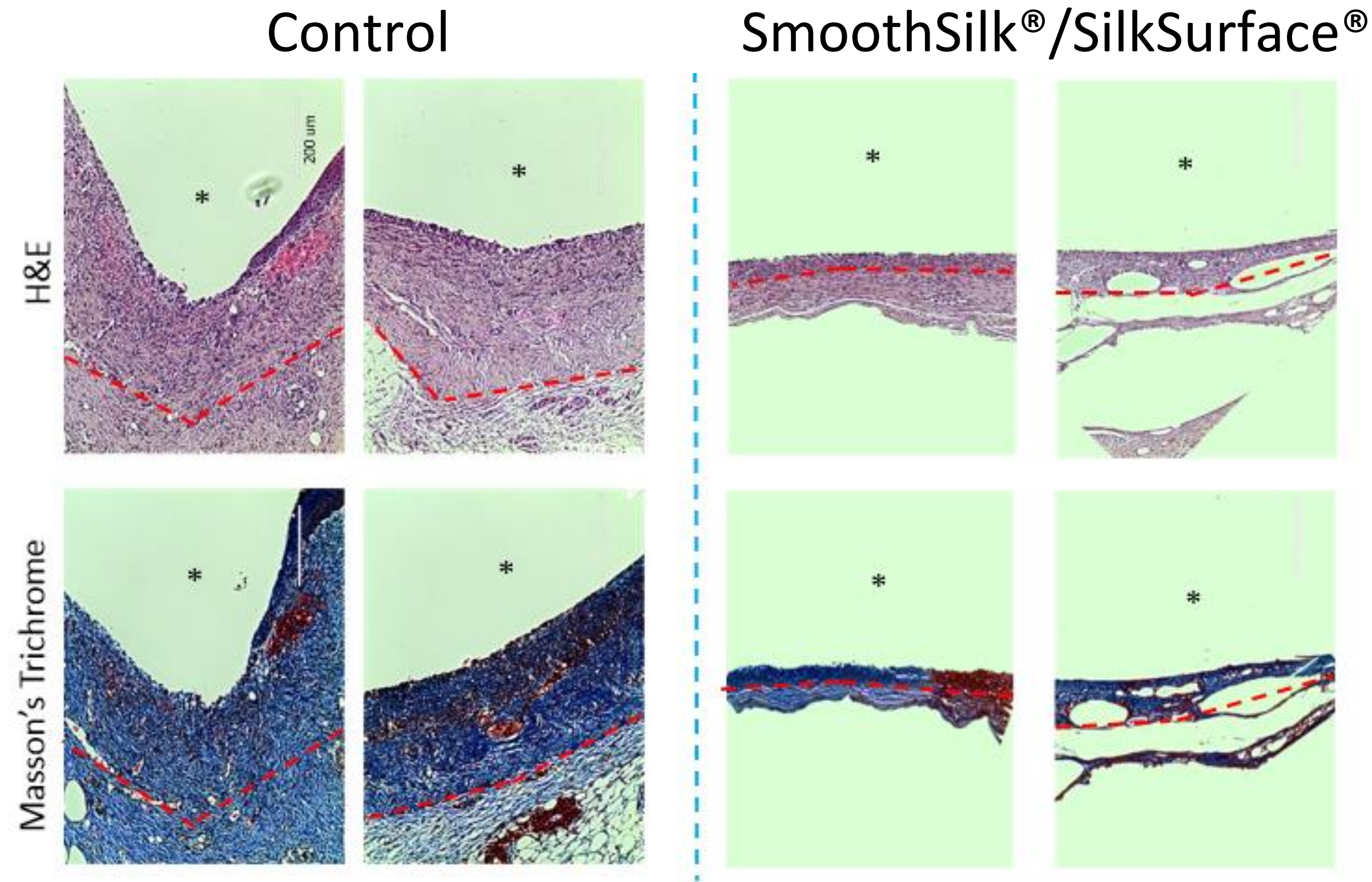


## **SmoothSilk®/SilkSurface** Breast Implant Surface

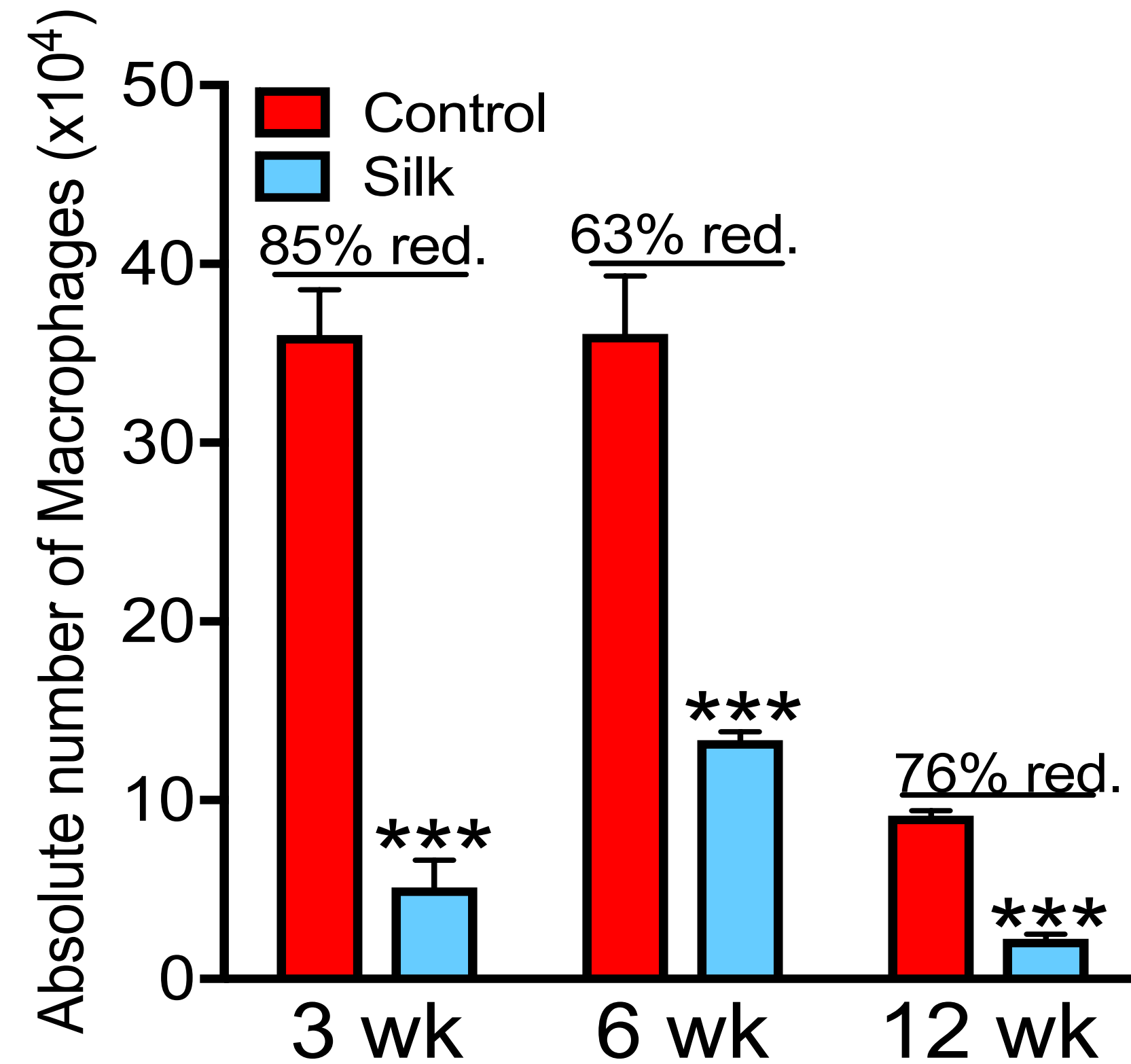


Research performed at the Robert Langer Laboratory at MIT, Boston , USA

# Appendix 5 (cont.): Low inflammation response at different timepoints

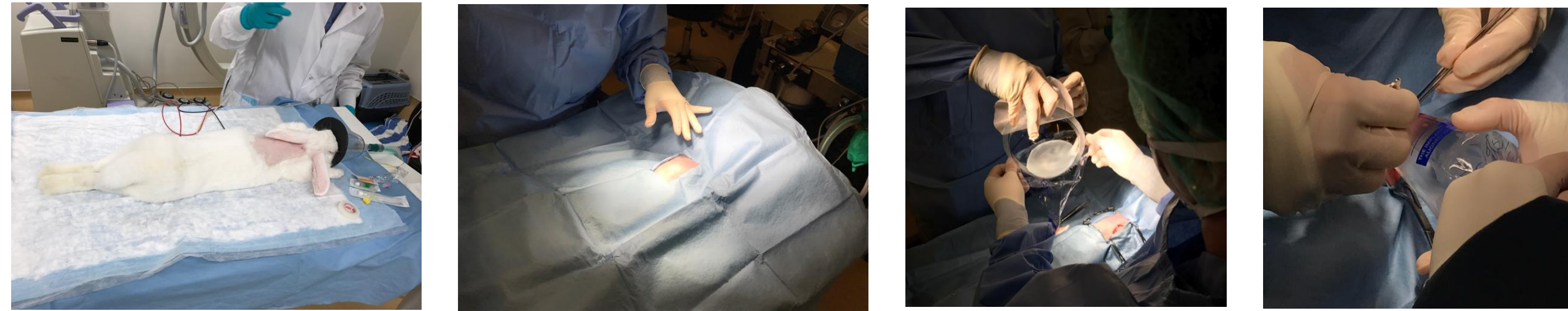


Less macrophages presence with SilkSurface<sup>®</sup>

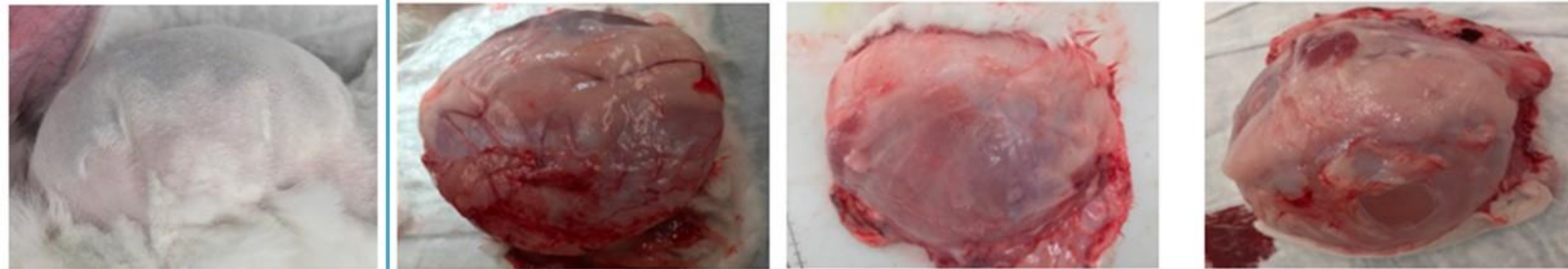


**SmoothSilk<sup>®</sup> / SilkSurface<sup>®</sup> decreases fibrosis-dependent innate immune macrophages**

# Appendix 5 (cont.): Full-size Human-scale Implants testing in Higher Order Rabbit Model - 3-week retrievals



**Tradicional  
Smooth  
(control)**



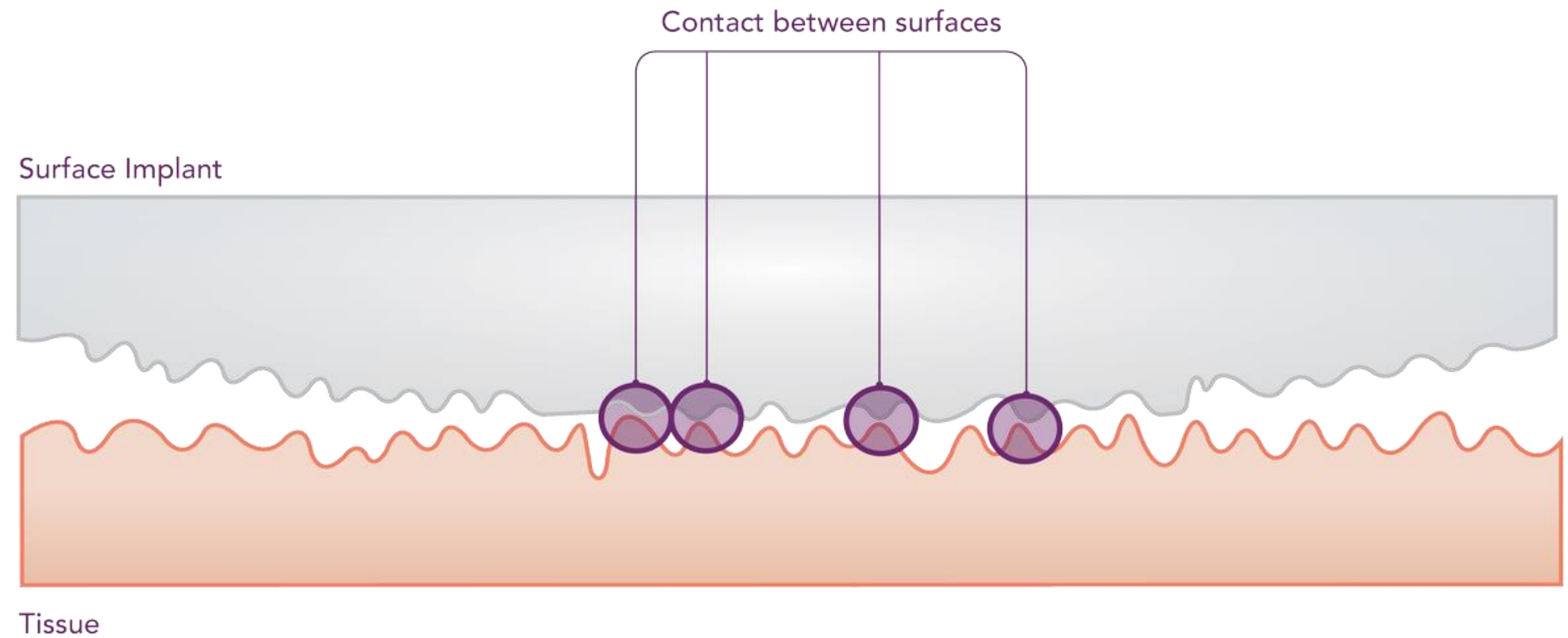
**SmoothSilk®/  
SilkSurface®**



Research performed at the Robert Langer Laboratory at MIT, Boston , USA

# Appendix 5 (cont.): Tribology; the study of surfaces moving relative to one another

Wear particles  
Wear rate  
Friction coefficient

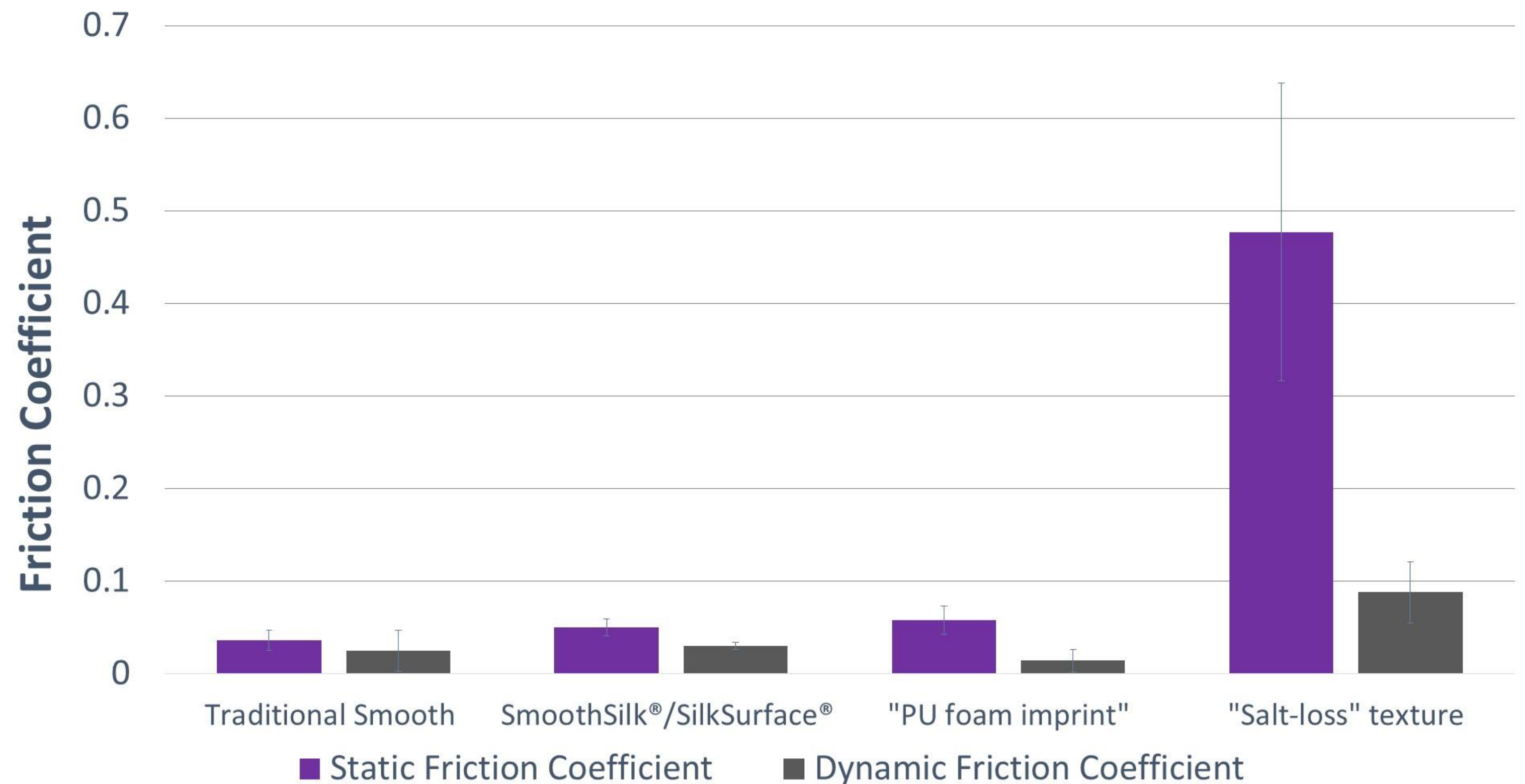


# Appendix 5 (cont.): Tribology: Friction and Wear

This increased friction may influence the wear particles that may induce adverse biological response, cell/macrophages response and cytokine environment during immune response.

Static friction: is the force that must be overcome to start moving the object.

Dynamic friction: relates to the force needed to keep a surface in motion at a constant velocity.



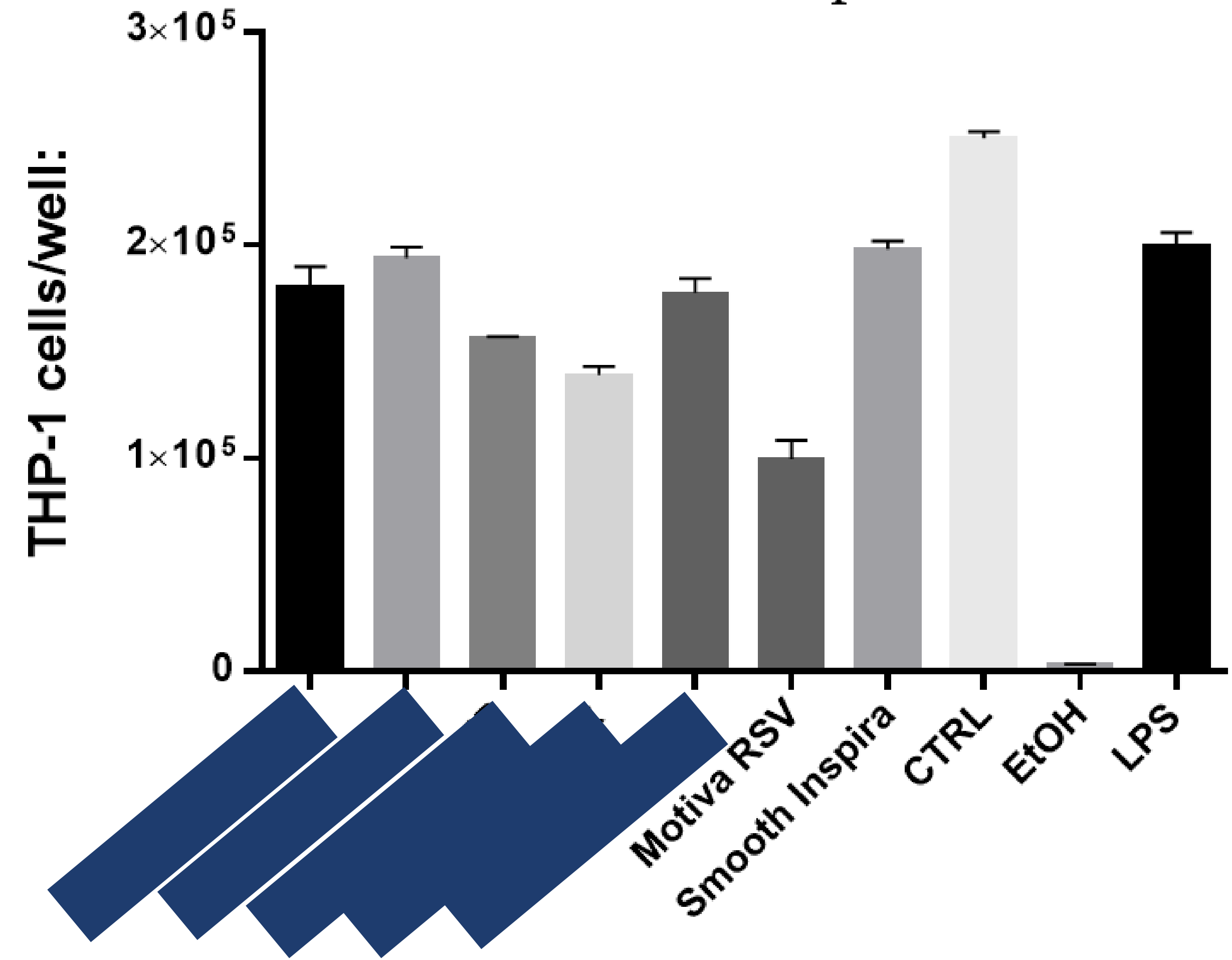
Comparative of static and dynamic average coefficients of different breast implants available in the market. Testing Performed on Akron Rubber Development Laboratory, Inc. Results Property of Establishment Labs (2017).

