

LE LYMPHOME ANAPLASIQUE À GRANDES CELLULES ASSOCIÉ AUX PROTHÈSES MAMMAIRES

VAN BOECKEL V (1), DUYNSINX O (1), VRANCKEN K (1), NIZET C (1), NELISSEN X (1), NIZET JL (1)

RÉSUMÉ : Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (BIA-ALCL : Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma) est un lymphome rare à cellules T, CD-30+/ ALK-. La combinaison d'un implant mammaire texturé, d'une contamination bactérienne et d'une prédisposition génétique semble être nécessaire à l'apparition du BIA-ALCL. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a établi des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement. Un dépistage rapide de la maladie est essentiel pour assurer la guérison. À un stade précoce et pour la grande majorité des patients, le traitement consiste à retirer l'implant avec une capsulectomie totale associée. Nous partageons notre expérience avec la présentation d'un cas de BIA-ALCL découvert suite à l'apparition d'un sérome péri-prothétique, 19 ans après la mise en place de prothèses mammaires.

MOTS-CLÉS : Lymphome - Prothèse mammaire - Sérome - BIA-ALCL

THE LARGE CELL ANAPLASTIC LYMPHOMA ASSOCIATED WITH BREAST IMPLANTS

SUMMARY : Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a rare CD-30+/ALK- T-cell lymphoma. The combination of a textured breast implant, bacterial contamination and genetic predisposition appears to be necessary for the development of BIA-ALCL. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has established guidelines for both diagnosis and treatment. Early detection of the disease is essential to ensure a cure. At an early stage and for the vast majority of patients, treatment consists of implant removal with associated total capsulectomy. We share our experience with the presentation of a case of BIA-ALCL discovered following the appearance of a periprosthetic seroma, 19 years after the fitting of breast implants.

KEYWORDS : Lymphoma - Breast prosthesis - Seroma - BIA-ALCL

INTRODUCTION

Les implants en silicone ont été mis au point en 1962 pour l'augmentation mammaire et sont devenus essentiels pour la reconstruction mammaire après mastectomie (1). Cependant, ils peuvent être associés à une complication rare, mais préoccupante : le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (BIA-ALCL). Ce type de lymphome, principalement lié aux implants à surface texturée, a été documenté pour la première fois en 1997, et reconnu comme une entité distincte par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016 (2, 3).

En avril 2020, on comptait 68 cas confirmés de BIA-ALCL au Royaume-Uni et environ 800 cas mondiaux, dont 33 décès attribués au BIA-ALCL (2). L'incidence du BIA-ALCL est controversée et difficile à quantifier : de 1 sur 300 aux Etats-Unis à 1 cas sur 24 000 cas au Royaume-Uni (3). À ce jour, le BIA-ALCL est la plus fréquente des tumeurs associées aux implants mammaires, tandis que seuls quelques cas de carcinome épidermoïde (BIA-SCC) et de lymphome à cellules B de la capsule ont été décrits (4).

