

Université de Montréal

**Particules de silicone dans la capsule péri-prothétique des implants mammaires : *Élaboration d'une nouvelle méthode de quantification basée sur l'histologie***

Par  
Melvin Dziubek

Département de Chirurgie plastique et reconstructrice du CHUM par Faculté de Médecine –  
Programme de sciences biomédicales option médecine expérimentale

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention  
du grade M.Sc en Sciences biomédicales,  
Option médecine expérimentale

Décembre 2022

©Melvin Dziubek, 2022

*Ce mémoire intitulé :*

**Particules de silicone dans la capsule péri-prothétique des implants mammaires : *Élaboration d'une nouvelle méthode de quantification basée sur l'histologie***

*Présenté par*  
**Melvin Dziubek**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr Gilles Beauregard**  
Président-rapporteur

**Dr Alain Danino**  
Directeur de recherche

**Dr Schettino Michela**  
Membre du jury

## Résumé

La pose d'implants mammaires est l'une des interventions chirurgicales les plus courantes en chirurgie plastique. Elle permet de reconstruire un sein après une mastectomie ou d'augmenter son volume pour améliorer le décolleté et la forme du sein.

Depuis leur introduction dans les années 1960, les implants mammaires siliconés ont fait l'objet de multiples controverses et leur innocuité a pendant longtemps été questionnée. Ces dispositifs médicaux sont considérés comme sûr par la FDA mais ne sont pas pour autant exempts de complications. L'une d'entre elles, le silicone bleeding, se traduit par la migration de particules de silicone depuis le gel de l'implant vers la capsule péri-prothétique. Ces particules de silicone représentent une source potentielle d'inflammation chronique autour des implants mammaires dont les conséquences à long terme sur la santé des patientes ne sont pas claires.

Bien que cette complication soit objectivée depuis les années 1970, il existe à l'heure actuelle peu de données sur la quantité de silicone qui est susceptible de migrer des implants mammaires.

L'objectif principal de notre étude a été de quantifier les particules de silicone dans les capsules péri-prothétiques des implants mammaires en décrivant une nouvelle méthode de quantification basée sur une analyse histologique approfondie des spécimens de capsule. Les résultats préliminaires de notre étude ont permis de démontrer que des millions de particules de silicone peuvent diffuser dans la capsule péri-prothétique des implants mammaires siliconés et que l'ampleur du phénomène a tendance à croître avec la durée d'implantation.

**Mots-clés** : implants mammaires, capsule péri-prothétique, silicone, analyse histologique, inflammation.

## Abstract

The placement of breast implants is one of the most common surgical procedures in the field of plastic surgery. Although these medical devices are considered safe by the FDA, their use is not free of complications. One of these complications is silicone particle bleeding, or the migration of silicone particles from the breast implant into the peri-prosthetic capsule.

These particles represent a potential source of chronic inflammation around breast implants, with unclear long-term consequences for patient health.

Although this complication has been observed since the 1970s, there is currently very little data on the amount of silicone that is likely to migrate from breast implants.

The primary objective of this study was to quantify silicone particles in the peri-prosthetic capsules of breast implants by describing a new method of quantification based on a thorough histological analysis of capsule specimens.

Preliminary results of our study have shown that millions of silicone particles can diffuse into the periprosthetic capsule of silicone breast implants and that the amount of silicone particles tends to increase with the duration of implantation.

**Key words:** silicone bleeding, breast implants, periprosthetic capsule, histological analysis, inflammation

# Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>8</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>9</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>I. Généralités .....</b>	<b>10</b>
<b>II. Évolution de la réglementation des implants mammaires.....</b>	<b>11</b>
<b>III. Histoire des implants mammaires.....</b>	<b>14</b>
a. L'évolution des implants mammaires en gel de silicone .....	15
<b>IV. La controverse sur les silicones .....</b>	<b>19</b>
a. La crise de la Dow Corning Corporation .....	19
b. La crise du LAGC-AIM.....	21
c. La crise du Breast Implant Illness .....	28
<b>V. Projet de mémoire .....</b>	<b>33</b>
a. Hypothèse de travail.....	33
b. Objectifs de recherche.....	33
<b>Chapitre 2 : Matériel et méthode .....</b>	<b>34</b>
<b>I. Design de l'étude .....</b>	<b>34</b>
<b>II. Analyses statistiques .....</b>	<b>34</b>
<b>III. Préparation et traitement des échantillons .....</b>	<b>35</b>
<b>IV. Mesures et analyses histologiques .....</b>	<b>35</b>
<b>Chapitre 3 : Résultats .....</b>	<b>40</b>
<b>I. Données démographiques .....</b>	<b>40</b>
<b>II. Données relatives aux implants mammaires .....</b>	<b>41</b>
<b>Chapitre 4 : Discussion .....</b>	<b>47</b>
<b>Chapitre 5 : Conclusions .....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Maladies inflammatoires chroniques associées aux cancers .....	22
<b>Tableau 2.</b> Données démographiques .....	40
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques des implants mammaires .....	41
<b>Tableau 4.</b> Résultats des analyses histologiques : comparaison des implants siliconés vs salins .....	43
<b>Tableau 5.</b> Résultats de chaque capsule prise individuellement.....	44

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Les premières prothèses en silicone (Cronin).....	15
<b>Figure 2.</b> Implants anatomiques Sientra High-Strength Cohesive+ (haut), Allergan 410 (centre) et Mentor Contour Profile Gel (bas).....	17
<b>Figure 3.</b> Implants siliconés en Polyuréthane .....	18
<b>Figure 4.</b> Aspect de la macro-texture Biocell au MEB.....	24
<b>Figure 5.</b> Mutations génétiques retrouvées dans le LAGC-AIM.....	25
<b>Figure 6.</b> Risque relatif de LAGC-AIM en fonction de la texture de l'implant.....	26
<b>Figure 7.</b> Chronologie des cas de LAGC-AIM publiés .....	26
<b>Figure 8.</b> Critères suggérés pour le diagnostic du syndrome ASIA .....	30
<b>Figure 9.</b> Particules de silicone (flèches vertes) entourées par des cellules inflammatoires ..	36
<b>Figure 10.</b> Mesure de chaque particule de silicone .....	36
<b>Figure 11.</b> Mesure de la surface de la capsule péri-prothétique.....	37
<b>Figure 12.</b> Mesure de l'épaisseur capsulaire.....	38
<b>Figure 13.</b> Lames histologiques de capsules péri-prothétiques colorée à l'hématoxyline-éosine. . . . .	42
<b>Figure 14.</b> Diagramme de dispersion. Relation entre la densité particulaire et la durée d'implantation .....	45
<b>Figure 15.</b> Diagramme de dispersion. Relation entre la densité particulaire et l'épaisseur capsulaire. ....	46

## Liste des abréviations

ALK : Anaplastic Lymphoma kinase

ANSM : Agence Nationale française de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APMM : Autorisation Préalable à la Mise sur le Marché

ASIA: Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

BII: Breast Implant Illness

FDA: Food and Drug Administration

IoM: Institute of Medicine

LAGC-AIM : Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules Associé aux Implants Mammaires

MEB : Microscope électronique à balayage



## Remerciements

Je tenais à remercier le Professeur Alain Danino, de m'avoir donné l'opportunité de venir au Canada et de m'avoir permis de réaliser cette Maitrise dans cette Université prestigieuse. Ça a été un réel honneur pour moi mais également une immense fierté d'avoir pu travailler à vos côtés. Votre rigueur chirurgicale et scientifique m'a beaucoup impressionné. Je vous remercie de m'avoir soutenu depuis le début, d'avoir été aussi disponible pour moi et de m'avoir constamment tiré vers le haut. Votre rapport humain envers les autres et votre humilité font de vous un véritable exemple à suivre.

Ces quelques lignes ne suffiront pas pour exprimer toute ma gratitude envers vous.

Je tenais également à remercier les Fellows et résidents en chirurgie plastique du CHUM : Le Dr Laurent, Dr Aribert, Dr Schoucair, Dr Awaida, Dr Bonapace et le Dr Padeanu. Ça a été un réel plaisir de travailler avec vous. Merci de m'avoir intégré dans l'équipe de cette manière. Vous aurez un impact considérable sur ma future carrière. J'espère que nous nous reverrons à Montréal, en France, au Liban, à Joliette, à Bruxelles ou ailleurs dans le monde.

Je souhaite également remercier toute l'équipe du département de Chirurgie plastique du CHUM qui m'ont toujours accueilli à bras ouverts. Apprendre à vos côtés a été un réel honneur.

# Chapitre 1 : Introduction

## I. Généralités

Les implants mammaires sont des dispositifs médicaux qui ont été conçus pour être implantés chirurgicalement afin de modifier la taille et la forme du sein chez la femme. Les principales indications sont l'augmentation mammaire à visée esthétique, la reconstruction mammaire à la suite d'une mastectomie pour un cancer ou la correction d'une anomalie congénitale. Depuis leur création dans les années 1960, ces dispositifs ont permis d'améliorer la qualité de vie et le bien-être psychosocial de millions de patientes en leur permettant de retrouver une féminité et de lutter contre leurs complexes.

L'augmentation mammaire est la chirurgie esthétique la plus populaire dans le monde. On estime que près de 1,6 millions d'interventions ont été réalisées en 2020, soit environ 16% de toutes les chirurgies esthétiques confondues (1).

Les implants mammaires sont soit remplis de sérum physiologique, soit de gel de silicone. Chacun présente des avantages et des inconvénients, mais les dispositifs remplis de silicone sont les plus couramment utilisés notamment parce qu'ils donnent une sensation plus naturelle au toucher. En 2020 près de 84 % des patientes opérées d'une augmentation mammaire aux États-Unis ont reçu des implants en gel de silicone contre 16 % pour des implants salins (2).

Bien qu'ils soient aujourd'hui largement acceptés et considérés comme safe, les implants mammaires siliconés ont fait l'objet de multiples controverses dans le passé à tel point que leur utilisation a été restreinte par la Food and Drug Administration (FDA) entre 1992 et 2006 (3).

Une des premières préoccupations a été le silicone bleeding, c'est-à-dire le suintement du gel de silicone à travers l'enveloppe de la prothèse et son implication possible, mais jamais prouvée, dans le développement de maladies auto-immunitaires.

Fort heureusement, l'évolution des implants mammaires au cours de ces soixante dernières années ont permis, grâce aux améliorations techniques apportées au gel et à l'enveloppe, de réduire considérablement l'intensité du silicone bleeding.

Bien que moins fréquent actuellement, le silicone bleeding reste une complication importante des implants mammaires siliconés avec des conséquences locales voire même systémiques sur la santé des patientes.

## **II. Évolution de la réglementation des implants mammaires**

L'histoire des implants mammaires en silicone et de leur réglementation fédérale est un récit complexe, dont les principaux protagonistes sont les fabricants des prothèses mammaires et la FDA. Les autres acteurs de cette histoire sont les avocats, les médias, Wall Street, les groupes d'intérêt public, le Congrès des États-Unis et, bien sûr, les chirurgiens plasticiens.

En 1962, Cronin et Gerow en collaboration avec la Dow Corning Corporation ont implanté pour la première fois chez une patiente un implant contenant du gel de silicone confiné dans une enveloppe distincte en élastomère de silicone. Ce précurseur de l'implant mammaire moderne a été commercialisé par la Dow Corning Corporation à partir de 1963 et n'était pas soumis aux réglementations de la FDA, car il était considéré comme un "dispositif médical" plutôt que comme un médicament (4).

En effet, jusqu'en 1976, l'utilisation des implants aux États-Unis n'était régie par aucune législation particulière. En 1976, la FDA a été chargée par le Congrès des États-Unis de réglementer les implants mammaires en vertu de l'amendement relatif aux dispositifs médicaux (Medical Device Regulation Act). La FDA instaura un classement en catégories (I à III) pour tous les médicaments et produits médicaux aux États-Unis. Les prothèses

mammaires étaient alors considérées comme étant à risque modéré (classe II) c'est-à-dire qu'elles devaient respecter les contrôles généraux ainsi que des normes de performances.

Au début des années 1980, la FDA, les chirurgiens et les patientes commençaient à découvrir les résultats à plus long terme des augmentations mammaires avec les implants de première génération. Les contractures capsulaires étaient fréquentes et ont conduit à des reprises chirurgicales qui ont révélé un taux étonnamment élevé de rupture d'implants.

Durant cette même période, des rapports inquiétants de maladies auto-immunitaires chez des femmes porteuses de prothèses mammaires siliconés se sont multipliés (5–9).

