



**Conseil
Supérieur de la Santé**

**LYMPHOME ANAPLASIQUE
À GRANDES CELLULES ASSOCIÉ
À UN IMPLANT MAMMAIRE (LAGC-AIM)**

**NOVEMBRE 2018
CSS N° 9473**



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Lymphome anaplasique à grandes
cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM). Bruxelles:
CSS; 2018. Avis n° 9473.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargée à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ n° 9473

Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM)

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations for the detection, registration and follow up of Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Belgian population.

This report aims at providing information to health care providers and the public with specific recommendations on registration and follow up of BIA-ALCL cases.

Version validée par le Collège de
Novembre 2018¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM) est un type rare de lymphome non-hodgkinien susceptible de survenir sous la forme d'un sérome périprothétique tardif ou d'une masse adjacente à l'implant mammaire. À ce jour, toutes les données suggèrent que les femmes porteuses d'implants mammaires peuvent présenter un risque très faible, mais accru, de ce type de lymphome. Selon les estimations actuelles, il y a environ 600 cas signalés de LAGC-AIM à travers le monde.

Étant donné le lien entre les implants mammaires et le LAGC et malgré une étiologie inconnue, le Conseil Supérieur de la Santé a lancé un projet en association avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). L'objectif était de formuler des recommandations destinées aux prestataires de soins de santé ainsi que des informations destinées au public et relatives au diagnostic, à l'enregistrement et au suivi clinique des cas de LAGC-AIM.

Il est important de souligner que le présent rapport consultatif décrit uniquement le LAGC-AIM comme diagnostic. D'autres diagnostics découlant de symptômes similaires sont également possibles, mais sont exclus du présent rapport.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

II CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

II.1 Conclusions

Le LAGC-AIM est un type rare de lymphome non-hodgkinien. La pathogenèse exacte n'est pas encore bien établie et l'épidémiologie est actuellement incomplète en raison de lacunes lors de la communication de données.

Dès lors, des informations complètes et actualisées de la communauté médicale ainsi qu'une méthode de communication des données standardisée permettraient d'améliorer la sécurité des patientes et d'obtenir une meilleure connaissance du LAGC-AIM.

II.2 Autres aspects

Le risque de développer un LAGC-AIM étant faible, les sociétés et autorités sanitaires ne recommandent pas de dépistages supplémentaires ou le retrait prophylactique d'implants.

Bien que des cas de LAGC-AIM aient été principalement rapportés chez des patientes ayant bénéficié d'implants mammaires texturés, les associations observées entre le LAGC-AIM et certains types d'implants devraient être abordées avec prudence. Non seulement l'utilisation d'implants texturés plutôt que lisses varie à travers le monde et au fil du temps, mais les antécédents de chacune des patientes en matière d'implants sont souvent inconnus. À condition qu'ils aient obtenu un certificat CE et en gardant à l'esprit le risque absolu très faible de développer un LAGC-AIM, les implants texturés présentent dès lors toujours une garantie raisonnable de sécurité et d'efficacité, et demeurent donc disponibles comme option thérapeutique jusqu'à preuve du contraire.

II.3 Recommandations

Ce groupe de travail souhaiterait souligner l'importance de l'éducation de la patiente. Bien que le risque absolu de LAGC-AIM soit très faible, le consentement éclairé lors d'une augmentation ou d'une reconstruction mammaire à l'aide d'implants devrait notamment inclure une discussion portant sur le risque de LAGC-AIM pour tous les implants. Lors de procédures esthétiques ou reconstructives, les patientes devraient apprendre à détecter les signes susceptibles d'être révélateurs d'un LAGC-AIM.

Lorsqu'une patiente se présente avec un déclenchement tardif (> 1 an après la pose de l'implant), un sérome périprothétique persistant ou des masses adjacentes à l'implant mammaire, envisagez la possibilité d'un LAGC-AIM. S'il est confirmé qu'une de vos patientes souffre d'un LAGC-AIM, signalez le cas à une consultation oncologique multidisciplinaire en vue d'une évaluation.

Signalez tous les cas suspectés et confirmés de LAGC-AIM à l'AFMPS à l'aide du modèle de communication prévu à cet effet. Dans les cas où un LAGC-AIM est confirmé par cytologie et immunohistochimie, l'AFMPS peut vous contacter pour des informations supplémentaires. L'AFMPS gardera confidentielles les identités du médecin et de la patiente.