# Appendix 5 (cont.): Particles study on 7 breast implant surfaces

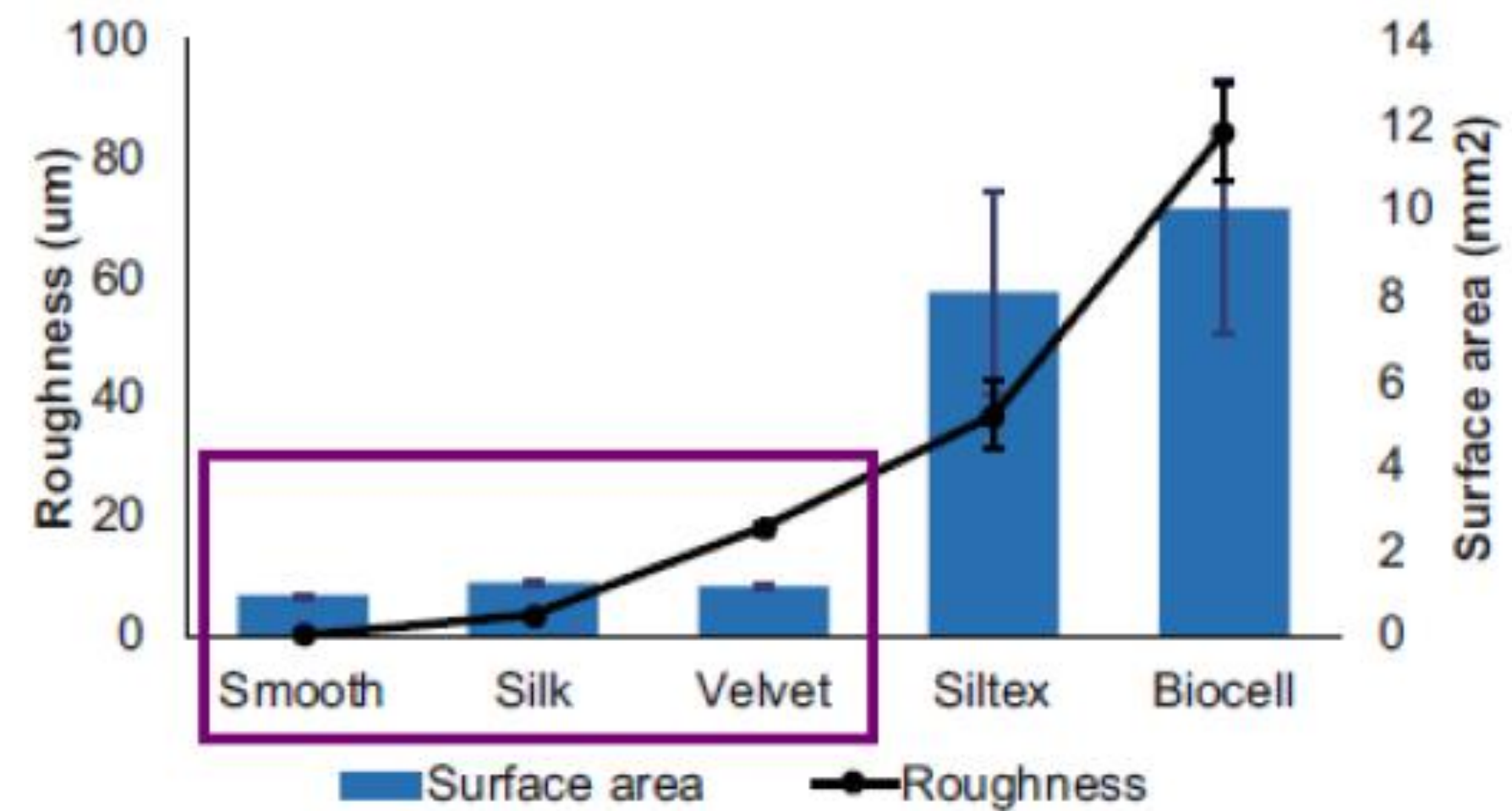
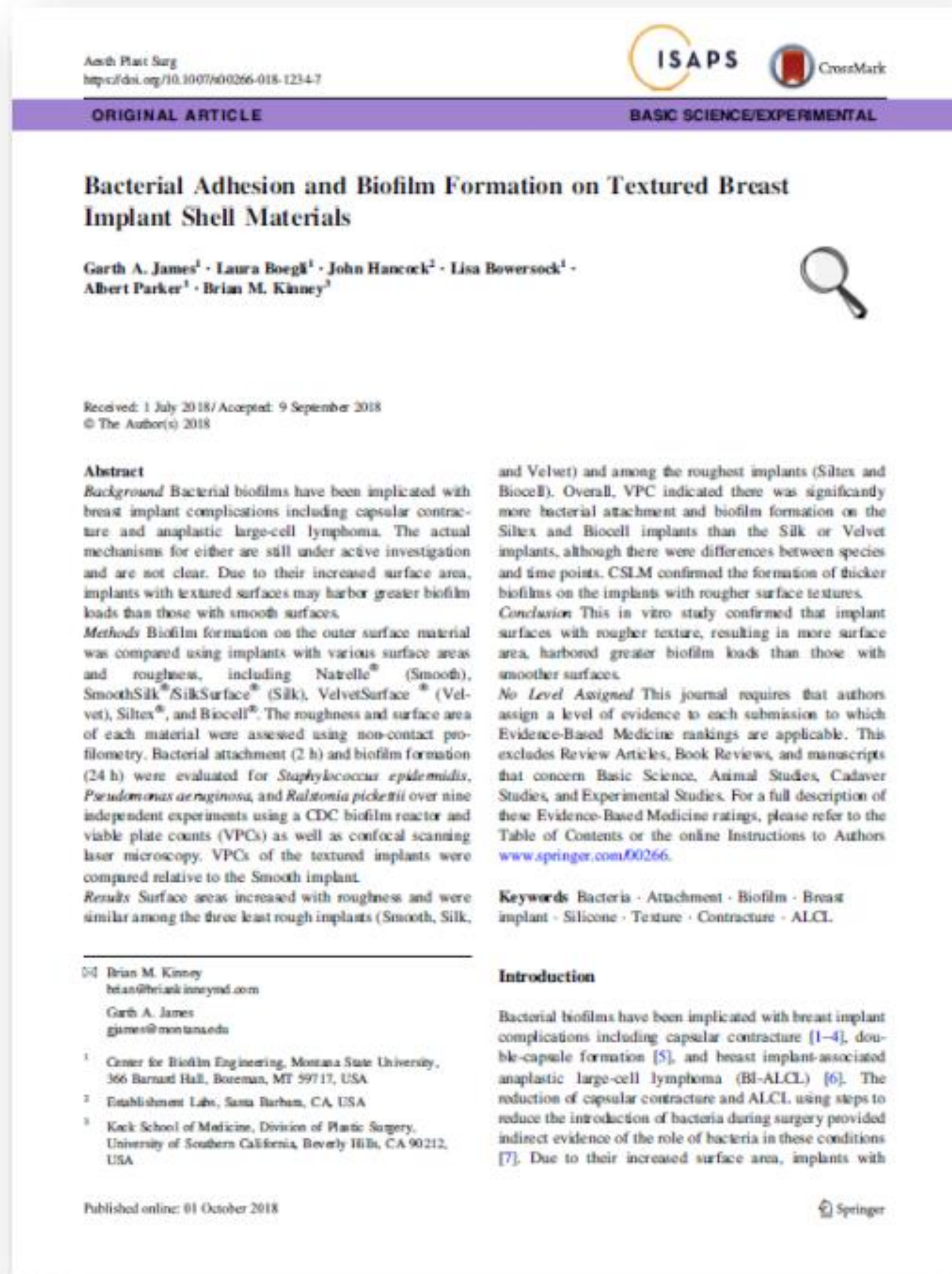


## RESULTS

Average number of viable cells for each BI's after collected particles.



# Appendix 5 (cont.): James G. et al. Bacteria & Biofilm on Breast Implant Surfaces



**Fig. 1** Surface metrology results for the breast implant surfaces evaluated in this study. The two least rough surfaces (Silk and Velvet) had similar surface areas as did the two most rough surfaces (Siltex and Biocell)

# Appendix 5 (cont.): Biofilm formation (24 h)

As per ISO 14607:2018

Smooth  
0 - 10µm

“Traditional Smooth”      SmoothSilk® /  
SilkSurface®

Microtexture  
10 - 50µm

VelvetSurface®      “Foam imprint surface”

Macrottexture  
>50 µm

“Salt-loss” texture

*Staph. Epidermidis*  
Gram +

*Pseudomonas Aeruginosa*  
Gram -

*Ralstonia Pickettii*  
Gram -

630x magnification



# Appendix 5 (cont.): Jones et al. Bacteria & Biofilm Research on Breast Implant Surfaces

**BREAST**

## The Functional Influence of Breast Implant Outer Shell Morphology on Bacterial Attachment and Growth

Phoebe Jones, M.B.B.S.  
 Maria Mempin, B.Med.Sc., M.Res.(Med.)  
 Honghua Hu, Ph.D.  
 Durdana Chowdhury, M.B.B.S., M.Phil., Ph.D.  
 Matthew Foley, Ph.D.  
 Rodney Coorer, M.D.  
 William P. Adams, Jr., M.D.  
 Karen Vickery, B.V.Sc., Ph.D.  
 Anand K. Deva, B.Sc.(Med.), M.B.B.S., M.S.  
 Sydney, New South Wales, Australia; and Dallas, Texas

**Background:** The introduction of texture to the outer shell of breast implants was aimed at increasing tissue incorporation and reducing capsular contracture. It has also been shown that textured surfaces promote a higher growth of bacteria and are linked to the development of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.

**Methods:** The authors aimed to measure the surface area and surface roughness of 11 available implants. In addition, the authors aimed to subject these implant shells to an in vitro bacterial attachment assay with four bacterial pathogens (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus pyogenes*) and study the relationship among surface area, surface roughness, and bacterial growth.

**Results:** Surface area measurement showed grouping of implants into high, intermediate, low, and minimal. Surface roughness showed a correlation with surface area. The in vitro assay showed a significant linear relationship between surface area and bacterial attachment/growth. The high surface area/roughness implant texture grew significantly more bacteria at 24 hours, whereas the minimal surface area/roughness implant textures grew significantly fewer bacteria of all types at 24 hours. For implants with intermediate and low surface areas, some species differences were observed, indicating possible affinity of specific bacterial species to surface morphology.

**Conclusions:** Implant shells should be reclassified using surface area/roughness into four categories (high, intermediate, low, and minimal). This classification is superior to the use of descriptive terms such as macrotexture, microtexture, and nanotexture, which are not well correlated with objective measurement and/or functional outcomes. (*Plast. Reconstr. Surg.* 142: 837, 2018.)

**From the Surgical Infection Research Group, Faculty of Medical and Health Sciences, Macquarie University; Integrated Specialist Healthcare Education and Research Foundation; Monash University; Australian Center for Microscopy and Microanalysis, University of Sydney; and the University of Texas Southwestern.**

Received for publication December 28, 2017; accepted March 30, 2018.  
 Copyright © 2018 by the American Society of Plastic Surgeons  
 DOI: 10.1097/PRS.0000000000004801

**Disclosure:** Professor Deva is research coordinator and consultant to Allergan, Mentor (Johnson & Johnson), Sientra, Motiva, and Acellity. Associate Professor Vickery is research coordinator and consultant to Allergan, Mentor (Johnson & Johnson), and Acellity.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the text; simply type the URL address into any Web browser to access this content. Clickable links to the material are provided in the HTML text of this article on the Journal's website (www.PRSjournal.com).

www.PRSJournal.com 837

Copyright © 2018 American Society of Plastic Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 2. Raw Surface Area Calculation and Three-Dimensional-to-Two-Dimensional Surface Area Ratio for Each Implant Type**

Implant Type	3D Surface Area (from 1.4 × 1.4-mm square) (mm <sup>2</sup> )	3D-to-2D Surface Area Ratio*
Silimed polyurethane	79	20.8
Eurosilicone textured	15	3.9
Allergan Biocell	12	3.2
Polytech POLYtxt†	12	3.2
Nagor Nagotex	10	2.8
Mentor Siltex	8.1	9.9
Motiva VelvetSurface	4.3	1.2
Sientra Smooth	4.1	1.1
Motiva SilkSurface	3.9	1.1
Allergan Smooth	3.9	1.0
Mentor Smooth	3.8	1.0

3D, three-dimensional; 2D, two-dimensional.

\*Normalized to Mentor Smooth.

†Represents available surface area after exclusion of internal cavities.

# Appendix 5 (cont.): Jones et al. Proposes a Breast Implant Surface Classification

Volume 142, Number 4 • Implant Functional Surface Classification



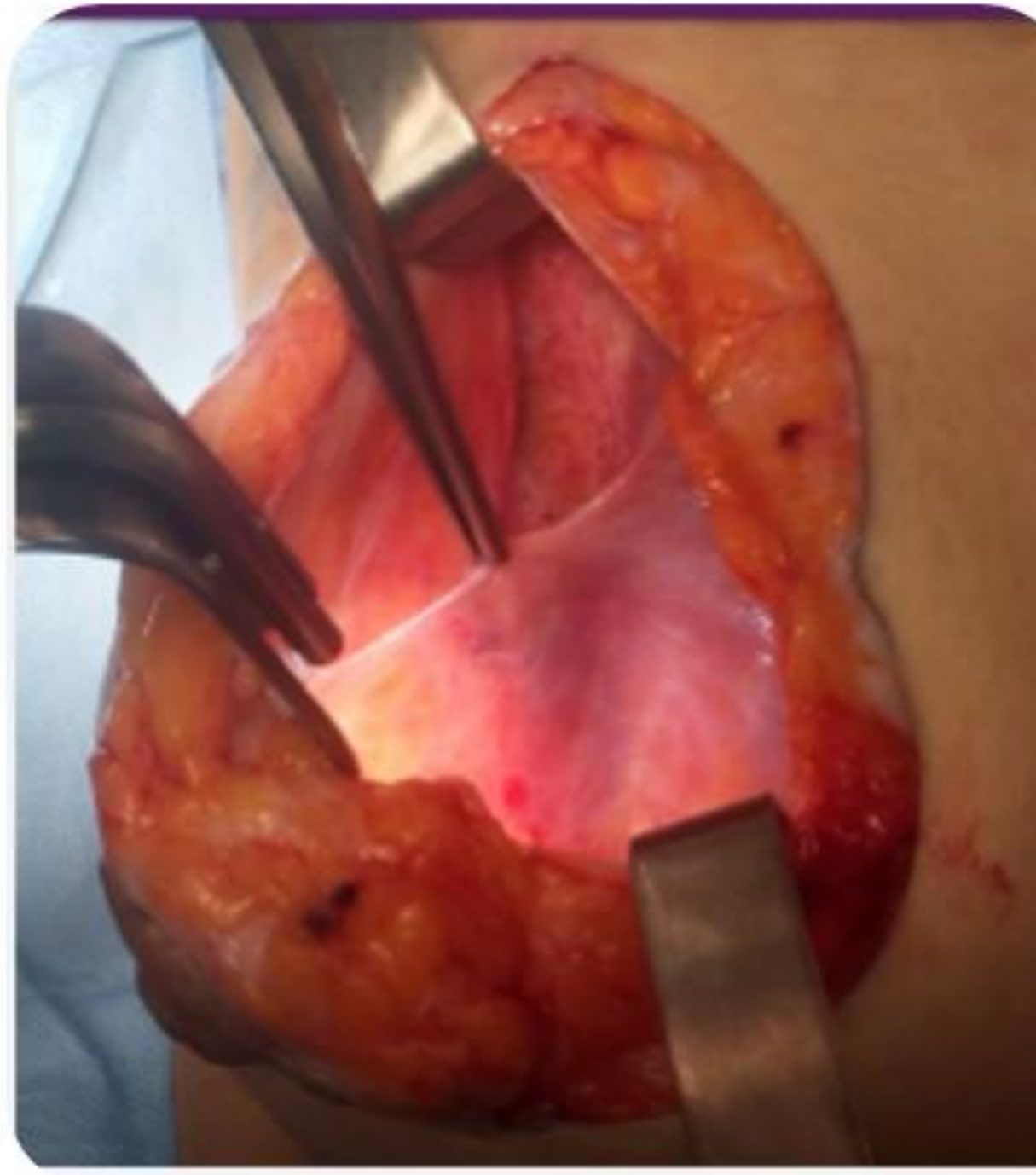
**Fig. 8.** Implant surface classification relating manufacturing method, surface area, and surface roughness.

# Appendix 6: Positive outcomes indicated by thin capsules on Motiva Implants® Post-Market Surveillance

## CAPSULES FROM REOPERATIONS FOR SIZE CHANGE



6 months



26 months



5 years

# Appendix 6 (cont.): Sforza et al. ASJ Publication: 5813 Motiva Implants Cases 3 years Retrospective



**Supplement Article**

## Preliminary 3-Year Evaluation of Experience With SilkSurface and VelvetSurface Motiva Silicone Breast Implants: A Single-Center Experience With 5813 Consecutive Breast Augmentation Cases

Marcos Sforza, MD; Renato Zaccheddu, MD, MSc; Angelo Alleruzzo, MD; Adriano Seno, MD; Domentico Mileto, MD; Arnaldo Paganelli, MD; Hassan Sulatman, MD; Michael Payne, MD; and Lajos Maurovitch-Horvat, PhD

**Abstract**  
**Background:** Silicone breast implants have been in use for breast augmentation for more than 50 years, but technological innovation has been lacking in implant design until recently.  
**Objectives:** This study was designed to evaluate the complication and reoperation rates following breast augmentation utilizing the Motiva silicone breast implants.  
**Methods:** This retrospective study evaluated the safety of Motiva implants in 5813 consecutive cases of breast augmentation. Implants with two different textured surfaces were evaluated: SilkSurface (nanotextured) and VelvetSurface (micro-textured).  
**Results:** Implants were placed between April 2013 and April 2016. A total of 44 complications were reported, with an overall complication rate of 0.76%, and the rate of reoperation was 0.70% over an interval of 3 years. There were no late complications and no cases of primary capsular contracture. No differences in complication rates were observed because of the implant date. However, among patients who received implants 300 to 400 cc in volume, complication rates were significantly lower with SilkSurface compared with VelvetSurface implants. Advanced statistical analysis supported the validity of the low complication rate reported in this study.  
**Conclusions:** Overall, these findings suggest that Motiva silicone breast implants are associated with very low rates of complication and reoperation, and that the nano-textured SilkSurface implant is associated with lower complications than micro-textured implants.

**Level of Evidence: 3**

  
Therapeutic

Editorial Decision date: July 14, 2017

Prof. Sforza is responsible for the elective interconsult to plastic surgery, Dolan Park Hospital, Birmingham, UK; and is an Emeritus of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. Drs. Zaccheddu, Alleruzzo, Seno, Mileto, Paganelli, Sulatman, and Payne are Consultant Surgeons, Dolan Park Hospital, Birmingham, UK. Dr. Maurovitch-Horvat is a Consultant Medical Statistician, University College London, London, UK.

**Corresponding Author:**  
 Prof Marcos Sforza, Dolan Park Hospital, Sney Latt, B60 1EX, Birmingham, England, UK.  
 E-mail: [m.sforza@marcosforza.com](mailto:m.sforza@marcosforza.com)

Aesthetic Surgery Journal  
 2017, 1-12  
 © 2017 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc.  
 This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com  
 DOI: 10.1093/asj/sjz150  
[www.aesthetic-surgery-journal.com](http://www.aesthetic-surgery-journal.com)  
**OXFORD**  
 UNIVERSITY PRESS

## MOTIVA IMPLANTS® 3 YEAR RETROSPECTIVE CLINICAL DATA<sup>1</sup>

Study published in Aesthetic Surgery Journal



**5813**  
PATIENTS

2506 with Motiva Implants® SilkSurface®  
 (Representing more than 5000 implants)

**100%**

OF ASSESSED  
PATIENTS

Mean of post-surgical follow-up  
 interval: 23 months



**KAPLAN-MEYER**  
ANALYSIS



**16 PLASTIC**  
SURGEONS

One Study Site: Dolan Park Hospital in UK

### SURGICAL TECHNIQUE

**97%**  
INFRAMAMMARY INCISION

**79%**  
DUAL PLANE

### RESULTS

**0.36%**

**OVERALL COMPLICATION RATE WITH MOTIVA IMPLANTS® SMOOTHSILK®**  
 Complications were: Early Seroma, Infection, Wound Dehiscence

**1.06%**

**WITH MOTIVA IMPLANTS® VELVETSURFACE®**  
 Complications were: Early Seroma, Infection, Hematoma, Wound Dehiscence and Malposition

### NO CASES OF:


**0%**  
CAPSULAR  
CONTRACTURE

**0%**  
RUPTURE  
DUE TO DEVICE FAILURE

**0%**  
RIPPLING

**0%**  
LATE  
SEROMA

# Appendix 6 (cont.): Chacon et al. ASJ Publication: 6 Years Prospective Safety Outcomes



Breast Surgery

## Six-Year Prospective Outcomes of Primary Breast Augmentation With Nano Surface Implants

Manuel Chacón Quirós, MD; Manuel Chacón Bolaños, MD; and Jeffrey James Fassero, MD

**Abstract**  
**Background:** Motiva Implants (Establishment Labs Holdings Inc.) are a novel family of silicone breast implants using cutting-edge technologies engineered to optimize aesthetic and safety outcomes.  
**Objectives:** The authors sought to prospectively evaluate the safety and effectiveness of SmoothSilk/SilkSurface Motiva Implants over long-term follow-up.  
**Methods:** Surgeons at a single plastic surgery center undertook a 10-year follow-up study of SmoothSilk/SilkSurface Motiva Implants in women who underwent primary breast augmentation. Safety was assessed through identification of complications on follow-up and through magnetic resonance imaging (MRI) in a representative sample. Effectiveness outcomes were assessed by surgeons and patients using Likert scales and a Quality of Life tool.  
**Results:** This article reports the 6-year safety and effectiveness outcomes. A total of 35 patients were implanted between September and December 2010, and 71.9% of implants were placed submuscularly using inframammary incision. During the 6-year follow-up, there were no occurrences of capsular contracture, rupture, double capsules, or late seroma. MRI evaluation identified no signs of implant-related complications. Three revision surgeries were performed, all for aesthetic reasons; there were no implant replacements for medical reasons. The level of satisfaction for both patients and surgeons was high at all follow-up visits. Patient quality-of-life scores increased following breast augmentation by an average of 0.89% at 72 months.  
**Conclusions:** The results of this prospective long-term follow-up study demonstrate the excellent safety and effectiveness of SmoothSilk/SilkSurface Motiva Implants in primary breast augmentation through 6 years of follow-up.


**Level of Evidence: 4**

Editorial Decision date: May 30, 2018; online publish-ahead-of-print November 15, 2018.

More than 310,000 breast augmentation surgeries were performed in the United States in 2016, making it the most commonly performed cosmetic surgical procedure.<sup>1</sup> Silicone breast implants were used in 87% of those augmentation procedures.<sup>3</sup> Silicone gel-filled breast implants have been commercially available for decades but were not approved by the FDA until 2006 for use in all women over the age of 21. Since their inception, silicone breast implants have evolved significantly to improve safety and aesthetic outcomes. Indeed, the use of breast implants is associated with a

Aesthetic Surgery Journal  
2018, 1–14  
© 2018 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com  
DOI: 10.1093/asj/sjy194  
[www.aestheticsurgeryjournal.com](http://www.aestheticsurgeryjournal.com)

**OXFORD**  
UNIVERSITY PRESS



Therapeutic

Des Chacón Quirós and Chacón Bolaños are plastic surgeons and Dr Fassero is an anesthesiologist in private practice in San José, Costa Rica.

**Corresponding Author:**  
Dr Manuel Chacón Quirós, European Center of Surgery, 3rd Avenue, Sabana, San José 10108, Costa Rica.  
E-mail: [dmanuelchaconquirós@gmail.com](mailto:dmanuelchaconquirós@gmail.com)

Downloaded from <https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjy194/5181385> by guest on 13 November 2018

**Table 3. Safety Outcomes**

Duration of follow-up, years	6
Outcome (N = 32) <sup>a</sup>	Value N (%)
Changes in nipple sensitivity	3 (9.4%)
Implant rupture, capsular contracture, double capsules, late seroma, or ALCL	0 (0%)
Inadequate scarring	0 (0%)
Pain	2 (6.3%)
Pruritus	0 (0%)
Ptosis	17 (53.1%)
Reported loss of volume	0 (0%)
Symmastia	0 (0%)
Twinges	2 (6.3%)

ALCL, anaplastic large cell lymphoma. <sup>a</sup>.

24 janvier 2019

Madame, Monsieur

**Déclaration écrite de GC Aesthetics pour l'audition à l'ANSM sur le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires****Présentation de la société**

Global Consolidated Aesthetics (GCA) est une société mondiale spécialisée dans l'esthétique médicale qui conçoit, fabrique, distribue et commercialise des implants mammaires et des produits connexes à visée esthétique. GCA est la société mère des deux fabricants européens d'implants mammaires, Nagor Limited (Royaume-Uni) et Eurosilicone SAS (France), en activité depuis 40 et 30 ans respectivement.

Au cours des 10 dernières années, Global Consolidated Aesthetics (GCA), en tant que société mondiale, a conçu, fabriqué et distribué plus de d'implants mammaires aux médecins dans plus de 60 pays du monde entier, en Europe, au Moyen-Orient, en Afrique, en Amérique latine et en Asie-Pacifique.

La déclaration ci-dessous représente la synthèse de la vision de GCA concernant l'utilisation des implants mammaires, y compris les coques texturées dans le cadre de la chirurgie esthétique et reconstructive.

**Avantages des implants texturés par rapport aux alternatives**

Les implants mammaires en silicone ont été conçus dans les années 1960 et par conception, étaient initialement caractérisés par un gel épais, une faible pureté du matériau, une faible résistance de la coque et un risque élevé de complications. Depuis leur apparition, les implants mammaires ont considérablement évolué avec d'importantes améliorations apportées à la pureté des matériaux, à la conception (notamment la technologie des coques et des gels), aux techniques de fabrication et aux résultats cliniques.