En 1988, sous pression de rapports croissants d'effets indésirables, la FDA a reclassé les implants mammaires dans la catégorie des dispositifs médicaux de classe III, celle des produits à haut risque et qui nécessitent une autorisation préalable à la mise sur le marché (APMM). Les fabricants devaient dorénavant prouver l'innocuité et l'efficacité de leurs implants pour pouvoir continuer à les fabriquer et à les commercialiser.

Le 10 avril 1991, la FDA a publié la réglementation finale, qui stipulait que tous les fabricants d'implants mammaires en silicone avaient 90 jours pour soumettre une demande d'APMM en attestant que leurs dispositifs étaient sûrs et efficaces. Certains fabricants, comme *McGhan* et *Mentor*, qui avaient anticipé l'exigence de telles données, se sont démenés pour finaliser leurs rapports avant la date limite du 11 juillet 1991. D'autres fabricants, tels que *Bristol-Myers*, ont réalisé qu'il était trop tard pour compléter leurs demandes d'APMM et se sont complètement retirés du marché des implants en gel de silicone.

Lorsque les données relatives à la sûreté et à l'efficacité ont finalement été reçues et examinées par la FDA, celle-ci a critiqué toutes les études, les jugeant trop modestes et à trop court terme pour prouver l'innocuité des prothèses mammaires notamment en termes de rupture, de silicone bleeding et d'apparition de maladies auto-immunitaires.

En conséquence, la FDA a imposé au mois de janvier 1992 un moratoire volontaire sur la distribution et commercialisation des implants mammaires en silicone (3). Sous les conseils

d'un groupe d'experts extérieurs : le « General and Plastic Surgery Devices Panel » et dans le but de faire face à une demande de santé publique, la FDA a accepté la commercialisation des implants siliconés Mentor et McGhan uniquement pour les reconstructions post-mastectomie, les corrections d'anomalies congénitales et pour des changements de prothèses déjà implantées. Toutes les nouvelles patientes opérées étaient incluses dans des études nommées *Adjunct Studies* afin que les données sur la performance et la sûreté des prothèses puissent être recueillies.

En 1997, l'Institut de Médecine (IoM), aujourd'hui appelée l'Académie Nationale de Médecine a été chargé d'examiner toutes les études scientifiques antérieures et en cours concernant la sûreté des implants mammaires siliconés.

L'IoM a publié en 1999 son rapport nommé « *Safety of Silicone Breast Implants* » (10) et a observé une différence nette entre les complications locales et les maladies systémiques. Leurs conclusions étaient qu'il n'y avait pas de preuve scientifique évidente reliant les implants mammaires siliconés aux maladies auto-immunitaires ou aux cancers du sein et que les principales complications restaient locales (ruptures, douleurs, contractures, déformations et infections).

Pour évaluer la performance clinique à long terme des implants mammaires siliconés, des « *Core Studies* » ont été conçues pour suivre les patientes sur une durée de 10 ans après l'implantation initiale (11).

Ce n'est qu'en 1998 et 2000 que *McGhan Medical Corporation* et *Mentor* respectivement, ont reçus l'autorisation de la FDA de débiter ces études (12).

En octobre 2003, *Inamed Corporation* (anciennement *McGhan Corporation*) a présenté une demande d'APMM pour ses implants mammaires en gel de silicone (13).

Le 17 novembre 2006, la FDA a approuvé, sous condition, la demande d'*Allergan* (qui venait d'acquérir *Inamed Corporation*) et de *Mentor* de commercialiser leurs implants mammaires

siliconés pour les reconstructions mammaires chez des patientes de n'importe quel âge et pour les augmentations mammaires esthétiques chez des patientes de plus de 22 ans. Comme conditions d'approbation, la FDA a exigé des fabricants la mise en place de larges études post-approbation (*Large Post-Approval Studies*) pour répertorier et évaluer les complications à long terme.

En juin 2011, la FDA a publié une première mise à jour de ces larges études (14).

### **III. Histoire des implants mammaires**

Depuis la première description rapportée par *Czerny* en 1895 d'une augmentation mammaire avec des tissus adipeux autologues chez une patiente qui avait bénéficié d'une tumorectomie (15), de nombreuses techniques ont ensuite été tentées pour répondre aux désirs des femmes en matière d'augmentation et de reconstruction mammaires. Les injections de paraffine, préconisées par *Gersuny* dès 1899 (16), et les injections de silicone liquide (17,18) au début du vingtième siècle provoquaient de nombreuses complications telles que des problèmes de migration, d'embolisation, d'infections et de granulomes appelés « siliconomes », ce qui a poussé les chercheurs et ingénieurs à développer de nouveaux matériaux pour mieux contenir ces substances.

Au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, de nouveaux implants conçus à partir de divers matières plastiques (*Ivalon*®, *Etheron*®, *Polystan*®) ont été commercialisés. Malheureusement, la fabrication de ces implants a été abandonnée à la fin des années 1950 car ils étaient affectés par de nombreuses infections, contractures capsulaires et étaient envahis par une importante prolifération tissulaire empêchant souvent l'explantation complète de l'implant (19).

Dès la fin de la seconde guerre mondiale, le silicone commençait à montrer des performances encourageantes pour certaines applications médicales telles que la réparation de l'urètre, des voies biliaires et pour les dérivations ventriculo-péritonéales chez des patients qui souffrent d'hydrocéphalie (20).

Ces succès ont conduit au développement des prothèses mammaires en gel de silicone.

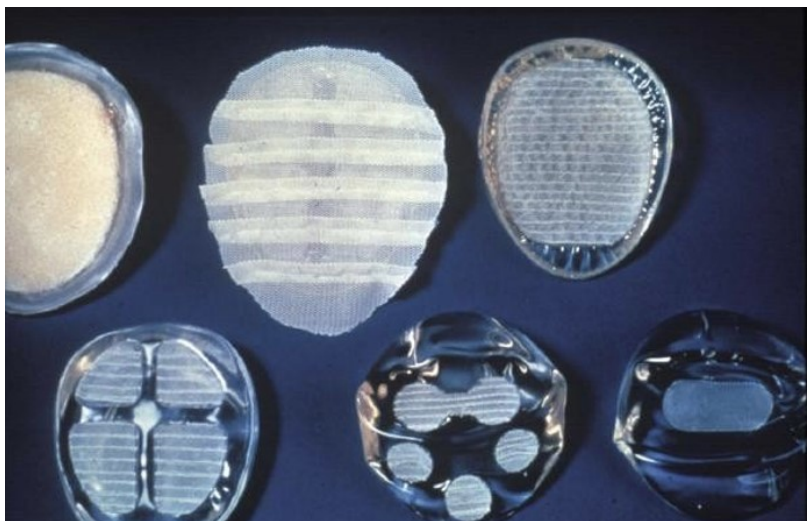
### a. L'évolution des implants mammaires en gel de silicone

Les premiers implants mammaires siliconés ont été conçus en 1962 par *Cronin* et *Gerow* et fabriqués par la Dow Corning Corporation en 1963.

Depuis lors, de nombreuses modifications et améliorations techniques ont été apportées au niveau de l'enveloppe, du gel de silicone, de la forme géométrique et de la texture présente à la surface de l'implant.

Ces implants étaient classés en différentes générations en fonction de la période à laquelle ils ont été conçus.

Les implants de **première génération** sont ceux créés par Cronin et Gerow (1962-1970). Ces implants étaient de forme anatomique et avaient une enveloppe épaisse sur laquelle était apposé des pastilles en dacron pour favoriser l'adhérence sur la face postérieure de l'implant (Figure 1). Le gel de silicone était densément visqueux.



**Figure 1.** Les premières prothèses en silicone (Cronin).

Glicenstein J. Histoire de l'augmentation mammaire. *Ann Chir Plast Esthétique*. 2005;50:337-49

Les principaux problèmes de ces implants étaient leur manque de naturel au toucher et à la vue, ainsi qu'un taux de contracture capsulaire relativement élevé, ce qui a incité les fabricants à élaborer les implants de deuxième génération.

Les implants de **deuxième génération** (1970-1982) avaient une forme ronde, une enveloppe semi-perméable qui était plus fine que la génération précédente (0.13mm versus 0.25 mm d'épaisseur moyenne) et renfermait un gel de silicone de faible viscosité. Les patches en Dacron, situés sur la face postérieure des implants de première génération, ont été ôtés. Ces implants avaient l'avantage de procurer une sensation plus naturelle mais ne permettaient pas de réduire de façon significative le taux de contractures capsulaires et ils étaient affectés par un suintement important de gel de silicone (silicone bleeding). Dans les années 1970 cette complication était particulièrement intense ce qui a poussé les chercheurs à développer de nouveaux implants mammaires (21–24).

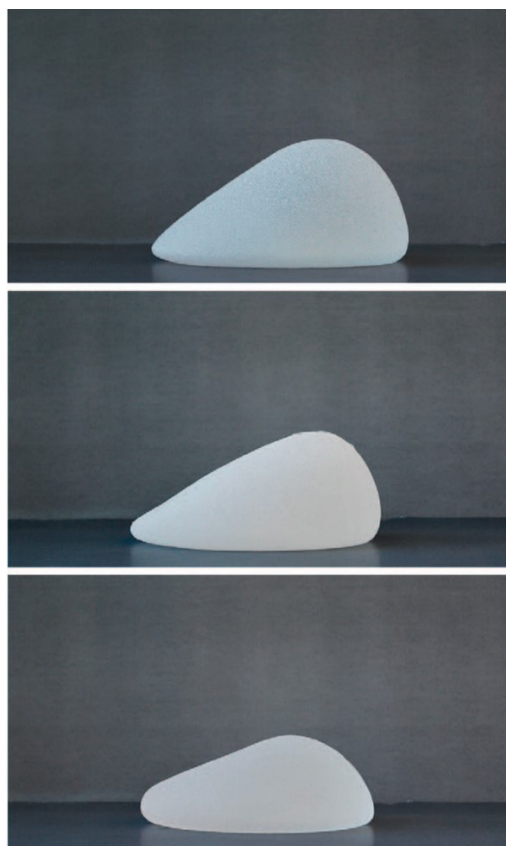
Les implants de **troisième génération** (1982-1992) ont été conçus afin de réduire le silicone bleeding et le taux de ruptures. Les fabricants ont alors développé un implant avec une enveloppe plus résistante et moins perméable, constituée d'une multicouche d'élastomère de silicone, qui contenait un gel moins visqueux que la génération précédente. Ces améliorations ont permis de réduire considérablement l'intensité du silicone bleeding (25,26).

En 1992, la FDA a imposé un moratoire sur les implants mammaires en silicone, en grande partie à cause de données limitées concernant leur innocuité. De 1992 à 2006, les implants salins étaient majoritairement utilisés aux États-Unis. Parallèlement, les fabricants ont continué à perfectionner leurs implants, ce qui a donné naissance aux implants de **quatrième et cinquième générations** qui sont, pour certains d'autres eux encore commercialisés aujourd'hui. Ces implants existent sous une plus large variété de tailles, de projections, de textures et permettent ainsi aux chirurgiens d'offrir un choix plus adapté et personnalisé aux patientes.



Le concept d'implants mammaires anatomiques a été introduit avec les **implants de cinquième génération** (27). Les implants anatomiques ont la particularité de contenir un gel dit « *cohésif* » qui leur permettent de garder une forme stable une fois implanté et d'avoir une surface texturée leur permettant d'augmenter l'adhérence avec les tissus environnants et de limiter donc les déplacements secondaires.

La FDA a approuvé les implants anatomiques de 5ème génération du fabricant *Sientra*® (gamme HSC+) en 2012 et des fabricants *Allergan*® (gamme 410) et *Mentor* (gamme CPG) en 2013 (Figure 2).



**Figure 2.** Implants anatomiques Sientra High-Strength Cohesive+ (haut), Allergan 410 (centre) et Mentor Contour Profile Gel (bas).

*Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. Plast Reconstr Surg. 2014;134(1):12S-17S.*

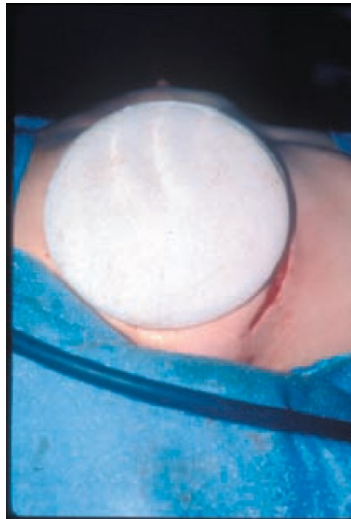
### Évolution de la texturation de la surface des implants

La texturation de la surface des implants siliconés a été introduite pour la première fois à la fin des années 1960 avec les implants en polyuréthane dans le but de réduire l'incidence des contractures capsulaires (Figure 3). Ces implants ont gagné en popularité à partir des années 1980 mais deux préoccupations majeures ont conduit à leur abandon :

1) Le polyuréthane se dégrade *in vivo* et libère du 2,4-diaminotoluène. Ce produit de dégradation était considéré comme cancérigène chez les rongeurs mais son risque carcinologique chez l'humain n'était pas connu à l'époque. Il a par la suite été démontré que le risque de cancer chez les patientes porteuses de ces implants en polyuréthane était très faible (28).

2) Après plusieurs années *in vivo*, la mousse de polyuréthane se dissocie progressivement de l'enveloppe de silicone sous-jacente ce qui expose une enveloppe de texture agressive considérée comme « macro-texturée » (29).

Pour ces raisons, les implants en polyuréthane ont été volontairement retirés du marché (américain) au début des années 1990.



**Figure 3.** Implants siliconés en Polyuréthane

*Spear SL. Surgery of the breast: Principles and art. Third Edit. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.*

Dans les années 1980, les fabricants ont modifié leur stratégie, en délaissant les enveloppes revêtues d'une mousse de polyuréthane pour des enveloppes dont la texturation était assurée par des pores de tailles variables.

Danino et al. ont démontré que la taille des pores jouait un rôle déterminant dans l'adhérence tissulaire et donc dans la stabilisation des implants. Ils ont comparé la texture *BioCell* (Allergan®) à celle de la texture *Siltex* (Mentor®) au microscope électronique à balayage. La surface texturée *BioCell* était recouverte de multiples pores dont le diamètre oscillait entre 600 et 800 µm et la profondeur des pores entre 150 et 200 µm. La texture *Siltex* (Mentor®) présentait des pores d'un diamètre oscillant entre 70 et 150 µm. Il a été noté que la texture *Siltex* n'entraîne pas le même « effet Velcro » que la texture *BioCell* (30). Le procédé de fabrication des implants texturés peut être complexe et diffère d'un fabricant à l'autre. Les implants lisses sont obtenus en plongeant un moule à plusieurs reprises dans du silicone liquide qui sera ensuite durci dans un four à flux laminaire. La confection d'implants texturés nécessite quelques étapes supplémentaires. La texture *BioCell* (Allergan®) par exemple est créée à l'aide d'une technique de "perte de sel" (loss-salt technique) (34) : le moule enduit de silicone liquide est recouvert de cristaux de sel sous une légère pression. Les cristaux de sel sont ensuite éliminés au cours du processus de fabrication, ce qui provoque de nombreuses dépressions à la surface de l'enveloppe. La surface *Siltex* (Mentor®), quant à elle, est créée par empreinte négative (imprint stamping) en plongeant le moule de silicone liquide contre une mousse texturée de polyuréthane (34).

## **IV. La controverse sur les silicones**

### **a. La crise de la Dow Corning Corporation**

Le premier rapport suggérant que les implants mammaires siliconés étaient possiblement liés aux maladies auto-immunitaires, est paru en 1982 sous la forme d'une publication d'une

série de trois patientes qui ont développé une maladie auto-immunitaire (lupus érythémateux systémique, connectivite mixte et polyarthrite rhumatoïde) dans les trois années qui ont suivi leur augmentation mammaire esthétique (9). Les auteurs de cette étude ont évoqué le risque des injections de paraffine et de silicone liquide dans les augmentations mammaires et ont suggéré que l'association pourrait être bien plus qu'une coïncidence. Par la suite, des rapports de plus en plus nombreux concernant le lien éventuel entre le silicone et les maladies auto-immunitaires ont fait surface et ont conduit au dépôt de multiples poursuites judiciaires contre le principal fabricant d'implants de l'époque : la firme Dow Corning. En effet, de nombreux procès étaient intentés et gagnés par des avocats et des patientes qui soutenaient sur base de conjectures uniquement, le lien entre les implants siliconés et les maladies auto-immunitaires.

Citons notamment une affaire peu médiatisée en 1977, dans laquelle une patiente de Cleveland dont les implants s'étaient rompus a obtenu 170 000 dollars pour le préjudice moral causé par la réopération et le retrait de l'implant.

Une affaire ultérieure, Stern contre Dow Corning en 1984, a donné lieu à l'attribution d'un montant de 1,7 million de dollars à la patiente en raison d'une présentation erronée de données issue d'études internes de la Dow Corporation, et a attiré l'attention des médias en terme de sûreté et fiabilité des implants.

Ces affaires étaient forts médiatisées ce qui a contribué à influencer l'opinion publique sur les bienfaits et risques des implants mammaires. Les maladies auto-immunitaires restaient une préoccupation majeure des implants siliconés malgré l'absence de preuves scientifiques pour étayer ces affirmations.

En mai 1995, lorsque la société Dow-Corning s'est déclarée en faillite, elle devait faire face à plus de 20 000 procès intentés par des femmes qui souffraient de diverses affections chroniques et non spécifiques.

## **b. La crise du LAGC-AIM**

Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM) est un type rare de lymphome non-hodgkinien qui se développe autour des implants mammaires. Il s'agit d'une tumeur maligne hématologique et non d'un cancer du sein puisqu'elle prend naissance à partir des lymphocytes T périphériques.

L'association entre implants mammaires et cancer du système immunitaire a suscité une inquiétude compréhensible chez les patientes, les chirurgiens plasticiens et les oncologues.

### **Pathogenèse du LAGC-AIM :**

La pathogenèse du LAGC-AIM n'est pas claire mais les données actuelles suggèrent qu'il se développe à la suite d'une inflammation chronique présente autour de l'implant et induite par celui-ci (31,32).

La relation entre inflammation chronique et cancer n'est pas nouvelle et nous savons depuis de nombreuses années que les cellules inflammatoires induisent une prolifération cellulaire et libèrent des radicaux libres qui peuvent induire des dommages sur l'ADN et ainsi augmenter le risque de néoplasie. Une infection persistante est également une source d'inflammation chronique qui est susceptible de promouvoir un environnement propice au développement de cancer (33). En effet, il est estimé que 15% des cancers dans le monde sont attribués à une infection persistante ce qui équivaut à 1,2 millions de cas de cancer par an (34). Le tableau 1 résume les principales maladies inflammatoires chroniques et infections qui peuvent être associées à un cancer.

**Tableau 1. Maladies inflammatoires chroniques associées aux cancers**

<b>Pathologic condition</b>	<b>Associated neoplasm(s)</b>	<b>Aetiologic agent</b>
Asbestosis, silicosis	Mesothelioma, lung carcinoma	Asbestos fibres, silica particles
Bronchitis	Lung carcinoma	Silica, asbestos, smoking (nitrosamines, peroxides)
Cystitis, bladder inflammation	Bladder carcinoma	Chronic indwelling, urinary catheters
Gingivitis, lichen planus	Oral squamous cell carcinoma	
Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, chronic ulcerative colitis	Colorectal carcinoma	
Lichen sclerosus	Vulvar squamous cell carcinoma	
Chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis	Pancreatic carcinoma	Alcoholism, mutation in trypsinogen gene on Ch. 7
Reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus	Oesophageal carcinoma	Gastric acids
Sialadenitis	Salivary gland carcinoma	
Sjögren syndrome, Hashimoto's thyroiditis	MALT lymphoma	
Skin inflammation	Melanoma	Ultraviolet light
<b>Cancers associated with infectious agents</b>		
<i>Opisthorchis, Cholangitis</i>	Cholangiosarcoma, colon carcinoma	Liver flukes ( <i>Opisthorchis viverrini</i> ), bile acids
Chronic cholecystitis	Gall bladder cancer	Bacteria, gall bladder stones
Gastritis/ulcers	Gastric adenocarcinoma, MALT	<i>Helicobacter pylori</i>
Hepatitis	Hepatocellular carcinoma	Hepatitis B and/or C virus
Mononucleosis	B-cell non-Hodgkin's lymphoma, Burkitts lymphoma,	Epstein-Barr Virus
AIDS	Non-Hodgkin's lymphoma, squamous cell carcinomas, Kaposi's sarcoma	Human immunodeficiency virus, human herpesvirus type 8

Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and Cancer*. In: *Nature* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119282518.ch18>

L'inflammation chronique présente autour des implants mammaires peut être déclenchée et entretenue par plusieurs facteurs tels que :

- **1) Le biofilm bactérien** : Il s'agit d'un amas structuré de cellules bactériennes enrobés d'une matrice de glycoprotéines qui est intimement accolé à la surface de l'implant. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles. Les bactéries du biofilm sont capables de résister à la réponse immunitaire de l'hôte et sont également plus résistantes aux antibiotiques et antiseptiques.

- **2) Le silicone** : Le silicone contenu dans les implants mammaires peut migrer dans la capsule péri-prothétique de l'implant par un phénomène de silicone bleeding. Ces particules de silicone constituent des stimuli externes (exogènes) et chroniques qui sont capables de stimuler le système immunitaire localement par le biais de réaction inflammatoires à corps étrangers. En outre, il semblerait que ces particules puissent se comporter comme des antigènes, qui seront reconnus par des cellules présentatrices d'antigène et être à la base d'une réaction immunitaire adaptative (32).

- **3) L'hypothèse axée sur la tribologie** : Les frottements mécaniques et les contraintes de cisaillement entre l'implant et la capsule péri-prothétique peuvent initier une réponse inflammatoire manifeste.

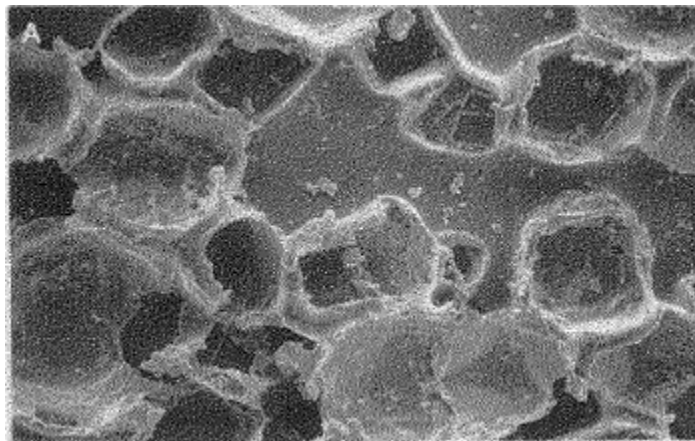
#### **Facteurs de risque de LAGC-AIM :**

- **1) Les implants texturés** : Les implants à surface texturées ont été mis sur le marché vers la fin des années 1980 dans le but de réduire le risque de contracture capsulaire et d'améliorer l'adhérence tissulaire et donc la stabilité de l'implant. La texture de l'implant semble jouer un rôle déterminant dans la lymphomagenèse LAGC-AIM. En effet, parmi les 733 cas de LAGC-AIM rapportés dans le monde jusqu'au 1<sup>er</sup> mai 2020, 496 (68%) sont survenus chez des patientes avec des implants texturés, 209 (28%) chez des patientes dont la texture n'était pas connue et 28 (4%) chez des patientes qui avaient des implants lisses au moment du diagnostic mais qui avaient reçu au préalable soit des implants texturés soit des implants dont la texture n'était pas connue.

Il est également intéressant de constater que la majorité des cas de LAGC-AIM se sont développés autour d'implants macro-texturés « Biocell » de la firme *Allergan*® (620 cas, représentant ainsi 84% des cas de LAGC-AIM). La macro-texture Biocell est obtenue par empreinte de cristaux de sel contre la couche externe de l'enveloppe faite d'élastomères de silicone.

En l'an 2000, Danino et al. ont étudié la surface des prothèses texturées « *Biocell* » au microscope électronique à balayage (MEB)(35). La surface des prothèses macro-texturées Biocell présentait de multiples dépressions de profondeur et de taille variable (Figure 4). Le diamètre des pores était de 600 à 800 µm et la profondeur oscillait entre 150 et 200 µm. Le rebord de chacune des dépressions était surélevé de 70 à 90 µm ce qui augmentait la profondeur totale de chaque dépression. La distribution de ces pores était aléatoire sur la surface de la prothèse avec une densité moyenne de huit dépressions pour 1,5 mm<sup>2</sup>. Cette texturation était à l'origine d'une poussée cellulaire dans les pores de la prothèse à l'origine d'une adhérence forte nommée effet « velcro ». Seules les macro-textures Biocell du fabricant *Allergan*® sont à l'origine de cet effet velcro.