Mots-clés et descripteurs MeSH²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Breast Implantation	Anaplastic large cell lymphoma	Anaplastisch grootcellig lymfoom	Lymphome anaplasique à grandes cellules	
Humans	BIA-ALCL	BIA-ALCL	LAGC-AIM	
Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/diagnosis	Breast implant lymphoma	Borstimplantaat- geassocieerd lymfoom	Lymphome associé à un implant mammaire	
Postoperative Complications	Report	Verslag	Rapport	

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du domaine Cosmétologie et appareils cosmétiques ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en techniques esthétiques, chirurgie esthétique et vigilance étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de ainsi qu'après un *peer review* par des experts internationaux, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AJCC	American Joint Committee on Cancer
LAGC	Lymphome anaplasique à grandes cellules
ALK	Kinase du lymphome anaplasique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ASPS	American Society of Plastic Surgeons
LAGC-AIM	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
TGA	Therapeutic Goods Administration
TNM	Tumor, lymph Node, Metastasis (tumeur primitive, ganglions lymphatiques, métastases)
FDA	Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

1 Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM)

1.1 Introduction

Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM) est un type rare de lymphome non-hodgkinien originaire d'un lymphocyte T et qui survient le plus souvent sous la forme d'un sérome périprothétique tardif ou d'une/de plusieurs masse(s) adjacente(s) à l'implant mammaire. Conformément aux critères définis dans la classification de l'OMS, le diagnostic est établi lorsque sont décelées des cellules anormales dans la ponction ou la biopsie, accompagnées de la surexpression uniforme et caractéristique de CD30, d'une expansion clonale des lymphocytes T et d'une coloration négative pour la kinase du lymphome anaplasique (ALK) (critères de l'OMS).

Le premier cas fut rapporté en 1997 et le nombre de diagnostics du LAGC-AIM est depuis lors en augmentation. À ce jour, environ 600 cas connus de LAGC-AIM ont été enregistrés. Toutes les preuves suggèrent que les patientes portant des implants mammaires peuvent présenter un risque très faible, mais accru, de développer un LAGC adjacent aux implants mammaires. Conformément à cette observation, l'Organisation Mondiale de la Santé a classé le LAGC-AIM comme une entité distincte en 2016. Aux États-Unis, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a établi en 2016 des directives oncologiques consensuelles pour le diagnostic et la gestion du LAGC-AIM.

Étant donné le lien entre les implants mammaires et le LAGC, le Conseil Supérieur de la Santé a lancé un projet en association avec l'AFMPS. L'objectif était de formuler des recommandations destinées aux prestataires de soins de santé relatives au diagnostic, à l'enregistrement et au suivi clinique des cas de LAGC-AIM.

1.2 Pathogenèse

L'étiologie de la maladie n'est pas claire. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la lymphomagenèse, comme la présence d'un biofilm infraclinique à la surface de l'implant, une contracture capsulaire, une réponse immunitaire innée chronique aux particules de la texture, un traumatisme capsulaire répété, une prédisposition génétique ou une étiologie auto-immune. Tous les auteurs s'accordent sur le fait que le LAGC-AIM est causé par un stimulus inflammatoire chronique multifactoriel menant à une dysplasie des lymphocytes T chez une patiente susceptible de présenter une prédisposition génétique. L'initiation d'une réponse inflammatoire chronique dans la capsule fibreuse et le drainage des ganglions lymphatiques à l'aide d'une infiltration lymphocytaire, ainsi que la production de cytokines spécifiques, seraient à l'origine d'une stimulation indirecte des clones malins. L'explantation et l'ablation de la tumeur l'accompagnant peuvent désamorcer l'expansion des lymphocytes T, ce qui explique le bon pronostic du LAGC-AIM chez la majorité des patientes.

D'après toutes les données disponibles, il est généralement admis que le LAGC-AIM se rencontre essentiellement chez les patientes présentant des implants mammaires texturés (à la surface rugueuse). À ce jour, il n'existe aucun cas confirmé de LAGC-AIM uniquement associé à des antécédents cliniques d'implants lisses, mais cette association ne peut pas non plus être définitivement exclue. Une hypothèse de travail expliquerait cette prédominance : par rapport aux implants lisses, les concavités présentes sur les implants texturés prédisposeraient à une infection infraclinique et/ou à une stimulation inflammatoire chronique de la surface texturée elle-même, entraînant finalement un lymphome.

À la lumière de la possible prédisposition génétique à une réponse immunitaire locale à un antigène spécifique par le biais de l'activation de lymphocytes T, des recherches sont actuellement menées pour identifier une/des mutation(s) potentielle(s) chez les patientes souffrant de LAGC-AIM.

Aucune différence entre les implants en silicone et les implants remplis d'une solution saline ou entre les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie reconstructive ou esthétique n'a été identifiée.

1.3 Épidémiologie

Déterminer l'incidence et la prévalence précises du LAGC-AIM est un véritable défi en raison des limitations considérables de la communication de données à travers le monde. Manque de données relatives à la vente et à l'utilisation d'implants mammaires à travers le monde (chirurgie primaire contre reprise chirurgicale, utilisation unilatérale/bilatérale). Bien qu'une

sensibilisation et une reconnaissance croissantes du LAGC-AIM aient entraîné une augmentation du nombre de cas signalés, cela demeure peut fréquent.

Plusieurs chercheurs ont essayé de quantifier le risque de LAGC-AIM ; toutefois, la plupart des chiffres proviennent d'hypothèses et d'estimations. En outre, on estime que le LAGC-AIM est actuellement sous-diagnostiqué. Tous les cas n'ont pas été correctement diagnostiqués et il est plus que probable que tous les cas diagnostiqués n'aient pas été signalés. Étant donné la nature du LAGC-AIM in situ, il est possible que les cas s'accompagnant d'un épanchement périprothétique persistant soient diagnostiqués par erreur comme des infections infracliniques et traités par une explantation, sans que la positivité du fluide au CD 30 ne soit testée. Cette affirmation est étayée par l'observation selon laquelle, en raison de la sensibilisation croissante au LAGC-AIM, davantage de cas sont signalés grâce à l'examen d'un nombre supérieur de cas de séromes tardifs.