Tandis qu'ils continuaient à évoluer, il a été reconnu que la contracture capsulaire est l'une des complications les plus importantes associées aux implants mammaires (Headon *et al* (2015), Adams (2009)). La contracture capsulaire reste la principale cause de morbidité et de ré-intervention après une chirurgie mammaire, avec une incidence signalée atteignant 19 % (Calobrace *et al*, 2018). Bien que l'étiologie de la contracture capsulaire ne soit pas entièrement comprise, les données des recherches actuelles indiquent que ses causes sont multifactorielles et que la surface de l'implant joue un rôle dans son apparition. Dans ce contexte, de nombreuses études ont indiqué les avantages des implants mammaires texturés pour la prévention de la contracture capsulaire (Barnsley *et al*, 2006, Wong *et al*, 2006). En effet, une méta-analyse récente portant sur 4 486 patients avec 8 867

implants a montré que les implants lisses étaient plus susceptibles d'être associés à une contracture capsulaire avec un risque relatif de 3,76 (IC de 95 % équivalent à 2,65-5,32) par rapport aux implants texturés (Liu *et al*, 2015).

D'autres complications, telles que des malpositions et des interventions secondaires ont été documentées dans la littérature et les données indiquent que leur incidence est moindre avec des dispositifs texturés plutôt qu'avec des dispositifs lisses (Namnoum *et al*, 2013).

Les implants mammaires de forme anatomique de dernière génération sont composés de gel de silicone hautement cohésif qui offre la stabilité de la forme à l'intérieur de l'enveloppe, et comprennent une coque texturée avec une couche barrière qui réduit le suintement. La texture de la surface des implants est un paramètre crucial pour les implants de forme anatomique afin d'empêcher la rotation et de réduire le risque de contracture capsulaire (Atlan). *et Al*, 2016).

Il n'existe pas d'implant mammaire parfait pour toutes les patientes, et lors d'une augmentation mammaire, la décision de choisir des implants ronds ou des implants de forme anatomique stables est primordiale. Comme expliqué en détail par Per Heden *et al* (2015), le choix entre les dispositifs de forme anatomique ou ronds doit être basé sur une combinaison des souhaits de la patiente, de son anatomie et de ses antécédents chirurgicaux. Il a été démontré que l'utilisation d'implants mammaires de forme anatomique texturés permet d'obtenir de bons résultats esthétiques.

Pour répondre aux besoins des patientes, le secteur de l'esthétique a, au fil des années, vu la mise au point de nombreuses alternatives aux implants mammaires traditionnels en silicone. L'une de ces alternatives est l'injection de silicone, qui présente un certain nombre de limitations, parmi lesquelles les risques élevés de complications pour la santé associées à la migration du matériau vers d'autres parties du corps (Wang *et al*, 2002). L'utilisation de graisse autologue par transfert, la greffe et les injections seules ou en association avec des implants mammaires est également devenue populaire. Il a été démontré que cette technique donne de bons résultats esthétiques naturels, mais présente certaines limites dans la mesure où elle risque de ne pas produire de résultats durables à long terme et d'exiger de multiples interventions ultérieures en raison de la réabsorption (Illouz et Sterodimas, 2009). Malgré l'apparition de ces alternatives, les implants mammaires en silicone continuent d'être aujourd'hui la norme en matière d'augmentation mammaire et l'intervention chirurgicale à visée esthétique la plus courante (Aesthetics Surgery Journal, 2016).

## Étiologie possible du lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM)

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une forme rare de lymphome impliquant des cellules du système immunitaire. Bien qu'il soit rare, un lien a été établi entre l'apparition du LAGC et les femmes porteuses d'implants mammaires qui courent un risque faible, mais accru, de développer cette maladie. Le premier cas a été identifié en 1997 et l'intérêt, puis le nombre de cas identifiés ont augmenté depuis. Plus récemment, il a été admis que le risque de développer un LAGC associé à un implant mammaire (LAGC-AIM) chez les patientes porteuses d'un implant mammaire texturé peut être faible mais tend à augmenter (Clemens *et al*, 2015). À ce jour, l'étiologie du LAGC-AIM reste inconnue. Cependant, des variables significatives dans son apparition ont été identifiées dans la littérature (Dixon et Clemens, 2018) et dans des groupes de discussion, comme :

- L'infection
- La surface de l'implant mammaire,
- La génétique.
- Le temps (le délai moyen d'apparition du LAGC-AIM est de 7 à 10 ans)

En septembre 2017, la Food and Drug Administration (FDA) (Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments) a établi un total de 414 signalements de LAGC-AIM, dont 9 décès. La plupart des cas signalés à la FDA et indiqués dans la littérature décrivent des personnes qui ont eu des implants mammaires texturés. Il a été conclu que les implants texturés ayant une plus grande surface augmentaient de manière significative le risque de LAGC-AIM. En outre, le sérome tardif est une complication reconnue comme étant une entité clinique du LAGC-AIM, qui apparaît plus fréquemment avec certains implants fortement texturés.

Le Therapeutic Goods Administration (TGA) (Organisme australien de réglementation des médicaments) a également signalé que tous les cas de LAGC-AIM en Australie et en Nouvelle-Zélande concernaient des femmes portant des implants mammaires texturés et encourage tous les cas à être signalés via le TGA Incident Reporting and Investigation Scheme (système de signalement des incidents et d'enquête de la TGA). Le Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (Organisme de réglementation britannique des médicaments et dispositifs médicaux) encourage également tous les cliniciens, les patients et les fabricants à signaler tout symptôme lié au LAGC-AIM via le Yellow Card System (système de carte jaune) afin d'établir une description plus précise de cette complication.

Il est important de reconnaître que la texture de la surface de l'implant n'est que l'un des facteurs à prendre en compte sérieusement dans l'apparition du LAGC-AIM. Tous les domaines nécessitent des études supplémentaires pour comprendre l'étiologie de ce lymphome sanguin rare. Face à des chiffres aussi faibles, les registres mondiaux sont considérés comme essentiels pour surveiller les cas.



## Sécurité des implants mammaires texturés

La plus haute priorité pour toutes les personnes concernées consiste à apporter des solutions sûres et efficaces aux patientes. Cependant, il faut également reconnaître que le LAGC-AIM reste une complication extrêmement rare observée chez une petite population de femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour la pose d'implant mammaire à visée esthétique et de reconstruction. Les chiffres et les taux varient, la fréquence de cette complication est également si faible qu'elle est difficile à quantifier. En effet, un rapport publié précédemment par le Comité scientifique européen sur la santé, l'environnement, les risques émergents (European Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks - SCHEER) en 2017 concluait à l'insuffisance des informations scientifiques disponibles pour effectuer une évaluation méthodique solide des risques sur une éventuelle association des implants mammaires à l'apparition du LAGC.

Étant donné que les chiffres du LAGC-AIM sont si faibles, les facteurs de risque associés à sa pathologie ne sont pas complètement compris, mais il est probable qu'ils soient multiples. La texture de la surface des implants semble être importante puisque, à ce jour, toutes les femmes qui ont développé un LAGC au sein semblent avoir été exposées à un ou plusieurs implants mammaires texturés à un moment de leur vie. Selon la Food and Drug Administration américaine, la littérature actuelle estime que le LAGC-AIM peut apparaître chez une femme sur 3 817 à 30 000 porteuses d'implants mammaires texturés.

Lors de la prise de décision concernant la texture de la surface, il est nécessaire de préciser ce que l'on entend par « implants texturés ». Pour compliquer les choses, il existe de nombreuses façons et parfois même des paramètres métrologiques contradictoires pour caractériser les surfaces texturées, tels que ceux énoncés dans la norme ISO14607:2018, basés sur la rugosité moyenne de la surface ( $R_a$ ), l'ANSM qui utilise le facteur d'aplatissement du profil (Kurtosis)  $R_{ku}$ , la hauteur maximale de la surface  $S_z$  et la pente moyenne quadratique  $R_{dq}$ . D'autres centres universitaires ont également choisi de créer leurs propres approches. Par exemple, les groupes du professeur Deva et Barr utilisent une valeur de rugosité moyenne de la surface spécifique de  $4 \text{ mm}^2$  connue comme  $S_a$ , mais appliquent une plage de valeurs numériques et une nomenclature différentes pour définir une texture et sa catégorie de risque.

Lors de la discussion sur le risque du LAGC-AIM, il est vraiment important de placer ce risque dans son contexte. Une publication récente (Colobrace *et al.* 2018) place ce risque comme suit :

- Le risque de décès dans un accident de voiture au cours de la vie est de 0,15 % (1 sur 645).
- Le risque de décès par suite d'une complication résultant d'une intervention chirurgicale à visée esthétique est de 0,002 % (1 sur 50 000).
- Le risque de rupture de l'implant mammaire sur une période de 10 ans est de 8,7 % (1 sur 11,5).

- Le risque de contracture capsulaire sur une période de 10 ans est de 13,5 % (1 sur 7,4).
- Le risque de ré-opération sur une période de 10 ans est de 31,6 % (1 sur 3)
- Le risque qu'une femme développe un cancer du sein au cours de sa vie est de 12,5 % (1 sur 8)
- Le risque de développer un LAGC associé à un implant mammaire est de 0,003 % (~ 1 sur 30 000).
- Le risque de développer un LAGC-AIM avancé avec métastases ganglionnaires est d'environ 0,0004 % (~ 1 sur 250 000).
- Le risque de développer un LAGC-AIM et de ne pas le guérir dans les 3 ans est d'environ 0,0002 % (~ 1 sur 500 000).

En outre, une analyse récente appliquant le concept de micromort a estimé que l'augmentation du LAGC-AIM constitue un risque relatif de décès de 0,4 micromort, tandis que la consommation de 0,5 L de vin ou un déplacement à pied d'une distance de 17 miles (27 km) augmente le risque de décès de 1 micromort (Sieber et Adams, 2017).

Compte tenu du faible risque de développer cette maladie, l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2016), la FDA (2011), l'Institut national du cancer et le comité sur le lymphome non hodgkinien du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Réseau national américain de lutte contre le cancer) (Directives sur la pratique clinique en oncologie du NCCN, 2017) ont tous publié un ensemble de recommandations spécifiques pour le diagnostic et le traitement du LAGC-AIM.

S'il est diagnostiqué, le LAGC-AIM est reconnu comme pouvant être tout à fait traité. Il est largement admis que le traitement le plus courant du LAGC-AIM confirmé est l'explantation de l'implant et de la capsule entourant l'implant, et que la majorité des femmes (qui présentent uniquement un sérome tardif) se rétablissent complètement. Certaines femmes auront besoin de traitements supplémentaires si la maladie s'est propagée et un programme personnalisé pour le rétablissement doit être discuté avec leur chirurgien.

GC Aesthetics se soucie de la sécurité des patientes et communique aux chirurgiens des informations sur tous les risques dans ses notices d'utilisation et dans les brochures d'information destinées aux patientes (extraits ci-dessous). Il est de notre responsabilité de veiller à ce que ces informations soient facilement disponibles et intégralement communiquées afin que les patientes disposent d'autant d'informations que possible pour prendre une décision éclairée avant l'intervention chirurgicale pour la pose d'un implant. Ce processus est continuellement revu et mis à jour pour assurer la sécurité des patientes et communiquer les informations aux chirurgiens. Dans le cadre de notre système de gestion de la qualité, nous examinons et gérons en permanence, par le biais de nos procédures de surveillance, les tendances en évolution associées à nos propres produits.

**Extrait de la notice d'utilisation de GC Aesthetics (Eurosilicone et Nagor)**

*Les consignes de sécurité européenne, la FDA et diverses publications scientifiques, ont établi un lien possible entre les implants mammaires et une rare apparition de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), un type de lymphome non-hodgkinien. Les femmes porteuses d'implants mammaires courent un risque faible, mais supérieur à celui de la population féminine en général, de développer un LAGC dans une zone proche de l'implant. Cette entité spécifique fait partie de la classification de l'OMS de 2016 sous la terminologie « LAGC-AIM ». Ces rapports de sécurité ont indiqué qu'un très petit nombre de cas ont été signalés dans le fluide ou le tissu cicatriciel adjacent à l'implant. Chez les femmes porteuses de prothèses mammaires, les principaux symptômes de LAGC signalés sont : une douleur ou une inflammation persistante, une apparition tardive de liquide autour de l'implant, une contracture capsulaire ou une masse autour de l'implant mammaire. En 2011, la FDA a indiqué que bien qu'il puisse exister un risque accru de développer un LAGC chez les femmes porteuses de prothèses mammaires, les chiffres sont si bas qu'il est difficile d'établir avec certitude un lien entre les deux. Cette déclaration a été mise à jour en 2016 grâce à des données complémentaires détaillant la nature du LAGC ainsi que des recommandations pour tester et traiter cette maladie rare.*

*Si les femmes présentent l'un ou l'autre des symptômes susmentionnés, ou si un cas de LAGC est soupçonné, il est conseillé d'évaluer les patientes pour exclure des cas de LAGC avec apparition de liquide autour de l'implant. En cas de dépistage d'un LAGC, prélever du sérome frais et des parties représentatives de la capsule et effectuer des analyses pour exclure un cas de LAGC. L'examen diagnostique devra comprendre une analyse sérologique sous la forme de coloration de frottis Wright-Giemsa et des tests d'immunohistochimie par blocs de cellules pour les clusters de différenciation (CD) et les marqueurs « Anaplastic Lymphoma Kinase » (ALK). La plupart des cas de LAGC associés aux implants mammaires sont traités par explantation et élimination de la capsule entourant l'implant. Certains cas ont été traités par chimiothérapie et radiothérapie. Dans le cas où le diagnostic de LAGC serait posé, veuillez envoyer un compte-rendu à (Nagor ou Eurosilicone) via l'adresse e-mail suivante : [vigilance@nagor.com](mailto:vigilance@nagor.com) ou [return@gcaesthetics.com](mailto:return@gcaesthetics.com). Par ailleurs, un programme de traitement personnalisé doit être mis en place par une équipe multidisciplinaire.*

**Extrait des informations destinées aux patientes de GC Aesthetics**

*Nous recommandons aux patientes ayant des inquiétudes concernant leurs seins d'en parler à leur chirurgien. Le chirurgien sera en mesure d'effectuer un examen complet concernant tous les problèmes liés aux seins et suivra les directives recommandées pour le diagnostic et le traitement en cas de suspicion de LAGC-AIM. Si les patientes ne présentent aucun symptôme et sont satisfaites de leurs seins, il n'est pas nécessaire qu'elles soient examinées par un chirurgien.*

## Conclusions

En résumé, nous affirmons que les implants texturés offrent de nombreux avantages par rapport à leurs alternatives. Ceci est particulièrement vrai concernant les implants ronds qui apportent l'avantage de prévenir la contracture capsulaire. Cela s'applique également aux implants de forme anatomique et il s'est avéré dans certains cas que cette forme d'implant est préférable, en particulier pour minimiser le risque de rotation de l'implant. D'autres traitements en dehors des prothèses mammaires ont également leurs propres limites. Le risque d'apparition du LAGC-AIM reste relativement faible comparé aux autres risques associés aux interventions à visée esthétique et dans le contexte du risque en général. Si le diagnostic est posé tôt, en suivant les recommandations, la maladie peut être traitée et éliminée si elle reste isolée dans la zone du sein. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir nos connaissances sur cette maladie rare et nous soutenons l'élaboration et l'apport d'informations aux registres régionaux et mondiaux des implants mammaires afin de parvenir à la quantité des données nécessaire pour atteindre cet objectif. Nous prenons également très au sérieux notre responsabilité envers les chirurgiens et les patientes et continuerons à leur communiquer les informations les plus récentes pour leur permettre de prendre des décisions en connaissance de cause. La sécurité des patientes reste l'objectif premier de tous les acteurs du secteur.

Cordialement,

Responsable  
clinique

Directeur des affaires réglementaires

## Références

Adams W.P. *Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed?* Clin Plast Surg. 2009. 36(1):119-126, vii.

Atlan, M., Bigerelle, M., Larreta-garde, V., Hindie, M., Heden P. *Characterization of Breast Implant Surfaces, Shapes, and Biomechanics: A Comparison of High Cohesive Anatomically Shaped Textured Silicone, Breast Implants from Three Different Manufacturers.* Aesth Plast Surg (2016) 40:89–97.

Australian Government Department of Health: Therapeutic Goods Administration. *Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma.* Link: <https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma>

Barnsley, G.P.; Sigurdson, L.J.; Barnsley, S.E. *Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.* Plast. Reconstr. Surg. 2006, 117, 2182–2190.

Calobrace, M.B., Schwartz, M. R., Zeidler, K. R., Pittman, T. A., Cohen, R., Stevens, W.G. *Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants.* Aesthet Surg J, 2018, Vol 38(1) 38–48.

Clemens, M.W., Miranda, R.N. *Breast implant-associated large cell lymphoma after 18 years of investigation.* Clin Plast Surg 2015; 42:605-13.

Cosmetic surgery national data bank statistics (2016). Aesthet Surg J (Suppl 1) 1-29

Dixon, J.M., Clemens, M. *Breast implants and anaplastic large cell lymphoma - An emerging safety concern for textured implants.* BMJ 2018; 363 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5054> (Published 30 November 2018)

Handel, N., Cordray, T., Gutierrez, J., Jensen, J.A. *A Long-Term Study of Outcomes, Complications, and Patient Satisfaction with Breast Implants.* Plastic and Reconstructive Surgery: [Mars 2006 - Volume 117 - Numéro 3 - p 757-767](#)

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_007.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_007.pdf)  
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>

Headon H., Kasem, A. Mokbel, K. *Capsular contracture after breast augmentation: An Update for Clinical Practice.* Arch Plast Surg. 2015. 42(5):532-543.

Hedén, P., Montemurro, P., Adams, W P. Jr., Germann, G., Schefflan, M., Maxwell, G. P. *Anatomical and Round Breast Implants: How to Select and Indications for Use.* Plastic and Reconstructive Surgery: [Août 2015 - Volume 136 - Numéro 2 - p 263–272](#)

Illouz, Y. G, Sterodimas, A. *Autologous Fat Transplantation to the Breast: A Personal Technique with 25 Years of Experience.* [Aesthetic Plastic Surgery](#) Septembre 2009, Volume 33, [Numéro 5](#), pp 706–715

Institut National Du Cancer. *Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphomas – An Experts Opinion.*

Liu, X., Zhou, L., Pan, F., Gao, Y. Yuan, X., Fan, D. *Comparison of the postoperative incidence rate of capsular contracture among different breast implants: a cumulative meta-analysis.* Public Library of Science, 2015. 10(2): e0116071.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Last accessed, 3 septembre 2018.* Available at: <https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alc>

Namnoum J.D., Largent, J. Kaplan, M.K., Oefelein, G., Brown, M.H. *Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type.* J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013. 66(9):1165-1172.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2017). T-cell Lymphomas. Version 2.2017.

Sieber DA, Adams WP Jr. *What's Your Micromort? A Patient-Oriented Analysis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL).* Aesthet Surg J. 2017. 37(8):887-891.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Seibert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD & Jaffe ES. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.* Blood Journal. 2016. 127, 2375-2390.

Wang, J., Shih, T. TF, Chang, K. J., Li, Y. W. *Silicone Migration from Silicone-Injected Breasts: Magnetic Resonance Images.* Annals of Plastic Surgery: Jun 2002 - Volume 48 - Numéro 6 - p 617-621

Wong, C.-H.; Samuel, M.; Tan, B.-K.; Song, C. *Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: A systematic review.* Plast. Reconstr. Surg. **2006**, 118, 1224–1236.

U.S. Food and Drug Administration. (2011). Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL).

US. Food & Drug Administration. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. 2017. Link: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm481899.htm>

\*\*\*\*\*



31<sup>st</sup> January 2019

To: The ALCL Temporary Specialists Scientific Committee

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé)

Dear Sir/Madam

Re: G&G Biotechnology B-Lite® Lightweight Breast Implants Manufacturer Viewpoint on Breast-Implant Associated ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma) with textured implants: Scientific Expert Committee Symposium and Public Hearing; 7-8<sup>th</sup> February 2019.

G&G Biotechnology wholeheartedly welcomes the efforts of the ANSM in putting together a focused scientific programme to address the issue of Breast-Implant Associated ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma) and its possible link to textured implants and we sincerely regret the loss of the opportunity to present to the committee in person and conduct a scientifically meaningful dialogue on this important topic. We are dedicated to responsible innovation that improves patient outcomes and are committed to a broad scientific collaborative effort to weigh the scientific evidence and patient perspective when considering recommendations that influence breast implant patient care.

G&G Biotechnology have developed the world's first and only lightweight breast implant which arose out of the recognition of a pressing clinical need by one of the world's most experienced plastic surgeons in breast aesthetics, who has conducted over 15,000 breast implant surgeries. Drawing on his vast experience and having witnessed first-hand

To: The ALCL Temporary Specialists Scientific Committee

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé)

Madame, Monsieur,

Point de vue de G & G Biotechnology, fabricant d'implants mammaires légers B-Lite®, sur le ALCL (Lymphome Anaplastique à Grandes Cellules) associé aux implants mammaires et implants texturés: Symposium de comité d'experts scientifiques et audience publique; 7-8 février 2019.

G & G Biotechnology accueille à fond les efforts déployés par l'ANSM pour mettre en place un programme scientifique ciblé, visant à résoudre le problème des BIA-ALCL (Breast Implants Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma), et du possible lien entre cette pathologie et les implants texturés. Nous regrettons sincèrement d'avoir perdu l'occasion de faire une présentation et soutenir un dialogue scientifiquement significatif sur cet important sujet. Nous sommes dédiés à une innovation responsable qui améliore les résultats pour les patientes et nous sommes engagés dans un vaste effort de collaboration scientifique visant à évaluer les preuves scientifiques et le point de vue de la patiente, lors de la prise en compte des recommandations qui influent sur les traitements des patients avec implants mammaires.

G & G Biotechnology a développé le premier et unique implant mammaire léger au monde, résultat de l'identification d'un besoin clinique pressant par un des chirurgiens plasticiens les plus expérimentés au monde dans le domaine de l'esthétique du sein, qui a effectué plus de 15 000 chirurgies avec implants mammaires. S'appuyant sa vaste expérience et ayant été témoin des premiers effets de la gravité sur l'augmentation du sein,



the effects of gravity on the augmented breast, the lightweight breast implant was developed in the spirit of meaningful scientific innovation. It was designed to respond to the surgical need to improve the health and long-term outcomes of women undergoing breast augmentation and reconstruction surgery, and the surgeon and patient driven need to minimise complications without compromising the aesthetic outcome, constantly guided by the priority of patient safety. B-Lite® lightweight implants are available in four surfaces, namely smooth, two types of textured implants (Microtextured per ISO 14607:2018) and polyurethane covered implants. We are commercially agnostic to the decision on surfaces, yet are highly cognisant of the necessity for varied surfaces to provide breast implant surgeons with the tools needed to provide the best possible clinical outcomes for their reconstruction and aesthetic patients.

It is well known that smooth implants have benefits in certain situations but are not a suitable alternative for a large variety of cases. BIA-ALCL is a rare, yet serious disease that has a slow rate of progression, a poorly elucidated aetiology and pathophysiology, yet has an excellent prognosis with early detection. As long as the tumour remains confined within the capsule, the guidelines for treating the disease remain remarkably similar to the management of capsular contracture. However, there is still much debate over the proposed aetiology and risk factors. One should be hesitant to let unproven hypotheses driven by confounding and possible commercial interest groups, guide what should essentially be a scientifically sound and unbiased process.

The lack of clarity of the scientific evidence and the low patient case numbers can lead to many erroneous conclusions. For example, in

l'implant mammaire léger a été développé dans l'esprit d'une innovation scientifique et significative. Il a été conçu pour répondre au besoin chirurgical d'améliorer la santé et les résultats à long terme des femmes subissant une augmentation ou une reconstruction mammaire du sein, et au même temps au besoin imposé par le chirurgien et la patiente de minimiser les complications sans compromettre le résultat esthétique, constamment guidé par la priorité de la sécurité des patients. Les implants légers B-Lite® sont disponibles avec quatre surfaces: lisse, en deux types de texturation (le deux microtexturés selon ISO 14607: 2018) et recouverte de polyuréthane. Nous sommes commercialement agnostiques vis-à-vis de la décision sur les surfaces, mais nous sommes parfaitement conscients de la nécessité de proposer des surfaces variées afin de fournir aux chirurgiens les outils nécessaires pour un meilleur résultat clinique sur leurs patientes en reconstruction mammaire comme en esthétique.

Il est bien connu que les implants lisses présentent des avantages dans certaines situations mais ne constituent pas une alternative valable pour une grande variété de cas. La BIA-ALCL est une maladie rare, mais grave, dont le rythme de progression est lent, son étiologie et sa physiopathologie mal élucidées, mais le pronostic est excellent avec une détection précoce. Tant que la tumeur reste confinée dans la capsule, les recommandations pour le traitement de la maladie restent remarquablement similaires à celles de la thérapie de la contracture capsulaire. Cependant, l'étiologie et les facteurs de risque proposés, suscitent encore de nombreuses discussions. Il convient d'éviter laisser des hypothèses non prouvées, poussées par des groupes confusés et par possibles intérêts commerciaux, guider ce qui devrait être essentiellement un processus scientifiquement sain et impartial.

Le manque de clarté des preuves scientifiques et le nombre peu élevé de cas de patients peuvent conduire à de nombreuses conclusions erronées. Par exemple,





July 2018 in France, the ANSM published 50 cases of BIA-ALCL. Of those, 16% of the implants had saline filling and for 24% the filling is unknown. The remaining 60% were silicone gel. At the same time, the report stated that only 1.5% of all implants sold in France were saline filled. One could easily jump to the conclusion (and even show statistical significance) that saline fill is a major risk factor for development of disease as these implants are highly over-represented. There is a clear need for solid, complete or at least comprehensive scientific data which elucidates BIA-ALCL including its natural history and progression, multifactorial risk factors such as race, geographical location, genetic predisposition impact, as well as the surgical technique and implant, all of which impact on disease incidence, progression and prognosis. Thus, the risk cannot simply be attributed to a particular surface technology alone.

It should be noted that with the B-Lite® lightweight breast implant specifically, there have been no documented cases of BIA-ALCL with the vast majority of implants used being textured implants. Nevertheless, as opposed to some competitors, we do not utilize this claim as a selling point, because, in accordance with our scientifically responsible approach, at this stage, this information represents a positive indicator, which is not yet proven.

As with any medical procedure, and considering BIA-ALCL as a major, rare medical risk, the surgeon, as primary caretaker, must evaluate the risks vs. the benefits of the specific procedure, including choice of implant, for the specific patient. These must be effectively communicated to the patient so they are informed when choosing to consent. We support patient safety as a key priority and are committed to educating patients and surgeons about the current

en juillet 2018 en France, l'ANSM a publié 50 cas de BIA-ALCL. Parmi ceux-ci, 16% implants avaient un remplissage de solution saline et pour 24% le remplissage était inconnu. Les restants 60% étaient remplis du gel de silicone. Dans le même temps, le rapport indiquait que seulement 1,5% des implants vendus en France étaient remplis de solution saline. On pourrait facilement conclure (et même montrer une signification statistique) que le remplissage en solution saline est un facteur de risque majeur pour le développement de la maladie, car ces implants sont fortement surreprésentés. Il existe un besoin manifeste de données scientifiques solides, complètes ou du moins exhaustives, permettant d'élucider le BIA-ALCL, y compris son histoire naturelle et sa progression, ses facteurs de risque multifactoriels tels que la race, la localisation géographique, l'impact des prédispositions génétiques, ainsi que la technique chirurgicale et enfin, l'implant, qui auront un impact sur l'incidence, l'évolution et le pronostic de la maladie. Le risque ne peut pas simplement être attribué à une seule technologie de surface.

Il convient de noter qu'avec l'implant mammaire léger B-Lite® en particulier, aucun cas de BIA-ALCL n'a été documenté, la grande majorité des implants utilisés étant des implants texturés. Néanmoins, contrairement à certains concurrents, nous n'utilisons pas cette affirmation comme argument de vente, car, conformément à notre approche scientifiquement responsable, cette information représente à ce stade un indicateur positif, qui n'a été pas encore démontré.

Comme pour toute procédure médicale, et considérant le BIA-ALCL comme un risque médical majeur et rare, le chirurgien, en tant que principal responsable, doit évaluer les risques par rapport aux avantages de la procédure spécifique, y compris le choix de l'implant, pour la patiente spécifique. Ces risques doivent être efficacement communiquées à la patiente afin qu'elle soit suffisamment informée pour donner son consentement éclairé. Nous soutenons la sécurité des patients en tant que priorité essentielle et nous nous engageons à informer les patients et les chirurgiens des



evidence-based knowledge. We strongly recommend a full evaluation of the benefits and risks of each implant used, within the context of the patient, the surgeon and the procedure. To further this ethical, transparent and solid evidence-based scientific process, we support the creation of local and global registries for the comprehensive collection of shared information and monitoring, including full disclosure of any safety-related adverse events, in the interests of public safety, robust post marketing surveillance studies with accurate statistical analysis, comprehensive patient counselling and informed consent prior to the planned procedure so that patients are fully aware of the benefits and the risks of their selected implant and procedure and are able to make an informed decision. This will in part alleviate the public alarm often associated with a “scare tactic” approach, when risk to patients is not placed in perspective. As guardians of our patient’s safety, it is incumbent upon us to inform them of the rare risk of BIA-ALCL with implants, signs and symptoms which they should be aware of and warrant immediate care, and the need for regular monitoring and follow up, yet also to protect them against unfounded and alarmist statements which may do them further harm and inadvertently result in public panic and dramatically increased re-operation rates. One would be reminded that when making a decision to deny patients an implant that could optimize their aesthetic outcomes, it is done with the weight of solid and robust scientific evidence, and fully focused with the patient’s safety in mind, not confounded by variables such as interested third parties who are driving a particular pseudo-scientific opinion for commercial or other gain. We believe that the withdrawal of all textured implants, represents a premature step and retrogressive stance, fueled by undue pressure from interest groups,

connaissances actuelles fondées sur des preuves scientifiques. Nous recommandons vivement une évaluation complète des avantages et des risques de chaque implant utilisé, dans le contexte du patient, du chirurgien et de la procédure. Pour promouvoir ce processus scientifique - éthique, transparent et solidement fondé sur des preuves, nous soutenons : la création de registres locaux et mondiaux pour la collecte complète d'informations partagées et la surveillance, y compris la divulgation complète de tout événement indésirable lié à la sécurité, dans l'intérêt de la sécurité publique ; la réalisation d'études de surveillance post-commercialisation avec une analyse statistique précise ; un conseil complet pour le patient et un consentement éclairé avant la procédure planifiée, afin que les patients soient pleinement conscients des avantages et des risques de l'implant et de la procédure choisis et puissent prendre une décision éclairée. Cela atténuera en partie l'alerte publique souvent associée à une approche de « tactique de peur », lorsque le risque pour les patients n'est pas mis en perspective. En tant que gardiens de la sécurité de nos patients, il nous incombe de les informer du risque rare de BIA-ALCL avec les implants, des signes et des symptômes dont elles doivent être conscientes et qui nécessitent des soins immédiats, ainsi que de la nécessité d'une surveillance et d'un suivi régulier, mais aussi pour les protéger contre les déclarations non fondées et alarmistes qui pourraient les blesser davantage et provoquer par inadvertance la panique publique et une augmentation spectaculaire des taux de réopération. On se rappellerait que lorsque l'on décide de refuser aux patients un implant capable d'optimiser leurs résultats esthétiques, on ce fait avec le poids de preuves scientifiques solides et en se concentrant entièrement sur la sécurité du patient, sans se laisser décontenancer par des variables telles que des tiers intéressés qui poussent un avis pseudo-scientifique particulier pour un gain commercial ou autre. Nous pensons que le retrait de tous les implants texturés représente une décision prématurée et une attitude rétrograde, alimentées par des pressions indues par de groupes d'intérêts, alors que nous sommes fermement convaincus que le progrès, en matière d'innovation responsable et de preuves scientifiques supplémentaires pour guider la prise de



whereas it is our firm belief that progressing forward with responsible innovation and further scientific evidence to guide decision making is ultimately in the best interests of breast implant patient safety and clinical outcomes.

Your sincerely

CEO G&G  
Biotechnology

décision, est en fin de compte la solution dans les meilleurs intérêts de la sécurité des patientes implantées et des résultats cliniques.

Cordialement

CEO G&G Biotechnology

# Perspectives cliniques sur les implants texturés Mentor Siltex™

7 février 2019

Affaires  
Réglementaires Mentor

. Consultant Mentor  
Toxicologue Certifié



Bonjour et merci de me donner l'occasion de participer à cette réunion. Je m'appelle Dr. . Je suis « Regulatory Affairs Fellow » chez Mentor, une société du Groupe Johnson & Johnson spécialisée dans les dispositifs médicaux. Je travaille depuis 20 ans chez Johnson & Johnson et depuis 2013 pour Mentor.

Mentor est l'un des principaux fournisseurs d'implants mammaires sur le marché mondial de l'esthétique. La société développe, fabrique et commercialise des produits innovants basé sur l'état de l'art pour les procédures esthétiques et de reconstruction mammaire permettant ainsi aux patientes ayant subi une chirurgie du sein d'améliorer leur qualité de vie. Je suis accompagnée de mon collègue, consultant pour Mentor et toxicologue certifié, qui compte près de 30 ans d'expérience dans l'évaluation de la sécurité et des performances cliniques des implants mammaires.

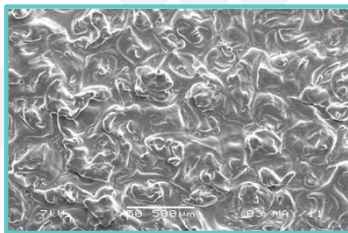
Nous sommes ici aujourd'hui pour présenter les perspectives cliniques de Mentor sur nos implants mammaires texturés Siltex.

Plus précisément, nous allons discuter :

- Des données cliniques à long terme spécifiques à Mentor qui démontrent une diminution des risques de ré-opération pour les patientes portant des implants texturés Siltex
- Des preuves scientifiques permettant d'étayer la rare occurrence de LAGC-AIM avec les implants texturés Mentor Siltex

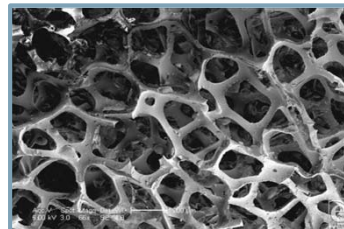
- Du profil de bénéfice/risque favorable de ces dispositifs

## La texture de l'implant Siltex présente des caractéristiques de surface uniques qui influent sur la performance clinique

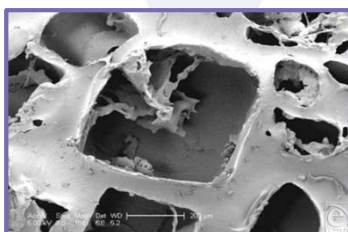


Texture imprimée  
Mentor  
Siltex™

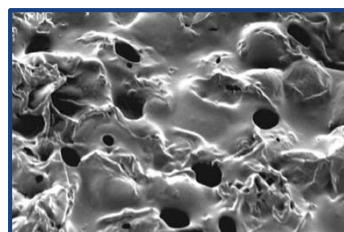
(Microtexture per  
ISO 14607, 2018  
Ra = 30-35 µg)



Polyuréthane



Texture au  
sel



Expansion du  
gaz

Barr et al., 2009; Stevens et al., 2013



Mentor propose un portefeuille d'implants mammaires ronds et anatomiques avec une coque lisse ou Siltex. Les implants mammaires texturés Siltex de Mentor possèdent des caractéristiques de surface uniques qui influent sur leurs performances cliniques. D'autres fabricants utilisent différentes méthodologies pour créer leurs implants mammaires texturés.

**Sur les images de microscopie électronique à balayage, vous pouvez voir les différences distinctes dans les caractéristiques de surface de certains implants texturés utilisés en clinique depuis longtemps,**

La surface de l'implant texturé Siltex, observée dans le coin supérieur gauche de cette diapositive, présente une topographie de pics et de creux créés à l'aide du processus d'impression décrit précédemment. **En revanche, d'autres surfaces sont créées en utilisant une perte de sel, une expansion de gaz ou en faisant adhérer du polyuréthane à la surface de l'implant.**

**Un laboratoire indépendant a analysé la rugosité moyenne de la surface de nos implants Siltex en se basant sur les recommandations de la norme ISO14607, reconnue à l'échelle internationale, dont la conformité est un référentiel dans l'obtention du marquage CE.**

Les mesures de 30 et 35 microns placent les implants texturés Siltex dans la catégorie *microtexture* de l'ISO, qui est définie comme une rugosité de surface moyenne de 10 à 50

microns.

Bien que d'autres méthodes de texturation pourraient appartenir à la même catégorie de surface définie dans l'ISO, on ne peut supposer que des implants de même catégorie aient le même profil clinique. Les données cliniques à long terme spécifiques à l'implant reflètent de manière plus précise la sécurité et la performance de l'implant et doivent être prises en compte lors de l'évaluation du profil bénéfice / risque de l'implant, comme c'est le cas chez Mentor avec plus de 30 ans d'expérience clinique

## Les données cliniques à long terme démontrent les avantages cliniques des implants Mentor Siltex Texture

- Les opérations et les ré-opérations en chirurgie esthétique sont associées à un risque de mortalité de 1/50 000 ou supérieur
- Les implants mammaires texturés Siltex réduisent les principales causes de ré-opération
  - Contracture capsulaire chez les patientes esthétiques
  - Asymétrie chez les patients en reconstruction
- Réduire les ré-opérations associées afin de corriger ces complications et les risques associés à de telles procédures secondaires

Keyes et al, 2008



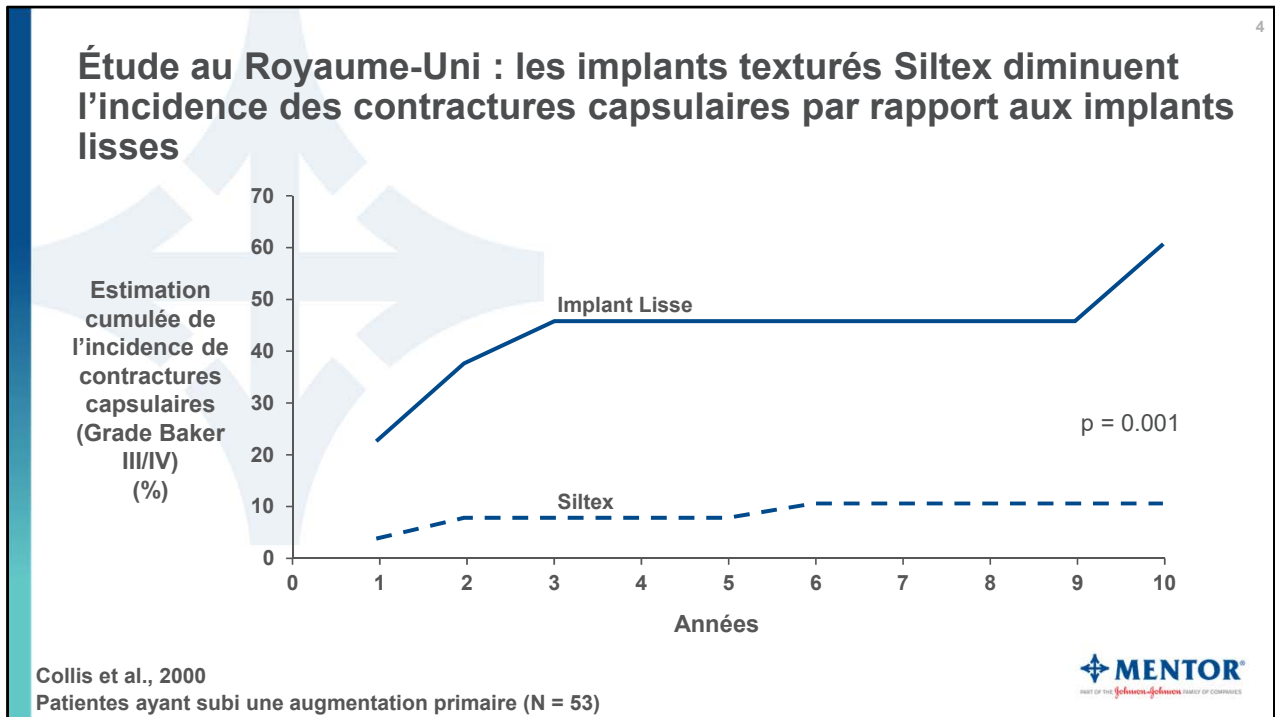
Les implants texturés peuvent présenter certains avantages par rapport aux implants lisses. J'aimerais partager avec vous les données cliniques à long terme spécifiques à Mentor qui démontrent les avantages cliniques des implants mammaires texturés Siltex par rapport aux implants lisses.

Il est important de noter que les opérations et les ré-opérations en chirurgie esthétique sont associées à certains risques, notamment un risque de mortalité de 1/50 000. Ces risques sont dûs à une ré-opération nécessaire pour corriger une complication et doivent être pris en compte lors de l'évaluation du profil de risque global des implants mammaires texturés.

Les données cliniques à long terme démontrent que les implants texturés MemoryGel Siltex réduisent le risque de complications majeures menant à des ré-opérations dans les cas d'esthétique et de reconstruction, à savoir contracture capsulaire et asymétrie, respectivement. En tant que tels, les implants mammaires texturés MemoryGel Siltex de Mentor ont le potentiel de réduire la nécessité pour la patiente de retourner en salle d'opération et les risques associés à une procédure secondaire.

Je vais maintenant passer en revue avec vous les données spécifiques soutenant les bénéfices cliniques que je viens de décrire.

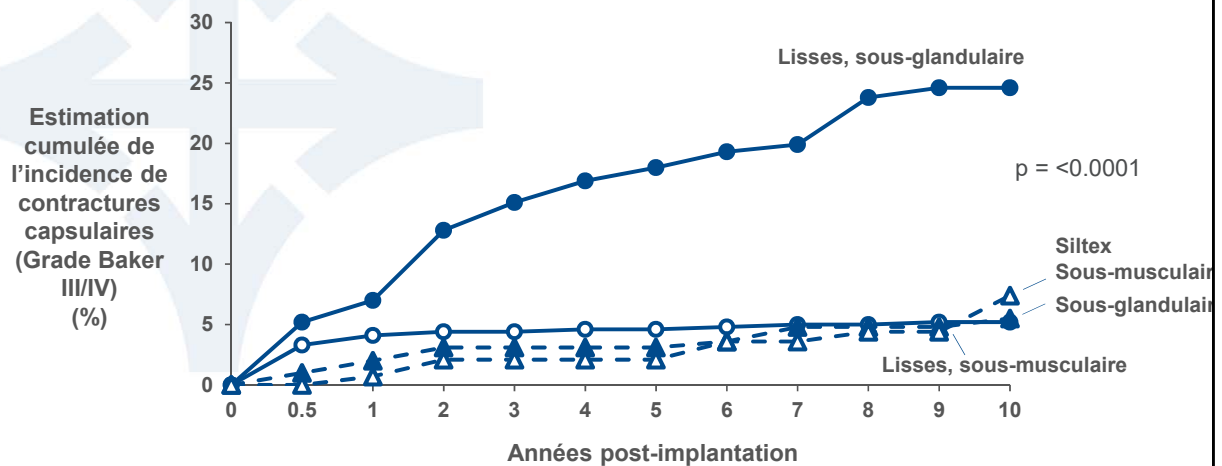




La première étude qui a démontré une diminution de l'incidence des contractures capsulaires dans la population ayant subi une augmentation a été menée au Royaume-Uni. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant les taux de contracture capsulaire chez les femmes ayant reçu des implants mammaires Mentor lisses MemoryGel ou texturés Siltex dans le plan sous-glandulaire.

Comme le montre ce graphique, une incidence significativement plus faible de contracture capsulaire a été observée chez les patients porteurs d'implants SILTEX™ MemoryGel par rapport aux implants lisses 3 et 10 ans après l'implantation.

## Étude USA : les implants texturés Siltex diminuent l'incidence des contractures capsulaires par rapport aux implants lisses



Patientes ayant subi une augmentation primaire (N = 1130), analyse au niveau de l'implant

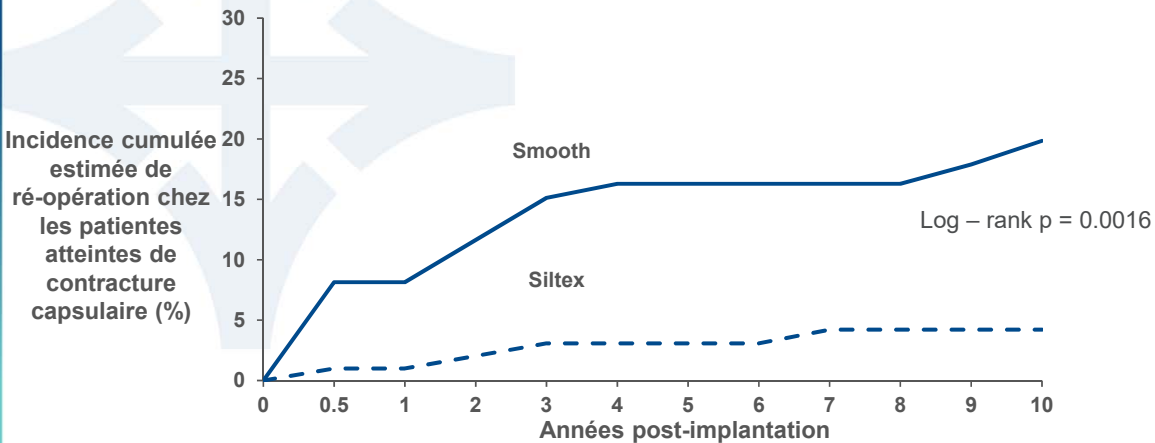


Une diminution de l'incidence des contractures capsulaires chez les patientes esthétiques avec les implants texturés MemoryGel SILTEX™ de Mentor par rapport aux implants lisses placés dans le plan sous-glandulaire a également été démontré dans la grande étude prospective, multicentrique et à long terme menée aux États-Unis.

Plus précisément, une réduction statistiquement significative de 5 fois d'incidence de contracture capsulaire a été observée chez les patientes porteuses de l'implant texturé SILTEX™ par rapport aux implants lisses placés dans le plan sous-glandulaire.

Il convient de noter que certains ont suggéré que l'utilisation du placement sous-musculaire pourrait être la solution pour réduire l'incidence de la contracture capsulaire sans avoir besoin de texture. Il est toutefois important de noter que, suite à la tendance croissante au placement pré-pectoral de l'implant en reconstruction mammaire, nous assistons à une recrudescence de l'utilisation du placement sous-glandulaire en chirurgie d'augmentation mammaire, en partie du fait de la réduction de la douleur associée à ce type de placement de l'implant. Ainsi, les implants mammaires texturés restent un facteur d'atténuation des risques pour la contracture capsulaire.

## Les implants Siltex réduisent le risque de ré-opération dû à la contracture capsulaire (Grade III / IV) par rapport aux implants lisses



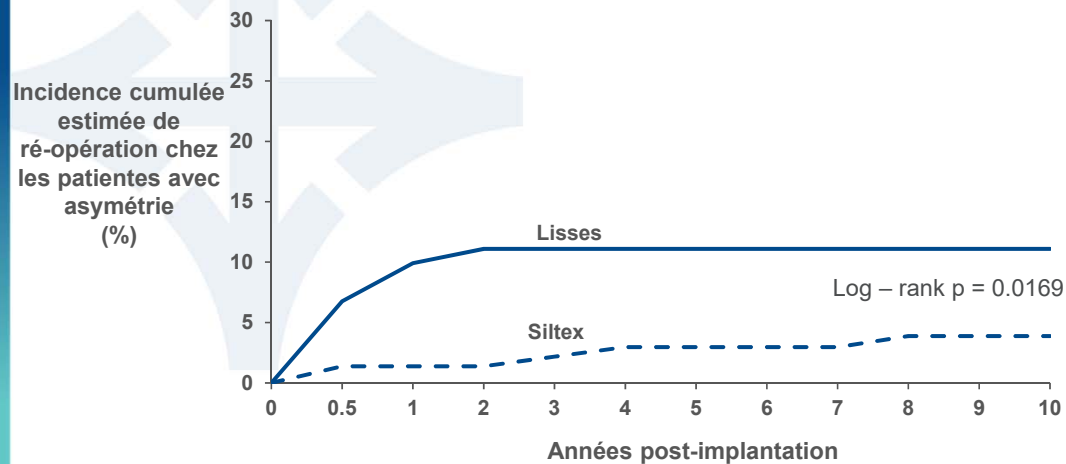
Patientes ayant subi une augmentation primaire (N = 186), placement sous-glandulaire



La même étude américaine MemoryGel a également montré que la contracture capsulaire était la complication la plus commune ayant conduit à la ré-opération de la population de patientes ayant subi une augmentation primaire.

Une comparaison de l'incidence cumulée estimée de la ré-opération sur 10 ans chez les patientes atteintes de contracture capsulaire entre les patientes ayant un implant texturé Siltex sous-glandulaire ou un implant lisse MemoryGel sous-glandulaire a montré un taux d'incidence de ré-opération statistiquement significatif plus faible chez les patientes dotées de dispositifs SILTEX™.

## Les implants Siltex réduisent le risque de ré-opération dû à l'asymétrie par rapport aux implants lisses



Patientes ayant subi une reconstruction primaire (N = 251), analyse au niveau de l'implant



Si nous en venons maintenant aux patientes ayant subies une première reconstruction primaire de l'étude à long terme MemoryGel, nous constatons que les bénéfices cliniques des implants texturés SILTEX™ de Mentor sont similaires à ceux des implants lisses. L'asymétrie était la principale cause de ré-opération chez cette population de patientes. Une comparaison de l'incidence cumulée estimée de la ré-opération sur 10 ans chez les patientes asymétriques entre les patientes ayant un implant texturé SILTEX™ et un implant lisse a montré une incidence d'asymétrie significativement plus faible pour les implants texturés.

va maintenant aborder quelques considérations relatives au lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires et au profil de risque global des implants texturés Siltex.

## Les implants mammaires Siltex associés à un risque significativement plus faible de développement de LAGC-AIM

Estimation du risque spécifique de l'implant concernant le LAGC-AIM de l'étude à l'échelle nationale du Dr. Deva Australie / Nouvelle-Zélande:

- 1 sur 2 832 - implants texturés avec du polyuréthane<sup>1</sup>
- 1 sur 3 345 - implants texturés au sel<sup>2</sup>
- 1 sur 86 029 - implants texturés Siltex

Par rapport aux implants mammaires texturés Siltex, le risque de LAGC-AIM est :

- 30x plus grand pour les implants texturés avec du polyuréthane
- 25x plus grand pour les implants texturés au sel

Mise à jour Loch-Wilkinson, résultats 2017 jusqu'à avril 2018

<sup>1</sup>Implants mammaires Silimed en Polyuréthane, <sup>2</sup>Implants mammaires Allergan Biocell

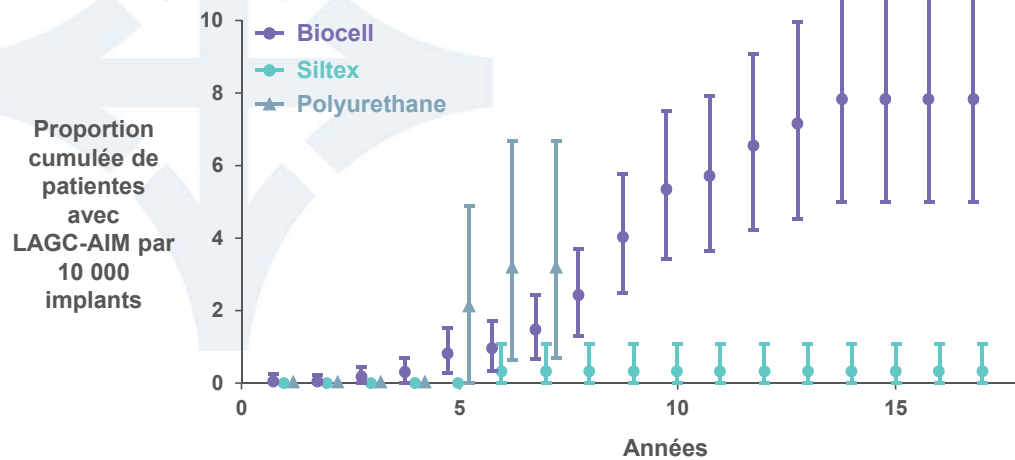


Chez Mentor, nous pensons qu'il est essentiel que la communauté scientifique, les chirurgiens et les patientes soient informés de la différence entre les taux d'incidence de LAGC-AIM associés aux implants réalisés à l'aide de différentes méthodes de texturation. Bien que tous les fabricants aient des cas de LAGC-AIM, les données démontrent clairement que les implants avec des surfaces texturées différentes ont des profils cliniques différents, en particulier en ce qui concerne la survenue de LAGC-AIM.

L'étude la plus significative est celle de l'étude à l'échelle nationale du Dr Deva sur tous les cas de LAGC-AIM en Australie et en Nouvelle-Zélande. Contrairement à d'autres études, cette étude incluait les données de vente de chaque fabricant sur les 8 dernières années avant le premier cas de LAGC-AIM diagnostiqué dans cette région.

Les résultats de cette étude, fondés sur des données recueillies jusqu'en avril 2018, ont mis en évidence une différence significative d'incidence du LAGC-AIM entre différents types de surfaces texturées. Pour les implants texturés Siltex™ de Mentor, le risque de LAGC-AIM était rare, 1 cas sur 86 029 implants. Ce taux d'incidence était 25 à 30 fois inférieur à celui observé avec les implants texturés avec du polyuréthane ou au sel,

## Le risque de LAGC-AIM avec les implants texturés Siltex reste faible au fil du temps



Loch-Wilkinson, 2017

**MENTOR**  
PART OF THE Johnson & Johnson FAMILY OF COMPANIES

Ce graphique, basé sur la même étude, montre le risque de LAGC-AIM au fil du temps pour les différents types d'implant texturé et indique que le risque pour les implants Mentor texturés Siltex™ reste faible avec le temps et qu'il est inférieur à celui des autres implants texturés évalués.

## Profil bénéfice-risque favorable pour les implants Mentor texturés Siltex

- Des données cliniques à long terme confirment la sécurité des implants mammaires texturés Siltex pour les patientes en esthétique et en reconstruction
  - Risque de ré-opération réduit en raison de la contracture capsulaire chez les patientes ayant subi une augmentation par rapport aux implants lisses
  - Risque réduit de ré-opération dû à l'asymétrie chez les patientes en reconstruction par rapport aux implants lisses
  - Taux d'occurrence rare de LAGC-AIM
- **Sur la base des bénéfices en terme de réduction du risque et du risque rare de LAGC-AIM, les implants texturés Siltex présentent un profil bénéfice / risque favorable.**
- La sélection de l'implant est une décision éclairée prise par le chirurgien et la patiente.



En résumé, sur la base des données examinées avec vous aujourd'hui, les implants Mentor texturés Siltex présentent une balance bénéfice/risque favorable basée sur des données cliniques à long terme pour les patientes en esthétique et pour les patientes en reconstruction.

En tant que tels, ces implants sont une option importante pour les femmes subissant une chirurgie du sein.

Des données cliniques spécifiques à Mentor, comprenant des études sur 10 ans, ont été présentées. Elles montraient une réduction du risque de ré-opération due à une contracture capsulaire chez les patientes ayant subi une augmentation et une réduction du risque de ré-opération due à une asymétrie chez les patients en reconstruction avec les implants texturés Siltex.

En outre, les preuves scientifiques présentées dans la littérature démontrent un taux d'occurrence rare de LAGC-AIM chez les femmes implantées avec des implants texturés Siltex.

**Au cours des 30 dernières années, les implants mammaires de Mentor ont été disponibles pour une chirurgie mammaire, et un profil de risque / bénéfice favorable a été démontré.**

Les données cliniques à long terme de Mentor, examinées avec vous aujourd'hui, reflètent de manière précise la sécurité et les performances de l'implant mammaire Siltex. La sélection d'un implant est une décision éclairée prise entre le chirurgien et la patiente. Ce sont les données spécifiques à l'implant qui doivent être prises en compte lors de la sélection de l'implant adapté pour chaque patiente.

Je vous remercie





**Merci**

## Les implants mammaires Mentor lisses et texturés SILTEX™ sont supportés par des données cliniques à long terme

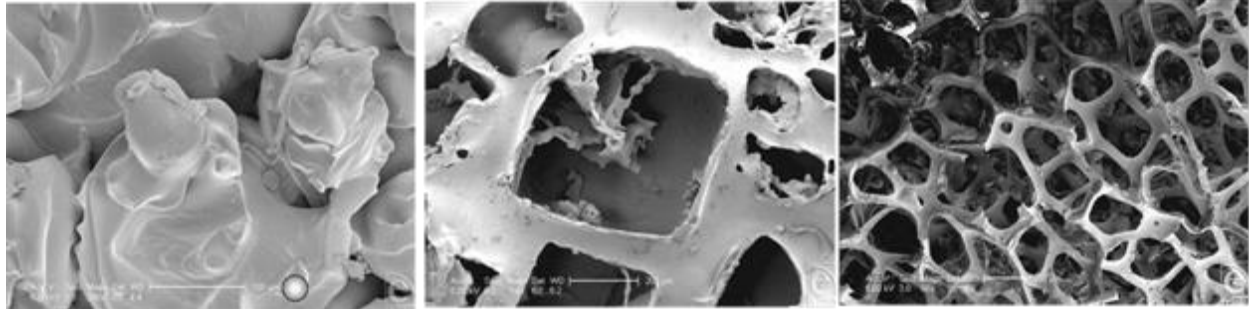
Les implants mammaires Mentor sont supportés par des données cliniques substantielles, notamment deux études cliniques de suivi sur 10 ans démontrant leur sécurité et leur efficacité chez les patientes ayant subi une augmentation ou une reconstruction mammaires. Mentor surveille de près la sécurité et la performance de ses implants mammaires lisses et texturés SILTEX™ via plusieurs canaux, notamment au travers de nombreuses études de suivi à long terme post commercialisation, des données mondiales de surveillance post-commercialisation et des tests précliniques afin de répondre aux normes réglementaires internationales. Les preuves continuent de soutenir l'utilisation sûre et efficace des implants mammaires Mentor lisses et texturés SILTEX™ en chirurgie mammaire. Mentor fournit en permanence aux chirurgiens et aux patientes une information transparente et objective leur permettant d'évaluer les bénéfices et les risques associés à ses dispositifs.

## Les implants mammaires Mentor à surface texturée SILTEX™ possèdent des caractéristiques de surface uniques

Mentor propose des implants mammaires MemoryGel ronds, remplis de gel de silicone, lisses et texturés SILTEX™ ainsi que des implants mammaires de forme anatomique texturés SILTEX™ (Contour Profile Gel - CPG), remplis de gel de silicone. La texture SILTEX™ de Mentor, conçue pour stabiliser la position de l'implant dans le corps, est imprimée sur l'implant sans utiliser de matière étrangère, telle que des cristaux de sel ou de sucre, pour créer la surface texturée. D'autres fabricants utilisent différentes méthodologies pour créer leurs implants mammaires texturés, ce qui entraîne des caractéristiques de surface différentes. De telles surfaces texturées sont distinctement différentes, comme on peut le voir avec les images de microscopie électronique à balayage ci-dessous<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Barr S, Hill E, Bayat A. Current implant surface technology: an examination of their nanostructure and their influence on fibroblast alignment and biocompatibility. *Eplasty* 2009;9:e22.



Mentor SILTEX™  
(Imprimé)

Allergan Biocell™  
(Sel)

Polyurethane  
(e.g., Polytech, Silimed)

Récemment, plusieurs schémas de classification ont été développés pour tenter de décrire les caractéristiques de surface d'un implant mammaire. Un laboratoire indépendant, en suivant les recommandations de la norme ISO 14607: 2018, Annexe H, a mesuré les valeurs de rugosité moyenne de la surface des implants mammaires anatomiques texturés SILTEX™. Les mesures placent ces implants dans la catégorie ISO microtexture. Il est important de noter que les implants texturés de différents fabricants créés avec différentes méthodologies de texturation appartenant à la même catégorie (par exemple, la microtexture) ne produisent pas les mêmes résultats cliniques. **Les données cliniques à long terme spécifiques aux implants restent l'indicateur le plus précis du profil de performance et de sécurité d'un implant.**

## Avantages cliniques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ pour une utilisation en chirurgie esthétique et de reconstruction mammaire

### Avantages généraux des implants mammaires texturés

Les implants mammaires texturés présentent certains avantages par rapport aux implants mammaires lisses. Les avantages relatifs des implants mammaires texturés par rapport aux implants lisses ont été décrits dans la littérature et sont résumés ci-dessous.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2017;38(1):38-48.

- Offre une résistance au mouvement et / ou une adhérence stabilisant ainsi la position de la loge de l'implant mammaire
- La stabilité fournie par la texture crée moins d'étirement dans le pôle inférieur de la poitrine au fil du temps
- La texture stabilise l'implant en cas d'abaissement du sillon sous-mammaire ou en cas de cage thoracique en pente
- Le taux de contracture capsulaire est inférieur, en particulier en position sous-glandulaire
- Les implants mammaires anatomiques sont stabilisés par la texture, minimisant le risque de rotation
- Chez les patientes ayant subi une chirurgie de reconstruction du sein, les implants mammaires anatomiques permettent l'obtention d'un pôle supérieur plus naturel et réduisent l'incidence des plis, en particulier lors de la reconstruction pré-pectorale.

La survenue réduite de certaines complications, en particulier celles qui nécessitent une ré-opération (contracture capsulaire ou malposition/asymétrie, par exemple), doit être prise en compte lors du choix de l'implant mammaire optimal pour une patiente donnée. Cet avantage peut revêtir une importance particulière pour les patientes qui ne sont pas de bonnes candidates pour une intervention chirurgicale supplémentaire en raison de facteurs de risque accrus.

Plusieurs exemples d'avantages cliniques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ destinés aux patientes en chirurgie esthétique et de reconstruction sont détaillés dans les sections ci-dessous.

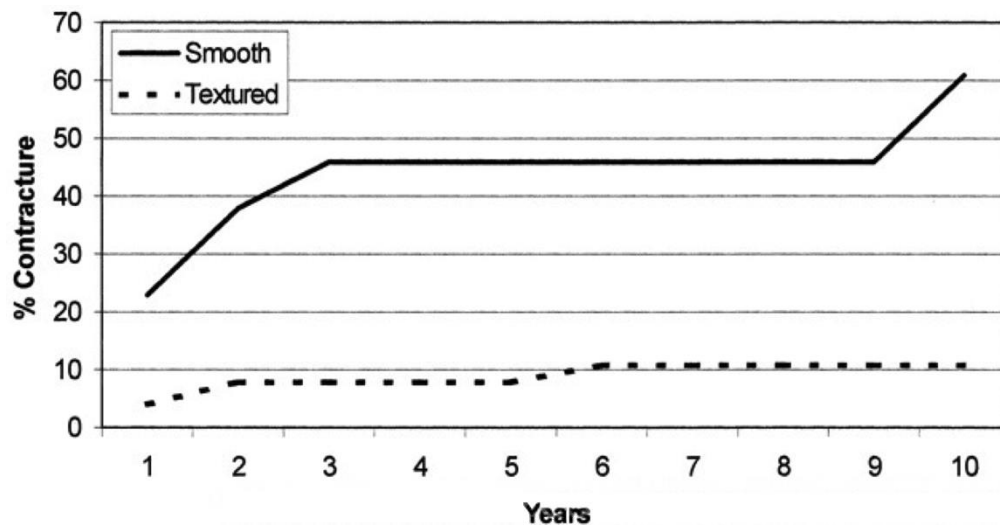
[Avantages cliniques spécifiques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ destinés aux patientes en chirurgie esthétique - Taux de contracture capsulaire et taux de reprise chirurgicale associés inférieurs par rapport aux implants mammaires lisses](#)

Les avantages cliniques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ par rapport aux implants mammaires lisses destinés aux patientes en chirurgie esthétique sont confirmés par les données cliniques à long terme détaillées ci-dessous.

Les avantages cliniques d'un taux de contracture capsulaire inférieur avec les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ chez des patients en chirurgie esthétique ont été

démontrés dans une étude clinique à long terme (10 ans), évidence de niveau I, en double aveugle, randomisée et contrôlée menée par Collis et ses collègues (2000) au Royaume-Uni.<sup>3</sup>

Dans cette étude, 53 patientes ont été randomisées pour recevoir des implants mammaires sous-glandulaires Mentor MemoryGel lisses (n = 26) ou texturés SILTEX™ (n = 27). Les patientes ont été évaluées par un chirurgien n'ayant pas connaissance du type d'implant qu'elles avaient reçu. L'étude a démontré une incidence de contractures capsulaires significativement plus faible chez les patientes porteuses d'implants mammaires texturés SILTEX™, à 3 et 10 ans après l'implantation (p = 0,001) [voir la figure 1 ci-dessous].

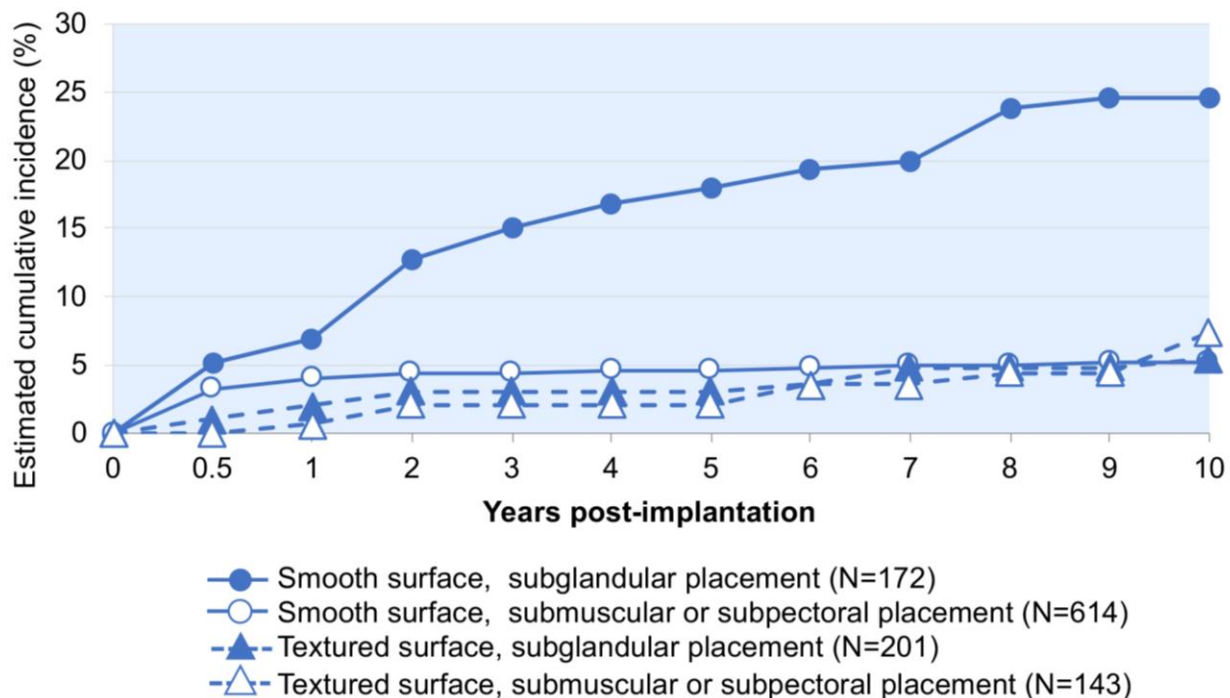


**Figure 1:** Développement d'une contracture capsulaire: Analyse Kaplan Meier (Etude Anglaise)

Les avantages cliniques d'un taux de contracture capsulaire inférieur avec les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ chez des patientes en chirurgie esthétique ont également été démontrés parmi les patientes ayant subi une augmentation primaire dans une vaste étude prospective, multicentrique, à long terme (10 ans), vérifiée par la FDA aux États-Unis, impliquant des patientes ayant reçu des implants mammaires Mentor MemoryGel™ lisses (N = 786) ou texturés SILTEX™ (N = 344).

<sup>3</sup> Collis N, Coleman D, Foo IT, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(4):786-791.

L'évaluation Kaplan-Meier du risque cumulé de contracture capsulaire (Baker III/IV) sur 10 ans chez les patientes ayant subi une augmentation primaire dans l'étude fondamentale sur les implants mammaires Mentor MemoryGel™ est illustrée dans la figure 2 ci-dessous, présentée séparément par type de surface (lisse vs texturé SILTEX™) et par type de placement de l'implant (sous-glandulaire vs sous-musculaire/sous-pectoral). Les résultats démontrent une réduction statistiquement significative de 5 fois du risque de contracture capsulaire chez les patientes porteuses d'implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ versus lisses, placés dans le plan sous-glandulaire.



**Figure 2:** Analyse Kaplan-Meier de l'estimation cumulée du risque de contracture capsulaire (Baker III / IV) sur 10 ans chez les patientes en chirurgie d'augmentation primaire dans l'étude fondamentale de Mentor sur les implants mammaires MemoryGel™

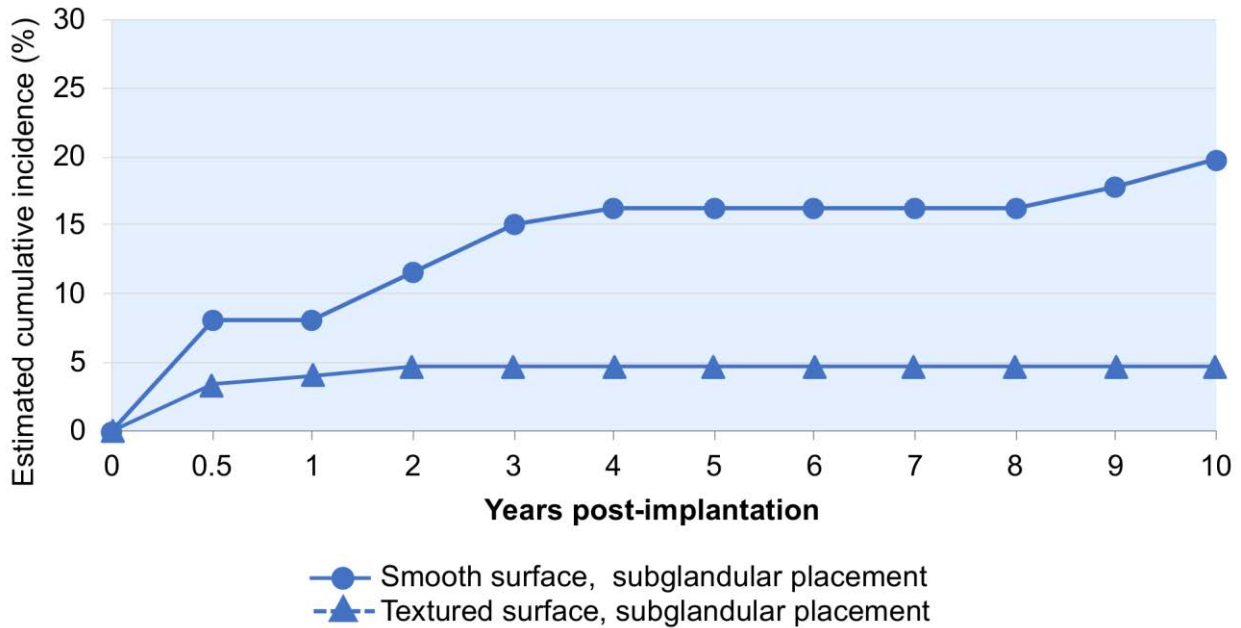
Certains ont suggéré que l'utilisation du placement sous-musculaire pourrait être la solution pour réduire l'incidence de la contracture capsulaire sans avoir besoin de texture. Il est toutefois important de noter que, suite à la tendance croissante au placement pré-pectoral de l'implant

en reconstruction mammaire,<sup>4</sup> nous assistons à une recrudescence de l'utilisation du placement sous-glandulaire en chirurgie d'augmentation mammaire, en partie du fait de la réduction de la douleur associée à ce type de placement de l'implant. Ainsi, les implants mammaires texturés restent un facteur d'atténuation pertinent des risques pour la contracture capsulaire.

Dans l'étude prospective multicentrique Mentor MemoryGel™, d'une durée de 10 ans, le principal motif de réintervention chez les patientes ayant subi une chirurgie d'augmentation primaire était la contracture capsulaire (Baker III/IV). Une comparaison de l'incidence cumulée estimée de la ré-opération sur 10 ans chez les patientes atteintes de contracture capsulaire (Baker III/IV) entre les patientes porteuses d'implants mammaires texturés placés en sous-glandulaires et les patientes porteuses d'implants mammaires lisses placés en sous-glandulaires a montré un taux d'incidence statistiquement significativement inférieur chez les patientes porteuses d'implants mammaires texturés SILTEX™ vs implants mammaires lisses (2,02% [IC à 95%: 0,51 à 7,84] par rapport à 19,84% [IC à 95%: 0,51 à 7,84]). Ces résultats de ré-opération sont présentés dans la figure 3 ci-dessous.

---

<sup>4</sup> Glasberg SB. The economics of prepectoral breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(6S):49S-52S.