**Figure 4.** Aspect de la macro-texture Biocell au MEB



*Danino A, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant J. Étude au microscope électronique à balayage des surfaces des implants mammaires à texturation poreuse et de leurs capsules. Description de l'effet « velcro » à des prothèses à texturation poreuse. Ann Chir Plast Esthétique. 2001;46(1):23–30.*



- 2) **Prédisposition génétique** : Des mutations activatrices de protéines impliquées dans la voie de signalisation JAK/STAT sont fréquemment mises en évidence chez les patientes atteintes de LAGC-AIM. Les plus fréquentes sont les mutations de JAK1 (Janus kinases) qui sont retrouvées dans 13% des cas et de STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription) qui sont retrouvées dans 26% des cas. La figure 5 résume les différentes altérations génétiques qu'on peut retrouver dans le LAGC-AIM.

**Figure 5. Mutations génétiques retrouvées dans le LAGC-AIM**

Reference	Gene rearrangements			Mutations				
	Method	<i>DUSP22</i>	<i>TP63</i>	Method	Matched germline DNA tested	<i>JAK1</i>	<i>JAK3</i>	<i>STAT3</i>
Oishi et al <sup>7</sup>	FISH + IHC	0/36	0/36	Targeted NGS	No	1/15	0/15	3/15
Letourneau et al <sup>6</sup>	FISH	0/1	0/1	Targeted NGS	No	1/1 <sup>a</sup>	0/1	1/1 <sup>a</sup>
Blombery et al <sup>3</sup>				WES	Yes	1/2	1/2 <sup>b</sup>	1/2
Laurent et al <sup>5</sup>	FISH	0/9						
Di Napoli et al <sup>4</sup>				Targeted NGS	Yes	0/5	0/5	1/5
Total		0/46	0/37			3/23 (13%)	1/23 (4%)	6/23 (26%)

ALCL, anaplastic large cell lymphoma; FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; NGS, next generation sequencing; WES, whole exome sequencing. <sup>a</sup>Concurrent *JAK1* and *STAT3* in the same patient. <sup>b</sup>Germline mutation and concurrent *JAK1* somatic mutation.

La voie de signalisation JAK/STAT joue un rôle dans la régulation des réactions immunitaires, ainsi que dans la survie et la différenciation cellulaires. Une mutation activatrice d'une protéine impliquée dans cette voie de signalisation, stimule la prolifération cellulaire, active la transcription de gènes cibles et peut ainsi augmenter la susceptibilité de développer un cancer.

### Épidémiologie :

Le risque relatif de développer un LAGC-AIM varie en fonction de la texture de l'implant et semble croître avec le degré de texturation de la surface de l'implant. En effet, selon Magnusson *et al.* le risque relatif est de 1/2832 pour les implants en Polyuréthane *Silimed*,

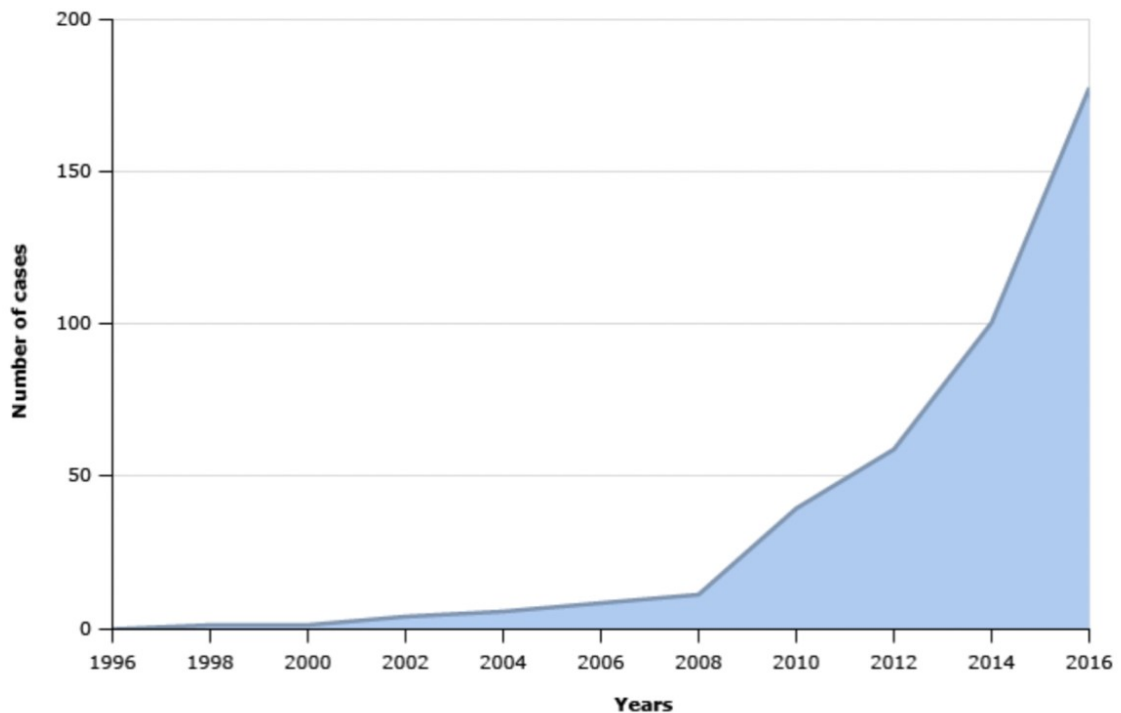
1/3345 pour les implants *Biocell* et 1/86,029 pour les implants micro-texturés *Siltex* de *Mentor*® (36) (Figure 6).

**Figure 6.** Risque relatif de LAGC-AIM en fonction de la texture de l'implant

Implant	Implants per ALCL (95% CI)
Silimed polyurethane	2832 (1582–5673)
Biocell	3345 (2475–4642)
Siltex	86,029 (15,440–1,301,759)

Le premier cas de LAGC-AIM décrit dans la littérature date de 1997 (37). Depuis lors, le nombre de cas rapportés dans la littérature n'a fait que croître chaque année (Figure 7).

**Figure 7.** Chronologie des cas de LAGC-AIM publiés



Entre 1997 et 2016, 175 cas de LAGC-AIM étaient publiés dans le monde. De 2016 à 2021, on dénombrait 903 cas de LAGC-AIM supplémentaires.

Le nombre croissant de cas et cette prédominance pour les implants texturés ont été à l'origine d'une crise médiatique autour de ces implants et ont poussé l'Agence Nationale française de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à interdire la vente des implants texturés d'Allergan® (Microcell et Biocell) en avril 2019 et a demandé à la société Allergan de procéder au rappel des produits en stock auprès de tous les établissements de santé en France. L'ANSM a également interdit la commercialisation des implants texturés *Eurosilicone*®, *Nagor*® (Nagotex), *Polytech*®, *Sebbin*® et *Arion*® en avril 2019. Cette même année, le marquage CE des implants Allergan® de texture *Microcell* et *Biocell* n'a pas été renouvelé et ils ne pouvaient donc plus être commercialisés en Europe. Quelques mois plus tard, en juillet 2019, la FDA a interdit la vente des implants *Biocell* aux États-Unis, ce qui a finalement abouti à un rappel volontaire mondial de ces implants par son fabricant (Allergan®).

#### **Manifestations cliniques :**

La majorité des cas sont diagnostiqués 8 à 10 ans après la mise en place de l'implant mammaire (38). Il se présente dans 70% des cas par l'apparition d'un sérome tardif (au moins 1 an après la pose de l'implant) et dans 30% des cas par l'apparition d'une masse palpable adjacente à l'implant. On peut également retrouver un érythème dans 14% des cas ou une ulcération cutanée dans 8% des cas.

Des ganglions régionaux du côté de la tumeur sont objectivés chez approximativement 17% des patientes (ganglions axillaires (93%), chaîne ganglionnaire mammaire interne ou ganglions sus-claviculaires) (39).

#### **Diagnostic :**

Le diagnostic repose sur des critères cliniques et des résultats anatomo-pathologiques. Il requiert les éléments suivants (40):

- La tumeur doit se présenter soit sous la forme d'une masse soit d'un sérome.

- La cytologie montre la présence de cellules géantes anaplasiques avec un cytoplasme abondant et un noyau pléomorphe.

- Expression uniforme de CD30 et négatif pour ALK à l'immunohistochimie.

- La cytométrie en flux démontre la présence d'une population de cellules T clonales (expansées).

Un diagnostic précoce de LAGC-AIM est crucial en termes de pronostic de la maladie. Les décès attribués au LAGC-AIM ont été dus, soit à une exérèse incomplète de la capsule, soit à la dissémination de la maladie avant le début de la prise en charge (cancer métastatique).

#### **Traitement :**

Il est recommandé de réaliser une explantation en bloc de l'implant avec sa capsule péri-prothétique ainsi que toute éventuelle masse associée. Lorsque la tumeur est localisée et qu'elle peut être excisée intégralement, il n'est pas recommandé d'administrer un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie)(41).

Une résection incomplète peut contraindre la patiente à suivre des traitements adjuvants (c'est-à-dire une chimiothérapie ou une radiothérapie), alors qu'une résection complète permet un traitement définitif et une guérison dans la majorité des cas.

La chirurgie doit être réalisée avec une technique oncologique stricte, y compris l'utilisation de sutures d'orientation de la pièce opératoire et l'utilisation de nouveaux instruments en cas de retrait d'un implant controlatéral.

Il convient de noter que ni la FDA aux États-Unis ni aucune autre autorité gouvernementale ne préconise le remplacement préventif ou même le retrait des implants macro-texturés chez des patientes dont le diagnostic de LAGC-AIM n'a pas été confirmé.

### **c. La crise du Breast Implant Illness**

Le large panel de symptômes qui peuvent se développer après une reconstruction mammaire ou une augmentation mammaire, a reçu au cours des 50 dernières années plusieurs noms différents : la « maladie liée aux adjuvants », la « siliconose », le

« syndrome d'incompatibilité du silicone », la « toxicité induite par le silicone », ou encore le syndrome ASIA (Auto-immune/Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants). Aux États-Unis, cependant, le terme Breast Implant Illness ('BII') est utilisé lorsque les patients développent ces symptômes.

Le syndrome ASIA (Auto-immune/Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) a été décrit pour la première fois par Shoenfeld en 2011 (42). Ce syndrome associe de façon inconstante des symptômes fonctionnels (troubles du sommeil, fatigue chronique, troubles cognitifs, pertes de mémoire, arthralgies, myalgies et faiblesses musculaires), des signes physiques (amaigrissement, fièvre, la présence d'adénopathies ou un syndrome sec avec xérophtalmie ou/et xérostomie), des signes biologiques (anticorps dirigés contre l'adjuvant suspecté, antigène spécifique des leucocytes humains, HLA), et enfin des signes histologiques. Le développement ou l'exacerbation d'une pathologie auto-immunitaire fait également partie des signes qu'on peut retrouver lors de l'anamnèse.

Selon Shoenfeld ces signes doivent être classés en critères majeurs et mineurs (Figure 8), et un diagnostic de syndrome ASIA peut être envisagé en présence d'au moins deux critères majeurs ou un critère majeur associé à deux critères mineurs. Tous ces symptômes sont le résultat de multiples dysfonctionnements immunitaires déclenchés par l'exposition à un adjuvant (43). Un adjuvant est une substance qui permet d'amplifier, d'accélérer ou de prolonger une réponse immunitaire à un antigène spécifique. Cela se traduit par la production de titres élevés d'anticorps contre l'agent pathogène. Les adjuvants sont utilisés depuis des dizaines d'années dans le but d'augmenter la réponse immunitaire des vaccins.

En théorie, toute substance étrangère qui pénètre dans l'organisme pourrait se comporter comme un adjuvant (44).

**Figure 8.** Critères suggérés pour le diagnostic du syndrome ASIA

<p>Major Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.</li><li>• The appearance of 'typical' clinical manifestations:<ul style="list-style-type: none"><li>– Myalgia, Myositis or muscle weakness</li><li>– Arthralgia and/or arthritis</li><li>– Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances</li><li>– Neurological manifestations (especially associated with demyelination)</li><li>– Cognitive impairment, memory loss</li><li>– Pyrexia, dry mouth</li></ul></li><li>• Removal of inciting agent induces improvement</li><li>• Typical biopsy of involved organs</li></ul> <p>Minor Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant</li><li>• Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)</li><li>• Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)</li><li>• Evolvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)</li></ul>
--

Bien que les symptômes puissent se manifester à tout moment, les études rapportent une durée médiane de 4 à 10 ans entre l'implantation des prothèses et l'apparition des symptômes (45,46).