Dans la première étude épidémiologique portant sur le LAGC-AIM et publiée en 2008, De Jong et al. rapportait une incidence du LAGC-AIM de 0,1-0,3 pour 100 000 femmes portant un implant mammaire. Le risque relatif associé était de 18,2 avec un intervalle de confiance à 95 % de 2,1 – 156,8 consécutif au faible risque absolu qui, toutefois, apparaissait supérieur au LAGC sporadique. En 2011, la FDA a signalé une incidence supérieure de 0,6 – 1,2 pour 100 000 sur la base de 60 cas signalés de LAGC associé à un implant parmi les 5 à 10 millions de femmes portant des implants mammaires. En 2016, Doren et al. ont estimé l'incidence à 2,03 pour un million par an et la prévalence au cours de la vie à 33 pour 1 million de femmes portant des implants texturés. En 2018, le groupe de recherche ayant publié la première étude épidémiologique a fait état d'une mise à jour de l'étude. D'après cette vaste étude épidémiologique menée à l'échelle nationale, le risque relatif pour les femmes portant des implants mammaires de développer un LAGC par rapport à celles ne portant pas d'implants était > 400, ce qui peut être considéré comme un risque attribuable. Le groupe de recherche a en outre conclu que le risque absolu au cours de la vie pouvait être déterminé à 1:7000.

Les données disponibles les plus récentes indiquent que les autorités sanitaires du monde entier ont enregistré au total environ 600 cas de LAGC-AIM. Un inconvénient majeur est que la communication de ces cas de LAGC-AIM n'est encore ni uniforme, ni obligatoire dans toutes les régions.

1.3.1 *Belgique*

Il est attendu des prestataires de soins de santé qu'ils signalent les cas de LAGC-AIM à l'AFMPS. En 2015, l'agence ne s'est vue rapporter aucun cas de LAGC-AIM. Après une étude rétrospective réalisée en collaboration avec le registre belge des cancers, 2 cas auraient pu être identifiés. Suite à cela, l'agence a publié une lettre invitant les prestataires de soins de santé à être conscients du lien potentiel entre le LAGC et les implants mammaires. Dans cette lettre, il a été rappelé aux prestataires de soins de santé de signaler tous les cas de LAGC-AIM aux autorités lors du diagnostic. Aujourd'hui, l'agence a 9 cas confirmés de LAGC-AIM.

1.3.2 *Europe*

Différentes instances sanitaires gouvernementales ont publié des taux relatifs au LAGC-AIM. Le Ministère italien de la Santé a récemment publié une revue de 22 cas de LAGC-AIM avec un taux d'incidence subséquent de 2,8 pour 100 000 patientes porteuses d'implants. La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Royaume-Uni) a rapporté sur son site Internet avoir reçu, depuis novembre 2017, 48 signalements de LAGC chez des patientes porteuses d'implants mammaires, parmi lesquels 40 répondaient aux critères diagnostiques de l'OMS. La MHRA a en outre déclaré avoir reçu 3 cas de décès liés au LAGC chez des femmes portant des implants mammaires, parmi lesquels il a été confirmé qu'un

répondait aux critères diagnostiques du LAGC-AIM. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM - France) a récemment indiqué avoir enregistré 50 cas.

Sur demande de la Commission européenne, toutes les autorités européennes compétentes en matière de dispositifs médicaux doivent, à intervalle régulier, soumettre les informations portant sur le LAGC-AIM qui leur ont été transmises. Un groupe de travail MDEG - Vigilance (Groupe d'experts « dispositifs médicaux » - Vigilance) a été mis en place au niveau de la Commission européenne. Ce groupe de travail est responsable de la collecte et de l'analyse de toutes les données disponibles sur le LAGC-AIM. Au cours de la dernière discussion, 180 cas confirmés au total ont été présentés pour l'Europe.

1.3.3 À travers le monde

La mise à jour la plus récente de la FDA mentionne avoir reçu un total de 414 rapports portant sur des dispositifs médicaux en lien avec le LAGC-AIM, incluant le décès de neuf patientes. Toutefois, la FDA a averti que ce système pouvait comporter la communication incomplète, imprécise, prématurée, non vérifiée, biaisée, insuffisante ou dupliquée d'événements.

La TGA (Therapeutic Goods Administration) australienne a signalé qu'un total de 72 cas avaient été enregistrés en Australie jusqu'à présent, dont 3 décès. La TGA estimait que le risque de développer un LAGC-AIM était compris entre 1 sur 1 000 et 1 sur 10 000 chez les femmes portant des implants mammaires.