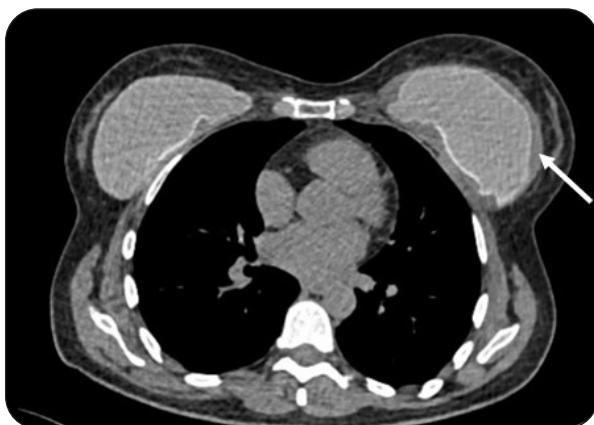
CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 52 ans se présente aux urgences suite à l'apparition de douleurs au niveau du sein gauche dans un contexte atraumatique. Dans ses antécédents, notons une reconstruction mammaire bilatérale par prothèses dont les références ne sont pas connues 19 ans auparavant. L'examen clinique met en évidence une tuméfaction douloureuse du quadrant supéro-externe du sein, sans érythème ni chaleur. Une imagerie par CT scanner démontre une suspicion de rupture de prothèse avec sérome péri-prothétique du côté gauche ([Figure 1](#)). La patiente est apyrétique et sa biologie ne met pas en évidence de syndrome inflammatoire. Une ponction sous contrôle échographique est réalisée le lendemain en sénologie. L'analyse anatomopathologique suspecte un lymphome anaplasique à grandes cellules, associé aux implants mammaires, avec les marqueurs CD-30+/ ALK-. La patiente est adressée conjointement en oncologie, et un bilan d'extension par PET-scanner est prescrit. Celui-ci révèle une discrète hyperfixation diffuse péri-prothétique au sein gauche, non spécifique, sans identification d'autres lésions.

Le traitement chirurgical consiste en une explantation des implants mammaires avec capsulectomie totale bilatérale. Du côté gauche, nous prélevons du liquide séreux

(1) Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Image TDM coupe transversale mettant en évidence le sérome péri-prothétique au niveau de l'implant mammaire du côté gauche (flèche). Celle-ci présente un aspect focalement irrégulier d'aspect rompu



péri-prothétique en quantité modérée, envoyé en analyse bactériologique et anatomopathologique. La prothèse est identifiée comme une McGhan de 270 cc, rompue (implant de type texturé). La capsule présente un épaississement significatif, avec une infiltration liquidienne modérée dans les tissus adjacents. Du côté droit, la dissection est plus aisée avec une capsule souple, d'aspect banal, sans liquide. La prothèse, également une McGhan de 270 cc, s'avère intacte. L'analyse anatomopathologique a confirmé un lymphome anaplasique à grandes cellules au stade 1B T2N0M0, sans infiltration lymphomateuse au-delà de la capsule, excluant la nécessité d'un traitement adjuvant. L'analyse de la capsule droite est exempte de signe de malignité et la bactériologie du liquide péri-prothétique du côté gauche ne met pas en évidence de micro-organismes. Les suites opératoires sont simples et la patiente quitte l'hôpital au quatrième jour postopératoire.

Sur une période de 12 mois postopératoire, aucune récidive n'a été détectée. Un suivi clinique a été mis en place, avec des consultations prévues tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années, puis adaptées en fonction de l'état clinique de la patiente. Par ailleurs, un suivi par PET-CT est réalisé tous les 6 mois pendant cette période initiale de deux ans, et ultérieurement uniquement si une indication clinique se présente, afin de surveiller le risque de récidive systémique.

La patiente envisage une intervention chirurgicale future visant à améliorer le volume mam-

maire, mais sans avoir recours à la mise en place de prothèses.

DISCUSSION

ÉTILOGIE

Selon les données actuelles, le développement du BIA-ALCL résulte d'une interaction entre un implant mammaire texturé, une contamination bactérienne et une prédisposition génétique individuelle. Toutes ces théories ont en commun l'inflammation chronique comme mécanisme pathogène.

En effet, il convient de noter qu'aucun cas de BIA-ALCL n'a été signalé chez des patientes dont les antécédents en matière d'implants mammaires ne comportaient qu'un dispositif lisse (5). Les implants texturés en silicium ont été développés pour répondre à la demande d'un aspect plus naturel, tout en minimisant les risques de fuites de leur contenu. Leur surface texturée améliore la stabilité dans la poche mammaire en favorisant l'adhérence au tissu environnant, tout en réduisant l'incidence de la contracture capsulaire. Les implants remplis de solution saline et de silicium sont tous deux impliqués (6). En raison de l'incidence particulièrement élevée de ce lymphome chez les femmes porteuses d'implants texturés Biocell d'Allergan, ces derniers ont été retirés du marché en 2019 (3).