Depuis les recherches de Shoenfeld, la polémique sur l'ASIA syndrome a progressivement pris de l'ampleur auprès de la communauté médicale et scientifique, de groupes de paroles ainsi que d'associations de patientes notamment sur les réseaux sociaux.

#### **Pathophysiologie du ASIA/BII :**

Les dispositifs médicaux qui sont utilisés pour être implantés dans le corps humain, sont en général non immunogènes et non toxiques. Ces biomatériaux implantés peuvent toutefois déclencher une réaction à corps étranger et provoquer une inflammation granulomateuse (47,48). En outre, des biofilms microbiens peuvent se former sur les implants (49) et

contribuer à la réponse inflammatoire chronique. Enfin, il est important de noter que les biomatériaux implantés agissent comme des adjuvants qui peuvent renforcer la réponse immunitaire adaptative à un antigène (50).

Il en résulte une stimulation chronique du système immunitaire qui pourrait être à l'origine des signes et symptômes du BII, chez des patientes prédisposées génétiquement.

Chaque particule de silicone qui migre dans la capsule péri-prothétique ou à distance par le phénomène de silicone bleeding (51–53) peut potentiellement se comporter comme un adjuvant ou stimuler le système immunitaire de façon chronique par le biais de réactions inflammatoires à corps étrangers. Le silicone bleeding est une complication de tous les implants mammaires siliconés. En effet, il est objectivé chez des patientes qui ont des implants mammaires à gel "non cohésifs" mais également chez des patientes qui ont des implants mammaires de dernière génération dits "cohésifs" (54).

Bien que ces constats puissent avoir des implications cliniques importantes, la mesure dans laquelle ces particules de silicone vont induire une réponse clinique indésirable n'est pas claire. Il semblerait que la taille des particules ainsi que leur forme géométrique, puissent influencer leur reconnaissance et leur phagocytose par des cellules du système immunitaire et ainsi induire des réponses variables (47,55).

Bien qu'il ait été démontré que les implants orthopédiques en silicone, induisent une inflammation locale et une réponse immunitaire, aucun symptôme similaire au BII n'a jamais été signalé. La question de savoir pourquoi de tels symptômes ne sont pas observés avec des dispositifs médicaux siliconés autres que des implants mammaires, reste sans réponse.

Certains auteurs suggèrent que le BII pourrait avoir une composante psychosomatique, dans laquelle les patientes attribuent faussement des symptômes courants à leurs implants mammaires. Ce comportement pourrait être amplifié et influencé par les multiples témoignages de patientes qui sont partagés dans les réseaux sociaux.

Bien que l'étiologie psychosomatique puisse expliquer certains symptômes subjectifs tels que la fatigue et les troubles cognitifs, elle ne permet pas d'expliquer l'apparition de signes

objectifs tels que des éruptions cutanées ou la rémission d'une maladie auto-immunitaire après l'explantation de l'implant.

Il convient donc d'être prudent lorsque ces patientes se présentent en consultation.

L'angoisse et la souffrance vécues par elles ne doivent pas être banalisées ou sous-estimées.

Elles doivent se sentir écoutées, soutenues et certainement pas abandonnées par leur médecin ni par le système de santé.

Une analyse de commentaires de groupes de patientes sur des réseaux sociaux a démontré que de nombreuses patientes exprimaient leurs inquiétudes et mécontentements parce qu'elles n'ont pas été averties en préopératoire de la possibilité de développer des symptômes systémiques après leur chirurgie (56).



## **V. Projet de mémoire**

### **a. Hypothèse de travail**

Il existe à l'heure actuelle très peu de données sur la quantité de silicone qui s'échappe des implants mammaires. Deux mécanismes peuvent expliquer cette fuite de silicone :

1) Le « silicone bleeding », qui résulte d'une diffusion de particules de silicone depuis le gel de l'implant vers les tissus avoisinants et ce au travers d'une enveloppe intacte.

2) Le « particulate shedding » qui résulte d'une perte de silicone depuis la surface de l'implant et qui serait lié aux forces de frottements entre l'implant et la capsule.

Le taux d'incidence de cette complication est inconnu car les patientes sont généralement asymptomatiques.

Nous faisons l'hypothèse que tous les implants mammaires sont soumis au risque de fuite de silicone et que cette quantité peut être considérable.

Afin de quantifier le silicone qui fuit des implants mammaires, nous allons réaliser une analyse histologique d'échantillons de capsule péri-prothétique. La capsule est un tissu fibreux, cicatriciel qui se forme systématiquement autour de l'implant (qui est vu comme un corps étranger) et qui permet de l'isoler de l'organisme. Elle constitue la première couche protectrice de l'organisme face à l'implant et est par conséquent le tissu idéal pour estimer l'ampleur du « silicone bleeding » et du « particulate shedding ».

### **b. Objectifs de recherche**

L'objectif principal de notre étude est de quantifier les particules de silicone dans les capsules péri-prothétiques des implants mammaires en décrivant une nouvelle méthode de quantification basée sur une analyse histologique approfondie des spécimens de capsule.

## Chapitre 2 : Matériel et méthode

### I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) entre le mois de mai 2021 et juin 2022. Les patientes incluses dans cette étude étaient majeures et bénéficiaient d'une révision chirurgicale de leurs implants mammaires pour des raisons d'asymétrie, de ptose mammaire, de contracture capsulaire ou par désir de retirer leurs implants mammaires par crainte de développer un lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM). Les patientes avec des implants mammaires rompus étaient exclues de l'étude. Une revue du dossier médical était effectuée afin de collecter les données démographiques de base telles que l'âge, l'indice de masse corporel (poids/taille<sup>2</sup>) et le tabac. Nous avons également collecté des données relatives aux implants mammaires à savoir le type d'implant (Natrella Inspira, Natrella 410, Mentor MemoryGel, Mentor Saline) le modèle, le volume de l'implant, la position de l'implant ainsi que la durée pendant laquelle il est resté en place.

### II. Analyses statistiques

- Les données qualitatives sont présentées sous forme de fréquence absolue, fréquence relative et intervalle de confiance à 95%. Ces données sont comparées à l'aide de test du Chi<sup>2</sup> ou du test de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du Chi<sup>2</sup>.
- Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne, d'extrêmes, de médiane, et d'écart-type. Les données quantitatives sont comparées à l'aide du test T de Student ou du test de Mann-Withney en cas de non-respect des conditions d'application du test de Student.

### **III. Préparation et traitement des échantillons**

Toutes les chirurgies ont été réalisées par un chirurgien plasticien du CHUM, spécialisé dans la chirurgie mammaire et de reconstruction du sein.

Durant la chirurgie de révision, 5 à 8 fragments de capsule péri-prothétique mesurant approximativement 1 cm<sup>2</sup> ont été prélevés. Ces échantillons de capsule ont été conservés dans du formol avant d'être adressés au service de pathologie du CHUM pour y être traités. Chaque échantillon a été inclus dans un bloc de paraffine, puis sectionné au microtome par coupes de 5µm avant d'être déposé sur une lame histologique puis coloré à l'hématoxyline-éosine.

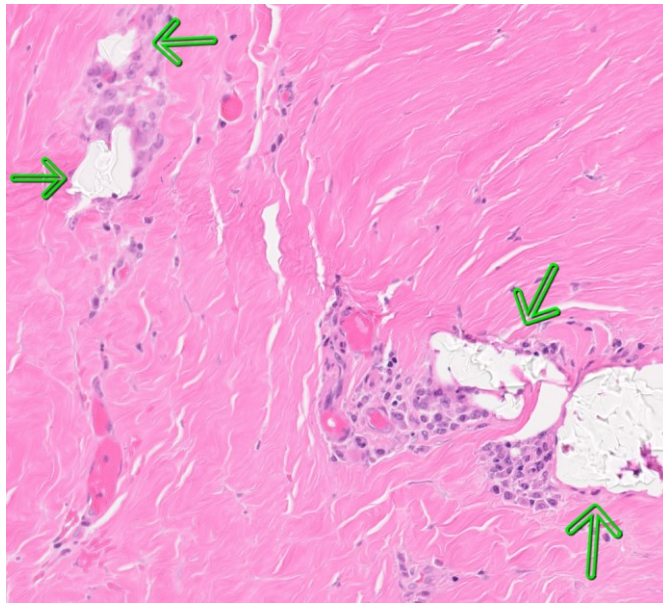
Les lames histologiques ont ensuite été numérisées à l'aide du scanner NanoZoomer Digital Pathology puis visualisées avec le logiciel NDP.view2 (Hamamatsu, Japon), téléchargé préalablement sur ordinateur. Ce logiciel nous a permis de compter manuellement chaque particule de silicone, de réaliser des grossissements, des annotations et différentes mesures sur les lames histologiques.

### **IV. Mesures et analyses histologiques**

Pour chaque échantillon de capsule :

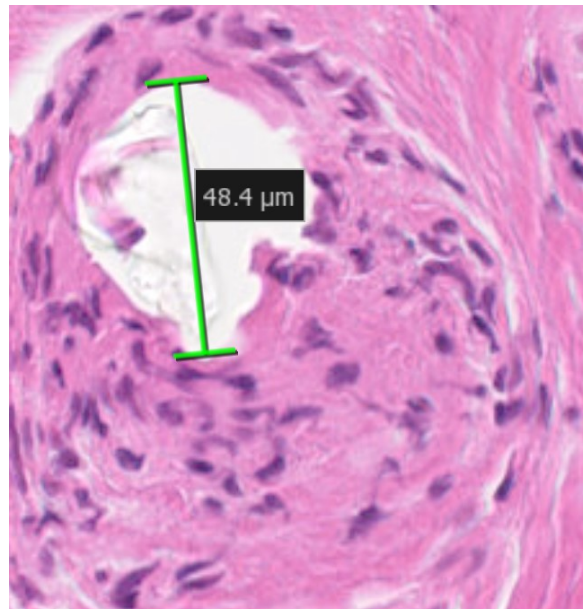
1) Les particules de silicone qui s'y trouvent sont comptées manuellement. Les particules sont identifiées par la présence d'un matériel réfringent au sein de vacuoles translucides. Elles ne possèdent pas de noyau et sont la plupart du temps entourées par des cellules inflammatoires telles que des macrophages.

**Figure 9.** Particules de silicone (flèches vertes) entourées par des cellules inflammatoires



2) La taille de chaque particule de silicone est mesurée en considérant que la mesure prise corresponde au diamètre de la particule et que celle-ci soit de forme sphérique. La taille moyenne des particules est ensuite calculée.

**Figure 10.** Mesure de chaque particule de silicone



3) La surface de la capsule est mesurée et exprimée en mm<sup>2</sup> :

**Figure 11.** Mesure de la surface de la capsule péri-prothétique



4) La densité de particules de silicone (appelée également « densité numérique »), c'est-à-dire le nombre de particules de silicone contenues dans le volume d'échantillon de capsule, est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Densité particulaire} = \frac{\text{Nb (échantillon)}}{\text{Surface (échantillon)} \times \text{diamètre moyen (particules)}}$$

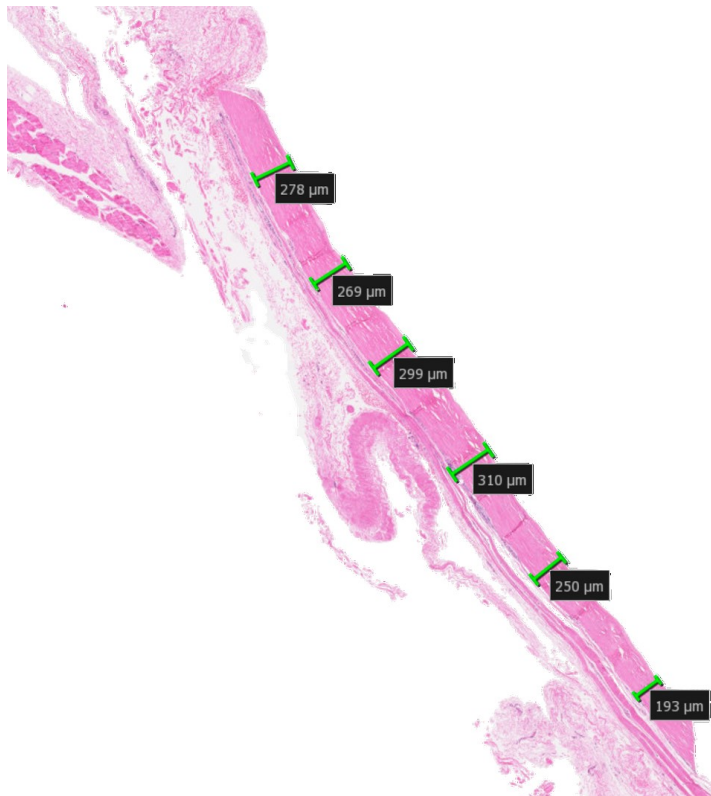
*Nb(échantillon)* correspond au nombre de particules de silicone présent dans l'échantillon,

*Surface (échantillon)* correspond à la surface de l'échantillon, exprimée en mm<sup>2</sup>,

*Diamètre moyen (particules)* correspond à la taille moyenne des particules de silicone et est exprimée en mm.