5 cas canadiens de LAGC-AIM confirmés, conformes à la définition de l'OMS, ont été signalés à Health Canada par les fabricants au cours des 10 dernières années, aucun de ces cas n'ayant connu d'issue fatale. Sur la base des cas signalés, le taux de cas de LAGC-AIM conformes aux critères de l'OMS par implant vendu au cours des 10 dernières années au Canada est de 0,0013 %, soit 1 cas sur 77 190 implants vendus. Le taux par implant texturé est estimé à 0,0041 %, soit 1 cas sur 24 177 implants texturés vendus.

En outre, seuls quelques cas ont été rapportés en Amérique latine (3 au Mexique, 3 au Chili et 1 cas en Argentine), en Afrique et en Asie. La répartition inégale des cas peut illustrer un manque de conscience du risque potentiel et/ou un manque de communication des données dans certaines régions.

1.4 Diagnostic du LAGC-AIM

La majorité des patientes (60 à 90 %) décrivent un gonflement rapide de la poitrine, en moyenne 8 à 10 ans après la pose des prothèses mammaires. Tout épanchement périprothétique à déclenchement tardif (≥ 1 an) après une augmentation ou une reconstruction mammaire à l'aide d'implants doit être considérée comme un LAGC-AIM potentiel jusqu'à preuve du contraire. Parmi les autres symptômes décrits, citons la présence d'une masse capsulaire, un gonflement de la poitrine, une éruption cutanée, une contracture capsulaire et une lymphadénopathie.

L'investigation initiale d'une poitrine gonflée doit inclure une évaluation par échographie d'un prélèvement de fluide, des masses mammaires et des ganglions lymphatiques régionaux gonflés. L'échographie serait la modalité la plus sensible (84 %) à la détection d'un épanchement dans des cas de LAGC-AIM et aurait en outre l'avantage d'être facilement disponible pour une ponction de fluide guidée par imagerie en vue d'un diagnostic. Si l'échographie est peu probante, une imagerie par résonance magnétique est recommandée. Un examen TEP/TDM peut s'avérer utile pour déterminer l'ampleur de la maladie dans les cas confirmés.

Le LAGC-AIM est une expansion monoclonale des lymphocytes T des grandes cellules anaplasiques avec expression uniforme de la protéine CD30, une protéine de la membrane cellulaire faisant office de marqueur tumoral du lymphome. L'investigation cytologique spécifique du fluide périprothétique ponctionné et des échantillons représentatifs de la capsule ainsi que des ganglions lymphatiques en cas d'atteinte des ganglions lymphatiques inclut une immunohistochimie et/ou une cytométrie en flux pour les marqueurs des lymphocytes T et la CD30. La coloration de la kinase du lymphome anaplasique sera négative en cas de LAGC-AIM, par opposition à la forme systémique plus agressive de LAGC.

1.5 Enregistrement des cas de LAGC-AIM

Le nombre relativement faible de cas nécessite une communication précise par le public pour une collecte optimale des données de cette tumeur maligne rare.

En général, il est attendu des prestataires de soins de santé qu'ils signalent les cas confirmés de LAGC-AIM tant au fabricant de l'implant qu'aux autorités réglementaires nationales compétentes.

1.5.1 Belgique

En Belgique, les incidents concernant des dispositifs médicaux sont soumis à l'AFMPS par les prestataires de soins de santé et les patientes, les fabricants et les distributeurs. Selon la méthode actuellement utilisée, les cas de LAGC-AIM doivent être signalés à l'aide du modèle général destiné à signaler un incident avec un dispositif médical sur ce site Internet :

https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/materiovigilance/comment_notifier

L'utilisation de cette méthode pour signaler les cas de LAGC-AIM comporte toutefois plusieurs inconvénients. Ce rapport est très général et ne mentionne pas les détails spécifiques relatifs au diagnostic, aux modalités de traitement et aux issues oncologiques. Ce manquement est probablement lié au fait que les cas sont le plus souvent rapportés au moment du diagnostic, et non après la fin du traitement ou du suivi à long terme. En outre, le rapport manque d'informations sur les observations pathologiques. Ces informations n'étant pas disponibles pour examen dans le modèle actuel, ce groupe consultatif a recherché une solution plus élégante pour communiquer les cas de LAGC-AIM aux autorités.

Le nouveau modèle proposé reprend les informations les plus pertinentes (âge et sexe de la patiente, implant mammaire {date de la pose, indication [chirurgie reconstructive / esthétique], nom de la marque, type d'implant [solution saline vs silicone] et type de surface de l'implant [lisse ou texturé]), les antécédents de reprises chirurgicales, la présentation clinique et la date du diagnostic, les marqueurs pathologiques {CD30 et ALK}, la stadification de la tumeur, le traitement reçu par la patiente ainsi que l'issue clinique). En nous en tenant à un contenu relativement limité, nous espérons restreindre au mieux la charge administrative pour les prestataires de soins de santé (annexe 1).