**Figure 3:** Analyse Kaplan-Meier de l'estimation cumulée du risque de contracture capsulaire (Baker III/IV) **avec ré-opération** sur 10 ans chez les patientes en chirurgie d'augmentation primaire dans l'étude fondamentale de Mentor sur les implants mammaires MemoryGel™

Les implants mammaires anatomiques CPG Mentor, tous texturés SILTEX™, fournissent un profil de sécurité avec le taux de contracture capsulaire le plus faible (3,6%) chez les patientes en chirurgie d'augmentation primaire parmi les implants mammaires disposant de résultats prospectifs multicentriques sur 10 ans.<sup>5,6</sup>

<sup>5</sup> Hammond, D.C., et al., *Mentor Contour Profile Gel Implants: Clinical outcomes at 10 years. Plast Reconstr Surg*, 2017;140(6):1142-1150.

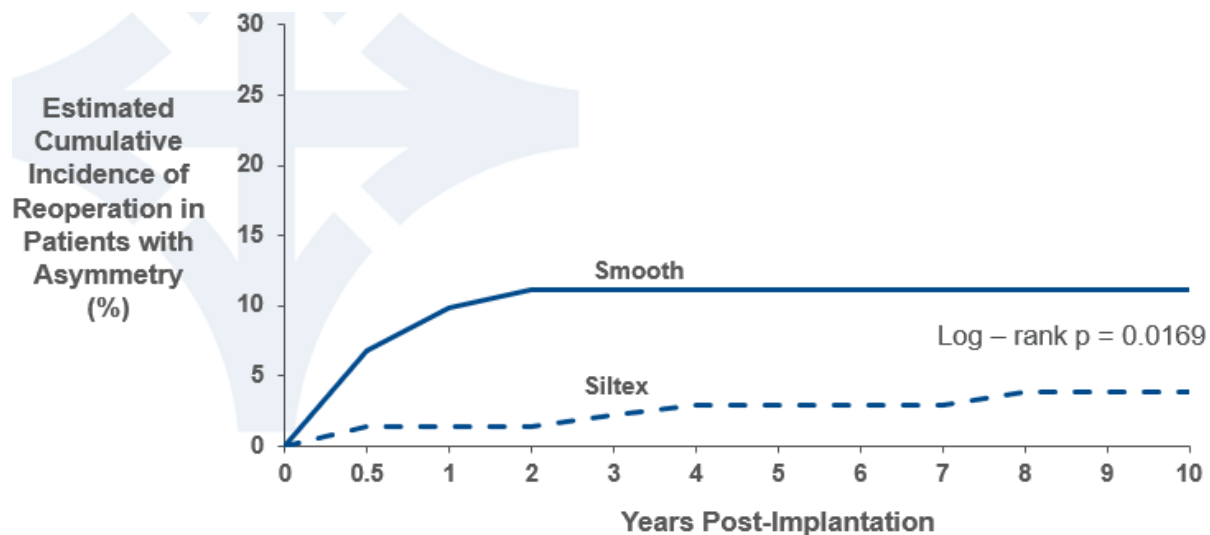
<sup>6</sup> Not based on a head to head analysis within a single study



### Avantages cliniques spécifiques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ destinés aux patientes en chirurgie de reconstruction mammaire - Moins d'asymétrie par rapport aux implants mammaires lisses

Les avantages cliniques des implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ (par rapport aux implants mammaires lisses) pour une utilisation chez les patientes en chirurgie de reconstruction mammaire sont corroborés par des données cliniques à long terme.

Dans l'étude prospective multicentrique Mentor MemoryGel™, d'une durée de 10 ans, l'asymétrie était la principale raison de ré-opération chez les patientes ayant subi une chirurgie de reconstruction primaire. Une comparaison de l'incidence cumulée estimée de reprise chirurgicale sur 10 ans chez les patientes présentant une asymétrie mammaire entre les patientes porteuses d'implants mammaires texturés SILTEX™ et celles porteuses d'implants mammaires lisses, a montré une incidence estimée d'asymétrie inférieure statistiquement significative pour les patientes porteuses d'implants mammaires texturés (3,88% [IC 95% 1,63-9.13] par rapport à 11,1% [IC95% 6,29-19,2]). Ces résultats sont présentés à la figure 4 ci-dessous.



**Figure 4:** Analyse Kaplan-Meier de l'estimation cumulée du risque d'asymétrie sur 10 ans pour des patientes en reconstruction primaire dans l'étude fondamentale de Mentor sur les implants mammaires MemoryGel™

De nombreux facteurs, tels que les caractéristiques physiques de la patiente, son état de santé général, le résultat esthétique souhaité, l'expérience du chirurgien et le profil de risque/bénéfice associé à un type d'implant spécifique doivent être pris en compte lors de la sélection de l'implant optimal pour chaque patiente. Les implants mammaires de forme anatomique (tous texturés et remplis d'un gel de silicone hautement cohésif) sont, dans la plupart des cas, considérés comme optimaux pour les patientes devant subir une reconstruction du sein et manquant de tissu mammaire et pouvant présenter des lambeaux cutanés minces. L'utilisation d'un implant mammaire anatomique peut améliorer le résultat esthétique par rapport à un implant mammaire de forme ronde, en conférant une forme plus naturelle au sein reconstruit et moins de plis en raison du gel plus cohésif. De plus, certaines patientes peuvent être de mauvaises candidates pour une nouvelle intervention chirurgicale en raison de leur état de santé, ainsi, la probabilité réduite des complications pouvant conduire à une ré-opération fait de ces implants texturés un bon choix.

## Perspectives sur les alternatives aux implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et / ou reconstructive

Dans certains pays, des chirurgiens ont suggéré que l'utilisation concomitante de matrices dermiques acellulaires (ADMs- Acellular Dermal Matrices) pourrait permettre de remédier aux limitations des implants mammaires lisses en tant qu'alternative aux implants mammaires texturés. Cependant, en plus des coûts importants associés aux ADMs, des données récentes démontrent que l'utilisation d'ADMs dans la chirurgie des implants mammaires est associée à une augmentation de certaines complications.<sup>7,8</sup> Il est également intéressant de noter que les implants en gel de silicone de forme anatomique actuellement approuvés et largement utilisés sont tous texturés afin de minimiser la rotation de l'implant, et que l'indisponibilité d'implants mammaires à surface texturée supprimerait cette option importante pour les chirurgiens et leurs patientes.

---

<sup>7</sup> Kim JYS, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellulr dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(1):28-41.

<sup>8</sup> Kim JYS, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellulr dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(1):28-41.

## L'occurrence de Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) est rare pour les implants mammaires de Mentor

Mentor a surveillé de près les informations disponibles sur l'occurrence des LAGC-AIM pendant plus d'une décennie. Bien que l'étiologie de LAGC-AIM ne soit pas encore bien comprise et qu'elle soit probablement multifactorielle, il a été clair, depuis les premiers rapports, que le risque de développer un LAGC-AIM diffère entre les implants mammaires ayant des surfaces texturées différentes, et qu'il y a eu une représentation systématiquement faible des cas de LAGC-AIM associés aux implants mammaires Mentor texturés SILTEX™, comme le montrent les nombreuses études citées dans le tableau ci-dessous.

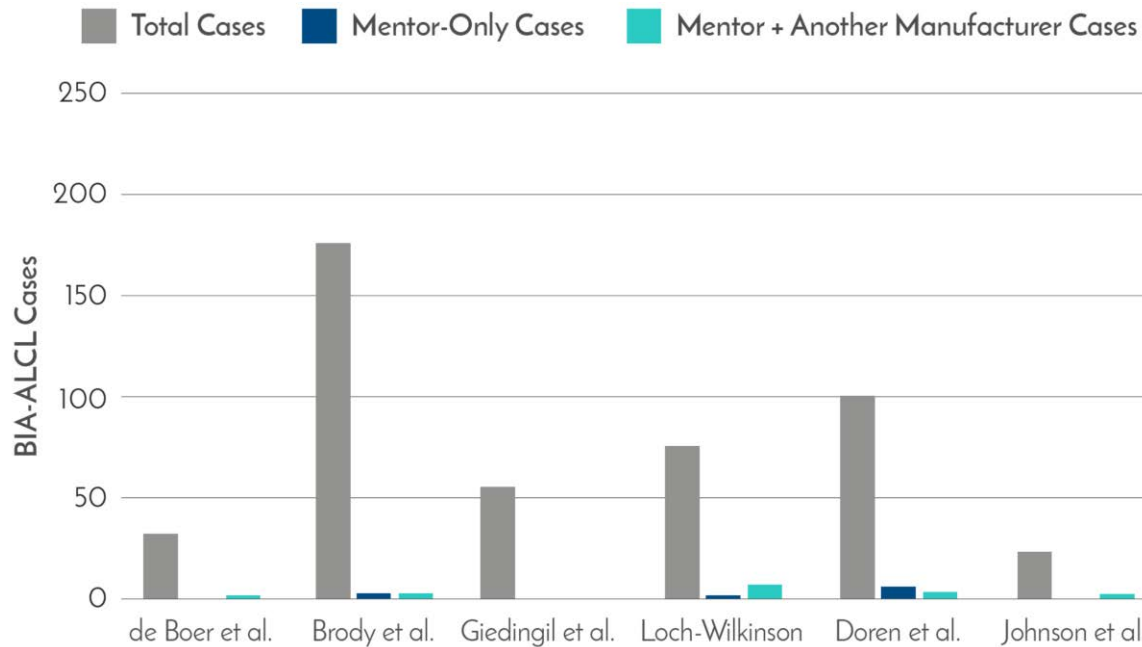
**Faible représentation des implants mammaires Mentor dans les rapports publiés sur les  
LAGC-AIM**

Autheurs	Implants étudiés	Nombre total de cas de LAGC-AIM	Nombre de cas de LAGC-AIM chez des patients ayant eu des implants mammaires Mentor au cours de leur parcours de patiente
Brody et al. 2015	Allergan, Inamed, McGhan, CUI, Nagor, PIP, Silimed, Sientra, Polytech, Mentor	173	3 cas MENTOR® seul (1.7%) 3 cas MENTOR® + Autre Fabricant (1.7%)
Gidengil et al. 2015	Allergan, Inamed, McGhan, CUI, Nagor, Silimed, Sientra, Polytech, Mentor	54	0 cas MENTOR® (0%)
Doren et al. 2017	Allergan, Mentor	100	5 cas MENTOR® seul (5%) 3 cas MENTOR® + Autre Fabricant (3%)
Johnson et al. 2017	McGhan, Allergan, Polytech, Nagor, PIP, Mentor, Inamed	23	0 cas MENTOR® seul (0%) 2 cas MENTOR® + Autre Fabricant (8.7%)
Loch-Wilkinson et al. 2017	Allergan, Mentor, Polyurethane (Silimed)	75	1 cas MENTOR® seul (1.3%) 6* cas MENTOR® + Autre Fabricant (8%)
De Boer et al. 2018	Allergan, Inamed, McGhan, Nagor, EuroSilicone, PIP, Mentor, Sebbin	32	1 cas MENTOR® + Autre Fabricant (3.1%)

\* Comprend 2 cas d'implant lisse Mentor chez des patientes porteuses d'un autre implant texturé d'un autre fabricant [aucun cas confirmé de LAGC-AIM chez des patientes dont les antécédents d'implant comprenaient uniquement des implants lisses]

Remarque: Les populations des études de Brody, Gidengil et Doren comportent probablement un certain degré de chevauchement.

Les données présentées dans le tableau ci-dessus sont représentées graphiquement dans la figure 5, à la page suivante.



**Figure 5:** Faible représentation des implants mammaires Mentor dans les rapports publiés sur les LAGC-AIM

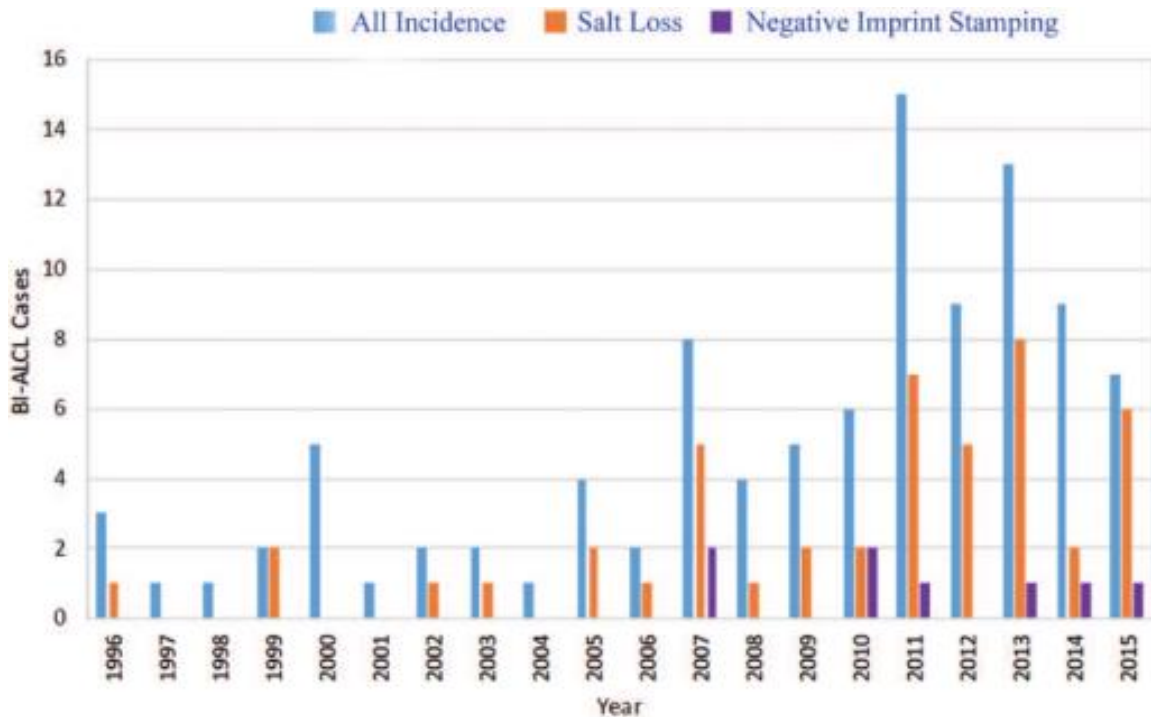
En revanche, il y a eu une surreprésentation constante d'implants mammaires texturés au sel dans ces mêmes études, ainsi que dans la publication originale de De Jong et al. (2008)<sup>9</sup>, dans laquelle les quatre cas pour lesquels le fabricant d'implant était connu, concernaient des surfaces texturées au sel : Rofil PIP Hydrogel, silicone texturé Mcghan (2 cas) et silicone texturé Nagor.

L'étude rétrospective de Doren et al (2017)<sup>10</sup> a évalué l'incidence de LAGC-AIM par fabricant d'implants mammaires et a révélé que l'incidence globale chez les patientes porteuses d'implants mammaires texturés au sel (Allergan Biocell) sur la période 1996-2015 était de 1,87 pour 1 million de personne-année. En revanche, le taux d'incidence global de LAGC-AIM chez les patientes portant des implants mammaires avec une texture imprimée (texture Mentor SILTEX™) au cours de cette même période était de 0,33 par million de personne-année. Comparativement aux

<sup>9</sup> de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, van Leeuwen FE. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2030-2035.

<sup>10</sup> Doren EL., Miranda RN., Selber JC., et al. (2017). U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 139(5):1042-1050.

implants mammaires texturés au sel, les implants mammaires ayant une texture imprimée étaient associés à un taux d'incidence significativement plus bas ( $p < 0,001$ ) [voir la figure 6 ci-dessous].



**Figure 6:** Nombre de cas américains de LAGC-AIM par année et par fabricant d'implant basé sur l'analyse de Doren et al 2017.

L'une des études publiées les plus récentes et les plus détaillées sur les taux d'occurrence de LAGC-AIM - basée à l'origine sur des découvertes à l'échelle nationale de cas de LAGC-AIM diagnostiqués en Australie et en Nouvelle-Zélande entre 2007 et 2016, ainsi que sur les volumes de vente d'implants mammaires texturés fournis par les fabricants - a indiqué que les implants mammaires en polyuréthane et texturés au sel avec une surface plus grande sont associés à un risque significativement accru de LAGC-AIM par rapport aux implants mammaires à texture imprimée ayant une surface inférieure (Loch-Wilkinson et al., 2017). Les résultats actualisés jusqu'en avril 2018 pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande ont été présentés par l'auteur principal

de l'étude Loch-Wilkinson lors du congrès Beauty Through Science à Stockholm en juin 2018 et cités dans une publication récente de Mohebal et Wixtrom (2018)<sup>11</sup>:

**Incidence de LAGC-AIM par fabricant issue d'une étude AUS / NZ (résultats mis à jour de Loch-Wilkinson)**

<b>Fabricant / Texture</b>	<b>Incidence de LAGC-AIM</b>
Silimed Polyurethane	1 cas pour 2.832 implants
Allergan Biocell™	1 cas pour 3.345 implants
Texture Mentor SILTEX™	1 cas pour 86.029 implants

Bien qu'il soit vrai que pratiquement tous les types d'implants mammaires texturés ont au moins quelques cas de LAGC-AIM signalés, il convient de ne pas ignorer une différence d'incidence de l'ordre de 25 (Biocell™ vs Texture SILTEX™) pour un lymphome. En comparaison, le risque relatif de développer un cancer du poumon entre les femmes qui fument et celles qui n'ont jamais fumé est 13 fois plus élevé.<sup>12</sup>

Il est important de noter que les découvertes hautement statistiquement significatives des études de Doren et al. 2017 et de Loch Wilkinson et al. de 2017 présentées ci-dessus ont pris en compte le volume des ventes des différents implants mammaires, démontrant clairement que les différences de taux non négligeables ne peuvent pas être expliquées par les différences de volumes de ventes.

En ce qui concerne la représentativité des découvertes nationales australiennes et néo-zélandaises par rapport au reste du monde, deux ensembles de données cliniques prospectives récentes ont fourni une confirmation forte et indépendante des taux d'incidence élevés de LAGC-AIM pour les implants mammaires texturés au sel Biocell d'Allergan. Comme indiqué par Dixon et Clemens (2018)<sup>13</sup>, les résultats actualisés de l'étude prospective menée auprès de 17.656

---

<sup>11</sup> Mohebal K, Wixtrom RN. Breast Implant Engineering and Performance. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Oct;142(4S):6S-11S.

<sup>12</sup> U.S. Surgeon General, Centers for Disease Control. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the U.S. Surgeon General*, 2004.

<sup>13</sup> Dixon JM, Clemens M. Breast implants and anaplastic large cell lymphoma. *BMJ.* 2018 Nov 30;363:k5054

patientes porteuses d'implants mammaires de type Biocell Style 410 texturés au sel, rapportés à l'origine par McGuire et al. (2017), indiquent à présent qu'il y a « huit cas de LAGC, une incidence de 1 pour 4424 prothèses ou 1 pour 2 077 patientes (intervalle de confiance à 95% de 1 : 1120 à 1 : 5112) ». De même, le Dr Peter Cordeiro, chirurgien respecté de la reconstruction du sein, auteur de plus de 300 publications, a rapporté, au cours de la conférence de la Société Américaine des Chirurgiens Plasticiens d'octobre 2018, les conclusions de son « suivi prospectif d'implants de reconstruction réalisée par un seul chirurgien, et bien documenté, avec un suivi à long terme sur 25 ans ». Sur une population de 3.680 patientes porteuses de 3.537 implants mammaires texturés (> 95% d'implants texturés Biocell d'Allergan) et un suivi médian à 6,8 ans (IC à 95% : 6,63 - 6,95), il y avait six cas de LAGC-AIM, correspondant à un taux d'incidence de 1 pour 613 patients (1 pour 590 implants). Le suivi médian pour ces 6 cas de LAGC-AIM avec implants mammaires texturés au sel était de 11,8 ans.

Les informations ci-dessus, prises dans leur ensemble, fournissent des données très robustes démontrant des différences significatives et cliniquement conséquentes dans l'incidence de LAGC-AIM entre les différents types d'implants mammaires texturés, avec un nombre systématiquement faible de cas de LAGC-AIM signalés en association avec les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™. Il convient également de noter que, dans la grande majorité des cas, le LAGC-AIM est localisé dans l'épanchement de l'implant mammaire (fluide entourant l'implant), et que les données actuelles suggère qu'il peut être guéri par le retrait de l'implant et de la capsule.<sup>14</sup>

## Rapport bénéfice / risque favorable pour les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ pour les deux utilisations : en chirurgie esthétique et reconstructive du sein

Mentor est guidé par la sécurité des patientes et la science, et les données scientifiques à long terme confirment la sécurité et l'efficacité de nos implants mammaires lisses et texturés SILTEX™ destinés aux patientes en chirurgie esthétique et reconstructive du sein.

Comme indiqué précédemment, parmi les facteurs importants dans la sélection d'un implant mammaire pour une patiente donnée, il est important que le chirurgien et la patiente prennent

---

<sup>14</sup> Deva, A.K. Breast Implant Associated Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) – Key Update. Plastic Surgery Hub. <https://www.plasticsurgeryhub.com.au/breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma-bia-alcl-key-update/>. June 8, 2018, accessed Aug 7, 2018.



en compte le profil bénéfice/risque global associé à un type d'implant mammaire spécifique. En raison de la faible incidence de certaines complications (contracture capsulaire et asymétrie, par exemple), les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ présentent des avantages importants en réduisant le besoin de recourir à une chirurgie supplémentaire et ses risques inhérents. Il convient de noter que le risque de décéder de complications associées aux procédures esthétiques est estimé à 1 sur 50 000.<sup>15</sup>

Ces données, associées à l'occurrence faible des cas/risques de LAGC-AIM de Mentor, permettent d'obtenir un rapport bénéfice/risque favorable pour l'utilisation d'implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ en chirurgie esthétique et reconstructive du sein.

Mentor respecte les normes qualité les plus élevées et surveille de près la performance de ses produits. Des informations à jour sur la sécurité des produits sont partagées avec les chirurgiens au travers de l'étiquetage de nos produits et avec les patientes par l'intermédiaire de brochure. Les implants mammaires Mentor texturés SILTEX™ représentent des options importantes pour les chirurgiens afin d'obtenir des résultats optimaux chez les patientes en chirurgie esthétique et reconstructive du sein et devraient rester disponibles.

---

<sup>15</sup> Keyes GR, Singer R, Iverson RE, et al. Mortality in outpatient surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(I):245-250.

POLYTECH Health & Aesthetics GmbH  
Altheimer Str. 32 / 64807 Dieburg / Germany

ANSM – Site de Saint Denis  
**Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro**  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex

A l'attention de / To the kind attention of  
Mr. Dr. Thierry Thomas, Directeur Adjoint

et des experts Convoqués à l'audience de la CSST /  
And of the Experts summoned to the CSST Hearing

Dieburg, Janvier 30 / January 30<sup>th</sup>, 2019

**Objet / Subject:** Audition CSST selon Votre email 25.01.2019 / CSST hearing as per your email dated 25.01.2019 – POLYTECH Health & Aesthetics GmbH – Memoire écrit aux Experts / Statement for Experts

Dear Ladies and Gentleman,

Chers Mesdames et Messieurs,

Following your invitation to provide a written brief for the Experts, in preparation of the CSST Hearing scheduled on February 7<sup>th</sup>, POLYTECH Health & Aesthetics GmbH (hereinafter, POLYTECH) presents the following statement.

Suite à votre invitation à fournir un mémoire écrit aux experts, en préparation de l'audition CSST prévue le 7 février, POLYTECH Health & Aesthetics GmbH (ci-après POLYTECH) présente la déclaration suivante.

## PREMISE

A necessary premise, is that POLYTECH has been an actor in the industry of mammary implants for over 30 years: established in 1986, POLYTECH has achieved a solid scientific, clinical and technical knowledge and

## PREMISSE

Une prémissse nécessaire est que POLYTECH est un acteur du secteur des implants mammaires depuis plus de 30 ans : créé en 1986, POLYTECH a acquis une solide connaissance et expérience scientifique,

experience as Manufacturer of mammary implants and is the only European manufacturer to offer four different surfaces. POLYTECH undertakes very seriously its role as manufacturer of Class III Medical Devices and the duties this role implies.

POLYTECH is highly motivated to contribute its knowledge and experience to the current debate, in the very interest of patients and their health and wellbeing, which is, as it should, the capital concern of all the stakeholders involved.

As mentioned above, POLYTECH offers mammary implants in the following four surfaces:

- implants with a smooth silicone surface,
- implants with a fine-textured silicone surface,
- implants with a textured silicone surface, and
- implants with a polyurethane foam coated surface.

It is important to note that according to the specifications of the new EN ISO 14607:2018, both textured surfaces offered by POLYTECH must be classified as micro-textured surfaces ( $Sa < 50\mu m$ ).

With the listed POLYTECH range, surgeons have the possibility to select the implants with the surface that they consider most appropriate for each specific patient.