5) L'épaisseur de la capsule est mesurée à six endroits différents puis l'épaisseur moyenne est calculée.

**Figure 12. Mesure de l'épaisseur capsulaire**



6) A partir de la densité particulaire moyenne des échantillons de capsule, nous avons par une règle de proportionnalité, déduit quel était le nombre total de particules de silicone présents dans la capsule de l'implant.

Nombre total de particules = (densité particulaire moyenne) X (Volume total de la capsule)

Il nous fallait donc connaître le volume total de la capsule qui a été calculé en multipliant la surface totale de la capsule par son épaisseur. Étant donné que la capsule est étroitement accolée à l'implant, nous supposons que la surface totale de la capsule soit égale à la surface totale de l'implant. Les valeurs de surface des implants ont été calculées en utilisant la formule de surface d'un hémisphère fermé :  $3\pi r^2$  avec « r » correspondant au rayon de l'implant. Le volume total de la capsule est exprimé en  $\text{mm}^3$ . Il convient de préciser que les implants mammaires ne sont pas parfaitement hémisphériques et qu'en fonction de leur

diamètre et projection, ils vont se rapprocher ou s'éloigner de cette forme géométrique. Par conséquent, le nombre total de particules de silicone est une donnée approximative, moins précise que la densité particulaire.

## Chapitre 3 : Résultats

### I. Données démographiques

L'âge médian des patientes incluses dans l'étude était de 50 ans [31 ; 72].

Trente capsules péri-prothétiques, issues de dix-neuf patientes, ont été analysées au cours de l'étude. Parmi ces trente capsules, vingt provenaient d'implants siliconés et dix d'implants salins. Il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes de patientes (Tableau 2).

**Tableau 2. Données démographiques**

	Silicone (N=20)	Saline (N=10)	Total (N=30)
<b>Age</b>			
Mean (SD)	52.2 (13.8)	43.2 (9.10)	49.2 (13.0)
Median [Min, Max]	52.5 [31.0, 72.0]	40.0 [32.0, 56.0]	50.0 [31.0, 72.0]
<b>Poids</b>			
Mean (SD)	63.0 (5.27)	68.6 (11.4)	64.9 (8.11)
Median [Min, Max]	64.0 [53.0, 74.0]	65.0 [59.0, 88.0]	64.0 [53.0, 88.0]
<b>Taille</b>			
Mean (SD)	1.65 (0.0503)	1.67 (0.0594)	1.66 (0.0532)
Median [Min, Max]	1.66 [1.52, 1.73]	1.64 [1.62, 1.77]	1.66 [1.52, 1.77]
<b>BMI</b>			
Mean (SD)	23.0 (1.76)	24.4 (2.23)	23.5 (1.99)
Median [Min, Max]	23.4 [19.7, 26.0]	24.2 [22.2, 28.1]	23.5 [19.7, 28.1]
<b>Allergies</b>			
Oui	1 (5.0%)	2 (20.0%)	3 (10.0%)
Non	19 (95.0%)	8 (80.0%)	27 (90.0%)
<b>Types d'allergies</b>			
Diachylon	1 (5.0%)	0 (0%)	1 (3.3%)
Iode	0 (0%)	2 (20.0%)	2 (6.7%)
<b>Tabac</b>			
Oui	3 (15.0%)	2 (20.0%)	5 (16.7%)
Non	17 (85.0%)	8 (80.0%)	25 (83.3%)
<b>Symptômes cliniques</b>			
Oui	5 (25.0%)	0 (0%)	5 (16.7%)
Non	15 (75.0%)	10 (100%)	25 (83.3%)
<b>Types de symptômes</b>			
Douleurs chroniques	4 (20.0%)	0 (0%)	4 (13.3%)
NA	15 (75.0%)	10 (100%)	25 (83.3%)
Nécrose cutanée	1 (5.0%)	0 (0%)	1 (3.3%)
<b>Raison de l'implantation</b>			
Reconstruction mammaire	10 (50.0%)	3 (30.0%)	13 (43.3%)
Augmentation mammaire	10 (50.0%)	7 (70.0%)	17 (56.7%)



## II. Données relatives aux implants mammaires

Tel que démontré dans le tableau 3, 63% des implants inclus dans l'étude ont une texture lisse, 30% ont une surface macro-texturée (Biocell) et 7% une surface micro-texturée (Siltex).

53% de ces implants sont des implants du fabricant Allergan et 47% du fabricant Mentor.

Les implants mammaires siliconés étudiés sont des implants de dernières générations c'est-à-dire qu'ils possèdent un gel dit « cohésif ».

Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes « implants siliconés » et « implants salins » en matière de volume des implants et de durée d'implantation.

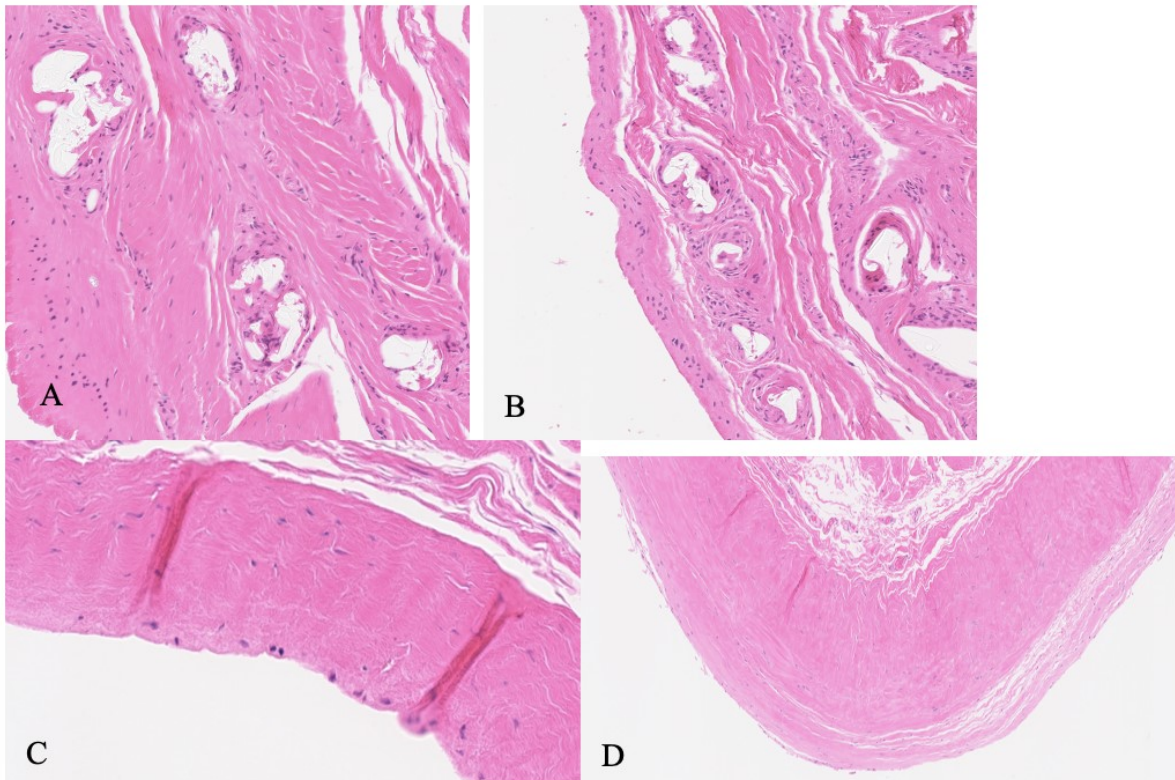
Les implants sont restés en place en moyenne pendant 114 mois (= 9,5 ans) avec un minimum de 11 mois et un maximum de 308 mois.

**Tableau 3. Caractéristiques des implants mammaires**

	Silicone (N=20)	Saline (N=10)	Total (N=30)
<b>Texturé</b>			
Oui	9 (45.0%)	2 (20.0%)	11 (36.7%)
Non	11 (55.0%)	8 (80.0%)	19 (63.3%)
<b>Types de texture</b>			
Biocell	9 (45.0%)	0 (0%)	9 (30.0%)
Siltex	0 (0%)	2 (20.0%)	2 (6.7%)
Lisse	11 (55.0%)	8 (80.0%)	19 (63.3%)
<b>Fabricant</b>			
Allergan	16 (80.0%)	0 (0%)	16 (53.3%)
Mentor	4 (20.0%)	10 (100%)	14 (46.7%)
<b>Style de l'implant</b>			
Natrelle 410MX (Allergan)	9 (45.0%)	0 (0%)	9 (30.0%)
MemoryGel, Smooth Round Moderate Plus Profile (Mentor)	4 (20.0%)	0 (0%)	4 (13.3%)
Natrelle Inspira (Allergan)	7 (35.0%)	0 (0%)	7 (23.3%)
Mentor smooth round moderate profile	0 (0%)	8 (80.0%)	8 (26.7%)
Breast tissue expander CPX4 medium height (Mentor)	0 (0%)	2 (20.0%)	2 (6.7%)
<b>Volume de l'implant</b>			
Mean (SD)	395 (122)	380 (66.5)	390 (106)
Median [Min, Max]	360 [200, 600]	375 [300, 475]	373 [200, 600]
<b>Durée (mois)</b>			
Mean (SD)	123 (75.6)	96.4 (46.3)	114 (67.6)
Median [Min, Max]	124 [11.0, 308]	102 [14.0, 142]	113 [11.0, 308]

La figure 13 montre des images histologiques de capsules d'implants siliconés et d'implants salins. Nous observons que la structure des capsules des implants siliconés est complètement désorganisée par la présence de particules de silicone alors que les capsules des implants salins sont bien organisées et homogènes avec un bon alignement des fibroblastes.

**Figure 13.** Lames histologiques de capsules péri-prothétiques colorée à l'hématoxyline-éosine. (A, B) Grossissement 80X. Capsules d'implants en gel de silicone. De larges particules de silicone sont visibles dans l'épaisseur capsulaire. (C, D) Grossissement 60X. Capsules d'implants salins : aucune particule de silicone n'est présente.



Le tableau 4 résume les résultats des analyses histologiques des implants salins et des implants siliconés.

Nous voyons que les capsules des implants siliconés étaient en moyenne plus épaisses que celles des implants salins (540 vs. 312  $\mu\text{m}$ ).

Nous avons retrouvé en moyenne **992 704 particules** de silicone dans les capsules des implants siliconés contre 0 pour les capsules des implants salins.

**Tableau 4. Résultats des analyses histologiques : comparaison des implants siliconés vs salins**

	Silicone (N=20)	Saline (N=10)	Total (N=30)
<b>Épaisseur moyenne de la capsule (<math>\mu\text{m}</math>)</b>			
Mean (SD)	540 (248)	312 (140)	464 (241)
Median [Min, Max]	519 [185, 1100]	272 [168, 625]	429 [168, 1100]
<b>Volume total de la capsule (<math>\text{mm}^3</math>)</b>			
Mean (SD)	17 300 (8650)	13 400 (5750)	16 000 (7930)
Median [Min, Max]	14 700 [4630, 41500]	10 900 [7980, 23400]	13 900 [4630, 41500]
<b>Taille moyenne des particules (<math>\mu\text{m}</math>)</b>			
Mean (SD)	43,7 (13,4)	NA (NA)	43,7 (13,4)
Median [Min, Max]	41,9 [23,7 ; 71,7]	NA [NA, NA]	41,9 [23,7 ; 71,7]
<b>Densité particulaire moyenne (N/<math>\text{mm}^3</math>)</b>			
Mean (SD)	62.4 (149)	0	41,6 (124)
Median [Min, Max]	22.7 [0, 684]	0	12.5 [0, 684]
<b>Nombre total de particules</b>			
Mean (SD)	992 704 (1 998 942)	0	661 803 (1 686 553)
Median [Min, Max]	393 076 [0, 9 002 235]	0	136 768 [0, 9 002 235]

Le tableau 5 présente les résultats détaillés de chaque capsule incluse dans l'étude. Nous constatons que 85% (17/20) des implants siliconés de cette étude étaient affectés par une perte de silicone alors qu'aucune particule de silicone n'a été observée dans les capsules des implants salins (Tableau 5).

Les trois implants siliconés qui n'étaient pas affectés par du « silicone bleeding » ou du « particulate shedding », sont ceux qui sont restés en place le moins longtemps (11, 19 et 19 mois).

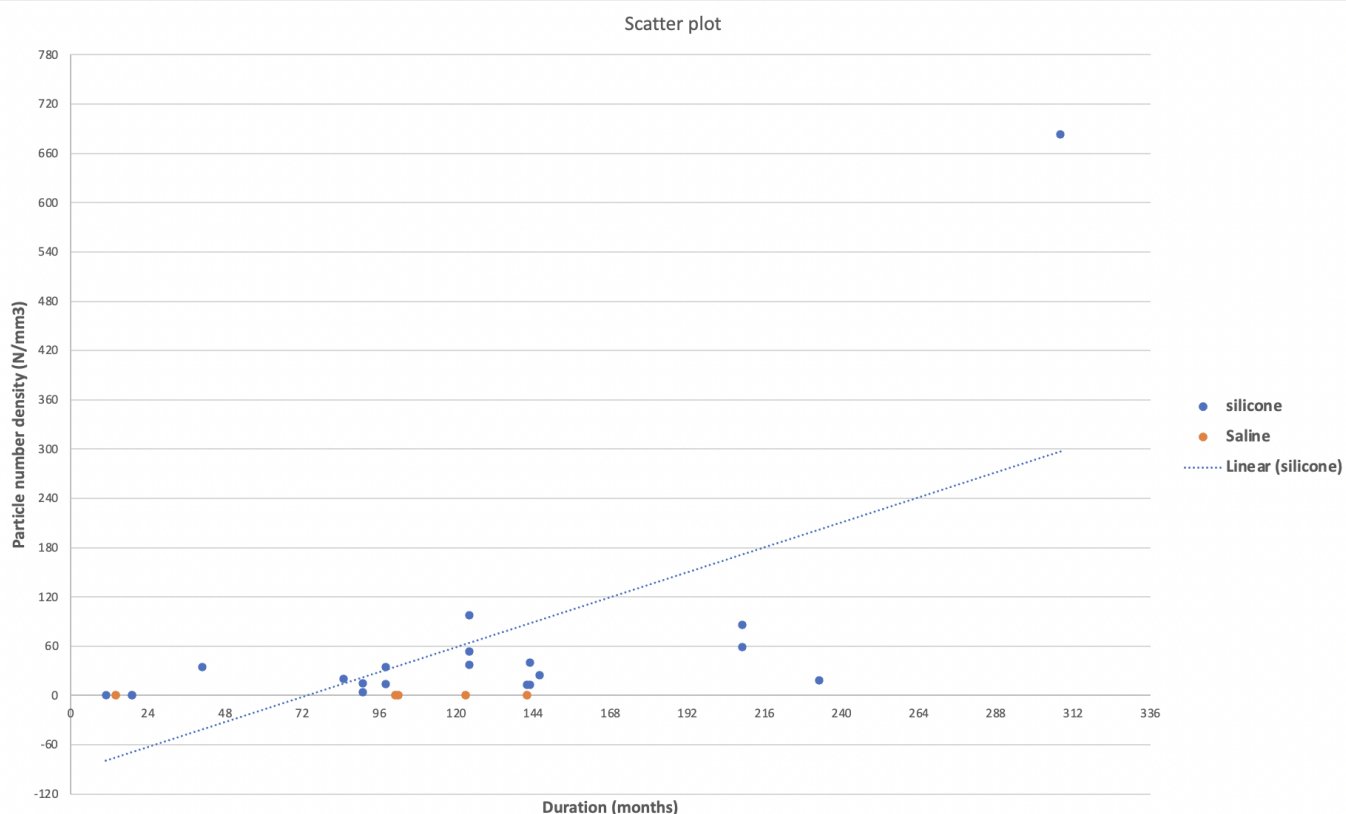
**Tableau 5. Résultats de chaque capsule prise individuellement**

	Implant style	Texture	Filler	Duration (months)	Capsule thickness (µm)	Volume of the capsule (mm3)	Average particle size (µm)	Particle number density (N/mm3)	Total amount of particles
1	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	124	425	11 560	52,4	37,5	433 223
2	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	142	540	14 688	24,7	12,6	184 602
3	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	209	657	24 900	53,9	85,9	2 138 910
4	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	98	680	25 772	41,9	34,6	892 166
5	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	146	185	4625	23,7	24,9	115 303
6	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	85	939	25 541	23,9	20,46	522 569
7	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	209	1096	41 538	48,9	58,8	2 442 434
8	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	233	857	25 453	64	18	458 751
9	Natrelle 410MX (Allergan)	Biocell	Silicone	98	522	19 784	71,7	13,9	274 916
10	Natrelle Inspira SRF (Allergan)	Smooth	Silicone	19	208	7197	NA	0	0
11	Natrelle Inspira SRF (Allergan)	Smooth	Silicone	143	655	12 642	38,9	12,5	158 232
12	Natrelle Inspira SSM (Allergan)	Smooth	Silicone	11	475	20 568	NA	0	0
13	Natrelle Inspira SSM (Allergan)	Smooth	Silicone	91	570	21 318	43,4	4,4	93 081
14	Natrelle Inspira SRF (Allergan)	Smooth	Silicone	19	220	7612	NA	0	0
15	Natrelle Inspira SRF (Allergan)	Smooth	Silicone	143	764	14 745	37,7	39,9	589 211
16	Natrelle Inspira SSM (Allergan)	Smooth	Silicone	91	516	19 298	51,2	15	290 966
17	Mentor MemoryGel	Smooth	Silicone	124	311	11 450	35,6	97,6	1 117 148
18	Mentor MemoryGel	Smooth	Silicone	308	507	13 170	37,1	683,5	9 002 235
19	Mentor MemoryGel	Smooth	Silicone	41	277	10 198	53,2	34,6	352 928
20	Mentor MemoryGel	Smooth	Silicone	124	399	14 690	41,6	53,6	787 413
21	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	101	168	7982	NA	0	0
22	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	101	432	22 296	NA	0	0
23	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	123	195	8498	NA	0	0
24	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	123	418	18 216	NA	0	0
25	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	102	273	10 212	NA	0	0
26	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	102	625	23 379	NA	0	0
27	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	142	230	9159	NA	0	0
28	Mentor Round Moderate Profile	Smooth	Saline	142	281	11 189	NA	0	0
29	Mentor Breast tissue expander CPX4	Siltex	Saline	14	270	12 469	NA	0	0

30	Mentor Breast tissue expander CPX4	Siltex	Saline	14	228	10 529	NA	0	0
----	------------------------------------	--------	--------	----	-----	--------	----	---	---

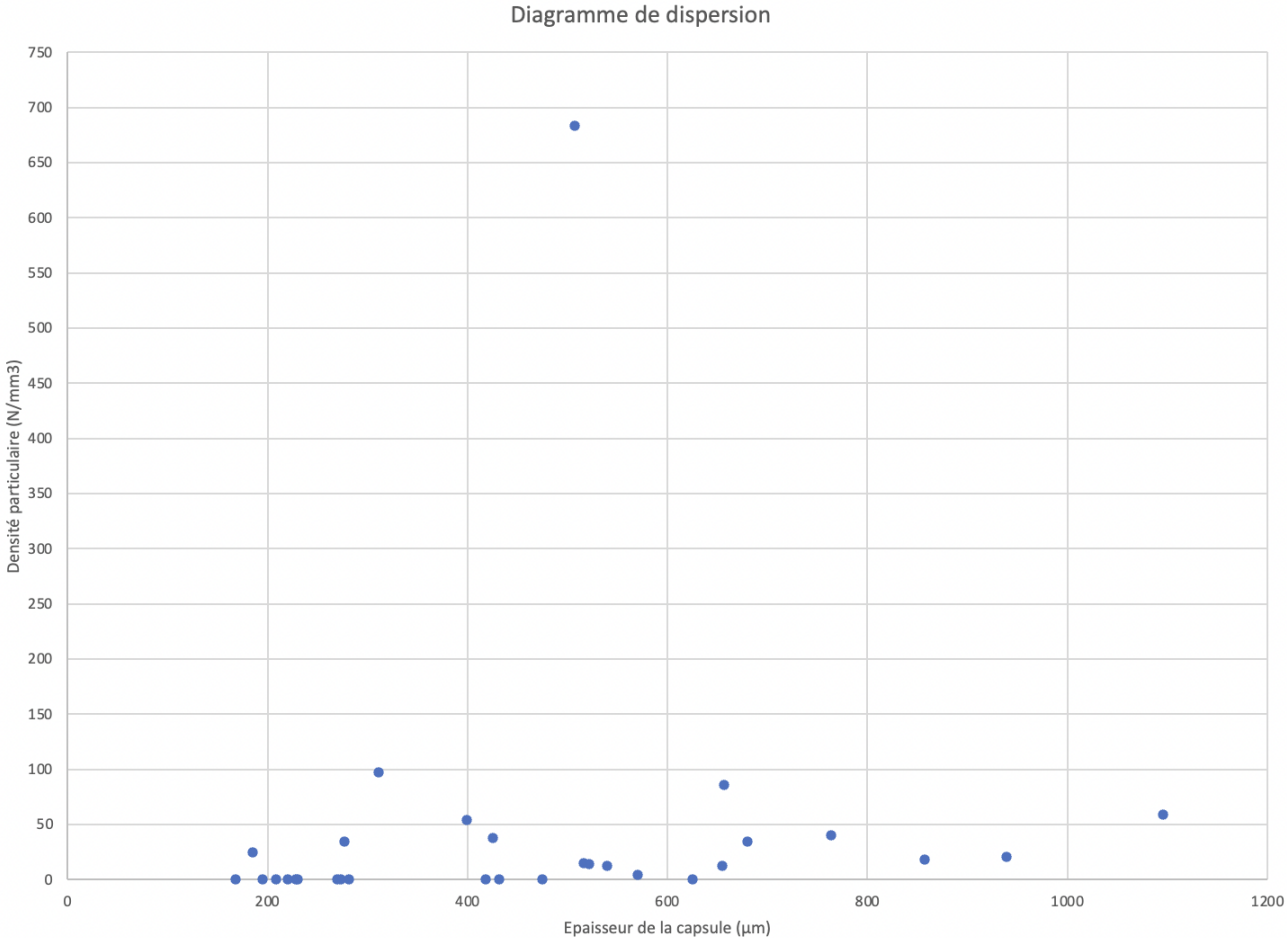
La figure 14 représente un diagramme de dispersion entre la densité particulaire et la durée d'implantation et montre la relation linéaire qui existe entre ces données pour les implants siliconés.

**Figure 14.** Diagramme de dispersion. Relation entre la densité particulaire et la durée d'implantation



La figure 15 représente le diagramme de dispersion entre la densité particulaire et l'épaisseur capsulaire. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre ces deux variables.

**Figure 15.** Diagramme de dispersion. Relation entre la densité particulaire et l'épaisseur capsulaire.



## Chapitre 4 : Discussion

Cette étude préliminaire avait pour objectif de quantifier le silicone dans les capsules péri-prothétiques des implants mammaires en réalisant une analyse histologique approfondie des échantillons de capsule.

Les résultats de la présente étude démontrent la présence de silicone dans 85% des capsules des implants siliconés que nous avons analysées. La quantité retrouvée était considérable puisque nous comptabilisons près de 1 million de particules en moyenne pour ces implants. Le fait que ces particules étaient absentes dans les capsules des implants salins, suggère que le « particulate shedding » est inexistant dans cette étude et que l'élastomère de silicone qui compose l'enveloppe de ces implants, n'est pas une source de fuite de silicone.

Le « particulate shedding » qui résulte d'une perte de silicone depuis la surface de l'implant et fort différent du « silicone bleeding » qui résulte d'une diffusion de particules de silicone depuis le gel de l'implant, au travers d'une enveloppe intacte.