En outre, dans le but d'améliorer notre suivi prospectif du LAGC-AIM en Belgique, nous avons essayé de comprendre comment nous pourrions au mieux recenser tous les cas. Une des raisons expliquant pourquoi tous les cas de LAGC-AIM ne sont pas signalés à l'AFMPS est probablement liée à l'implication de multiples spécialités dans le diagnostic et la prise en charge de ces patientes. Nous suggérons dès lors de communiquer les données à l'AFMPS dès la suspicion de LAGC-AIM chez votre patiente à l'aide du même modèle. Toutes les informations n'étant pas disponibles au moment de la communication, le prestataire de soins de santé qui soupçonne une patiente d'avoir développé un LAGC-AIM complète uniquement les données dont il a connaissance. Les prestataires de soins de santé de diverses spécialités peuvent soumettre un cas en mentionnant les données obtenues de leur point de vue. Dès

qu'un cas suspecté est signalé, l'agence assure le suivi du cas jusqu'à ce que le diagnostic de LAGC-AIM ait été confirmé ou rejeté. Une fois qu'un cas a été confirmé, des informations supplémentaires, comme les résultats immunohistochimiques et histopathologiques, seront requises afin de mieux caractériser le LAGC chez les femmes portant des implants mammaires. La communication de cas suspectés et rejetés ultérieurement n'est pas sans intérêt, car ces cas peuvent fournir des informations précieuses sur de possibles diagnostics différentiels.

1.5.2 Europe

Le LAGC-AIM demeure peu courant et il ne sera dès lors pas possible de tirer des conclusions factuelles reposant uniquement sur des données nationales. Il est impératif que les organismes de régulation internationaux travaillent en étroite collaboration afin de caractériser et de quantifier le risque. Le groupe MDEG - Vigilance de la Commission européenne a pour mission de développer des politiques communes dans le domaine de la vigilance en établissant une coopération étroite entre les institutions des États membres. En 2015, le groupe MDEG - Vigilance a mis sur pied un groupe de travail LAGC-AIM afin d'examiner une possible corrélation entre le LAGC et les implants mammaires. Une base de données européenne a été créée afin de collecter uniformément des données sur tous les cas de LAGC-AIM signalés par les différents États membres. La base de données est gérée et mise à jour par chaque autorité compétente, ce qui offre une représentation en temps réel des cas de LAGC-AIM en Europe.

En sa qualité de membre du groupe de travail, l'AFMPS met régulièrement à jour la base de données européenne comme tout autre État membre. L'AFMPS procure uniquement à cette base de données européenne les informations pertinentes pour tirer des conclusions factuelles. Les informations qui ne sont certainement pas fournies par l'AFMPS, si elles sont en sa possession, incluent sans s'y limiter les noms et coordonnées des personnes ayant communiqué les données, les codes des patientes, ainsi que les initiales/noms des patientes. Comme elle préside le groupe de travail, la Commission européenne organise des téléconférences pour discuter des mises à jour du LAGC-AIM au niveau européen ainsi que des évolutions décrites dans la littérature médicale.

1.5.3 À travers le monde

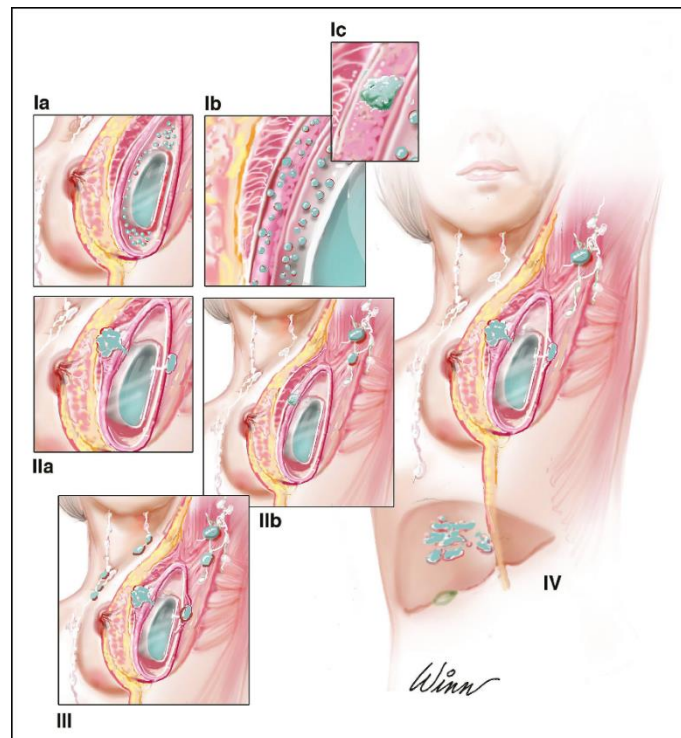
Le LAGC-AIM n'est pas un risque émergent au niveau européen, mais bien au niveau mondial. Les organismes réglementaires en dehors de l'Europe travaillent également beaucoup pour recueillir des informations sur le LAGC-AIM. La Commission européenne invite souvent des membres de la FDA, de Health Canada, de la TGA, du DKMA (Japon) et d'Anvisa (Brésil) à se joindre à la discussion et à fournir une mise à jour régulière sur l'état de la situation dans les différentes juridictions.

À noter : la Plastic Surgery Foundation, aux États-Unis, l'American Society of Plastic Surgeons (ASPS) et la FDA ont collaboré pour créer une base de données spécifique au LAGC-AIM afin de recueillir et d'assurer le suivi des cas de LAGC-AIM dans plusieurs pays à travers le monde. (www.thepsf.org/PROFILE) Ce registre PROFILE propose également des informations actualisées sur le LAGC-AIM. En octobre 2018, le registre PROFILE avait reçu 252 cas distincts de LAGC-AIM aux États-Unis.