De plus, les implants texturés semblent favoriser l'adhésion bactérienne et la formation d'un biofilm, processus qui peut entraîner une inflammation chronique. Cette inflammation persistante pourrait provoquer une surstimulation immunitaire, susceptible de conduire à une réponse dysfonctionnelle et, à terme, à l'apparition du lymphome (7). La littérature médicale étaye cette théorie et rapporte plusieurs exemples de maladies infectieuses associées au développement de cancers. Parmi eux figurent *Helicobacter pylori* et le lymphome MALT gastrique, ainsi que les lymphomes liés à des infections virales telles que le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus de l'herpès humain 8 (HHV-8) et le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1),... (8). Hu et coll. ont démontré que les bactéries à Gram négatif sont susceptibles de déclencher une réponse immunitaire à un stade précoce de la pathogenèse de la BIA-ALCL (9). Recueillir les antécédents médicaux des patients atteints de BIA-ALCL, notamment en ce qui concerne d'éventuelles infections antérieures, peut contribuer à mieux comprendre le rôle potentiel des

agents infectieux dans le développement de cette pathologie.

Blomberg et coll. ont analysé le génome de 11 cas confirmés de BIA-ALCL, identifiant des variants activant la voie JAK/STAT dans 10 des 11 cas. Ces résultats suggèrent l'existence d'une prédisposition génétique à cette maladie (10). Chez les patientes porteuses de mutations germinales dans les gènes TP53 et BRCA1/2, associées à un risque accru de cancer du sein, la prévalence du BIA-ALCL semble plus élevée que dans la population générale. Ces patientes présentent également un délai d'apparition de la maladie plus court, renforçant l'hypothèse d'un lien entre prédisposition génétique et développement du BIA-ALCL (11 12).

CLINIQUE

Le BIA-ALCL se manifeste le plus souvent sous la forme d'un sérome tardif, rapporté dans environ 80 % des cas confirmés (12). Il survient généralement plusieurs années (7-10 ans) après l'insertion de l'implant mammaire et est décrit comme une augmentation brutale du volume du sein due à l'accumulation de liquide péri-prothétique. Bien que chaque implant puisse être entouré d'une petite quantité de liquide (environ 5 à 10 ml), tout sérome dépassant ce volume, survenant plus d'un an après l'intervention chirurgicale, et ne pouvant être attribué à un traumatisme ou à une infection, doit être considéré comme suspect. Il existe également d'autres présentations du BIA-ALCL telles qu'une masse palpable (observée dans 8 à 24 % des cas), des manifestations cutanées, une contracture capsulaire ou une lymphadénopathie (5).

HISTOLOGIE

Les échantillons prélevés doivent être soumis à plusieurs analyses, incluant la morphologie cellulaire par cytologie, l'immunohistochimie du CD30 et la cytométrie de flux pour évaluer, quantifier et caractériser les cellules T présentes. Le diagnostic cytopathologique de BIA-ALCL repose sur la présence de grandes cellules, atypiques, pléomorphes et anaplasiques avec un cytoplasme éosinophile. Le BIA-ALCL n'exprime pas la translocation du lymphome anaplasique kinase (c'est-à-dire qu'il est ALK-négatif), ce qui est essentiel pour le différencier des ALCL systémiques ALK-positifs. L'immunohistochimie du CD30 est un élément fondamental des tests diagnostiques pour les BIA-ALCL, mais n'est pas, en soi, pathognomonique car l'expression du CD30 peut être exprimé sur des cellules inflammatoires bénignes (5).

PRISE EN CHARGE

Le NCCN a établi des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de cette pathologie mises à jour en 2019. L'évaluation initiale repose sur une échographie, utilisée pour détecter une accumulation de liquide, une masse mammaire ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques régionaux. Dans une minorité de cas, qui ne présentent pas de liquide, une biopsie échoguidée ou ouverte peut être nécessaire pour prélever des échantillons de masse capsulaire, de peau anormale ou de ganglions suspects. Dans les cas où l'échographie est équivoque, l'imagerie par résonance magnétique est recommandée pour une caractérisation plus poussée (5).

Contrairement aux autres pathologies du sein (lymphomes, cancers ou lésions bénignes), le parenchyme n'est généralement pas atteint dans les BIA-ALCL, sauf dans les cas où la tumeur maligne s'étend à travers l'implant. Dans les premiers stades de la maladie, les cellules malignes se trouvent uniquement dans le liquide péri-prothétique (stade IA), dans la face interne de la capsule (stade IB) ou dans une masse confinée à la capsule (stade IC). Si la tumeur s'étend au-delà de la capsule, elle est considérée comme un T4 (stade II). Si des ganglions lymphatiques ou des organes distants sont touchés, cela suggère une progression de la maladie (stades IIB, III et IV) (Tableau I (5)). Les patients dont le diagnostic de BIA-ALCL est confirmé doivent être adressés à un oncologue pour une évaluation et une stadification adéquate avant l'intervention chirurgicale. Le PET scanner est utile pour détecter les maladies extra-capsulaires et les métastases à distance.

Une capsulectomie en bloc avec explantation, résection des masses associées et excision des ganglions lymphatiques impliqués est recommandée pour les patients atteints de BIA-ALCL, dans le cadre d'une évaluation multidisciplinaire (13).

L'ajout d'une chimiothérapie/immunothérapie peut être envisagé chez les patientes au stade IIA si la maladie est non résécable et est recommandé pour les patientes au stade IIB ou à un stade plus élevé de BIA-ALCL, lorsque cela est jugé approprié dans le cadre d'une évaluation pluridisciplinaire (14). Le NCCN conseille de retirer les deux implants en raison de certains cas de découvertes fortuites dans le sein controlatéral. L'ajout d'une radiothérapie (24 à 36 Gy) à l'explantation est recommandé pour les patients atteints de BIA-ALCL non résécables, lorsque cela est jugé approprié (5).

Les patientes ayant obtenu une réponse complète au traitement peuvent être suivies

Tableau I. Classification TNM du BIA-ALCL et stadiification (5)

		TNM BIA-ALCL			
Extension tumorale		T1	T2	T3	T4
T		Liquide péri-prothétique	Infiltration précoce de la capsule	Agrégats ou nappes de cellules infiltrant la capsule	Invasion locale, extra capsulaire
Ganglions lymphatiques		N0	N1	N2	
N		Pas d'atteinte ganglionnaire	1 ganglion régional atteint	Plusieurs ganglions régionaux atteints	
Métastases		M0	M1		
M		Pas d'autres organes atteints	D'autres organes atteints		
Stades					
Stade IA : T1N0M0		Stade IIA : T4N0M0		Stade III : T1-3N2M0, T4N1M0	
Stade IB : T2N0M0		Stade IIB : T1-3N1M0		Stade IV : T1-4N1-4M1	
Stade IA : T1N0M0					

cliniquement tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années. Le rôle de la surveillance radiographique de routine reste incertain, mais un scanner thoracique/ abdominal/ pelvien avec contraste, ou un PET scan, pourrait être envisagé tous les 6 mois pendant deux ans. Après ce délai, ces examens seraient réalisés uniquement en fonction des indications cliniques (5).

Pour la majorité des patientes diagnostiquées avec un BIA-ALCL l'ablation complète de la capsule est le facteur clé pour assurer la survie et la guérison. Cependant, la présence de nodules tumoraux, de ganglions lymphatiques axillaires, d'une atteinte bilatérale du sein ou d'une infiltration de la capsule dénotent un comportement plus agressif de la maladie et d'un moins bon pronostic. En raison de la rareté des cas et d'un suivi souvent insuffisant, il est difficile de quantifier la survie globale et la survie sans maladie (8).

Le document de consentement éclairé lors d'une chirurgie impliquant la mise en place d'implants, doit faire part du risque potentiel de développer secondairement un BIA-ALCL. Il apparaît important que la patiente connaisse l'existence de cette maladie, de ses symptômes (en particulier les séromes tardifs), et de l'importance d'un suivi annuel auprès du chirurgien plasticien en post chirurgie (15).

Enfin, il est proposé aux patientes atteintes de BIA-ALCL de participer au registre du LYSARC, The Lymphoma Academic Research Organisation. En raison de la rareté du BIA-ALCL, la collecte de rapports de cas dans des bases de données partagées représente la

seule méthode disponible pour obtenir des données sur ce lymphome.

IMPLICATIONS CLINIQUES

Étant donné que le BIA-ALCL est une maladie indolente, se développant généralement sur une période de 7 à 10 ans, et qu'elle est très curable lorsqu'elle est diagnostiquée tôt, il est essentiel de connaître cette pathologie afin de pouvoir la diagnostiquer et la traiter rapidement.

Ainsi, tout sérome apparaissant un an après l'implantation d'un implant mammaire, et qui ne peut être attribué à un traumatisme ou à une infection, doit être exploré plus en profondeur et être considéré comme suspect de BIA-ALCL.

CONCLUSIONS

Le BIA-ALCL a dominé les discussions dans le domaine de la chirurgie mammaire au cours des dix dernières années. Bien que l'apparition de cette pathologie ait soulevé d'importantes préoccupations en matière de sécurité et ait généré une certaine inquiétude tant chez les patients que chez les chirurgiens, il est essentiel de rappeler qu'il s'agit d'une maladie rare, avec un pronostic globalement favorable, surtout lorsqu'elle est diagnostiquée tôt et traitée par le retrait de l'implant et capsulectomie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer* 1997;**79**:1747-56.
2. Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, et al. UK guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2021;**74**:13-29.
3. Lynch EB, DeCoster RC, Vyas KS, et al. Current risk of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review of epidemiological studies. *Ann Breast Surg* 2021;**5**:30.
4. D'Orsi G, Giacalone M, Calicchia A, et al. BIA-ALCL and BIA-SCC: updates on clinical features and genetic mutations for latest recommendations. *Medicina (Kaunas)* 2024;**60**:1-13.
5. 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**:3-13.
6. Deva AK, Turner SD, Kadin ME, et al. Etiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (Bia-alcl): current directions in research. *Cancers (Basel)* 2020;**12**:3861.
7. Mallucci P, Bistoni G. BIA-ALCL-horizon scanning. *JPRAS Open* 2022;**34**:245-51.
8. K Groth A, Graf R. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the textured breast implant crisis. *Aesthetic Plast Surg* 2020;**44**:1-12.
9. Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial bio-film infection detected in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2016;**137**:1659-69.
10. Blomberg P, Thompson ER, Jones K, et al. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016;**101**:e387-e90.
11. Carbonaro R, Accardo G, Mazzocconi L, et al. BIA-ALCL in patients with genetic predisposition for breast cancer: our experience and a review of the literature. *Eur J Cancer Prev* 2023;**32**:370-6.
12. Santenelli Di Pompeo F, Panagiotakos D, Firmani G, et al. BIA-ALCL epidemiological findings from a retrospective study of 248 cases extracted from relevant case reports and series: a systematic review. *Aesthetic Surg J* 2023;**43**:545-55.
13. Longo B, Di Napoli A, Curigliano G, et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment according to current updated knowledge on BIA-ALCL. *Breast* 2022;**66**:332-41.
14. Santenelli Di Pompeo F, Clemens MW, Atlan M, et al. Response to: What is missing from the 2022 practice recommendation updates from the world consensus conference on BIA-ALCL? *Aesthetic Surg J* 2023;**43**:NP138-40.
15. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;**132**:1889-98.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Nizet JL, service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale, CHU de Liège Belgique.

Email : jnizet@chuliege.be