Le diagramme de dispersion (Figure 14) montre la relation entre la quantité de silicone (exprimée en densité particulaire) et la durée d'implantation c'est-à-dire la durée pendant laquelle les implants sont restés en place. Il semble y avoir, pour les implants siliconés, une relation linéaire entre ces deux variables. En effet, la quantité de silicone présente dans les capsules semble augmenter au fil des ans. De façon similaire, Siggelkow *et al* ont observé que le silicone bleeding affectait préférentiellement les implants mammaires siliconés qui restaient en place pendant longtemps. Ils rapportent une durée moyenne de 179 mois pour les implants dont les capsules contenaient du silicone contre 65 mois pour les implants dont les capsules n'en contenaient pas (57).

La majorité des particules de silicone que nous avons observé dans les échantillons de capsule étaient entourées par des cellules inflammatoires et tout particulièrement des

macrophages et des cellules géantes. Ces cellules immunitaires participent à la réaction inflammatoire à corps étranger.

La manière dont le silicone stimule le système immunitaire n'est pas parfaitement comprise. Il semblerait que chaque particule de silicone qui migre à distance de l'implant, suite au silicone bleeding, pourrait être à l'origine d'une réaction inflammatoire de type corps étranger. En outre, il a été postulé, qu'au lieu d'être ingérées et dégradées par les macrophages, ces particules provoquent des lésions lysosomales au sein des macrophages et activent le complexe de l'inflammasome NLRP3 qui va stimuler la libération de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1beta et l'IL-18 et la production de radicaux libres. In fine, ces dommages cellulaires vont provoquer l'apoptose des macrophages qui vont libérer leur contenu en extracellulaire. Les particules de silicone partiellement digérées seront alors reconnues par d'autres macrophages pour y être ingérées et provoquer à nouveau l'apoptose des phagocytes. Ce mécanisme est appelé la « phagocytose de frustration » et est impliquée dans la pathogenèse de certaines maladies inflammatoires chroniques telles que la silicose qui est une maladie respiratoire chronique attribuable à l'inhalation de particules de silice cristalline et qui peut évoluer vers la fibrose pulmonaire ou le cancer (46,58). Il semblerait également que le silicone puisse se comporter comme un adjuvant, capable d'amplifier et de prolonger une réponse immunitaire en présence d'un antigène spécifique et chez une patiente prédisposée génétiquement (46).

Le silicone est donc potentiellement un trigger d'inflammation chronique, et son implication dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunitaires, du LAGC-AIM et du breast implant illness a été évoqué et fait encore l'objet de débats aujourd'hui (59–61).

Il existe très peu de données sur la quantité de silicone qui est susceptible de migrer des implants mammaires suite au silicone bleeding. Yu et al. ont précédemment décrit une méthode in vitro pour déterminer la quantité totale de silicone qui s'écoule des implants mammaires remplis de gel de silicone. Ils estiment que le taux de diffusion du gel de silicone pourrait être aussi élevé que 300 mg par an (62).



La taille moyenne des particules de silicone que nous avons mesurée était de 43.7  $\mu\text{m}$ . Ces valeurs sont comparables à celles rapportées dans la littérature. En effet, citons Aptekar *et al.* qui ont obtenu des valeurs entre 10 et 100  $\mu\text{m}$ , et Harboldt *et al.* dont les mesures oscillaient entre 10 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre (63,64).

## Chapitre 5 : Conclusions

Cette étude nous a permis de quantifier le silicone bleeding et de démontrer que des millions de particules de silicone diffusent dans les capsules péri-prothétiques des implants mammaires siliconés. Il en ressort également que la quantité de silicone bleeding semble avoir une relation linéaire avec la durée d'implantation.

Les particules de silicone représentent une source potentielle d'inflammation chronique autour des implants mammaires dont les conséquences à long terme sur la santé des patientes ne sont pas bien connues. De nombreuses études suggèrent que le silicone pourrait être impliquée dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunitaires, du LAGC-AIM ou encore du breast implant illness.

La nouvelle méthode de quantification que nous décrivons dans cette étude, repose sur une analyse histologique approfondie des échantillons de capsule. Cette méthode est facilement reproductible et nous permettra à l'avenir de réaliser des études à plus grandes échelles et de comparer les différents types d'implants mammaires. Nous tenterons également de déterminer s'il y a une relation entre la quantité de silicone bleeding dans les capsules et la présence cliniquement de signes ou symptômes locaux voire systémiques.

## Références bibliographiques

1. International Society of aesthetic Plastic Surgery. Aesthetic/Cosmetic Procedures Global Survey. 2020;1–60. Available from: [www.isaps.org](http://www.isaps.org)
2. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics Report [Internet]. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. 2020. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Plastic+Surgery+Statistics+Report#1>
3. Spear SL, Parikh PM, Goldstein JA. History of Breast Implants and the Food and Drug Administration. *Clin Plast Surg*. 2009;36(1):15–21.
4. Braley SA. The use of silicones in plastic surgery: A retrospective view. *Plast Reconstr Surg*. 1973;
5. Baldwyn C, Kaplan ErN. Silicone induced human adjuvant disease? *Ann Plast Surg*. 1983;10:270–3.
6. Kumagai Y, Yuichi S, Medsger T, Gerald R. Kumagai Y, Skiokana Y, Medager TA. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. *Arthritis Rheum*. 1984;27(January).
7. Sergott T, Limoli J, Baldwyn C, Laub D. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation. A review of the literature, case studies and speculation for the future. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78:104–14.
8. Fock KM, Feng PH, Tey BH. Autoimmune disease developing after augmentation mammoplasty: Report of 3 cases. *J Rheumatol*. 1984;
9. Van Nunen S, Gatenby PA, Basten A. Post mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):694–7.
10. Bondurant S, Ernster V HR. Institute of Medicine (US) Committee on the Safety of Silicone Breast Implants. Safety of Silicone Breast Implants. National Academies Press (US). 1999;
11. Caplin DA, Calobrace MB, Wixtrom RN, Estes MM, Canady JW. MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plast Reconstr Surg*. 2021;(1):556–66.
12. Cunningham B. The Mentor core study on silicone MemoryGel breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7 SUPPL. 1):19–29.
13. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7 SUPPL. 1):8–16.
14. Food US, Administration D, FDA. FDA Update on the Safety of Silicone Gel-Filled Breast Implants Center for Devices and Radiological Health. *Cent Devices Radiol Heal US Food Drug Adm*. 2011;(June):63.
15. Czerny V. Drei plastische Operationen. III. Plastischer Ersatz der Brustdruse durch ein Lipom. *Arch F Klin Chir*. 1895;
16. Glicenstein J. History of augmentation mammoplasty. *Ann Chir Plast Esthet*. 2005;50(5):337–49.

17. Conway H, Goulian D. Experience with an injectable silastic RTV as a subcutaneous prosthetic material. *Plast Reconstr Surg.* 1963;32(3):294–302.
18. Boo-chai BK, Centre P. Complications of a u g m e n t a t i o n m a m m a p l a s t y by silicone injection. 1968;1–5.
19. PANGMAN WJ, WALLACE RM, HILLS B. The use of plastic prosthesis in breast plastic and other soft tissue surgery. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1955;
20. DE NICOLA RR. Permanent artificial, silicone, urethra. *J Urol.* 1950;
21. RUDOLPH R, ABRAHAM J, VECCHIONE T, GUBER S, WOODWARD M. Myofibroblasts and free silicon around breast implants. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 1978 Aug;62(2):185–96. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-197808000-00006>
22. Bergman RB, van der Ende AE. Exudation of silicone through the envelope of gel-filled breast prostheses: an in vitro study. *Br J Plast Surg.* 1979;32(1):31–4.
23. Barker DE, Retsky MI, Schultz S. “Bleeding” of silicone from bag–gel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. Vol. 61, *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1978. p. 836–41.
24. Baker J, LeVier R, Spielvogel D. Positive identification of silicone in human mammary capsular tissue. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:56–60.
25. Caffee HH. The Influence of Silicone Bleed on Capsule Contracture. *Ann Plast Surg [Internet].* 1986 Oct;17(4):284–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000637-198610000-00003>
26. Barker DE, Retsky M, Schulz SL. The new low bleed mammary prosthesis: An experimental study in mice. *Aesthetic Plast Surg.* 1981;5(1):85–91.
27. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Maxwell GP. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7 SUPPL. 1):40–8.
28. Panel TE. Safety of polyurethane-covered breast implants. *Cmaj.* 1991;145(9):1125–32.
29. Sinclair TM, Kerrigan CL, Buntic R. Biodegradation of the polyurethane foam covering of breast implants. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 1993 Nov;92(6):1003–13; discussion 1014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8234496>
30. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, et al. 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;
31. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, MacKay DR, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A systematic review. *JAMA Surg.* 2017;152(12):1161–8.
32. 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.
33. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.).* 2002.
34. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of

- human cancer. *Journal of Internal Medicine*. 2000.
35. Danino A, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant J. Étude au microscope électronique à balayage des surfaces des implants mammaires à texturation poreuse et de leurs capsules. Description de l'effet « velcro » des prothèses à texturation poreuse. *Ann Chir Plast Esthétique*. 2001;46(1):23–30.
  36. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Locke M, Prince HM, Elder E, et al. The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(5):1285–92.
  37. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):695–705.
  38. Ebner PJ, Liu A, Gould DJ, Patel KM. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, a systematic review and in-depth evaluation of the current understanding. *J Surg Oncol*. 2019;120(4):573–7.
  39. Tardío JC, Granados R. Axillary lymphadenopathy: An outstanding presentation for breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Int J Surg Pathol*. 2015;
  40. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthetic Surg J*. 2019;39:S3–13.
  41. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, Van Busum K, Gidengil CA. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2015;
  42. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* [Internet]. 2011;36(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>
  43. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(12):1259–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.003>
  44. Colafrancesco S, Agmon-Levin N, Perricone C, Shoenfeld Y. Unraveling the soul of autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle. *Immunologic Research*. 2013.
  45. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017;65(1):120–8.
  46. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*. 2013;56(2–3):293–8.
  47. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):86–100.
  48. Major MR, Wong VW, Nelson ER, Longaker MT, Gurtner GC. The Foreign Body Response: At the Interface of Surgery and Bioengineering. *Plast Reconstr Surg*. 2015;
  49. Lee M, Ponraja G, McLeod K, Chong S. Breast Implant Illness: A Biofilm Hypothesis.

- Plast Reconstr Surg - Glob Open. 2020;8(4):1–10.
50. Babensee JE. Interaction of dendritic cells with biomaterials. *Seminars in Immunology*. 2008.
  51. Samreen N, Glazebrook KN, Bhatt A, Venkatesh SK, Mcmenomy BP, Chandra A, et al. Imaging findings of mammary and systemic silicone deposition secondary to breast implants. *Br J Radiol*. 2018;91(1089).
  52. Chen TA, Mercado CL, Topping KL, Erickson BP, Cockerham KP, Kossler AL. Disseminated silicone granulomatosis in the face and orbit. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2018;10(January):32–4.
  53. Brody GS. Fact and fiction about breast implant “bleed.” 1977.
  54. Dijkman HBPM, Slaats I, Bult P. Assessment of Silicone Particle Migration among Women Undergoing Removal or Revision of Silicone Breast Implants in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):1–10.
  55. Hallab NJ, Samelko L, Hammond D. Particulate Debris Released from Breast Implant Surfaces Is Highly Dependent on Implant Type. *Aesthetic Surg J*. 2021;41(7):782–93.
  56. Tang SYQ, Israel JS, Afifi AM. Breast Implant Illness: Symptoms, Patient Concerns, and the Power of Social Media. *Plast Reconstr Surg*. 2017;
  57. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003;24(6):1101–9.
  58. Nakayama M. Macrophage recognition of crystals and nanoparticles. *Front Immunol*. 2018;9(JAN):1–8.
  59. Yang S, Klietz M-L, Harren AK, Wei Q, Hirsch T, Aitzetmüller MM. Understanding Breast Implant Illness: Etiology is the Key. *Aesthetic Surg J*. 2021;
  60. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferru MC, Miranda RN, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma : a review disorder. 2018;717.
  61. Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams WP, Deva AK. Breast Implant Illness: A Way Forward. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3 A Review of Breast ImplantAssociated Anaplastic Large Cell Lymphoma):74S-81S.
  62. Yu L, Latorre G, Marotta J, Batich C, Hardt S. In vitro measurement of Silicone bleed from breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97(4):756–64.
  63. Aptekar R, Davie J, Catell H. Foreign Body reaction to silicone rubber. Complication of a finger joint implant. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;(98):231–2.
  64. Harboldt SL, Gumley GJ, Balogh K. Osteolysis after silicone arthroplasty. *Am J Clin Pathol*. 1992;98(6):594–7.