1.6 Suivi et traitement

Une évaluation consciencieuse de la stadification doit permettre d'établir le plan de traitement approprié. Récemment, une classification TNM a été proposée (tableau 1). Cette stadification diffère de la stadification Ann Arbor couramment utilisée de par la description de la profondeur d'infiltration locale, laquelle a un impact sur les options thérapeutiques locales. Une prise en

charge thérapeutique propre au LAGC-AIM à l'aide du système de stadification TNM a été proposée par Clemens et al. La stadification distingue un groupe à très faible risque caractérisé par une maladie localisée limitée au sérome et un groupe à risque plus important caractérisé par une infiltration au-delà de la capsule fibreuse dans le tissu mammaire ou une masse mammaire qui bénéficiera d'un traitement systémique plus agressif. Lors du diagnostic, la majorité des cas sont au stade limité au sérome, c'est-à-dire confiné à l'espace entourant la prothèse.



Une détermination de la stadification clinique et pathologique du LAGC-AIM est essentielle pour les stratégies thérapeutiques. Cette illustration représente un système de stadification TNM (Tumeur primitive, ganglion lymphatique, métastase) d'un LAGC-AIM, d'après le système de stadification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) pour les tumeurs solides. Adapté d'une illustration originale de Dave Arten, MA, CMI, Clemens et al.

Table 1.
BIA-ALCL Tumor, Lymph Node, and Metastasis (TNM) Staging and Stages. Adapted from Clemens et al.⁵

Staging				
Tumor size	T1	T2	T3	T4
T	Confined to effusion	Early capsule invasion	Mass aggregate, confined to capsule	Tumor locally invasive out of capsule
Lymph Nodes	N0	N1	N2	
N	No lymph node involvement	One regional lymph node	Multiple regional lymph nodes	
Metastasis	M0	M1		
M	No distant spread	Other organs/distant sites		
Stages				
Stage IA: T1N0M0		Stage IIA: T4N0M0		Stage III: TanyN2M0, T4N1M0
Stage IB: T2N0M0		Stage IIB: T1-3N1M0		Stage IV: TanyNanyM1
Stage IC: T3N0M0				

Source : NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma

Tableau 1.
 Stadification et stades TNM (tumeur primitive, ganglions lymphatiques et métastase) d'un LAGC-AIM. Adapté de Clemens et Al.
 Stadification

Taille de la tumeur	T1	T2	T3	T4
T	Limitée à l'épanchement	Invasion capsulaire précoce	Masse, limitée à la capsule	Tumeur localement invasive, en dehors de la capsule
Ganglions lymphatiques	N0	N1	N2	
N	Aucune atteinte des ganglions lymphatiques	Un ganglion lymphatique régional	Plusieurs ganglions lymphatiques régionaux	
Métastase	M0	M1		
M	Aucune diffusion distale	Autres organes/sites distaux		
Stades				
Stade IA : T1N0M0		Stade IIA : T4N0M0		Stade III : TanyN2M0, T4N1M0
Stade IB : T2N0M0		Stade IIB : T1-3N1M0		Stade IV : TanyNanyM1
Stade IC : T3N0M0				

Une excision chirurgicale complète de l'implant et de la capsule avec marges négatives est l'approche recommandée pour le traitement du LAGC-AIM chez la majorité des patientes. Il n'y a aucune indication en faveur d'une mastectomie radicale et d'une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle, tandis qu'une dissection axillaire totale est réservée aux métastases ganglionnaires multiples. Une chimiothérapie ou une radiothérapie est uniquement recommandée dans des cas avancés avec extension distale ou métastases après avis d'un (hémato-)oncologue. Fait intéressant : 2 cas ont été décrits dans la littérature évaluant l'utilisation de Brentuximab Vedotin, un anticorps monoclonal anti-CD30 conjugué à l'agent anti-microtubule monométhyl auristatin E et tous deux ont montré des résultats prometteurs dans ces cas avancés.

Le pronostic de la maladie dépend généralement de l'ampleur de la maladie au moment du diagnostic. Jusqu'à présent, toutes les rechutes après un quelconque traitement se sont produites dans les 3 premières années. Si une excision complète sans maladie résiduelle est obtenue, un suivi clinique doit être effectué tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans au moyen d'un examen clinique avec échogramme et, dans les cas suspects uniquement, à l'aide d'un examen TEP-TDM et, par la suite, en cas d'indication clinique.

Très peu de décès (16 au total) ont été signalés à travers le monde et chacun d'entre eux se caractérisait par un diagnostic tardif ainsi que par une résection chirurgicale limitée ou inexistante. Cela souligne l'importance d'un diagnostic précoce et le fait qu'une excision chirurgicale complète est essentielle pour la prise en charge d'une patiente atteinte d'un LAGC-AIM.