## **THE CURRENT CONTEXT**

In the last 8 years, increasing concerns on a specific disease have become a dominant theme in the field of mammary implants: ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma) is a disease that has so far been classified as a rare form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) that develops against the immune system's T lymphocytes.

clinique et technique en tant que fabricant d'implants mammaires et est le seul fabricant européen qui offre quatre surfaces différentes. POLYTECH assume très sérieusement son rôle de fabricant de dispositifs médicaux de classe III et les obligations que ce rôle implique.

POLYTECH est très motivé pour apporter ses connaissances et son expérience au débat actuel, dans l'intérêt même des patients, de leur santé et de leur bien-être, ce qui est – comme il se doit – la préoccupation capitale de toutes les parties impliquées.

Comme mentionné ci-dessus, POLYTECH offre des implants mammaires dans les quatre surfaces suivantes :

- implants avec une surface lisse en silicone,
- implants avec une surface à texture fine en silicone,
- implants une surface texturée en silicone, et
- implants avec une surface recouverte de mousse de polyuréthane.

Il est important de noter que, conformément aux spécifications de la nouvelle norme EN ISO 14607:2018, les deux surfaces texturées proposées par POLYTECH doivent être classées en tant que surfaces micro-texturées ( $Sa < 50\mu m$ ).

Avec la gamme POLYTECH, les chirurgiens ont la possibilité de sélectionner les implants avec la surface qu'ils considèrent la plus appropriée pour chaque patient spécifique.

## **LE CONTEXTE ACTUEL**

Au cours des 8 dernières années, les préoccupations croissantes concernant une maladie spécifique sont devenues un thème dominant dans le domaine des implants mammaires : Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) est classée comme une forme rare de lymphome non hodgkinien (LNH) qui se développe contre les lymphocytes T du système immunitaire.

In 2011, the Food and Drug Administration (FDA) found an abnormal number of cases of ALCL in patients with breast implants for reconstructive or aesthetic purposes. Although ALCL may develop in any part of the body, it appeared for the first time in the periprosthetic breast tissue.

En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) a découvert un nombre anormal de cas d'ALCL chez des patientes ayant des implants mammaires à des fins de reconstruction ou d'esthétique. Bien que l'ALCL puisse se développer dans n'importe quelle partie du corps, il est apparu pour la première fois dans le tissu mammaire péri-prothétique.

In 2013, the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) reported 130 cases of Breast Implant Associated ALCL (BIA-ALCL), a number that increased to more than 350 in 2017, according to the most recent literature.

En 2013, le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) a signalé 130 cas de ALCL associé aux implants mammaires (BIA-ALCL), selon la littérature la plus récente.

In 2014, a Task Force of European Ministries of Health formed, to carry out a standardized and continuous monitoring of new cases in Europe.

En 2014, une Task Force des Ministères Européens de la Santé a pris en charge de surveiller de manière standardisée et continue les nouveaux cas en Europe.

In March 2016, the World Health Organization (WHO) recognized and defined this emerging form of lymphoma, framing it in the latest revision of the NHL classification.

En mars 2016, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) a reconnu et défini cette nouvelle forme de lymphome, en l'inscrivant dans la dernière révision de la classification LNH.

In October 2017, the Scientific Committee on Health and Emerging Risks (SCHEER) recommended to the scientific world to conduct a more in-depth assessment of the possible association between breast implants and the onset of this pathology, to allow for a solid risk assessment.

En octobre 2017, le Scientific Committee on Health and Emerging Risks (SCHEER) a recommandé aux représentants du monde scientifique de fournir une évaluation plus approfondie de l'association possible entre les implants mammaires et l'apparition de cette pathologie.

On 19 November 2018 the European Task Force chaired an international workshop attended by clinical experts, Competent Authorities, Breast Implants Manufacturers and Scientific Societies.

Le 19 novembre 2018, la Task Force Européenne a dirigé un atelier international auquel ont participé les Experts, les Autorités Compétentes, les Fabricants d'implants mammaires et les Sociétés Scientifiques.

The concerns are ever increasing and they do call for a thorough and coordinated research strategy. However, we must remember that ***“Although a predominance of BIA-ALCL cases has been reported in patients implanted with textured surface breast implants, to date, there is no scientific evidence to support causal correlation between the onset of this disease and the type of breast implant”***<sup>1</sup>.

Les questions se multiplient et réclament une stratégie de recherche approfondie et coordonnée. Cependant, nous devons nous rappeler que ***« Malgré une prévalence de BIA-ALCL dans patientes avec implants mammaires textures, il n'y a aucune preuve scientifique à l'appui de la corrélation de cause à effet entre l'apparition de cette maladie et le type d'implant mammaire »***<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> La citation et la chronologie de BIA-ALCL sont publiées par le Ministère Italien de la Santé à l'adresse suivante : / The quote and the chronology on BIA-ALCL are published by the Italian Ministry of Health at: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=4419&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4419&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza)

## THE CSST HEARING

It is in this context that in November 2018, the ANSM issued the following recommendation, addressing precisely the issue of implant surface selection:

*“Au vu de nos travaux, à la suite des conclusions du CSST de février 2018 et dans l'attente des conclusions du comité d'experts à venir de février 2019, l'ANSM recommande d'utiliser de préférence les implants mammaires à enveloppe lisse.*

*In view of our recent exchanges internally at ANSM, following the meeting of experts held in February 2018, and pending the result of the next meeting of experts in February 2019, the ANSM will recommend preferably the use of breast implants with smooth shell.”*

The upcoming CSST hearing is meant to address the same issue.

The present Statement represents part of POLYTECH's contribution, together with the participation of a POLYTECH representative to the discussion session scheduled on February 7<sup>th</sup>, and the participation of Professional Representatives to the Industry hearing the same morning.

Even though round, smooth implants are part of POLYTECH's product range, **POLYTECH respectfully but strongly dissents with the ANSM's recommendation:**

- Based on the performance and safety profile of smooth implants, it is not in the interest of patients to endorse their preferable use;
- At the same time, based on the data on BIA-ALCL and their collection, organisation and interpretation, it is not in the interest of the patients to deprive them of the textured implants options.

Let us expand on the latter two points from a scientific and clinical point of view.

## L'AUDITION CSST

C'est dans ce contexte qu'en novembre 2018, l'ANSM a publié la recommandation suivante, portant précisément sur le choix de la surface de la prothèse:

*« Au vu de nos travaux, à la suite des conclusions du CSST de février 2018 et dans l'attente des conclusions du comité d'experts à venir de février 2019, l'ANSM recommande d'utiliser de préférence les implants mammaires à enveloppe lisse.*

*In view of our recent exchanges internally at ANSM, following the meeting of experts held in February 2018, and pending the result of the next meeting of experts in February 2019, the ANSM will recommend preferably the use of breast implants with smooth shell».*

L'audition CSST vise à traiter le même problème.

La présente mémoire est la contribution de POLYTECH, en ensemble avec la participation d'un représentant de POLYTECH à la séance de débat prévue pour le 7 février, et avec la participation des Représentants Professionnels dans l'audition pour l'Industrie le même matin.

Bien que des implants lisses sont inclus dans la gamme de ses produits, **POLYTECH s'oppose respectueusement mais fortement à la recommandation de l'ANSM :**

- Compte tenu des profils de performance et de sécurité des implants lisses, il n'est pas dans l'intérêt des patients d'approuver leur utilisation préférable ;
- Au même temps, en considérant les données sur BIA-ALCL et leur collection, organisation et interprétation, il n'est pas dans l'intérêt des patientes de priver elles de l'option des implants textures.

Développons les deux points d'un point de vue scientifique et clinique.

## ABOUT THE PERFORMANCE OF SMOOTH MAMMARY IMPLANTS

It is a commonly known fact that smooth surfaces are only suitable for round implants, i.e. implants with a semi-spherical profile, and that they are absolutely unsuitable for anatomically shaped implants, because, due to the lack of an adhesion to the body tissue, very often implant rotations occur. In case of round implants, rotation has little effect on the aesthetic outcome; in case of anatomically shaped implants, rotation has a severe disfiguring and uncomfot effect.

Particularly in the case of most reconstructions, round implants cannot provide a satisfactory aesthetic result.

This is also true for a high number of augmentations.

It is common knowledge and frequently discussed and confirmed in professional congresses across the whole breast surgery community that it is almost impossible, in the presence of certain indications and both in reconstructive and in aesthetics surgery, to achieve acceptable results, lasting over 2 years, with smooth implants with volumes above 300cc. The results with smooth implants are hard to control, especially considering the many patients that have a sensitive skin quality: e.g. *bottoming out* is one of the major complications resulting from the use of smooth implants with a thin skin, and is a source of great physical and psychological discomfort leading to necessary reoperations.

The same facts apply to implants with a very fine textured surface - those same implants that are defined as "micro-textured" in the IEM document "Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires"<sup>2</sup>.

These circumstances alone constitute already a sufficiently sound argument against the ANSM recommendation, which is inconsistent with their factual reality.

But let us proceed further.

## LA PERFORMANCE DES IMPLANTS MAMMAIRES LISSES

Il est de notoriété publique que les surfaces lisses ne conviennent que pour les implants ronds, c.-à-d. les implants à profil semi-sphérique, et qu'elles sont absolument inadéquates aux implants anatomiques, car, à cause de l'absence d'adhérence au tissu, se produisent très souvent des rotations d'implants. En cas d'implants ronds, la rotation a peu d'effet sur le résultat esthétique ; en cas d'implants de forme anatomique, la rotation a un effet défigurant et inconfortable.

En particulier dans la plupart des reconstructions, les implants ronds ne peuvent pas fournir un résultat esthétique satisfaisant.

Ceci est également vrai pour un grand nombre d'augmentations.

Il est de notoriété publique et est fréquemment discuté et confirmé dans les congrès professionnels de l'entière communauté de la chirurgie mammaire : en présence de certaines indications, tant en reconstruction qu'en esthétique, c'est pratiquement impossible d'obtenir des résultats acceptables, d'une durée supérieure à 2 ans, avec implants lisses avec des volumes supérieurs à 300cc. Les résultats obtenus avec des implants lisses sont difficiles à contrôler, surtout si on considère les nombreux patients ayant des tissus sensibles : par ex., le *bottoming out* est une des complications majeures en cas d'utilisation d'implants lisses dans une patiente avec tissus fines, et une source de grande gêne physique et psychologique menant aux ré-opérations nécessaires.

Les mêmes faits s'appliquent aux implants avec une surface très fine - les mêmes implants définis comme "micro-texturés" dans le document par le IEM: «Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires»<sup>2</sup>.

Ces circonstances sont déjà suffisamment convaincantes contre la recommandation de l'ANSM, qui est incompatible avec leur réalité.

Mais continuons.

---

<sup>2</sup> [https://www.anism.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/00c7f24604b2dc5344c63ad8c171593f.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/00c7f24604b2dc5344c63ad8c171593f.pdf)

## **ABOUT THE SAFETY OF SMOOTH MAMMARY IMPLANTS**

Textured surface implants have been developed in the late 1980s to address one of the most common complications of breast surgery with implants: capsular contracture or capsular fibrosis (hereinafter also CC).

In the scientific literature on the topic of capsular contracture and of implant surface, both the following, conflicting statements can be found: that with smooth implants the risk of a capsular contracture is higher, as well as the opposite that such risk is not higher. The contradictory quality of these statements is certainly based on the quality of the underlying data, and its collection and treatment: e.g. follow-up period and recording of all patients.

In our opinion, only the four core studies conducted by Mentor and Allergan in the US provide an objective picture on the relationship between surfaces and CC. It is also important to note that the USA is the only market with a relevant share of smooth implants and therefore provides a unique and particularly reliable insight on this type of surface.

The mentioned four core studies have been registered by the FDA under the following names:

- Allergan: PMA P020056 (hereinafter A1)
- Allergan: PMA P040046 (A2)
- Mentor: PMA P030053 (M1)
- Mentor: PMA P060028 (M2)

The core studies all included each of the following four patient cohorts:

- primary augmentation (PA)
- primary reconstruction (PR)
- revision augmentation (RA)
- revision reconstruction (RR)

The results of the core studies show very clearly that the probability of occurrence of CC for implants with a textured surface is

## **LA SECURITE DES IMPLANTS MAMMAIRES LISSES**

Les implants à surface texturée ont été développés à la fin des années 1980 pour résoudre l'une des complications les plus courantes de la chirurgie mammaire avec implants : la contracture capsulaire ou fibrose capsulaire (ci-après également CC).

Dans la littérature scientifique sur le sujet de la contracture capsulaire et de la surface des implants, on trouve les deux suivantes déclarations opposées : qu'avec les implants lisses, le risque de contracture capsulaire est plus élevé, et inversement, que le risque n'est pas plus élevé. La qualité contradictoire de ces déclarations est basée sur la qualité des données sous-jacentes, ainsi que sur leur collecte et leur traitement : par ex. période de suivi et enregistrement de tous les patients.

À notre avis, seules les quatre études principales menées par Mentor et Allergan aux États-Unis fournissent une image objective de la relation entre les surfaces et le CC. Il est également important de noter que les États-Unis sont le seul marché avec une tranche considérable des implants lisses et ils fournissent donc un aperçu unique et particulièrement fiable sur ce type de surface.

Les quatre études de base mentionnées ont été enregistrées par la FDA sous les noms suivants :

- Allergan : PMA P020056 (ci-après A1)
- Allergan : PMA P040046 (A2)
- Mentor : PMA P030053 (M1)
- Mentor : PMA P060028 (M2)

Chacune de ces études de base comprenait les quatre cohortes de patients suivantes :

- augmentation primaire (PA)
- reconstruction primaire (PR)
- augmentation de révision (RA)
- reconstruction de révision (RR)

Les résultats des études de base montrent très clairement que la probabilité d'occurrence de

significantly lower, compared to the probability with smooth implants.

CC pour les implants à surface texturée est nettement inférieure à celle des implants lisses.

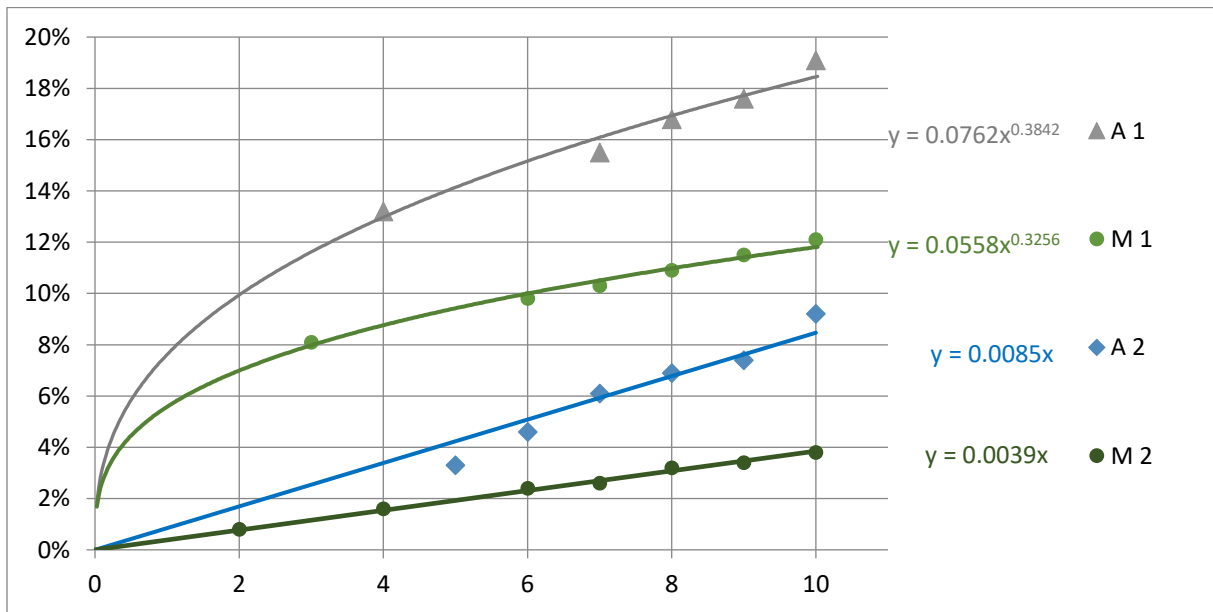
The two previous studies of Allergan (A1) and Mentor (M1) had a high proportion of smooth implants, while the more recent studies (A2 and M2) were carried out exclusively with textured implants. The following is an example of the data of the PA cohort:

Les deux études précédentes d'Allergan (A1) et de Mentor (M1) présentaient une forte proportion d'implants lisses, tandis que les études les plus récentes (A2 et M2) ont été réalisées exclusivement avec des implants texturés. Voici un exemple des données de la cohorte PA :

Étude /Study	Pourcentage d'implants lisses / Percentage of smooth implants	Pourcentage d'implants texturés / Percentage of textured implants	Probabilité d'occurrence de CC après 10 ans / Probability of occurrence for CC after 10 years
A1	59%	41%	19.1%
A2	0%	100%	9.2%
M1	70%	30%	12.1%
M2	0%	100%	3.8%

The data clearly show that the cohorts with smooth implants have a significantly higher probability of a capsular fibrosis in the first few years, while the risk tends to increase linearly with textured implants and is also significantly lower after 10 years *in situ*, compared to that of smooth implants.

Les données montrent clairement que les cohortes ayant des implants lisses ont une probabilité significativement plus élevée de fibrose capsulaire au cours des premières années, tandis que le risque a tendance à augmenter de manière linéaire avec les implants texturés et est également significativement plus faible après 10 ans *in situ*, par rapport à celui observé avec implants lisses.





## THE DATA ON BIA-ALCL

POLYTECH has no intention of underplaying BIA-ALCL, but as with any other pathology potentially connected with mammary implants, POLYTECH has a duty to analyse the existing data in order to assess the risk and its acceptability, and thus make consequent decisions on products.

POLYTECH rates BIA-ALCL as an uncommon but serious disease.

Typically, the disease occurs in the form of a late seroma with atypical monoclonal T-cells that are CD30-positive and ALK-negative.

According to NCCN Guidelines<sup>3</sup>, as long as no tumours are detected outside of the capsule, recommended treatment of the disease is to remove the implants and perform a capsulectomy. Only in the very rare cases in which extra-capsular tumours are detected, further measures must be taken.

Therefore, the treatment recommended is similar to the treatment recommended for capsular contracture.

De Boer *et al.* (2018)<sup>4</sup> calculate the risk of developing BIA-ALCL at 1: 35,000 at the age of 50, an age at which a minimum of 10 years of *in situ* implants for augmentation patients can be assumed.

According to the A1 and M1 core studies, the risk of a capsular contracture with smooth implants is more than 19 or 12 per 100 patients: therefore, with smooth implants the risk of CC is approximately 5,500 times higher than the risk of BIA-ALCL.

With textured implants, the risk of CC according to the M2 and A2 core studies is between 3.8% and 9.2%: therefore, with textured implants the risk of CC is 2,300 times higher than the risk of contracting BIA-ALCL.

## LES DONNEES SUR LE BIA-ALCL

POLYTECH n'a pas l'intention de minimiser le BIA-ALCL, mais comme avec toute autre pathologie potentiellement liée aux implants mammaires, POLYTECH a le devoir d'analyser les données existantes afin d'évaluer le risque et son acceptabilité, et de prendre ainsi des décisions sur ses produits.

POLYTECH considère le BIA-ALCL comme une maladie rare, mais grave.

La maladie se présente sous la forme de sérome tardif avec lymphocytes T monoclonaux atypiques, qui sont CD30-positifs et ALK-négatifs.

Selon les directives du NCCN<sup>3</sup>, tant qu'aucune tumeur n'est détectée à l'extérieur de la capsule, le traitement recommandé est de retirer les implants et effectuer une capsulectomie. Des mesures supplémentaires doivent être prises uniquement dans les très rares cas où des tumeurs extra-capsulaires sont détectées.

Donc, le traitement recommandé est similaire au traitement recommandé pour la contracture capsulaire.

De Boer *et al.* (2018) calculent le risque de développer BIA-ALCL au 1/35 000 à 50 ans, âge auquel on peut supposer un minimum de 10 ans d'implants *in situ* pour les patients en augmentation.

Selon les études de base A1 et M1, le risque de contracture capsulaire avec des implants lisses est supérieur à 19 ou 12 pour 100 patients. Ainsi, avec les implants lisses, le risque de CC est environ 5 500 fois supérieur à celui de BIA-ALCL.

Avec les implants texturés, le risque de CC selon les études principales M2 et A2 est compris entre 3,8% et 9,2%. Par conséquent, avec des implants texturés, le risque de CC est 2 300 fois plus élevé que le risque de contracter BIA-ALCL.

---

<sup>3</sup> "NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma", Clemens, Horwitz, *Aesthetic Surgery Journal* 2017, Vol. 37(3) 285-289. NCCN is the USA based National Comprehensive Cancer Network.

<sup>4</sup> "Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast", de Boer *et al.*, *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):335-341.

In other words, based on the above numbers, the following frequencies for re-operations after 10 years in situ are to be expected:

En d'autres termes, sur la base des chiffres ci-dessus, les fréquences suivantes pour les ré-opérations après 10 ans in situ sont à prévoir :

BIA-ALCL <sup>5</sup> :	3	per 100,000 patients
CC, textures / textured:	3,800 à / to 9,200	per 100,000 patients
CC, lisses / smooth:	12,000 à / to 19,000	per 100,000 patients

**In the light of the above, the recommendation to use smooth implants would double the risk of a reoperation due to capsular contracture in the course of the first decade.**

**Compte tenu de ce qui précède, la recommandation d'utiliser des implants lisses doublerait le risque de ré-opération en raison d'une contracture capsulaire au cours de la première décennie.**

**The following circumstances should also be taken into account:**

**Les circonstances suivantes doivent également être prises en compte :**

- depending on the degree, CC can be a physically and psychologically painful and straining condition, impacting both on the wellbeing and health of patients and on their perception of their body;
- the ANSM recommendation and any similar recommendation might have a major impact on women who received textured implants. Hundreds of thousands of women might be pushed to subject themselves to unnecessary re-operations and their related risks, due to the fear, but in lack of any scientific proof.

- en fonction du degré, le CC peut être une affection douloureuse et pénible sur le plan physique et psychologique, qui a des répercussions sur le bien-être et la santé des patientes et sur leur perception de leur corps;
- La recommandation de l'ANSM et toute recommandation similaire pourraient avoir un impact majeur sur les femmes ayant reçu des implants texturés. Des centaines de milliers de femmes pourraient être amenées à se soumettre à des réinterventions inutiles et aux risques connexes, en raison de la peur, mais en l'absence de toute preuve scientifique.

No one should doubt the good intention of the Authority when issuing its recommendation. But, in the light of the above, the act of recommending the preferable use of smooth implants, with their clearly assessed risk of CC, in order to avoid the risk of BIA-ALCL, for which the only current fact is correlation and risk is remarkably lower, may be perceived as a questionable way of protecting first and foremost patients.

Personne ne devrait douter de la bonne intention de l'Autorité lors de la formulation de sa recommandation. Mais, à la lumière de ce qui précède, l'acte de recommander l'utilisation préférable des implants lisses, avec leur risque clairement évalué de CC, afin d'éviter le risque de BIA-ALCL, pour lequel le seul fait actuel est une corrélation et le risque est remarquablement plus faible, pourrait être perçu comme un moyen discutable de protéger d'abord et avant tout les patientes.

<sup>5</sup> Voir note 2 / See footnote 2.

We encourage and support the ANSM to assess data objectively and avoid this risk.

First of all, we should remember that the aetiology for BIA-ALCL is up to today completely unclear. It is even unclear whether the surfaces play a role at all, and, if they do, which of their properties are involved.

When discussing about texturization, it must be also be acknowledged that each brand manufactures its texture or textures in different ways, and each textured surface is clearly different from the others.

According to all available evidence, the risk of BIA-ALCL widely differs among the various textured implants. In one publication, the risk factor was 14 times higher for one texture compared to another. The reasons are still completely unknown.

However, the study “Définition d’une gamme de texturation pour les implants mammaires” does not contextualise this evidence, and instead separates micro- and macro-texturization without any reference to statistical findings concerning the risk for BIA-ALCL with different brands/surfaces.

Accordingly, the generalizing recommendation fails to consider these major differences<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> As far as POLYTECH is concerned, based on an ANSM request concerning BIA-ALCL from July 2016, we have commissioned extensive testing of all our implant surfaces in accordance with EN ISO 10993 by an independent institute. Convinced of the importance of active commitment, POLYTECH has spontaneously and willingly invested time and resources in this testing. Completed in March 2018, the study found no increased risk of BIA-ALCL with any of the four POLYTECH implant surfaces. The results, which incidentally confirmed POLYTECH’s expectations based on our surveillance data, were communicated to our Notified Body and to the French ANSM.

POLYTECH has also held several meetings with well-known German experts on materials of the Fraunhofer Institut, together with experts of other specialties from the field of endoprosthetics, in order to exchanges experiences about ALCL and shape possible strategies.

Nous encourageons et soutenons l'ANSM à évaluer les données de manière objective et à éviter ce risque.

Tout d’abord, nous devons nous rappeler que l’étiologie de BIA-ALCL est jusqu’à présent totalement incertaine. On ne sait même pas si les surfaces jouent un rôle et, le cas échéant, quelles leurs propriétés sont impliquées.

Lors des discussions sur la texturation, il faut également reconnaître que chaque marque fabrique sa texture ou ses textures de différentes manières et que chaque surface texturée est clairement différente des autres.

Selon toutes les preuves disponibles, le risque de BIA-ALCL diffère largement entre les divers implants texturés. Dans une publication, le facteur de risque était 14 fois plus élevé pour une texture par rapport à une autre. Les raisons sont encore complètement inconnues.

Cependant, l’étude «Définition d’une gamme de texturation pour les implants mammaires» ne contextualise pas cette évidence, mais sépare micro- et macro-texturisation sans aucune référence aux résultats statistiques concernant le risque de BIA-ALCL de marques / surfaces différentes.

En conséquence, la recommandation généralisante ne tient pas compte de ces différences majeures<sup>6</sup>.

---

En ce qui concerne POLYTECH, sur la base d'une demande de l'ANSM concernant BIA-ALCL depuis juillet 2016, nous avons commandé un test complet de tous nos implants conformément à la norme EN ISO 10993 par un institut indépendant. POLYTECH a spontanément et volontairement investi du temps et des ressources dans ces tests. Achevée en mars 2018, l'étude n'a pas détecté une augmentation du risque de BIA-ALCL avec aucune des quatre surfaces d'implant POLYTECH. Les résultats, qui ont confirmé les attentes de POLYTECH sur la base de nos données de surveillance, ont été communiqués à notre organisme notifié et à l'ANSM française.

POLYTECH a également tenu plusieurs réunions avec des renommés experts en matériaux de l'Institut Fraunhofer, ainsi qu'avec des experts d'autres spécialités du domaine des endoprothèses, afin d'échanger les expériences sur l'ALCL et de définir des stratégies possibles.

Concerning specifically the recommendation to use preferably smooth implants, the following facts must be taken into careful consideration.

As mentioned above, smooth implants are used in relevant proportions only in the United States of America. Of the cases of BIA-ALCL known worldwide today (about 600<sup>7</sup>), about 240 come from the USA. About 30 of these cases concerned a patient carrying a smooth implant at the time of diagnosis: however, the implant history in these patients. i.e., whether they previously received implants with other types of surfaces, is not always clearly recorded or even reported. It is equally often unknown what implant surface was implanted at the time of diagnosis.

As a consequence, in many of these cases it is not possible to know whether the insurgence of BIA-ALCL is related to a specific surface: the surface of the latest implant or the surface of the previous one? and which surface type exactly?

According to the basic rules of statistics, these circumstances should prevent anyone from inferring that smooth implants are not involved with the BIA-ALCL.

### **RESPONSIBLE COOPERATION**

Based on the current available data, Polytech recommends the following actions:

- professional societies of surgeons should prompt their members to ensure patients receive a comprehensive explanation of BIA-ALCL, so that patients may make a free

En ce qui concerne plus particulièrement la recommandation d'utiliser préférentiellement des implants lisses, les faits suivants doivent être soigneusement pris en compte.

Comme mentionné ci-dessus, les implants lisses ne sont utilisés dans des proportions remarquables qu'aux États-Unis d'Amérique. Parmi les cas de BIA-ALCL connus dans le monde entier aujourd'hui (environ 600<sup>7</sup>), environ 240 proviennent des États-Unis. Environ 30 de ces cas concernaient une patiente portant un implant lisse au moment du diagnostic. Cependant, l'historique de l'implant chez ces patients, c'est-à-dire s'ils ont déjà reçu des implants avec d'autres types de surfaces, cela n'est pas toujours clairement enregistré ni même rapporté. Souvent, on ignore également quelle surface d'implant est présente au moment du diagnostic.

Par conséquent, il est souvent impossible de savoir si l'occurrence du BIA-ALCL est liée à une surface spécifique : la surface du dernier implant ou la précédente ? et quel type de surface exactement ?

Selon les règles statistiques de base, ces circonstances devraient empêcher quiconque de déduire que les implants lisses ne sont pas impliqués dans le BIA-ALCL.

### **COOPERATION RESPONSABLE**

Sur la base des données disponibles actuelles, Polytech recommande les actions suivantes :

- les associations professionnelles de chirurgiens devraient inciter leurs membres à veiller à ce que les patients reçoivent une explication complète de BIA-ALCL, afin

---

7

This is the latest data reported by Professor Mark Clemens on the basis of the works of the BIA-ALCL Global Network Roundtable, and they will likely be published in early 2019. According to the last official report published by FDA, however, the cases are 414 globally.

Ce sont les dernières données rapportées par le professeur sur la base des travaux de la table ronde du réseau mondial BIA-ALCL, et seront probablement publiées au début de 2019. Selon le dernier rapport officiel publié par la FDA, les cas sont 414 globalement.

decision and achieve a truly informed consent,

- patients should be encouraged to undergo regular check-ups,
- all involved physicians should be enabled, by adequate education and training, to recognize possible BIA-ALCL symptoms and in cases of positivity, comply with the relevant therapy guidelines.

BIA-ALCL is a relatively new disease, it is very rare and it has a very long developmental period: the combination of all these factors makes research on the causes of the disease and on the development of promising prevention strategies extremely difficult.

Only a continuous and consistent cooperation between academic, clinical and regulatory organizations on one side and manufacturers on the other, may try to achieve this goal.

As indicated in the RIVM report on the BIA-ALCL international meeting held in November of 2018<sup>8</sup>, the experts gathered there reached the same conclusion.

POLYTECH has already shown actively and materially its commitment to participate in a joint research effort.

As soon as the scientific community will suggest a useful, effective and meaningful test system to assess a possible cause-and-effect relationship between implants and BIA-ALCL, POLYTECH will carry out such a test.

POLYTECH will not hesitate to take further, drastic action, if necessary for the safety of patients: should there be scientific proof of a cause-effect relationship between one of its implant types and BIA-ALCL, POLYTECH will immediately eliminate the causally responsible feature from its product or, should this action be insufficient, it will take this implant type off the market.

que les patients puissent prendre une décision libre et donner un consentement véritablement éclairé,

- les patients devraient être encouragés à se soumettre à des contrôles réguliers,
- tous les médecins impliqués devraient être capables, par une éducation et une formation adéquate, à reconnaître les éventuels symptômes de BIA-ALCL et, en cas de positivité, se conformer aux directives thérapeutiques en vigueur.

BIA-ALCL est une maladie relativement nouvelle, très rare, et avec une très longue période de développement : la combinaison de ces facteurs rend extrêmement difficile la recherche sur les causes de la maladie et l'élaboration de stratégies de prévention prometteuses.

Seule une coopération continue et cohérente entre les organisations académiques, cliniques et réglementaires d'un côté, et les fabricants de l'autre, peut essayer d'atteindre cet objectif.

Comme indiqué dans le rapport du RIVM sur la réunion internationale sur le BIA-ALCL tenue en novembre 2018<sup>8</sup>, les experts réunis ici sont parvenus à la même conclusion.

POLYTECH a démontré de manière active et concrète son engagement à participer à un effort de recherche commun.

Dès que la communauté scientifique suggérera un système de test utile, efficace et significatif pour évaluer une possible relation de cause à effet entre les implants et BIA-ALCL, POLYTECH effectuera un tel test.

POLYTECH n'hésitera pas à aller plus loin, si ce sera nécessaire pour la sécurité des patientes : en cas de preuve scientifique d'une relation de cause à effet entre l'un de ses types d'implants et le BIA-ALCL, POLYTECH éliminera immédiatement la caractéristique impliquée de son produit ou, si cette action est insuffisante, ce type d'implant sera retiré du marché.

---

<sup>8</sup> <https://www.rivm.nl/en/medical-devices/silicone-breast-implants/international-meeting-on-bia-alc>

## CONCLUSION

While renewing its commitment to ongoing research and collaboration for the health and wellbeing of patients, POLYTECH believes the ANSM recommendation is not justifiable from a scientific perspective, and, to the contrary, it might indeed be harmful to patients.

## CONCLUSION

En renouvelant son engagement à poursuivre la recherche et la collaboration pour la santé et le bien-être des patientes, POLYTECH croit que la recommandation de l'ANSM n'est pas justifiable d'un point de vue scientifique, et, au contraire, cela pourrait être très nocif pour les patientes.

Dr.

Senior Director

Operations

## AUDITION PUBLIQUE SUR L'UTILISATION DES IMPLANTS MAMMAIRES EN CHIRURGIE ESTHETIQUE ET RECONSTRUCTRICE.

### CONTRIBUTION ECRITE DU GROUPE SEBBIN.

#### Groupe SEBBIN et LAGC

A ce jour, nous considérons que plus de 500 000 femmes ont été implantées avec un/des implant(s) SEBBIN.

A notre connaissance, à ce jour, SEBBIN est cité dans un seul cas de LAGC sur une patiente aux Pays-Bas. Après vérification auprès de l'autorité compétente et des auteurs de l'article décrivant ce cas, les implants SEBBIN avaient été utilisés en reprise d'une augmentation mammaire qui avait été réalisée avec un implant d'une autre marque (1). Les investigations sont toujours en cours afin de connaître la chronologie des symptômes vis-à-vis des différents types de prothèses implantées chez cette patiente.

Malgré la rareté de la maladie, le groupe SEBBIN pense qu'au regard des données scientifiques accumulées à ce jour, il est raisonnable de considérer que certains types particuliers de textures sont associés à un risque accru de LAGC. Nous pensons que les fabricants se doivent, notamment en fonction des données actualisées dont ils disposent sur les cas survenus au contact de leurs propres implants, de réévaluer continuellement les balances bénéfice/risque correspondant.

Du fait de la grande diversité des textures d'implants commercialisés, qui a été démontrée dans le rapport d'étude de l'ANSM (2), il nous semble évident qu'il convient de traiter individuellement les balances bénéfice/risque de chaque texture. Il paraît d'autre part important de différencier le cas des implants ronds, pour lesquels le bénéfice principal de la texture est de réduire le taux de contractures capsulaires, des implants anatomiques, pour lesquels une adhésion tissulaire est recherchée afin d'éviter la rotation de la prothèse. L'utilisation d'une même texture pour les implants ronds et les implants anatomiques nous paraît donc reposer sur de faibles fondements scientifiques.

#### Groupe SEBBIN et textures d'implants mammaires

Le groupe SEBBIN fabrique et commercialise des implants mammaires depuis 1986.

A ce jour, le Groupe SEBBIN commercialise 4 types de surfaces d'implants différents.

- Des enveloppes sans aucun traitement de surface (Figure 1A). Surface disponible depuis 1986. Rugosité de surface  $S_a \approx 0,2\mu\text{m}$ . Pour implants ronds uniquement.
- Des surfaces obtenues par réplcation de moule (Figure 1B). Surface disponible depuis 2012. Rugosité de surface  $S_a \approx 8\mu\text{m}$ . Pour implants ronds uniquement.

- Des surfaces obtenues par imprégnation de cristaux de sel calibrés (Figure 1C). Surface disponible depuis 1990. Rugosité de surface Sa  $\approx 35 \mu\text{m}$ . Pour implants ronds uniquement.
- Des surfaces obtenues par imprégnation de cristaux de sel calibrés, selon un procédé différent du précédent (Figure 1D). Surface disponible depuis 2008. Rugosité de surface Sa  $\approx 75 \mu\text{m}$ . Pour implants anatomiques uniquement.

Les quatre surfaces sont disponibles pour les implants pré-remplis de gel de silicone alors que seules les surfaces représentées en 1A et 1C sont disponibles sur les implants dits « gonflables ».

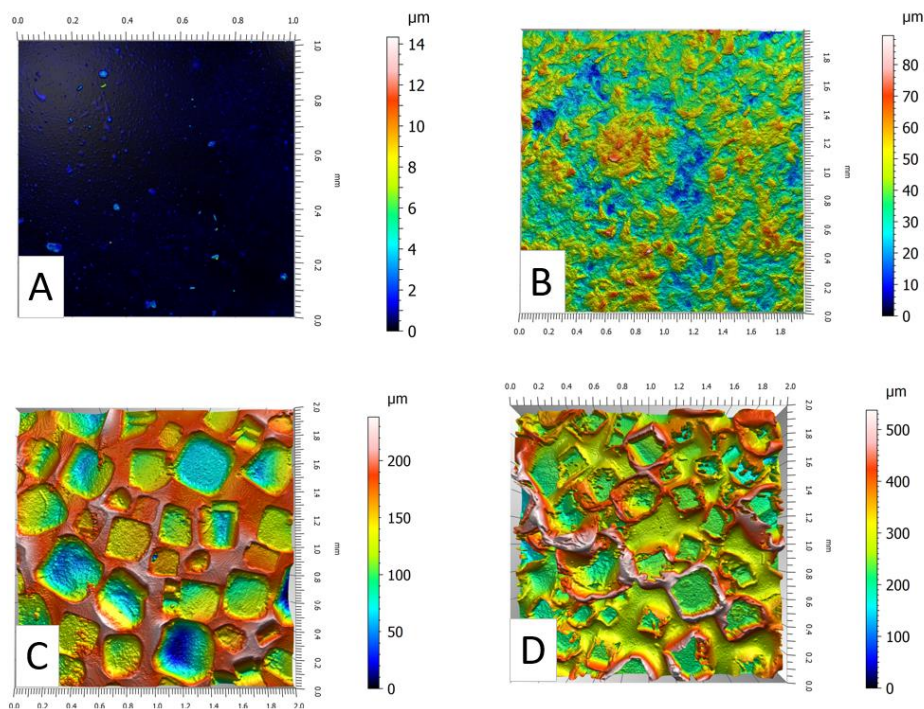


Figure 1 : Topographie des implants SEBBIN

En ce qui concerne la France, en 2018, environ 2/3 des poses d'implants SEBBIN concernaient des surfaces représentées en 1B.

## Classification des textures

Devant la diversité des textures disponibles en France et plus généralement sur le marché mondial, et pour s'affranchir des dénominations commerciales attribuées aux textures, plusieurs initiatives ont vu le jour afin de proposer une classification des surfaces des implants mammaires.

Il s'agit, entre autres, de l'étude réalisée en collaboration avec l'ANSM dont le rapport porte le titre : **Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires** (Rapport en date du 2 juillet 2018) (2) ou de la classification intégrée à la norme **ISO 14607 : 2018** (3) spécifiant les exigences particulières relatives aux implants mammaires.



Par soucis de clarté et de transparence, les textures commercialisées par SEBBIN sont présentées dans le tableau ci-dessous avec leur correspondance dans chacune des classifications.

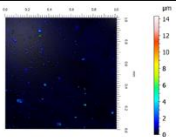
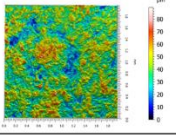
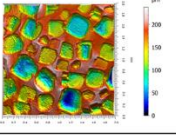
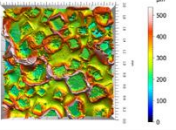
	Selon classification ANSM [2]	Selon norme ISO [3]
<b>A</b> 	LISSE	LISSE
<b>B</b> 	TEXTURE MICRO	LISSE
<b>C</b> 	TEXTURE MACRO	MICROTEXTURE
<b>D</b> 	TEXTURE MACRO	MACROTEXTURE

Figure 2 : Classification des textures SEBBIN

En 2015, alors que les éléments scientifiques semblaient confirmer le lien entre LAGC et certaines caractéristiques de surface des implants mammaires, le Groupe SEBBIN a lancé un projet de Recherche dans le cadre d'une thèse en contrat CIFRE en collaboration avec deux Laboratoires de recherche : le LAMIH, UMR CNRS 8201, Valenciennes (Pr Maxence Bigerelle) et l'IS2M, UMR CNRS 7361, Mulhouse (Pr Karine Anselme). Le titre de la thèse est : " Caractérisations morphologiques, physico-chimiques en relation avec la biocompatibilité de la structuration des implants mammaires : Approches amont et clinique ".

Dans une première partie de la thèse, qui a fait l'objet d'une publication (4), une méthodologie de mesure multi-instruments de la texturation des implants mammaires a été définie.

Par la suite, une analyse topographique de 17 textures différentes disponibles sur le marché européen a été réalisée. Sur la base des mesures réalisées sur ces surfaces, une classification en 3 groupes de textures a été proposée. Celle-ci a la particularité de ne pas se baser stricto-sensu sur un critère de rugosité moyenne (Type Ra ou Sa) mais sur des critères relatifs à la morphologie des irrégularités de surface.

Une originalité de ce travail réside dans le fait que cette classification a été confrontée à une analyse biologique. En effet, après accord du Comité de Protection des Personnes, des fragments de capsules péri-prothétiques asymptomatiques ont été analysés des points de vue génétique et histologique.

Cette analyse biologique valide la classification proposée, avec notamment une expression génétique dans les capsules autour des implants à faible relief très différente de celle formée autour des implants plus texturés. Elle nous conforte donc encore dans l'idée de considérer différemment chaque type de texture.

D'autres analyses, mécaniques ou tribologiques, sont également en cours.

Les résultats préliminaires ont été présentés à plusieurs congrès, notamment au congrès Français de chirurgie plastique. Ils seront publiés dans les prochains mois mais dans l'attente, ils sont bien entendu à la disposition de l'ANSM si elle le souhaite.

### « Textures Macro » (selon classification ANSM)

Dans la littérature scientifique, les données démontrant la supériorité des « textures » vis-à-vis des implants « lisses » dans la réduction des taux de contractures capsulaires sont nombreuses. Plusieurs méta-analyses et revues de la littérature ont pu conclure sur le sujet. On peut notamment citer :

- La méta-analyse de Barnsley et coll. qui, en analysant 7 études contrôlées randomisées, a pu démontrer la supériorité des implants « texturés » sur les implants « lisses » pour la prévention des contractures capsulaires (5).
- La méta-analyse cumulative de Liu et coll. qui, après analyse de 18 études (dont 16 contrôlées randomisées), menait à la même conclusion (6).
- La revue systématique et méta-analyse de Shauly et coll. qui, après analyse de 19 études, conclut également en la capacité des « textures » à réduire le risque de contracture capsulaire (7) par rapport à des implants « lisses ».

Ces analyses, bien que de grande qualité, ont pour limite de se baser dans leur grande majorité sur des études portant sur les textures présentes sur le marché Nord-américain, toutes classifiées comme « Textures Macro » par l'ANSM. Les taux de LAGC sur ces textures sont bien documentés.

En ce qui concerne les implants texturés SEBBIN, les études cliniques en cours ou publiées (8-10), réalisées dans le cadre de l'évaluation clinique continue des dispositifs, ont également pu démontrer des taux très réduits de contractures capsulaires en comparaison avec les taux observés sur implants lisses dans la littérature.

Les textures au sens large ont également pu montrer d'autres bénéfices par rapport aux implants lisses, parmi lesquels une meilleure immobilisation dans la loge et donc un résultat esthétique plus prédictible et durable (11).

### « Textures micro » (selon classification ANSM)

Les textures obtenues par réplique de moule, principalement qualifiées de « Textures Micro » par l'ANSM (figure 1B en ce qui concerne SEBBIN) sont une invention française, et ne sont, à notre connaissance, pas disponibles sur le marché Nord-Américain.

Ces textures à très bas relief (classifiées comme lisses selon l'ISO 14607 :2018 si leur rugosité est inférieure à 10 µm) semblent particulièrement peu représentées (si représentées) lorsqu'il s'agit des cas déclarés de LAGC associés à des implants mammaires en primo-implantation.

Dans le même temps, les preuves de l'efficacité de ces « Textures Micro » en ce qui concerne la réduction du risque de contractures capsulaires s'accumulent dans la littérature :

- Psillakis et coll. rapportent, sur une série de 1447 augmentations mammaires réalisées avec des implants microtexturés par technique de réplique de moule, un taux de contractures capsulaires de 4,2% (12).
- Sforza et coll. rapportent, sur une série de plus de 5000 cas avec « Texture Micro », l'absence de contracture capsulaire en chirurgie de première intention, avec un recul moyen de 23 mois (13).
- Huemer et coll., sur une série de 100 patients avec des implants à « Texture Micro », retrouvait avec un recul compris entre 6 mois et 3 ans un seul cas de contracture capsulaire (1%) (14).

Par ailleurs, une étude observationnelle en cours incluant 307 patientes avec des implants à « Texture Micro » du Groupe SEBBIN (figure 1B) démontre à ce jour une incidence cumulée de contractures capsulaire de 1,5% au recul de 4,3 ans (chirurgies de première intention et de révision) (10).

Il paraît donc raisonnable de penser que le cas de ces « Textures Micro », d'ailleurs classifiées le plus souvent comme « Lisses » par la norme relative aux implants mammaires, doit être traité comme une entité à part. Il est cependant à noter que ce type de texture ne semble pas permettre une adhésion tissulaire suffisante pour éviter la rotation d'un implant anatomique.

## Conclusion

Le Groupe SEBBIN commercialise des implants lisses depuis 1986 et texturés depuis 1990. Depuis la mise en évidence d'une relation possible entre certains types de textures et risque accru de LAGC, le Groupe SEBBIN a mis en place et rendu public des travaux scientifiques sur les textures qu'il commercialise, ainsi que sur les textures au sens large. Ces travaux sont à tout moment dans leur intégralité à la disposition de l'ANSM. Au regard des données scientifiques disponibles à ce jour, et notamment des évaluations biologiques que nous avons pu mettre en place, il nous paraît important de considérer de manière indépendante les balances bénéfiques/risques de chaque type de texture, tout en gardant à l'esprit que les implants anatomiques (pour lesquels une adhésion tissulaire est nécessaire), constituent un cas particulier.

Le 1<sup>er</sup> Février 2019,

Président

Directeur scientifique

Responsable affaires réglementaires

## Références

1. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):335-41.
2. Rebière B, Petit E, Cot D. Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires.: Institut Européen des membranes.; 2018.
3. ISO 14607:2018 Implants chirurgicaux non actifs - Implants mammaires - Exigences particulières.
4. Garabédian C, Delille R, Deltombe R, Anselme K, Atlan M, Bigerelle M. A multi-topographical-instrument analysis: the breast implant texture measurement. *Surface Topography: Metrology and Properties.* 2017;5(2):025004.
5. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):2182-90.
6. Liu X, Zhou L, Pan F, Gao Y, Yuan X, Fan D. Comparison of the postoperative incidence rate of capsular contracture among different breast implants: a cumulative meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116071.
7. Shauly O, Gould DJ, Patel KM. Microtexture and the Cell/Biomaterial Interface: A Systematic Review and Meta-Analysis of Capsular Contracture and Prosthetic Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2018.
8. El-Haddad R, Lafarge-Claoue B, Garabedian C, Staub S. A 10-Year Prospective Study of Implant-Based Breast Augmentation and Reconstruction. *Eplasty.* 2018;18:e7.
9. Tanner B. Low rate of capsular contracture in a series of 214 consecutive primary and revision breast augmentations using microtextured implants. *JPRAS Open.* 2018;15:66-73.
10. Data on file : IM02-Multicenter post-marketing survey of SEBBIN Group silicone gel-filled breast implants-Intermediate report. 2018.
11. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2017;38(1):38-48.
12. Psillakis JM, Facchina PH, Kharmandayan P, Trillo L, Canzi WC, Aguiar HR. Review of 1,447 breast augmentation patients using PERTHESE silicone implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(1):11-5.
13. Sforza M, Zaccheddu R, Alleruzzo A, Seno A, Mileto D, Paganelli A, et al. Preliminary 3-Year Evaluation of Experience With SilkSurface and VelvetSurface Motiva Silicone Breast Implants: A Single-Center Experience With 5813 Consecutive Breast Augmentation Cases. *Aesthet Surg J.* 2018;38(suppl\_2):S62-S73.
14. Huemer GM, Wenny R, Aitzetmuller MM, Duscher D. Motiva Ergonomix Round SilkSurface Silicone Breast Implants: Outcome Analysis of 100 Primary Breast Augmentations over 3 Years and Technical Considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(6):831e-42e.