Le risque de développer une tumeur LAGC-AIM récidivante, ou une nouvelle tumeur primitive, après une nouvelle pose demeure incertain. Le remplacement par une prothèse lisse ou par du tissu autologue est recommandé, le remplacement par une prothèse texturée doit de préférence être évité, même si nous ne disposons actuellement d'aucune preuve étayant cette recommandation.

1.7 Conclusion

Le LAGC-AIM est une maladie peu fréquente au pronostic excellent s'il est diagnostiqué à un stade précoce et s'il est traité par une excision chirurgicale complète. Le principal indicateur de pronostic défavorable est la présence d'une masse solide ou l'atteinte d'un ganglion lymphatique, ce qui indique la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante. En raison de la rareté de la maladie, il est impératif de recueillir toutes les informations sur les cas de LAGC-AIM afin d'être en mesure d'en étudier tant l'épidémiologie que le diagnostic et la prise en charge

clinique appropriés. À cette fin, une collaboration étroite entre les associations, les experts des communautés cliniques et scientifiques et les institutions gouvernementales doit être mise en œuvre.

Des prélèvements de fluides séreux autour d'une prothèse sont relativement courants et se révèlent bénins chez la plupart des patientes. Ce groupe d'experts recommande d'envisager la possibilité d'un LAGC-AIM chez toutes les patientes présentant un sérome périprothétique persistant ou une/des masse(s) adjacente(s) à l'implant mammaire d'apparition tardive (> 1 an après la pose).

V REFERENCES

[American Society of Plastic Surgeons. BIA-ALCL Physician Resources; 2018. Available from: URL:<https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>](https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources)

[< https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl>](https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl)

[<https://www.lymphoma.org>](https://www.lymphoma.org)

Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. Clin Case Rep 2018;6:634-7.

Anaplastic Large Cell Lymphoma : Overview. Lymphoma. Available from: URL: [ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance des implants mammaires. ANSM; 2017. Available from: URL:<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/\(offset\)/0>](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/(offset)/0)

[Australian Government. Breast implants and anaplastic large cell lymphoma. Department of Health; 2018. Available from: URL:<https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma>](https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma)

Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. J Autoimmun 2015;65:64-73.

Brody GS. Anaplastic Large Cell Lymphoma Occurring in Women with Breast Implants: Analysis of 173 Cases. Plast Reconstr Surg 2015;136:553e-4e.

Brody GS. The Case against Biofilm as the Primary Initiator of Breast Implant-Associated =Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2016;137:766e-7e.

Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. Plast Reconstr Surg 2018;141:11e-9e.

Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, Miranda RN. How to Diagnose and Treat Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2018;141:586e-99e.

Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesthet Surg J 2017;37:285-9.

Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S et al. 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.

Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. Gland Surg 2017;6:169-84.

Clemens MW. Discussion: Anaplastic Large Cell Lymphoma in the Plastic Surgery Practice: Has It Influenced Practice Patterns? *Plast Reconstr Surg* 2016;138:819e-20e.

de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LI, de Boer JP, Hijmering NJ et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol* 2018;4:335-41.

de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbe E, Casparie MK, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-5.

Di Napoli A, Jain P, Duranti E, Margolskee E, Arancio W, Facchetti F et al. Targeted next generation sequencing of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma reveals mutations in JAK/STAT signalling pathway genes, TP53 and DNMT3A. *Br J Haematol* 2018;180:741-4.

Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1042-50.

Evren S, Khoury T, Neppalli V, Cappuccino H, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Kumar P. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): A Case Report. *Am J Case Rep* 2017;18:605-10.

Ezekwudo DE, Ifabiyi T, Gbadamosi B, Haberichter K, Yu Z, Amin M et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med* 2017;2017:6478467.

[FDA – U.S. Food and Drug. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma \(BIA-ALCL\). U.S. Department of Health and Human Services. Available from: URL:<https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm>](https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm)

Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2018;42:293-305.

Fleming D, Stone J, Tansley P. Spontaneous Regression and Resolution of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Implications for Research, Diagnosis and Clinical Management. *Aesthetic Plast Surg* 2018;42:672-8.

[Government of Canada. Summary Safety Review - Breast Implants - Assessing the potential risk of cancer \(Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma\); 2017. Available from: URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/breast-implants-assessing-potential-risk-cancer.html>](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/breast-implants-assessing-potential-risk-cancer.html)

[Government UK. Guidance : Breast implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma \(ALCL\). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2017. Available from: URL:](#)

[Hu H, Jacombs A, Vickery K, Meren S, Pennington D, Anand K. Chronic Biofilm Infection in Breast Implants Is Associated with an Increased T-Cell Lymphocytic Infiltrate:](#)

[Implications for Breast Implant–Associated Lymphoma. Plastic and Reconstructive Surgery 2015;135:319–29.](#)

[Italian Ministry of Health Recommendations.. Available from: URL:<<http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2.6.jsp?lingua=italiano&id=4419&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza>>](#)

Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1393-401

Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1385-92.

Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA et al. IL-13 is produced by tumor cells in Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: implications for pathogenesis. *Hum Pathol* 2018;78:54-62.

Keech JA, Jr., Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:554-5.

Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol* 2016;27:306-14.

Oishi N, Brody GS, Ketterling RP, Viswanatha DS, He R, Dasari S et al. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132:544-7.

O'Neill AC, Zhong T, Hofer SOP. Implications of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) for Breast Cancer Reconstruction: An Update for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3174-9.

Pittman TA, Fan KL, Rudolph MA. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Emerging Consent and Management Patterns among American and International Board Certified Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:811e-8e.

Pittman TA, Song DH. Discussion: Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1040-41.

Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Cardenas-Camarena L, Duran-Vega H, Rodriguez-Olivares E, Bayter-Marin JE et al. Is Latin America Ready to Identify Anaplastic Large Cell Lymphoma in Breast Implants Patients? Regional Encounter During the National Plastic Surgery Meeting in Cancun, Mexico. *Aesthetic Plast Surg* 2018.

Santanelli di Pompeo F, Sorotos M. EURAPS Editorial: BIA-ALCL, a brief overview. *J. of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2018;71:785-87.

Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R et al. Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1029-39.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et/ou à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Albert DE MEY** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

BEELE Hilde	Médecine, dermatologie	UZ Gent
BORIES Yvon	Art infirmier, hygiène hospitalière	AZ Sint Niklaas
DECALUWE Kelly	Materiovigilantie	AFMPS
DE CUYPER Christa	Médecine, dermatologie	AZ Sint-Jan, Brugge
DE MEY Albert	Médecine, chirurgie plastique	ULB
DIERICKX Christine	Médecine, dermatologie	
GOOSSENS An	dermatologie, contact allergy centrum	UZ Leuven
HAUSDORFER Susanne	Médecine, dermatologie	
MONSTREY Stanislas	Chirurgie plastique	UZ Gent
NIZET Jean-Luc	Chirurgie plastique	CHU Liège
ROGIERS Vera	Toxicologie, Cosmetics	VUB
SNAUWAERT Johan	Médecine, dermatologie	UPDVB
VANHOOTEGHEM Olivier	Médecine, dermatologie	CHU UCL Namur
VERHAEGHE Evelien	Médecine, dermatologie	UZ Gent

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

AYOUT Mehdi	SPF SPSC
MEUNIER Joëlle	SPF SPSC
PASTEELS Karine	SPF SPSC
DRIESMANS Christophe	AFMPS
ROISIN Thierry	AFMPS
WATERBLEY Patrick	SPF SPSC

Les associations suivantes ont été entendues :

BOECKX John	BESKO
DELGOFFE Daniel	UNEB
GYS-BEHETS Francine	BESKO
HEBRANT Jean	Belgian Society of Aesthetic Medicine

Les experts internationaux suivants ont réalisé un *peer review* de l'avis.

CLEMENS Mark	Chirurgie plastique	MD Anderson Cancer Center, University of Texas, USA
CAMPANALE Antonella	Medical devices, vigilance systems and inspection	Ministry of Health, DG of medical devices and pharmaceutical services, Italy
DE JONG Daphne	Hemopathology	Division of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands
HAMDI Moustapha	Chirurgie plastique	UZ Brussels, Royal Belgian Society of Plastic Surgery, Belgium

VII ANNEXES

Annexe 1: BIA-ALCL specific reporting template (alcl@fagg.be)

CASE REFERENCE	EXAMPLE
DATE OF BIRTH	<i>1-janv-80</i>
PATIENT INITIALS	<i>KD</i>
SEX	<i>F</i>
IMPLANT DETAILS OF IMPLANT PRESENT AT TIME OF DIAGNOSIS (SILICONE / SALINE, SMOOTH / TEXTURED, NAME MF, REFERENCES, ...)	<i>Silicone, Textured, Reference, unknown</i>
IMPLANT INDICATION (RECONSTRUCTIVE / AESTHETIC)	<i>Reconstructive</i>
IMPLANTATION DATE	<i>1-janv-00</i>
IMPLANT PLACEMENT (SUBGLANDULAR / SUBFASCIAL / SUBPECTORAL / SUBMUSCULAR)	<i>Subpectoral</i>
INCISION TYPES (INFRAMAMMARY / PERIAREOLAR / TRANSAXILLARY / TRANSUMBILICAL / TRANSABDOMINAL)	<i>Inframammary</i>
EXPLANT DATE	<i>1-janv-00</i>
PREVIOUS IMPLANTS YES / NO (IF KNOWN, PLEASE PROVIDE MORE INFO ON PREVIOUS IMPLANT)	<i>Yes (details unknown)</i>
BREAST IMPACTED (R/L/BILATERAL)	<i>Left</i>
SYMPTOMS (DESCRIPTION + TIME INDICATION)	<i>Seroma (2011)</i>
BIA-ALCL DIAGNOSIS (DESCRIPTION + TIME INDICATION)	<i>CD30+ / ALK- (2012)</i>
BIA-ALCL STAGE	<i>T1N1M0</i>
BIA-ALCL TREATMENT	<i>Implant removal + total capsulectomy + chemotherapy</i>
FOLLOW-UP	<i>Remission</i>
NAME AND FUNCTION CASE SUBMITTER	<i>Dr. X, Plastic Surgeon</i>
COMMENTS	<i>Patient has familial history of autoimmune disease</i>

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT