



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire autologue.
Procédure chirurgicale Mat(t)isse :
Mise en place d'une étude clinique

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2022
à 16 : 00 au pôle recherche

Par Corentin SYRAS

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DUQUENNOY-MARTINOT

Asseseurs :

Madame le Docteur Clotilde CALIBRE

Monsieur le Docteur Jérôme PHALIPPOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre GUERRESCHI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

DÉCLARATION DE NON PLAGIAT

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊT

Je certifie ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Sigles

ADM	Acellular Dermal Matrix
AEMPS	Agence Espagnole des Médicaments et Dispositifs Médicaux
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des produits de santé)
CE	Comité Ethique
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
DIEPf	Deep Inferior Epigastric artery Perforator flap
DM	Dispositif Médical
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FGF	Fibroblast Growth Factor
IC	Intervalle de Confiance
IGAPf	Inferior Gluteal Artery Perforator flap
IGF-1	Insuline-like Growth Factor-1
IMAPf	Internal Mammary Artery Perforator flap
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAGC	Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules
LICAPf	Lateral InterCostal Artery Perforator flap
LTAPf	Lateral Thoracic Artery Perforator flap
Mat(t)isse	MAtrices Textiles Tridimensionnelles synthétiques pour autogreffe de TISSus adipeux dédiées à la reconstruction tissulaire
MESH	MEdical Subject Headings
MSLD	Muscle-Sparing Latissimus Dorsi
NSM	Nipple Sparing Mastectomy
PRP	Plasma Riche en Plaquettes
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RMD	Reconstruction Mammaire Différée
RMI	Reconstruction Mammaire Immédiate

SEAPf	Superior Epigastric Artery Perforator flap
SGAPf	Superior Gluteal Artery Perforator flap
SIEPf	Superficial Inferior Epigastric artery Perforator flap
SSM	Skin Sparing Mastectomy
TDAPf	Thoraco Dorsal Artery Perforator flap
TEC	Tissue Engineering Chamber
TMGf	Transverse Myocutaneous Gracilis flap
TRAMf	Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Sommaire

Avertissement	3
Sigles	5
Sommaire.....	7
Introduction	9
1. Généralités	9
A. Cancer du sein.....	9
B. Techniques de reconstruction mammaire	11
C. Place de l'ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire : état de l'art.....	19
2. Implant Mat(t)isse : le projet	26
A. Objectif et description de l'implant.....	26
B. Travaux antérieurs : étude pré-clinique	28
C. Parcours du dispositif médical en France.....	38
Designing une étude clinique.....	45
A. Le rôle d'une société de recherche contractuelle (CRO).....	45
B. Etablissement des objectifs	46
C. Plan de l'étude	50
D. Choix des centres et des investigateurs.....	53
E. Population de l'étude	55
F. Méthode d'observation et d'évaluation	58
G. Analyse statistique.....	63
H. Mise au point de la technique opératoire.....	65
I. Cadre réglementaire	73
Résultats	75
A. Calendrier de suivi	75
B. Etablissement d'un Case Report Form (CRF).....	80
C. First in Human	81
Discussion.....	86
A. Choix du type et du plan de l'étude	86
B. Choix des objectifs de l'étude.....	88
C. Choix des critères d'inclusion et de non-inclusion	96
D. Choix des méthodes d'observation et d'évaluation	101
E. Choix du calendrier de suivi.....	105

F. Comparaison avec les autres études	105
G. Perspectives	110
Conclusion.....	112
Références	113
Annexe 1	122
Annexe 2.....	123
Annexe 3.....	129
Annexe 4.....	130
Annexe 5.....	147

Introduction

1. Généralités

A. Cancer du sein

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, les cancers voient leurs fréquences augmenter inéluctablement et représentent en France un problème sanitaire majeur. Le cancer du sein de la femme y contribue pour une part importante puisqu'il s'agit de la localisation cancéreuse la plus fréquente (1,2).

Les données chiffrées présentées ici proviennent de la publication de Santé publique France sur l'estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 459. Le taux d'incidence est de 99,9 cas pour 100 000 personnes-année. Le cancer du sein représente 31% des cancers féminins en France, suivi par le cancer colorectal (11%) et le cancer des poumons (9%). Le taux d'incidence s'élève rapidement à partir de 30 ans et est maximal vers 70 ans, l'âge médian au diagnostic étant de 63 ans. Le nombre de décès estimé en 2018 était de 12 146 et l'âge médian au décès de 74 ans (1,2).

En Europe, on estime qu'il existe 523 000 cas de cancer du sein par an et 138 000 décès. Le cancer du sein représente 28,2% de l'ensemble des cancers chez la femme et 16,2% de la mortalité par cancer (3).

Une femme sur 8 est donc confrontée au cancer du sein au cours de sa vie (4), avec une survie à cinq ans qui est de 87%, et à dix ans de 78%. Dans 30% des cas, la prise en charge globale du cancer du sein comporte la réalisation d'une mastectomie totale, ce qui correspond à environ 20 000 mastectomies totales en France par an, avec un chiffre qui reste stable au cours des dernières années (5).

Une étude observationnelle française, réalisée entre 2008 et 2014, montre que sur les 140 904 patientes ayant eu une mastectomie totale au cours de cette période pour la prise en charge d'un cancer du sein, seulement 16% avaient bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate (5). 17,8% avaient bénéficié d'une reconstruction mammaire différée. 33,8% des femmes ayant subi une mastectomie totale ont donc bénéficié d'une reconstruction.

Cette proportion relativement faible de reconstruction mammaire après mastectomie totale peut s'expliquer par de nombreuses raisons, avec en première place une méconnaissance des différentes techniques et un défaut d'information (5).

Le manque de coopération multidisciplinaire, de chirurgiens reconstructeurs spécialisés et leur répartition inégale sur le territoire français sont également des freins importants. En effet, hors centres de lutte contre le cancer et centres hospitalo-universitaires, peu de chirurgiens plasticiens décident de pratiquer la reconstruction mammaire car il s'agit d'un travail lourd avec une faible rentabilité financière (5).

A cela s'ajoutent l'âge avancé des patientes et l'existence de comorbidités (5).

B. Techniques de reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire occupe une place importante au sein de la Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique. Elle est en perpétuelle évolution, animant de nombreux congrès de chirurgie à travers le monde, et est source de nombreuses publications scientifiques (2043 publications référencées sur PubMed® au cours de l'année 2021).

Il s'agit d'un parcours long pour la patiente, nécessitant :

- d'un point de vue technique plusieurs interventions chirurgicales afin de restaurer le volume du sein, d'obtenir une symétrisation par rapport au sein controlatéral si besoin, et de reconstruire la plaque aréolo-mamelonnaire ;
- d'un point de vue psychologique une reconstruction de l'image de soi (en retrouvant une intégrité physique).

La reconstruction mammaire vise donc dans un premier temps à restaurer un volume après mastectomie, soit de manière immédiate dans le même temps opératoire que la mastectomie, soit de manière différée en attendant au moins un an après la fin des traitements.

Les techniques sont multiples et s'associent volontiers entre elles. On peut les diviser en deux grandes catégories :

- les techniques prothétiques consistant en l'implantation d'une prothèse mammaire, définitives ou d'expansion cutanée, temporaire, afin de reconstituer le volume mammaire.

- les techniques autologues, c'est-à-dire à partir des propres tissus de la patiente, avec la réalisation de lambeaux pédiculés régionaux, de lambeaux libres microchirurgicaux situés à distance et enfin d'autogreffe de tissu adipeux non vascularisé par lipomodelage.

Les indications sont posées en fonction de nombreux critères, dont le principal reste la demande de la patiente.

L'état des tissus en zone mammaire est l'élément clinique primordial qui, d'emblée peut autoriser la reconstruction prothétique en un seul temps, ou au contraire oriente vers un protocole d'expansion ou bien l'apport de tissus sains.

La morphologie de la patiente et de son sein controlatéral, la répartition des excès tissulaires, l'état général et le statut vasculaire sont autant d'éléments cliniques que le chirurgien va confronter aux désirs et aux priorités exprimés par la patiente afin d'utiliser une technique adaptée (6).

1) Techniques prothétiques

Le principe consiste à apporter un volume mammaire d'emblée total par un matériel implanté derrière les tissus restants.

Aujourd'hui il s'agit principalement de prothèses remplies de gel de silicone qui présentent les avantages d'une souplesse donnant un aspect naturel, et d'un taux réduit de plis et de vagues par rapport à celle remplie de sérum physiologique. Les prothèses lisses ont maintenant majoritairement remplacé les prothèses texturées qui ont été retirées du marché en France (source de LAGC) (7).

La mise en place d'une prothèse mammaire est une procédure relativement « simple ». Il n'y a ni prélèvement tissulaire, ni cicatrice supplémentaire, ce qui en fait la technique de reconstruction mammaire la plus réalisée ce jour avec plus de 220 000 procédures de reconstruction mammaire par implant en 2014 à travers le monde, ce qui représente environ 70% des techniques de reconstruction employées (8,9).

L'inconvénient majeur demeure dans la durée de vie limitée des implants. Un changement régulier est nécessaire et entraîne de multiples réinterventions chirurgicales.

L'infection du site opératoire est la complication précoce (ou plus rarement tardive) la plus redoutée, nécessitant la mise en place d'un traitement antibiotique et la dépose de la prothèse.

A plus long terme, l'apparition d'une coque périprothétique pathologique, fait partie des complications spécifiques aux implants mammaires. Elle survient surtout en terrain irradié et répond à la classification de Baker ; la prothèse, souple au stade I, devient ferme, gênante et inconfortable au stade II. La coque évolue de manière visible et déformante au stade III, puis douloureuse au stade IV. Le traitement chirurgical consiste en une capsulotomie ou en une capsulectomie en fonction du stade, avec tentative de remise en place d'un implant ou, le cas échéant réalisation d'une technique de reconstruction autologue (10,11).

Depuis quelques années les matrices sont entrées dans la pratique courante en association avec les implants mammaires. L'utilisation de matrices en chirurgie mammaire a été rapportée pour la première fois en chirurgie esthétique mammaire en 2003 (12) et en reconstruction mammaire en 2005 (13). Les matrices peuvent être divisées en matrices dermiques acellulaires biologiques (ADM) et en matrices à mailles synthétiques.

Les ADM sont des tissus dérivés du derme d'origine humaine ou animale récoltés et traités de façon à les rendre acellulaires et non immunogènes laissant en place une matrice extracellulaire riche en fibres de collagène. La matrice devient un support sur lequel les propres cellules de la patiente peuvent se développer et ainsi revasculariser la matrice et créer une couche de tissu supplémentaire. Il existe de nombreuses ADM différentes actuellement sur le marché, d'origine humaine (par exemple AlloDerm®), d'origine porcine (par exemple Permacol™, Strattice®) et d'origine bovine (par exemple Veritas®).

Les matrices en mailles synthétiques sont faites de fibres résorbables ou non, et fonctionnent comme un filet de soutien interne. On peut citer par exemple Vicryl®, TIGR® et TiLOOP® (14-16).

Les matrices limitent le déplacement de l'implant et permettent d'améliorer la définition du sillon sous-mammaire (17-19). Elles apportent un renfort tissulaire en recouvrant la partie inféro-latérale de la prothèse et limitent la rétraction du muscle grand pectoral vers le haut (16).

Elles pourraient également réduire le risque de coque périprothétique et ont contribué à la résurgence des reconstructions prépectoraux (20-23).

Cependant, l'absence de remboursement des matrices en reconstruction mammaire constitue encore un frein majeur à l'expansion de cette technique.

La sélection appropriée des patientes et une technique chirurgicale rigoureuse sont indispensables afin d'éviter les complications liées à l'utilisation des matrices dermiques acellulaires ou synthétiques (16).

2) Apport de tissus vascularisés : les lambeaux

Ces techniques consistent à apporter du volume à l'aide d'un tissu vascularisé, à partir d'un site donneur vers la région mammaire.

Différents types de lambeaux sont possibles. Il peut s'agir de lambeaux :

- Pédiculés, le site donneur se situe à proximité du sein à reconstruire et le pédicule vasculaire n'est pas coupé ;
- Libres, le site donneur est situé à distance, nécessitant une interruption transitoire du pédicule vasculaire qui est réanastomosé à l'aide d'une suture microchirurgicale, pour rétablir les circulations artérielle et veineuse (6, 24).

Les sites de prélèvement, situés à proximité de la région mammaire pour les lambeaux pédiculés, s'éloignent au gré des possibilités microchirurgicales :

- région dorsale (lambeau de grand dorsal *pédiculé*),
- région abdominale (TRAMf : transverse rectus abdominis myocutaneous flap *pédiculé*, DIEP : deep inferior epigastric perforator flap *libre*, SIEAf : superficial inferior epigastric artery flap *libre*),
- région fessière (SGAPf et IGAPf : superior and inferior gluteal artery perforator flaps *libres*),

- face interne de cuisse (TMGf : transverse musculocutaneous gracilis flap *libre*) (24).

La technique de reconstruction mammaire par lambeau offre un résultat plus naturel, plus stable dans le temps et sans matériel étranger mais impose une chirurgie plus lourde, occasionnant des séquelles esthétiques et/ou fonctionnelles sur le site donneur.

Il existe des limites en terme de volume pour certains lambeaux tels que le TMG ou le lambeau de grand dorsal avec épargne musculaire (MSLD). Des séances complémentaires de lipofilling peuvent ainsi être nécessaires pour atteindre le volume souhaité.

D'autres lambeaux situés à proximité de l'aire mammaire, qui ne sont pas assez volumineux pour restaurer la totalité du volume mammaire, sont d'excellentes options pour améliorer la ptose ou pour apporter du volume après une mastectomie partielle (25-29). On citera par exemple :

- le SEAPf (un lambeau perforant basé sur une perforante proximale musculo-cutanée du pédicule épigastrique supérieur)
- le LTAPf (un lambeau perforant basé sur une branche cutanée directe de l'artère thoracique latérale)
- le LICAPf (un lambeau perforant basé sur une perforante d'une artère intercostale postérieure)
- l'IMAPf (un lambeau perforant basé sur une perforante intercostale de l'artère mammaire interne)

- le TDAPf (une lambeau perforant basé sur une perforante musculo-cutanée du pédicule thoraco-dorsal)

3) Technique par lipomodelage

Le transfert de tissu adipeux autologue, appelé également, lipomodelage, autogreffe de tissu adipeux autologue ou lipofilling comprend l'ensemble des techniques permettant de prélever du tissu adipeux non vascularisé d'un site donneur pour le greffer à un site receveur afin d'obtenir un effet clinique. Cet effet clinique recherché étant surtout le comblement d'une perte de substance dans le cas de la reconstruction mammaire (effet volumateur/technique de Coleman).

Le principal inconvénient du lipofilling reste le taux de résorption de la graisse transférée, allant de 50 à 90% dans les études expérimentales et de 21 à 80% selon les évaluations cliniques dans les semaines suivant la chirurgie suite à la disparition de l'œdème et à la mort d'une partie des cellules adipeuses transférées sans assistance vasculaire (30-32).

En reconstruction mammaire, cette technique peut être utilisée lorsque l'on souhaite corriger un défaut localisé sur un sein reconstruit ou en complément de volume. La région du décolleté constitue la zone idéale pour ce transfert de tissu graisseux. Cette technique permet d'améliorer le volume, la forme, la projection, la consistance, et les contours du sein.

On peut également appliquer cette technique de façon exclusive pour des patientes présentant un volume mammaire controlatéral de faible volume, et ayant des réserves suffisantes afin de réaliser des prélèvements itératifs (patiente mince du

haut et grasseuse du bas du corps) (33). Il faut alors de nombreuses séances pour obtenir un sein en rapport au volume controlatéral.

Il s'agit donc d'un procédé très intéressant lorsqu'il vient en complément des techniques citées précédemment afin de parfaire le résultat. Utilisé seul, le lipofilling nécessite de multiples interventions et ne peut s'adresser qu'à une faible part des patientes.

Toutes les techniques précédemment décrites présentent des avantages qui leur sont propres mais également des inconvénients qui font qu'il n'existe pas à ce jour une technique de référence.

La technique de reconstruction mammaire idéale devrait permettre :

- une reconstruction autologue immédiate,
- sans séquelle majeure du site donneur,
- en un seul temps opératoire,
- sans interférer sur le suivi carcinologique,
- et permettant d'améliorer la qualité de vie de la patiente.

C. Place de l'ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire : état de l'art

L'apport de l'ingénierie tissulaire en chirurgie plastique et reconstructrice est rapporté pour la première fois en 1997, lorsque l'équipe de Vacanti *et al* parvient à recréer le squelette cartilagineux d'un pavillon d'oreille sur une souris grâce à un échafaudage, « scaffold » en anglais, synthétique résorbable fait d'acide polyglycolique servant de support au développement des cellules cartilagineuses (34).

Depuis que l'idée d'un sein issu de l'ingénierie tissulaire a été proposée pour la première fois, plusieurs équipes ont travaillé sur le sujet.

Le concept initial de l'ingénierie tissulaire, décrit par Vacanti *et al*, consistait en un échafaudage servant de support à la croissance cellulaire : soit par ensemencement cellulaire *ex vivo* d'une matrice ultérieurement implantée ou bien par la stimulation de la croissance tissulaire sur une matrice directement *in vivo*.

Après revue de la littérature concernant la place de l'ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire, c'est majoritairement la stimulation de la croissance d'un tissu adipeux *in vivo* dans le but de restaurer le volume mammaire qui est rapportée dans les différentes études (34,35).

1) Etudes pré-cliniques

Une trentaine d'articles a été retrouvée, comprenant principalement des études *in vitro* et animales axées sur l'utilisation de dispositifs d'ingénierie tissulaire pour soutenir la migration et la croissance de tissu adipeux (36).

Il s'agit soit :

- d'échafaudages, qui peuvent être biologiques ou synthétiques.

Les échafaudages biologiques sont composés de matrice tissulaire décellularisée.

Les échafaudages synthétiques sont principalement composés de polymères avec des conceptions personnalisables grâce à l'impression 3D (35).

L'apport de tissu autologue est réalisé le plus souvent par autogreffe de tissu adipeux grâce à la technique du lipofilling, soit en un seul temps opératoire ou bien dans un second temps opératoire pour permettre un premier temps de vascularisation du dispositif implanté (35-37). L'utilisation combinée de divers facteurs de croissance (FGF-2, IGF-1 ou VEGF, PRP, ...) a également été étudiée par plusieurs équipes dans le but d'améliorer la régénération tissulaire (38).

- d'une Chambre d'Ingénierie Tissulaire (ou Tissue Engineering Chamber - TEC).

Il s'agit, comme pour Mat(t)isse, d'une structure de support en forme de dôme solide synthétisée à partir de polymères, résorbables ou non, permettant de créer un environnement mécaniquement stable, crucial pour maintenir le volume dans lequel se développe le tissu adipeux (39,40).

Comme pour les échafaudages, l'apport de tissu autologue peut être réalisé par autogreffe de tissu adipeux grâce à la technique du lipofilling, en un temps ou en deux temps (35-37).

Cependant la plupart des équipes optent pour un apport d'un tissu adipeux comportant sa vascularisation propre, c'est-à-dire l'utilisation d'un lambeau adipeux (35-37).

Nous ne décrivons pas ici les résultats de chacune de ces études qui sont disponibles dans l'article de E. Donnelly *et al*, mais ce qui en ressort est que le dispositif idéal d'ingénierie tissulaire utilisé en reconstruction mammaire combinerait les principes clés suivants :

- biodégradabilité, afin de limiter le nombre d'intervention chirurgicale
- faible immunogénicité
- architecture poreuse afin de favoriser la vascularisation du dispositif implanté
- intégrité structurelle afin de maintenir le volume souhaité nécessaire au développement du tissu adipeux, malgré le poids des tissus sous-cutanés recouvrant le dispositif, le poids partiel de la patiente (par exemple au repos) et les éventuels chocs.

2) Etudes cliniques

A ce jour, deux études cliniques chez la femme ont été réalisées concernant l'utilisation d'un dispositif d'ingénierie tissulaire dans un contexte de reconstruction mammaire.

C'est l'équipe australienne de Morrison *et al*. qui est à l'origine de la preuve de concept de Chambre d'Ingénierie Tissulaire dans le cadre de la reconstruction mammaire chez la femme :

5 patientes ont bénéficié d'une reconstruction mammaire différée unilatérale par une TEC en acrylique, réalisée sur-mesure afin d'obtenir un volume similaire au sein controlatéral. Il s'agissait d'une TEC multi-perforée, non résorbable et sans socle. Un lambeau adipeux pédiculé basé sur une artère perforante du pédicule thoraco-dorsal (TDAP flap) était inséré à l'intérieur de la TEC qui était elle-même placée en

sous-cutané. Dans 2 cas, un protocole d'expansion cutanée avait été nécessaire au préalable afin d'obtenir une loge suffisamment grande pour recevoir la TEC.

La croissance du lambeau était évaluée par IRM à 3 et 6 mois.

La TEC était retirée après 6 à 12 mois, et des prélèvements histologiques étaient réalisés dans le même temps opératoire afin d'analyser le tissu néo formé (Fig 1)

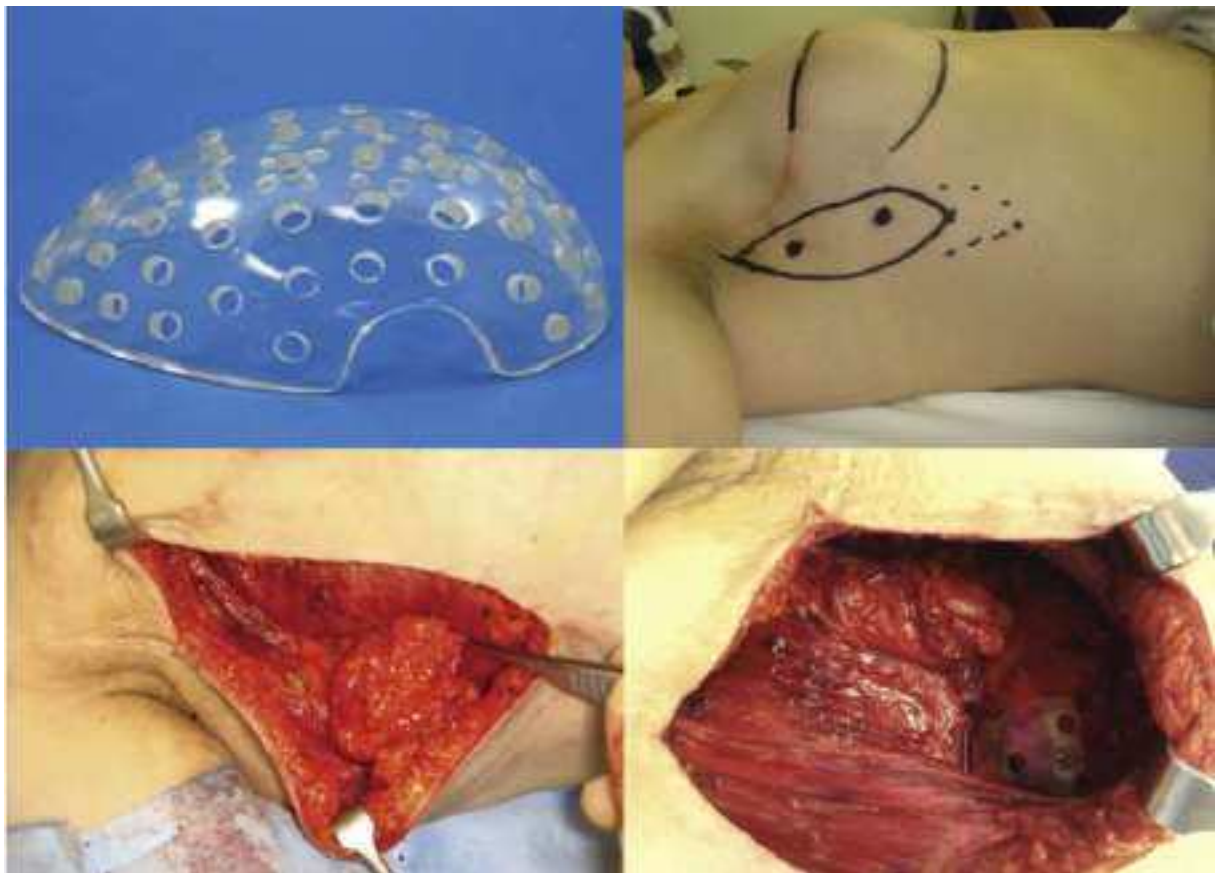


Figure 1 - TEC et procédure chirurgicale d'après Morrison et al.

En haut à gauche : TEC en acrylique avec encoche sur un côté pour permettre le passage du pédicule.

En haut à droite : marquages préopératoires des perforantes de l'artère thoraco-dorsale et dessin du lambeau TDAP.

En bas à gauche : lambeau adipeux TDAP disséqué.

En bas à droite : lambeau transposé sur la paroi thoracique à l'intérieur de la TEC.

Aucune complication post-opératoire n'est survenue chez les 5 patientes.

La TEC a été retirée plus précocement chez une patiente devant la présence de douleur invalidante.

Concernant la croissance du lambeau adipeux :

- pour une patiente, un remplissage complet de la chambre par croissance tissulaire de 210mL était objectivé à 12 mois pour un volume initial de 30mL (Fig 2)
- pour le reste des patientes, aucune croissance significative n'a été objectivée (41).

Cette première étude a permis de montrer que le concept de croissance tissulaire dans le cadre de reconstruction mammaire était possible chez l'être humain.

Nous reviendrons plus en détails sur le protocole de cette étude dans la Discussion.



Figure 2 - Vue peropératoire lors du retrait de la chambre d'après Morrison et al.

Plus récemment, l'équipe américaine de Rehnke *et al.* a publié une série de 28 seins reconstruits en utilisant une structure tridimensionnelle en maille résorbable - ou échafaudage Lotus - associée à une greffe de graisse autologue :

22 patientes ont bénéficié d'une reconstruction à l'aide de l'échafaudage Lotus et d'une greffe de graisse autologue entre février 2015 et février 2018.

Avant la chirurgie, l'échafaudage Lotus était préparé à partir de deux feuilles et demie de treillis de 15 x 20 cm (Fig 3).

Il s'agissait de MESH résorbables, 3 références ont été utilisées :

- TIGR Matrix Surgical Mesh (Novus Scientific Pte. Ltd., Singapour)
- SERI Surgical Scaffold (Allergan, Inc., Medford, Mass.)
- PHASIX Mesh (C. R. Bard, Inc./ Davol Inc., Warwick, R.I.)



Figure 3 - Échafaudage Lotus après avoir réalisé le pliage et fixé le tout avec des sutures en nylon d'après Rehnke *et al.*

Le Lotus était enduit de 50 à 100 cc de graisse obtenue par liposuction de l'abdomen et des flancs et traitée selon la méthode de Coleman. L'échafaudage était ensuite placé dans un plan prépectoral (Fig 4).



Figure 4 - Placement dans la loge prépectorale de l'échafaudage Lotus qui a été enduit de graisse obtenue par lipoaspiration d'après Rehnke et al.

Les patientes ont ensuite bénéficié de plusieurs séances de lipofilling, en commençant au moins 3 semaines après la chirurgie initiale. Dans 25% des cas, des événements indésirables sont survenus en post-opératoire, en particulier l'apparition de kystes huileux nécessitant une ponction et de nécroses graisseuses ayant nécessité un parage chirurgical (15% des cas).

Toutes les patientes étaient satisfaites de la forme et de la taille finale des seins.

Les patientes ont eu besoin en moyenne de deux séances de lipofilling pour obtenir un résultat satisfaisant.

La mammographie post-opératoire et l'IRM ont montré un tissu adipeux dans le sein avec un maillage à résorption lente.

L'évaluation histologique a montré la présence de tissu adipeux autour de l'échafaudage et l'absence de formation de capsule (42).

Nous reviendrons également sur le protocole de cette étude clinique dans la Discussion.

2. Implant Mat(t)isse : le projet

A. Objectif et description de l'implant

Après plusieurs années de recherche au CHU de Lille, LATTICE MEDICAL propose une solution technique innovante en reconstruction mammaire combinant les avantages des techniques actuelles : un implant résorbable d'expansion tissulaire imprimé en 3D nommé Mat(t)isse.

L'objectif global du projet est de mettre au point une nouvelle technique de reconstruction mammaire qui s'affranchirait des inconvénients des méthodes actuelles tout en combinant les avantages de chacune. Le but est d'obtenir une méthode de reconstruction autologue simple, non pourvoyeuse de séquelles du site donneur, de volume suffisant, en un seul temps opératoire.

Cette technologie implique l'utilisation d'un lambeau adipeux autologue pédiculé, prélevé près de l'aire mammaire, placé au sein de l'implant résorbable imprimé en 3D qui va permettre le développement du tissu adipeux afin d'obtenir la taille souhaitée après une seule intervention chirurgicale (Fig 6).

Mat(t)isse se compose d'un dôme qui vient s'assembler avec un socle dans le but de venir former un volume correspondant à une chambre d'ingénierie tissulaire dans laquelle on pourra obtenir une croissance du lambeau adipeux (Fig 5 et 6).

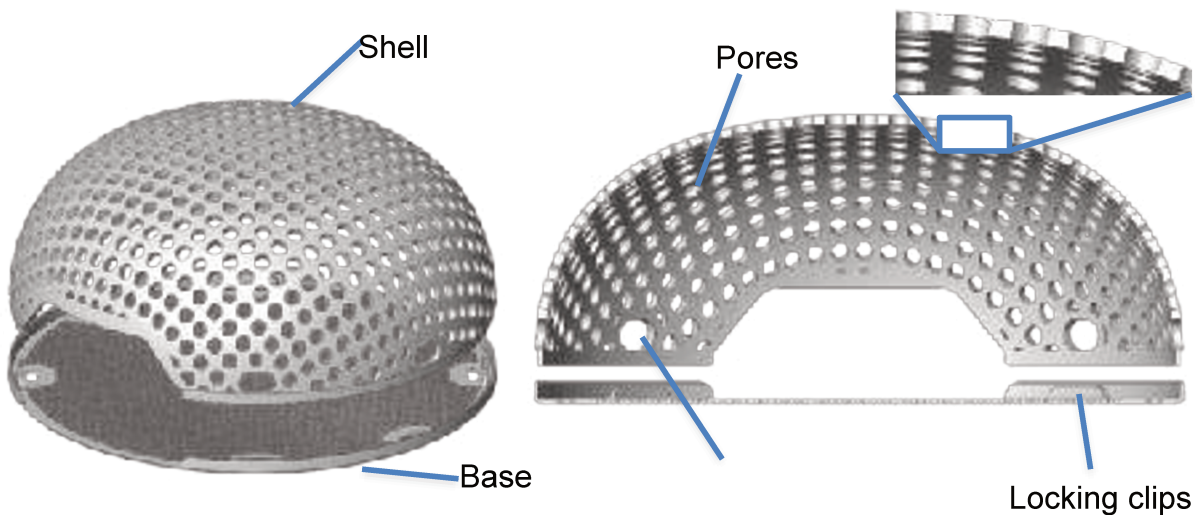


Figure 5 - Design de la chambre de régénération tissulaire (TEC) Mat(t)isse

Mat(t)isse est fabriqué en poly(acide lactique)/poly(ϵ -caprolactone) selon un ratio 70:30, biomatériaux de grade médical déjà utilisés pour d'autres dispositifs médicaux tels que des vis d'ostéosynthèse résorbables, des prothèses de substitution pour la dure mère, etc (43).

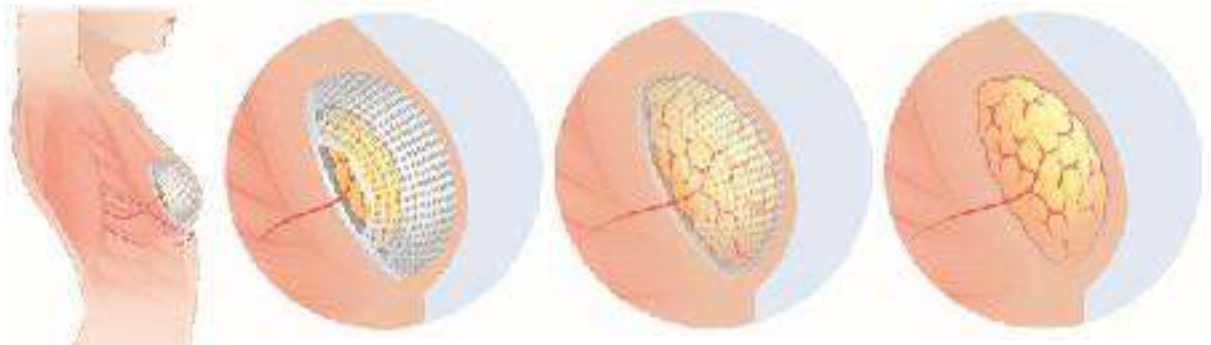


Figure 6 - Principe de la reconstruction mammaire par la TEC Mat(t)isse

B. Travaux antérieurs : étude pré-clinique

Depuis l'initiation du projet Mat(t)isse, de nombreuses études et analyses ont été effectuées avant d'envisager la première implantation chez la femme.

1) Design de l'implant : mise au point technologique

Plusieurs études ont été réalisées ces dernières années pour arriver à la conception de Mat(t)isse.

La forme de la chambre est un compromis entre :

- une résistance mécanique suffisante qui doit permettre de supporter à la fois les tissus sous-cutanés qui recouvre Mat(t)isse, le poids partiel de la patiente et les chocs de la vie courante
- une quantité de biomatériaux nécessaire pour réaliser la chambre qui doit être économisée, d'une part pour limiter la réponse inflammatoire lors de sa dégradation et d'autre part devant le cout très élevé de ces biomatériaux (43).

De nombreuses formes ont été imaginées et testées pour arriver à la forme actuelle, capable de résister à une force directe d'environ 100kg tout en utilisant le moins de biomatériaux possible.

Concernant le socle, une étude sur modèle murin a montré que la présence d'un socle influait positivement sur la croissance du lambeau.

La porosité est également un facteur influençant la croissance du lambeau. Plusieurs niveaux de porosité ont été testés. Il a été constaté que plus la porosité était élevée, plus le volume du lambeau et donc le pourcentage de remplissage de la chambre étaient importants. Cependant une porosité trop importante était source d'une fragilisation de la TEC Mat(t)isse (44).

Il a été choisi d'utiliser une porosité de 33% qui était le meilleur compromis, avec bonne croissance du lambeau sans altérer la résistance mécanique de la TEC.

2) Biocompatibilité

Mat(t)isse est fabriqué en biomatériaux de grade médical, le poly(acide lactique)/poly(ϵ -caprolactone) de ratio 70:30.

Un plan d'évaluation biologique a été réalisé, selon la norme en vigueur concernant les dispositifs médicaux (l'ISO 10993-1 (2018)).

Cette expertise a été menée par un laboratoire indépendant expert et qualifié selon une approche basée sur les risques.

La nature des matériaux implantés, les connaissances actuelles sur ces matériaux, les risques associés aux procédés de fabrication, la durée d'implantation et les

différents types de tissus en contact avec l'implant durant son utilisation clinique ont été pris en compte. Les différents tests ont été réalisés sur les produits finis stériles Mat(t)isse.

Les résultats montrent que le dispositif médical Mat(t)isse est considéré comme non cytotoxique, non sensibilisant, non irritant, non toxique, non pyrogène, non mutagène et non clastogène.

Les études d'implantation et de toxicité systémique chronique sont encore en cours actuellement.

En conclusion, sous réserve que les deux tests restants soient conformes, l'implant Mat(t)isse sera considéré comme biocompatible selon les exigences du référentiel applicable ISO 10993-1 (2018) dans une utilisation clinique de reconstruction mammaire.

3) Etudes in vivo

Plusieurs études in vivo ont été réalisées, afin de démontrer la performance et la sécurité Mat(t)isse.

Le modèle animal murin sur des rats Wistar a initialement été retenu car il est un des modèles de référence au vu des données disponibles dans la littérature. Les données obtenues sur ce modèle avec des implants miniaturisés représentatifs ont démontré une croissance tissulaire satisfaisante et des effets indésirables limités.

Une étude sur les effets de la radiothérapie a également été menée sur ce modèle et a montré qu'une irradiation à dose thérapeutique n'a aucun impact sur la résorption et les propriétés physiques de Mat(t)isse.

Ces études ont permis de minimiser les risques, d'améliorer les performances intrinsèques de l'implant, de valider son design (notamment l'importance du rôle d'un socle) et le choix du matériau afin d'arriver à la conception de l'implant Mat(t)isse présenté aujourd'hui.

Au vu de ces premiers résultats satisfaisants, une étude de performance et de sécurité a été réalisée chez le mini-porc (n=10) avec des temps d'implantation de 3 mois (n=3), 6 mois (n=3), 12 mois (n=3) et 21 mois (n=1).

Le protocole d'implantation retenu a été défini pour se rapprocher au maximum de la technique opératoire qui sera utilisée chez l'humain. En ce sens, les conditions opératoires, les instruments utilisés, le suivi pré- et post-opératoire étaient similaires à une intervention chirurgicale humaine. L'analgésie et l'antibiothérapie ont également fait l'objet d'une attention particulière.

Les prothèses sélectionnées pour les implantations sont les plus grandes de la gamme (475 cc) afin de se mettre dans les conditions les moins favorables au regard de la quantité de matière à résorber.

Un suivi post-opératoire quotidien a été mis en place afin de détecter des manifestations cliniques anormales. Un système de vidéosurveillance des enclos a également été utilisé.

Les observations cliniques sont répertoriées dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Événements indésirables observés lors de l'étude in vivo chez 10 mini-porcs

Observation clinique	Mini-Porc (n=10)
Sérome persistant après le deuxième mois	2/10
Hématome	1/10
Rupture précoce de la prothèse	3/10
Infection	2/10
Sacrifice non planifié	2/10

Deux mini-porcs ont été sacrifiés après deux mois d'implantation à la suite d'évènements en cascade : en effet, une rupture précoce de la prothèse (due à des contraintes mécaniques par frottement et chocs répétés de la chaîne mammaire du porc sur le sol) a favorisé une inflammation et la persistance d'un sérome au-delà de 2 mois qui s'est surinfecté et a abouti au sacrifice des animaux.

Les deux cas de rupture précoce de l'implant avec infection observés sont des effets indésirables non liés au dispositif mais au modèle animal et à la zone d'implantation ventrale maximisant les contraintes mécaniques par frottement et chocs répétés sur le sol. Ce type de contraintes ne devrait pas être observé chez la femme.

On a pu observer un volume moyen du lambeau qui doublait après 6 mois d'implantation (100% de croissance tissulaire).

Les résultats obtenus en histologie indiquent une bonne qualité du tissu adipeux formé avec une morphologie et densité adipocytaires normales, l'absence de nécrose et une faible présence de tissu conjonctif.

Le suivi post-opératoire jusqu'à 21 mois a permis de mettre en évidence le maintien du volume du lambeau au cours du temps. Les analyses physico-chimiques des implants explantés ont confirmé la cinétique de résorption identifiée dans nos essais in vitro précédents.

Les résultats des études pré-cliniques in vivo menées chez le rat et le mini-porc contribuent à définir les objectifs de performances et de sécurité de Mat(t)isse qui seront évalués dans notre étude clinique.

4) Etude anatomique

Une étude anatomique sur 10 cadavres a été réalisée en 2019 par mon ami le Docteur César Depoortère, dans le cadre de sa thèse de docteur en médecine, afin d'identifier le lambeau idéal à utiliser avec Mat(t)isse.

Les figures, tableaux et résultats dans le paragraphe ci-dessous sont tous issus de son travail.

Trois lambeaux adipeux situés à proximité de la région mammaire ont rempli le cahier des charges prédéfinies :

- Le SEAPf : Lambeau perforant basé sur l'une des artères perforantes proximales musculo-cutanées du pédicule épigastrique supérieur.

Après le sixième espace intercostal, l'artère thoracique interne se divise en 2 branches terminales, l'artère musculo-phrénique et l'artère épigastrique supérieure.

Cette dernière traverse le diaphragme puis possède un trajet musculaire après avoir traversé la gaine du muscle droit de l'abdomen ipsilatéral. Elle s'anastomose ensuite avec l'artère épigastrique inférieure profonde ipsilatérale au niveau de l'ombilic.

Sur son trajet, elle donne plusieurs artères perforantes musculo-cutanées sur lesquelles il est possible de disséquer un lambeau qui a été décrit pour la première fois en 2005 par l'équipe de Hamdi *et al* (45).

Le SEAPf est principalement utilisé pour la couverture des pertes de substances sternales (46) et pour le comblement des défauts mammaires (47).

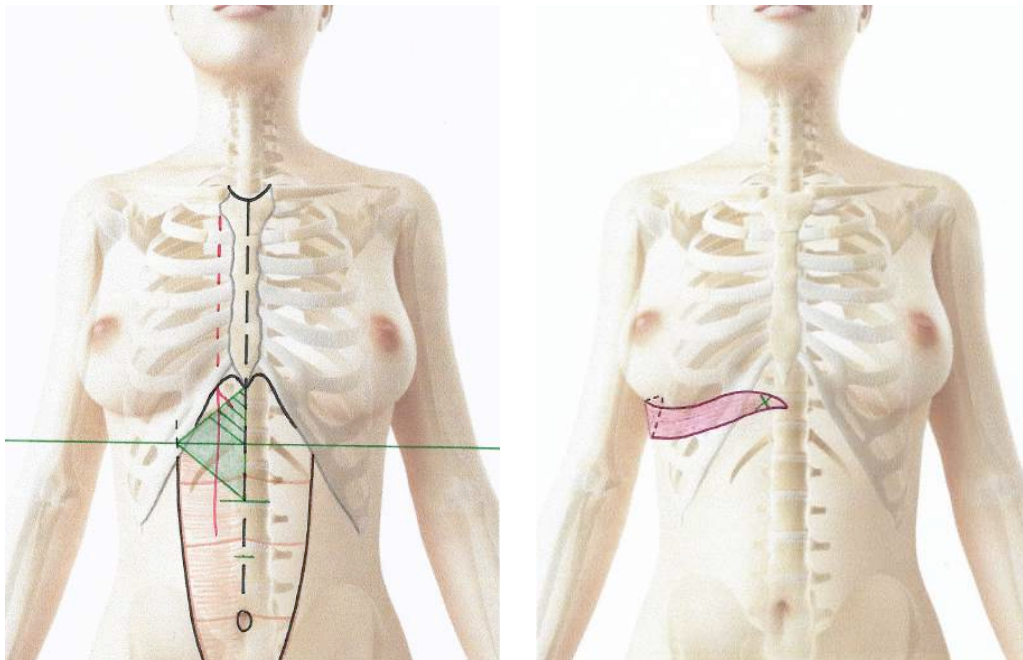


Figure 7 - Lambeau perforant basé sur l'une des perforantes proximales musculo-cutanées du pédicule épigastrique supérieur – SEAP flap (24)

Gauche : repères pour le dessin du cluster

Droite : palette cutanée prélevable dans le cadre du projet Mat(t)isse

- Le LICAPf : Lambeau perforant basé sur l'une des perforantes latérales d'une artère intercostale

Décrit pour la première fois en 1984 par Badran *et al* (48), le LICAP est un lambeau perforant basé sur une ou plusieurs artères perforantes latérales d'une artère intercostale postérieure.

Les artères intercostales postérieures proviennent directement de l'aorte, exception faite des deux premières qui naissent d'une artère intercostale suprême, branche du tronc costo-cervical. Le groupement de perforantes est situé le long du pilier axillaire antérieur et elles sont particulièrement regroupées à l'union du sillon sous-mammaire et du pilier axillaire antérieur (25, 49-53). Leur calibre moyen est alors de 1 à 1,5 mm.

Il est largement utilisé en chirurgie reconstructrice pour les pertes de substance lombosacrées (54), les pertes de substances thoraciques (51), les séquelles de brûlures avec bride cicatricielle du creux axillaire (55). Il est également utilisé en chirurgie mammaire pour réaliser une augmentation du volume mammaire chez les patientes avec des séquelles d'amaigrissement ou pour les reconstructions mammaires partielles après tumorectomie (56).

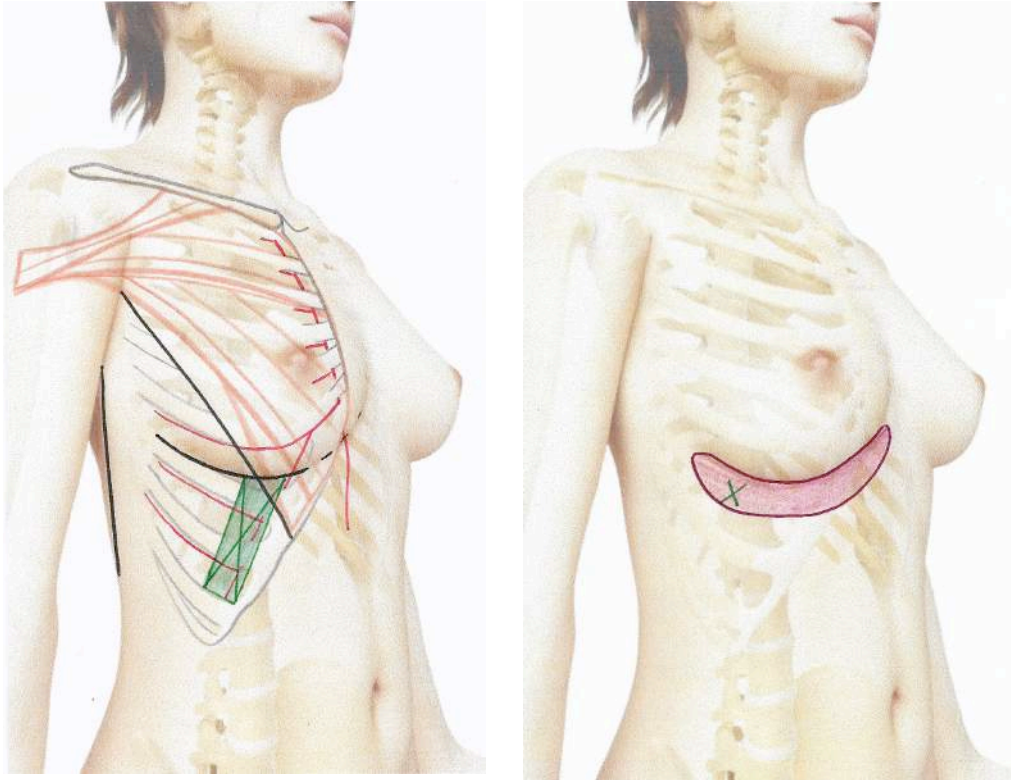


Figure 8 - Lambeau perforant basé sur l'une des perforantes latérales d'une artère intercostale – LICAP flap (24)

Gauche : repères pour le dessin du cluster

Droite : palette cutanée prélevable dans le cadre du projet Mat(t)isse

- Le LTAPf : Lambeau perforant basé sur l'une des branches cutanées directes ou lambeau axial basé sur une branche distale de l'artère thoracique latérale.

L'artère thoracique latérale est la troisième branche de l'artère axillaire. Elle longe le pilier axillaire antérieur et est destinée à la paroi thoracique, participant principalement à la vascularisation du muscle grand pectoral, du muscle dentelé antérieur et de la glande mammaire. Elle fournit des artères perforantes cutanées directes entre les muscles pectoral et grand dorsal (57).

Un lambeau perforant basé sur les branches distales de l'artère thoracique latérale a été décrit pour la première fois en 2015 par l'équipe de McCulley *et al* en alternative aux lambeaux LICAP et TDAP pour les reconstructions mammaires partielles.

Comme le LICAP, ce lambeau de la région thoracique latérale présente l'avantage d'être fiable, facile à disséquer et induit peu de séquelles au niveau du site donneur (58).

Il fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pour le comblement des défauts mammaires (59).

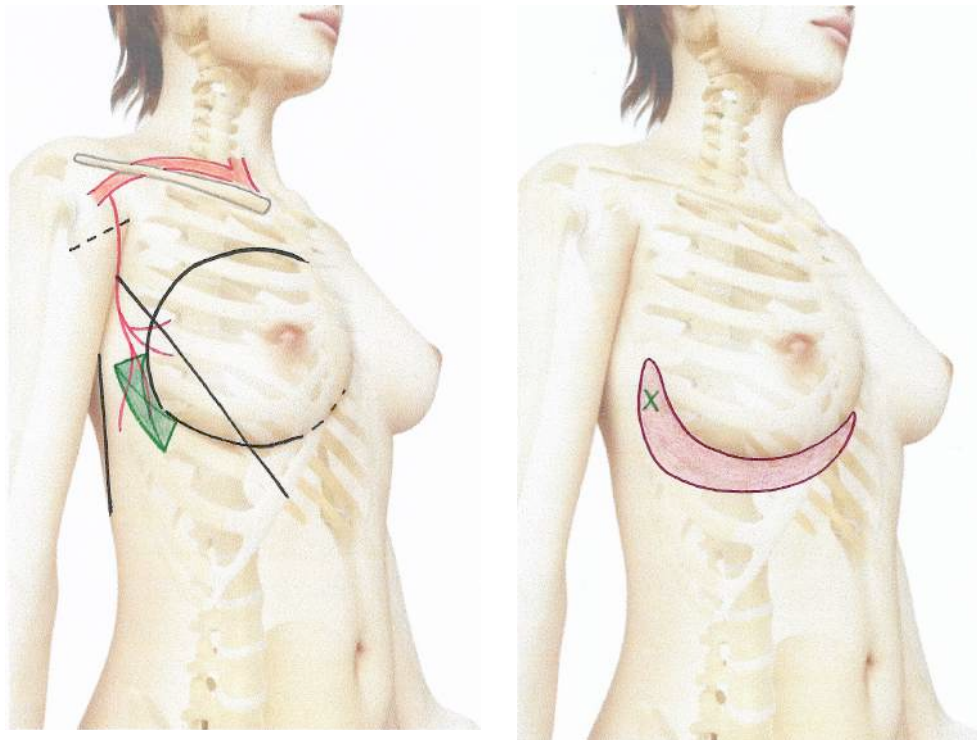


Figure 9 - Lambeau perforant basé sur l'une des branches cutanées directes de l'artère thoracique latérale – LTAP flap (24)

Gauche : repères pour le dessin du cluster

Droite : palette cutanée prélevable dans le cadre du projet Mat(t)isse

Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 – Résultats de l'étude anatomique (24)

En conclusion de cette étude anatomique, il avait été proposé la hiérarchisation suivante :

Lorsqu'il est préservé, le lambeau LTAP/LTA est celui qui rassemble le plus de critères pour le projet Mat(t)isse. Il remplit tous les critères souhaités, notamment :

- prélèvement simple,
- diamètre des pédicules favorables,
- longueur et poids de lambeau optimaux.

Sinon, le choix se porte sur les lambeaux LICAP ou SEAP dont les caractéristiques sont équivalentes. On préférera tout de même le lambeau LICAP pour deux raisons : il est apparu plus constant et son prélèvement s'effectue par voie sous-mammaire exclusive, sans prolongement cicatriciel (24).

Une cartographie doppler réalisée au préalable est un élément très important pour faire le choix du lambeau le plus adapté pour la patiente.

C. Parcours du dispositif médical en France

1) Définitions

Le règlement européen définit un dispositif médical (DM) comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article,

destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

→ diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie

→ diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci

→ investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique

→ communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus

→ et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » (60).

Cette définition souligne l'importante hétérogénéité du secteur du DM comportant des dispositifs aussi divers que par exemple des pansements, des lunettes de vue, des stimulateurs cardiaques ou des appareils d'imagerie médicale (60).

Afin d'être commercialisé sur le marché européen, un DM doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables.

Déterminer la classe de risque d'un DM est primordial. Elle conditionnera les démarches à réaliser pour l'obtention du marquage CE, notamment le choix de la

procédure d'évaluation ainsi que les exigences cliniques requises, notamment pour les DM de classe III où il est nécessaire que des investigations cliniques visant à démontrer les performances et la sécurité du DM soient réalisées pour l'obtention du marquage CE (60,61)-

Les DM sont répartis en quatre classes : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III en fonction de leur niveau de risque (Tableau 3).

Les caractéristiques prises en compte pour définir un DM sont notamment :

- sa durée d'utilisation
- le caractère invasif ou non et le type d'invasivité
- la possibilité ou non de réutilisation
- la visée thérapeutique ou diagnostique
- et la partie du corps concernée (60,61)

Tableau 3 - Les différentes classes de dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque (60)

Classe	Niveau de risque
Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque

En France, c'est l'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) qui procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés notamment à l'utilisation des dispositifs médicaux.

Elle intervient pendant la phase des études cliniques conduites en France par l'évaluation et l'autorisation des recherches impliquant la personne humaine.

L'ANSM intervient à certaines étapes en amont et en aval du marquage CE mais ne prend pas part directement à l'instruction de la demande de marquage CE (qui relève du champ de compétence des organismes notifiés, qui sont évalués, désignés et contrôlés par l'ANSM) (60,61).

2) Développement clinique

Une fois la phase pré-clinique réalisée, qui comprend la mise au point technologique, la réalisation de tests in vitro et l'expérimentation animale, on peut ensuite passer à la phase d'étude clinique.

Le développement clinique constitue une étape cruciale pour un nouveau DM. La réalisation d'une étude clinique de qualité est une opportunité pour valoriser le nouveau DM aussi bien vis-à-vis des patients que pour obtenir sa prise en charge (60,61).

La phase d'étude clinique comprend :

- les études de faisabilité ou de mise au point, dont l'objectif est de montrer la sécurité du DM et son efficacité
- les études visant à démontrer l'intérêt clinique et la place du DM par rapport à la pratique actuelle

L'étude de faisabilité :

A ce stade le type d'étude le plus adapté est l'étude prospective non comparative.

Les objectifs de cette étude vont permettre de répondre à différentes questions, notamment :

- le type de patients bénéficiant du nouveau DM
- la mise au point de la technique opératoire, notamment d'implantation
- l'efficacité clinique
- les complications et les risques liés au DM et à la technique d'implantation

Les résultats de l'étude de faisabilité fourniront les éléments importants pour :

- déterminer la taille de l'effet qui sera utilisée pour construire les études futures
- estimer le nombre de patients nécessaires pour les futures études (60,61).

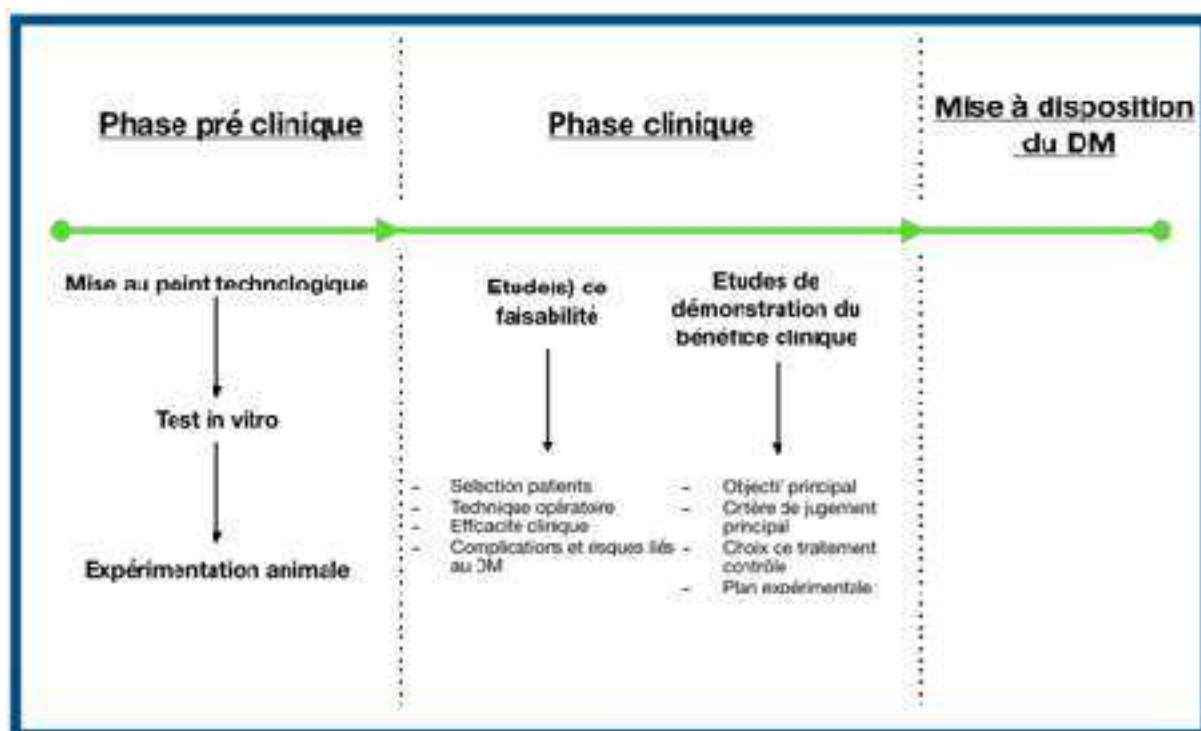
Les études pour la démonstration de l'intérêt clinique :

Elles s'appuient sur les différentes études de faisabilité et de mise au point réalisées au préalable.

Il peut s'agir soit d'études de supériorité, soit d'équivalence ou bien de non-infériorité.

Le type d'étude ayant le meilleur niveau de preuve pour démontrer la supériorité clinique d'un nouveau DM par rapport à la stratégie de référence est l'étude contrôlée randomisée. Ce type d'essai, quand il peut être réalisé et qu'il est bien construit, valorise de manière optimale un nouveau DM (60,61).

Figure 10 - Étapes clés du développement clinique (60)



Mat(t)isse est un dispositif médical de classe 3.

Pour pouvoir être commercialisé sur le marché européen, il doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances et son utilisation ne doit pas compromettre l'état clinique des patientes.

Depuis maintenant près de 10 ans, toutes les étapes du développement pré-clinique (mise au point technologique, tests in vitro et études chez l'animal) ont permis d'aboutir au début de la phase clinique chez l'Homme.

La prochaine étape étant de réaliser les études de faisabilité chez la femme pour étudier et démontrer l'innocuité de Mat(t)isse ainsi que son efficacité clinique. Ces études permettront également d'adapter la technique opératoire et d'obtenir de nombreuses données sur Mat(t)isse qui nous permettront de réaliser d'autres études à plus grande échelle afin de définir la place de Mat(t)isse dans l'arsenal thérapeutique actuel pour la reconstruction mammaire.

Designer une étude clinique

A. Le rôle d'une société de recherche contractuelle (CRO)

CRO est l'acronyme anglophone pour Contract Research Organization.

Cela désigne une entreprise privée qui fournit, sur une base contractuelle, des services dans le domaine de la recherche biomédicale pour l'industrie pharmaceutique, biotechnologique et du dispositif médical ainsi que pour les organismes de recherche publiques ou para-publiques (fondations) qui œuvrent dans un de ces domaines. On parle aussi de société de recherche contractuelle.

L'intervention des CRO peut se retrouver à toutes les phases de la recherche et de développement depuis les études pré-cliniques, jusqu'à la commercialisation et la pharmacovigilance en passant par la conduite d'essais cliniques, l'assistance dans la conduite de travaux de recherche ou des démarches réglementaires inhérentes.

Dans le cas présent, nous travaillons avec l'équipe de Quanta Médical qui nous accompagne tout au long de la mise en place de cette étude clinique. Il s'agit d'une entreprise française créée il y a maintenant plus de 30 ans, qui possède un vrai savoir-faire dans le secteur très hétérogène des dispositifs médicaux.

Nous bénéficions ainsi de leur savoir-faire et de leur expérience afin de construire cette étude où ils ont été présents à chaque étape que je vais détailler dans les paragraphes suivants.

B. Etablissement des objectifs

Dans l'étude clinique que nous mettons en place, il s'agira des premières implantations de Mat(t)isse chez la femme. A ce stade, comme nous l'avons décrit plus haut, les objectifs de cette étude visent à démontrer la sécurité de l'implant Mat(t)isse, ainsi que sa performance.

1) Sécurité de la TEC Mat(t)isse

En nous basant sur les études pré cliniques réalisées chez l'animal et sur une revue de la littérature, nous avons retenu une liste des potentiels effets indésirables et des complications liés à l'implantation du dispositif Mat(t)isse.

Nous les avons classées en « complications mineures » lorsqu'elles n'entraînent pas le retrait de l'implant Mat(t)isse, et en « complications majeures » lorsqu'elles imposent le retrait de l'implant Mat(t)isse.

Les complications mineures incluent toutes les complications qui n'entraînent pas le retrait de Mat(t)isse à savoir :

- Nécrose cutanée, ne nécessitant qu'un débridement
- Nécrose partielle du lambeau
- Tout hématome nécessitant une exploration chirurgicale
- Infection
- Sérome : nécessitant une ponction échoguidée au moins une fois après le

retrait du drain

- Douleur
- Retard de cicatrisation/désunion cicatricielle

- Malposition de l'implant
- Thrombose veineuse épigastrique supérieure superficielle (maladie de Mondor)

Mondor)

- Coque péri prothétique

	SEAPf	LICAPf	LTAPf/LTAf
Critères indispensables			
Composante adipeuse majoritaire	oui	oui	oui
Lambeau pédiculé : axial ou perforant	oui, perforant	oui, perforant	oui, variable
Pédicule respecté par Mastectomie (M) et Curage axillaire (C)	M: Oui C: Oui	M: Oui C: Oui	M: +/- C: +/-
Critères Préférables			
Parité anat.	oui	oui	oui
Constance anat.	oui	oui	oui
Facilité de prélèvement	oui	oui	oui
Prélèvement en décubitus dorsal	oui	oui	oui
Voie d'abord identique	non	oui	oui
Ratio lambeau/mastectomie = 15	oui	oui	oui
Longueur utile = 120mm	oui	oui	oui

- Granulome inflammatoire

Les complications majeures incluent toutes les complications conduisant à un retrait de l'implant Mat(t)isse ou au décès de la patiente imputable à l'implant à savoir :

- Nécrose de la peau ou du lambeau
- Infection

- Exposition de l'implant
- Malposition de l'implant
- Défaillance ou défaut de l'implant Mat(t)isse :
 - ➔ casse prématurée
 - ➔ affaissement de l'implant
 - ➔ clivage entre le socle et le dôme
 - Ré-intervention pour toute autre raison impliquant le retrait de l'implant

Après une revue de la littérature des taux de complication majeure à la suite d'une reconstruction mammaire immédiate post-mastectomie ainsi qu'une analyse des résultats pré-cliniques de la prothèse Mat(t)isse, le critère de jugement principal a été défini comme étant **un taux de complication majeure liée à l'implant Mat(t)isse inférieur à 20% à 6 mois après l'implantation.**

Un DSMB (Data Safety Monitoring Board) indépendant a été mis en place dans le cadre de cette étude. Toutes les complications majeures qui conduiront à un retrait de l'implant seront analysées et revues par ce comité, en plus de la cellule de matériovigilance.

2) Performance de Mat(t)isse

Mat(t)isse a pour objectif de permettre la croissance d'un lambeau adipeux à l'intérieur d'un implant résorbable.

Nous avons donc défini l'objectif de performance comme étant :

Une expansion tissulaire (croissance du lambeau) à 6 mois d'au moins 50%.

La croissance du lambeau étant l'objectif final à atteindre, celle-ci a été choisie comme critère d'évaluation principal de la performance.

Il a été démontré chez l'animal (50 rats et 10 mini-porcs) un pourcentage élevé de croissance du lambeau (plus de 100% à 6 mois).

En se basant sur ces résultats, nous estimons que chez la femme, cette croissance sera au minimum de 50% à 6 mois. En effet, contrairement à l'animal, la taille du lambeau lors de cet essai ne sera pas standardisée et le maximum disponible sera implanté.

L'évaluation de la croissance du lambeau sera faite à 6 mois car une croissance optimale du lambeau a été observée à ce moment là lors des études pré cliniques. En plus de la croissance du lambeau, la souplesse du sein sera également évaluée afin de juger de la performance de l'implant.

La souplesse du sein sera évaluée en utilisant une échelle à 4 stades inspirée de la classification de Baker (62) (classification permettant de classer les différents stades de coque périprothétique) :

Stade 1 : le sein est souple

Stade 2 : le sein est plus ferme que le sein controlatéral

Stade 3 : le sein est plus ferme que la normale, rigide, figé, presque immobile

Stade 4 : le sein est dur, figé et douloureux

L'implant Mat(t)isse étant résorbable dans le temps, une augmentation de la souplesse est attendue au fur et mesure de la résorption de l'implant.

L'objectif fixé étant d'obtenir un stade 1 ou 2, à 12 mois post opératoire. Il s'agit là d'un critère d'évaluation permettant de juger indirectement de la résorption de l'implant Mat(t)isse et de la bonne qualité du tissu graisseux obtenu.

Enfin, d'autres points seront évalués afin de compléter l'évaluation de la performance de Mat(t)isse et porteront sur :

- l'apparence esthétique du sein
- la qualité de vie des patientes
- le volume du sein reconstruit, comparé au volume du sein controlatéral
- la stabilité et le maintien du volume reconstruit à 12 mois (en comparaison au volume mesuré à 6 mois après la chirurgie)
- l'impact de la chirurgie sur le site donneur
- la douleur
- la satisfaction du chirurgien au regard de Mat(t)isse et de la procédure opératoire.

C. Plan de l'étude

Pour pouvoir apporter une réponse aux objectifs détaillés ci-dessus, nous avons mis en place un protocole pour une étude prospective, non comparative, qui se déroulera en 2 phases complémentaires :

- Une première phase, phase de safety, dont l'évaluation portera sur la sécurité. Celle-ci concernera 10 patientes.
- Si la première phase est concluante alors une deuxième phase d'évaluation de la performance, incluant 40 patientes supplémentaires, lui succèdera.

1) Une première phase de safety

Pour rappel le critère de jugement principal concernant la safety est défini comme étant un taux de complications majeures liées à l'implant Mat(t)isse inférieur à 20% à 6 mois après l'implantation.

Au cours de cette phase, 10 patientes seront incluses et suivies pendant 24 mois. Il s'agira d'obtenir les premières données cliniques, d'où le choix de n'inclure que très peu de patientes afin d'obtenir les premiers résultats concernant la sécurité de l'implant.

Les premières patientes seront incluses en différé, à un mois d'intervalle entre chaque intervention afin d'éviter d'exposer en même temps plusieurs patientes à de potentiels risques aigus si ces derniers existent.

Cette première phase permettra d'évaluer les premiers potentiels événements indésirables et complications.

Durant cette phase, toutes les complications seront reportées et classées en mineures (n'entraînant pas le retrait du dispositif) ou majeures (entraînant le retrait du dispositif).

Un taux de 20% de complications majeures, imputables au dispositif, dans les 6 mois après la pose de Mat(t)isse, conduirait à un échec de cette phase et à un arrêt prématuré de l'étude. Dans le cas contraire, la phase 2 pourra débuter.

Cette première phase de Safety se déroulera en Géorgie, après soumission au ministère de la santé et au comité éthique national, dans 3 centres avec 3 chirurgiens formés et accompagnés pour l'étude.

2) Une deuxième phase d'évaluation de la performance clinique

Pour rappel, le critère de jugement principal concernant la performance est défini comme étant une expansion tissulaire (croissance du lambeau) à 6 mois d'au moins 50%.

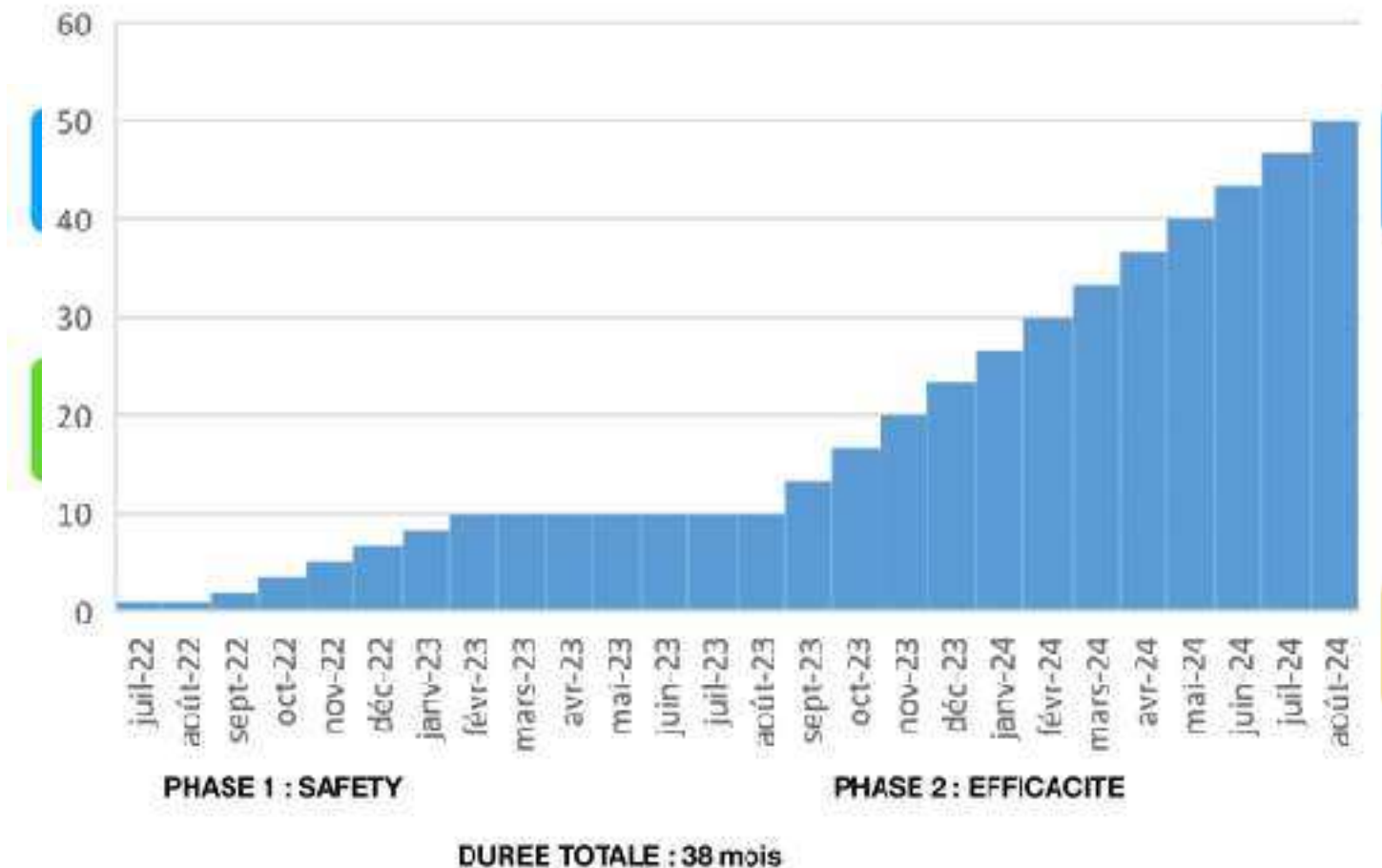
Au cours de cette phase, 40 patientes supplémentaires seront incluses dans le protocole, et suivies pendant 12 mois. Les données servant à évaluer la performance seront également collectées pour les 10 premières patientes incluses lors de la phase précédente.

Au total, les données de performance sur 50 patientes seront recueillies.

Cette seconde phase se déroulera dans plusieurs pays européens : en France, en Espagne et en Géorgie.

FIGURE 11 - Plan de l'étude

FIGURE 12 - Courbe prévisionnelle de l'inclusion des patientes



D. Choix des centres et des investigateurs

A ce jour, sept centres ont été sélectionnés pour participer à l'étude, en France, en Espagne et en Géorgie.

Les équipes susceptibles de participer à une étude multicentrique doivent maîtriser l'intervention chirurgicale et la technique d'implantation. C'est pourquoi au moment de l'élaboration du protocole, un cahier des charges est réalisé pour l'éligibilité des équipes pouvant participer à l'essai.

Une visite de sélection de chaque centre présélectionné est effectuée systématiquement par Quanta Medical afin de vérifier la faisabilité de l'étude dans le

centre, notamment les moyens humains et matériels ainsi que l'expérience et les compétences de l'équipe chirurgicale.

Ensuite, les différents centres sont sélectionnés selon les critères suivants :

- Capacité à recruter des patientes selon le protocole
- Capacité à obtenir des données de qualité conformément aux exigences du protocole
- Respect des exigences réglementaires (bonnes pratiques cliniques, etc.), légales et autres exigences spécifiques à l'étude
- Disposer des équipements et matériels nécessaires à la réalisation de tous les actes utiles au bon déroulement de l'étude
- Disposer de chirurgiens plasticiens avec de l'expérience concernant la pose d'implants mammaires et la reconstruction mammaire autologue

Au sein des centres sélectionnés, la sélection des chirurgien est effectuée par Quanta Medical en collaboration avec l'expert clinicien, le Professeur Pierre Guerreschi et le promoteur de l'étude (Lattice Medical).

Les chirurgiens plasticiens sélectionnés doivent répondre aux critères suivants :

- Avoir une expérience reconnue dans la pose d'implants mammaires et la reconstruction mammaire autologue
- Avoir bénéficié d'une formation théorique à l'utilisation de Mat(t)isse, sous forme d'une présentation du dispositif et de la technique chirurgicale (rencontre, présentation du matériel, vidéo d'une intervention chirurgicale sur cadavre)

- Avoir suivi une formation pratique de pose de l'implant Mat(t)isse sur modèle anatomique (cadavre humain)
- Pouvoir recevoir un chirurgien-formateur expert lors de la première intervention chirurgicale dans le centre afin d'apporter une réponse immédiate à toute question d'ordre technique : cet accompagnement sera mis en place jusqu'à ce que le chirurgien réponde aux exigences techniques de pose de Mat(t)isse et que le formateur certifie que ce dernier peut réaliser les interventions futures sans accompagnement technique.

E. Population de l'étude

Dans le cadre de cette étude de première implantation chez la femme, il a été choisi d'inclure une population de patientes aussi homogène que possible, en bonne santé, afin de limiter les facteurs de risque d'échec et de complications majeures, et d'évaluer les données de sécurité et de performance dans des conditions optimales dans un premier temps.

1) Critères d'inclusion

Tous ces critères doivent être présents :

- Patiente de sexe féminin de 18 ans à 70 ans
- Indication de reconstruction mammaire unilatérale immédiate après mastectomie totale pour cancer du sein : patiente qui présente un carcinome mammaire de stade 1 (c'est-à-dire un carcinome in situ ou bien un carcinome infiltrant dont la taille ne dépasse pas 2 cm), dont la prise en charge oncologique ne nécessite à priori pas de radiothérapie après la chirurgie ; ou bien indication de reconstruction mammaire unilatérale immédiate après mastectomie totale prophylactique

- Taille de bonnet de soutien-gorge inférieure à D
- Indice de masse corporelle supérieur à 20 kg/m² ou patiente pour laquelle un volume de lambeau adipeux suffisant est attendu selon l'évaluation du chirurgien
- Absence de comorbidité significative qui contre-indique la procédure chirurgicale
- Patiente ayant donné un consentement libre, éclairé et écrit pour participer à l'étude
- Patiente capable de répondre aux questionnaires, capable de communiquer dans la langue du pays de l'étude
- Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale ou ayant droit à un régime de sécurité sociale

2) Critères de non-inclusion

Aucun de ces critères ne doit être présent :

- Antécédent de chirurgie mammaire concernant le sein opéré
- Reconstruction mammaire différée
- Reconstruction mammaire bilatérale, après chirurgie à visée curative ou prophylactique
- Patiente souhaitant une réduction mammaire controlatérale, une mastopexie controlatérale ou une augmentation mammaire controlatérale dans le même temps opératoire que la reconstruction par implant Mat(t)isse
- Antécédent de radiothérapie thoracique
- Présence d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ou d'une prothèse métallique rendant l'IRM impossible à réaliser
- Indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²
- Prise de médicaments pour la perte de poids au moment de la visite d'inclusion

- Comorbidités médicales majeures pouvant compromettre la santé et la guérison de la patiente
- Diabète
- Tabagisme actif
- Microangiopathie, antécédents vasculaires et toute maladie systémique
- Intertrigo, une infection ou une altération du site chirurgical confirmée en préopératoire par un examen clinique
- Allergie aux médicaments anesthésiques ou aux produits de contraste
- Immunodépression ou patiente sous traitement immunosuppresseur
- Patiente enceinte
- Patiente allaitante ou ayant allaité un enfant dans les trois mois précédant l'inclusion
- Participation à un essai clinique dans les 3 mois précédant la visite initiale
- Indisponibilité prévue pendant l'étude
- Patiente privée de liberté ou sous tutelle
- Patiente incapable de donner son consentement

3) Critères d'exclusion

- Mise en évidence d'une macrométastase de carcinome mammaire lors de l'analyse extemporanée du ganglion sentinelle axillaire
- Retrait du consentement par la patiente

F. Méthode d'observation et d'évaluation

Le suivi des patientes sera à la fois clinique et paraclinique.

1) Examen clinique

a) Avant la chirurgie

Nous noterons comme lors de tout examen classique le mode de vie de la patiente, ses antécédents médicaux et chirurgicaux et l'existence d'un traitement médical au long cours.

Nous recueillerons également les caractéristiques morphologiques à savoir le poids et la taille de la patiente, ainsi que sa taille de bonnet de soutien-gorge.

Il s'agira ensuite de définir s'il s'agit d'une reconstruction mammaire après mastectomie totale prophylactique dans le cadre d'une prédisposition génétique à développer un cancer du sein ou après mastectomie totale à visée curative dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein.

- Pour la prise en charge d'un cancer du sein, nous prendrons soin de faire le point sur le type histologique de la tumeur, sa localisation, le bilan d'extension, la classification TNM et le stade de la tumeur, ainsi que la décision de traitement prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de sénologie.

- Pour la prise en charge d'une patiente prédisposée génétiquement au cancer du sein, les antécédents familiaux et personnels de cancer du sein seront recherchés ainsi que les résultats des analyses génétiques effectuées chez la patiente.

b) Après la chirurgie

Lors des consultations de suivis, nous évaluerons de façon systématique à l'examen clinique :

- la cicatrisation
- la souplesse du sein reconstruit et la résorption de l'implant par la palpation, en utilisant une classification inspirée de celle de Baker (62) :

Stade 1 : le sein est souple

Stade 2 : le sein est plus dur que la normale

Stade 3 : le sein est plus dur que la normale, rigide, figé, presque immobile

Stade 4 : le sein est dur, figé et douloureux

- le site donneur du lambeau
- la douleur grâce à une échelle visuelle analogique
- l'apparition de complications ou d'effets indésirables depuis la précédente consultation, ainsi que la prise de nouveaux traitements

2) Photographie

Des photographies de la patiente debout seront effectuées avant l'intervention puis au cours des consultations de suivi selon un protocole pré-établi (Annexe 1) :

- de face
- de 3/4 droit
- de 3/4 gauche
- de profil droit
- de profil gauche

- de dos
- du point de vue de la patiente

Toutes ces photographies serviront à l'évaluation, entre autres, de l'aspect esthétique du sein reconstruit, de l'évolution dans le temps de la morphologie du sein reconstruit, et du site donneur.

Ces évaluations sur photographies seront effectuées par un panel d'experts indépendants.

3) Examens para-cliniques

a) Echographie doppler

Une échographie Doppler sera réalisée par un radiologue chez toutes les patientes incluses avant l'intervention chirurgicale.

Elle permettra une cartographie des différents vaisseaux perforants de la région latéro-thoracique , en précisant leurs localisations, leurs trajets, leurs diamètres et le flux vasculaire.

b) IRM

Une IRM sera réalisée au décours de l'intervention chirurgicale et sera répétée tout au long du suivi à 3 mois, 6 mois, 12 mois (et 24 mois pour les patientes de la première phase) pour mesurer le volume du lambeau adipeux et apprécier l'évolution de la TEC Mat(t)isse.

Plusieurs séquences seront réalisées, à savoir :

- Une séquence T2
- Une séquence T2 avec saturation de graisse
- Une séquence T1 3D avec injection de produit de contraste

Ces différentes séquences permettront d'étudier le volume du lambeau, la nature des tissus du lambeau et sa vascularisation. Le champ d'exploration sera large afin de ne pas couper les régions axillaires pour étudier la zone donneuse du lambeau.

Un protocole a été réalisé en collaboration avec des radiologues pour harmoniser les réglages et paramètres de l'examen qui sera réalisé dans différents centres de radiologie, sur différentes machines.

4) Questionnaires

a) Evaluation de la qualité de vie

Afin d'évaluer la satisfaction et la qualité de vie des patientes, nous avons choisi d'utiliser le questionnaire BREAST-Q version 2.0© mis au point par Pusic *et al* (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York – Etats-Unis).

Il a été développé en utilisant des méthodes psychométriques qualitatives et quantitatives en association avec des groupes de patientes qui ont été impliqués dans l'élaboration du questionnaire (63).

Ce questionnaire de qualité de vie chez les patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire fait référence au niveau international. Il est le support de nombreuses publications scientifiques (64).

Ce questionnaire comporte cinq modules permettant d'explorer les différents aspects de la reconstruction mammaire (Annexe 2) :

- Le bien-être psychosocial (10 questions)
- Le bien-être sexuel (6 questions)
- La satisfaction vis-à-vis de la poitrine reconstruite (15 questions)
- Bien-être physique - Confort de la poitrine (10 questions)
- Évaluation de la consultation pré-opératoire, de l'information reçue, du déroulé global du processus de reconstruction mammaire (15 questions)

Pour chaque module, un score sur 100 points est attribué. Un score élevé est associé à un meilleur résultat, à l'exception du score de bien-être physique pour lequel plus le score est faible, meilleur est le résultat (32).

Le questionnaire BREAST-Q sera rempli par les patientes avant l'intervention puis à plusieurs reprises au cours du suivi après la reconstruction mammaire.

Le but étant d'évaluer la qualité de vie des patientes tout au long du suivi.

b) Evaluation de la douleur

L'utilisation d'une échelle visuelle analogique, EVA, a été choisie pour évaluer la douleur physique au décours de l'intervention chirurgicale et tout au long du suivi.

L'EVA mesure l'intensité de la douleur sur une échelle allant de 0 à 10. La patiente déplace le curseur sur une ligne horizontale qui représente le score qui augmente.

La correspondance entre niveau d'EVA et l'intensité de douleur est la suivante :

EVA entre 1 et 3 : douleur d'intensité légère

EVA entre 3 et 5 : douleur d'intensité modérée

EVA entre 5 et 7 : douleur intense

EVA supérieure à 7 : douleur très intense

c) Evaluation de la satisfaction du chirurgien concernant Mat(t)isse et la procédure chirurgicale

Au décours de la procédure chirurgicale nous évaluerons le ressenti du chirurgien en utilisant une échelle de Likert à 5 points sur :

- la facilité de l'utilisation de l'implant Mat(t)isse
- l'ergonomie du matériel (packaging, assemblage facile de l'implant, etc)
- la facilité à insérer l'implant dans sa loge
- la facilité à fixer l'implant dans la loge
- la satisfaction globale du déroulé de l'intervention chirurgicale

G. Analyse statistique

Tout le protocole concernant les analyses statistiques a été élaboré par la branche statistique de notre CRO, Quanta Médical.

a) Nombre de sujets requis

Pour cette étude de faisabilité, nous avons choisi d'impliquer 50 patientes au total.

Ce nombre de patientes nous permettra d'obtenir un intervalle de confiance dont les bornes supérieure et inférieure seront (au pire) 7% au dessus et en dessous du

pourcentage observé pour les variables binaires (et en particulier pour le pourcentage de réussite du critère principal).

b) Statistiques descriptives

Pour les critères quantitatifs, les valeurs initiales, finales et l'évolution jusqu'à la valeur finale seront décrites par la moyenne, l'écart-type, les quartiles, le minimum et le maximum et l'IC à 95 %.

Pour les critères qualitatifs, les pourcentages et IC à 95% seront calculés.

Les caractéristiques de base seront décrites pour chaque participant.

c) Analyses de chaque critère

Deux types d'analyses seront réalisées pour analyser les différents critères.

Modèle mixte :

Le volume tissulaire à différents moments (sortie après chirurgie, 3, 6, 12 et 24 mois) sera comparé dans un modèle mixte. La significativité des différences entre deux visites sera testée pour chaque paire de visites (3 mois vs décharge, 6 mois vs décharge, 6 mois vs 3 mois, etc.).

La même analyse (modèle mixte et significativité de la différence pour chaque paire) sera utilisée afin d'étudier l'évolution du score de douleur recueilli avec l'Échelle Visuelle Analogique.

Cette analyse sera également appliquée pour étudier les réponses au questionnaire BREAST-Q©.

Régression logistique ordinale :

La souplesse du sein à différents moments (à la sortie puis à 3, 6, 9, 12 et 24 mois) sera comparée à l'aide de la régression logistique ordinale. La significativité des différences entre deux visites sera testée pour chaque paire de visites.

La même analyse sera appliquée concernant la satisfaction des chirurgiens pour l'utilisation de l'implant Mat(t)isse (satisfaction globale du chirurgien, facilité d'utilisation, ergonomie du matériel, facilité d'insertion).

La même analyse sera appliquée à la résorption de la TEC Mat(t)isse et à l'apparence esthétique .

Les analyses seront réalisées sur la population en intention de traiter (cette population contient toutes les patientes incluses et opérées) et en per-protocole (cette population contient uniquement les patientes qui ne présentent aucun écart au protocole).

H. Mise au point de la technique opératoire

Afin de standardiser la procédure chirurgicale, nous avons développé la technique opératoire qui sera utilisée pour l'implantation de Mat(t)isse au cours de l'étude clinique.

Pour développer cette technique opératoire, nous nous sommes appuyés sur nos connaissances médicales, chirurgicales, anatomiques, et sur la grande expérience que nous avons acquise au cours des nombreuses études réalisées chez l'animal ces dernières années telles que décrites plus haut.

Tous les schémas utilisés dans la technique opératoire ont été réalisés en collaboration avec une graphiste. Une vidéo en 3D est également en cours de réalisation.

Technique chirurgicale étape par étape :

1) Les dessins sont préétablis sur une patiente debout et éveillée.

Une cartographie artérielle est réalisée au préalable par échographie doppler afin de localiser les différents vaisseaux perforants de la région latéro-thoracique permettant la dissection des lambeaux adipeux (Fig 13):

- Le LICAPf
- Le LTAPf

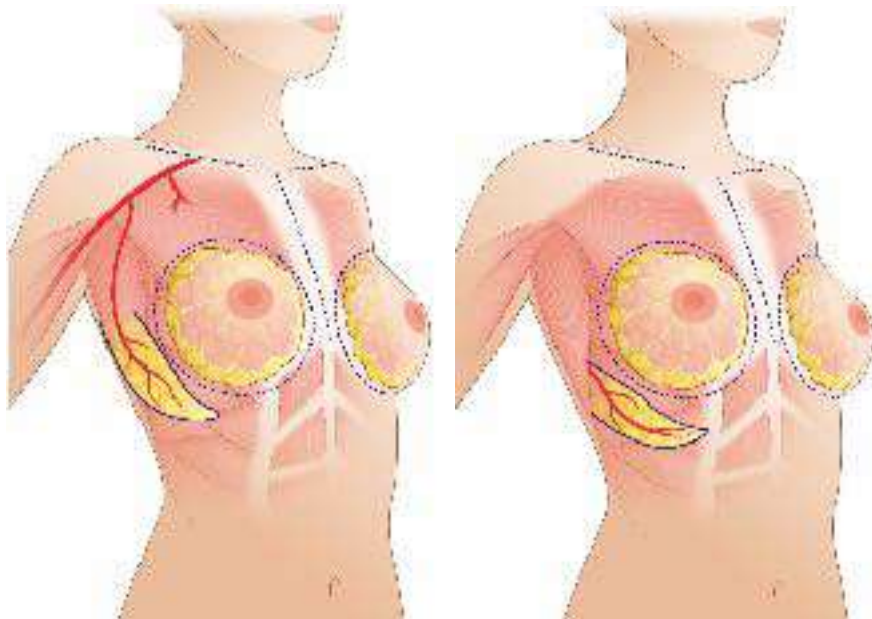


Figure 13 - Représentation schématographique des lambeaux latéro-thoraciques

A gauche : LTAP flap

A droite : LICAP flap

2) L'intervention se déroule sous anesthésie générale. La patiente est allongée en décubitus dorsal, les bras en abduction à 90° (Fig 14). Champage stérile après réalisation d'une déterision et d'un double badigeon à la Bétadine dermique.



Figure 14 - Installation de la patiente en décubitus dorsal, bras en croix

3) Dans le cas d'une reconstruction mammaire immédiate, on réalise dans un premier temps la mastectomie sous-cutanée selon les bonnes pratiques, en respectant strictement l'étui cutané, ainsi que le prélèvement du ganglion sentinelle axillaire qui est envoyé en analyse extemporanée.

En respectant les recommandations carcinologiques, il peut s'agir soit d'une :

- Skin Sparing Mastectomy avec un fuseau péri-aréolaire horizontal. Celui-ci peut être prolongé dans le quadrant inféro-externe du sein sur quelques centimètres afin d'aider à la dissection ultérieure du lambeau adipeux latéro-thoracique.
- Nipple Sparing Mastectomy par voie sous-mammaire (Fig 15).

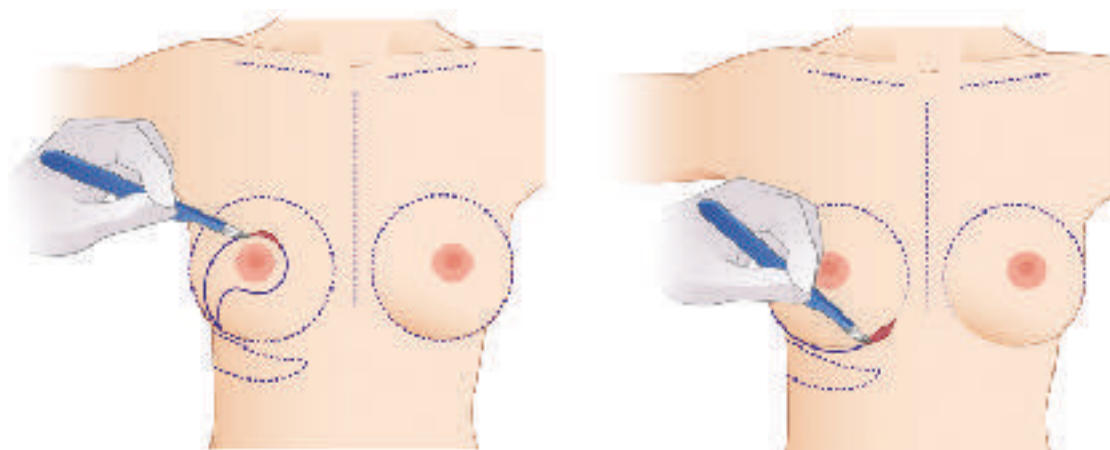


Figure 15 - Voies d'abords chirurgicales en fonction du type de mastectomie.

A gauche : Skin sparing mastectomy

A droite : Nipple sparing mastectomy

4) Dissection du lambeau adipeux choisi de distal en proximal jusqu'aux vaisseaux perforants (Fig 16).

Placer le lambeau disséqué sur un champ propre et mesurer sa longueur, sa largeur et son épaisseur afin d'estimer le volume.

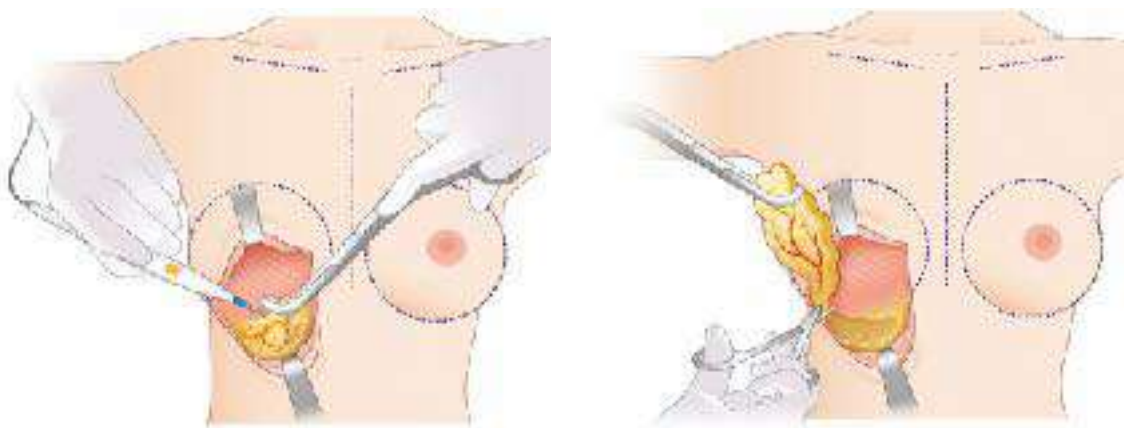


Figure 16 - Dissection du lambeau latéro-thoracique

5) Vérification de la loge pré-pectorale :

Le diamètre de la loge doit correspondre au diamètre de l'implant + 4 cm.

A noter que la taille de l'implant mammaire est estimée lors de la consultation pré-opératoire à l'aide de 2 paramètres :

- La base mammaire
- Le volume du sein

On réalise un lavage abondant de la loge pré-pectorale au sérum bétadiné puis un rinçage au sérum physiologique.

Hémostase soigneuse, puis mise en place de champs abdominaux en tissu de part et d'autre de la voie d'abord de la loge pré-pectorale qui est à nouveau badigeonnée de bétadine dermique.

Changement de gants stériles.

L'implant est sorti de son emballage de façon stérile.

Celui-ci est placé dans une cupule remplie de sérum physiologique stérile à 37 degrés pendant 5 minutes puis on introduit l'implant choisi dans la loge pré-pectorale.

Il est important de vérifier que la loge est parfaitement adaptée à la taille de l'implant et permet une fermeture cutanée sans tension. Si besoin, on change de taille d'implant.

6) On déclipse le dôme de son socle pour venir poser le socle sur un champ propre à proximité du site opératoire, et le lambeau est positionné sur le socle avec son

pédicule vasculaire en regard d'une des deux portes de la prothèse. Fixation du lambeau au socle par 6 points de fil tressé résorbable de 2/0 (Fig 17).

A cette étape il est important de bien vérifier l'absence de twist du pédicule vasculaire du lambeau.

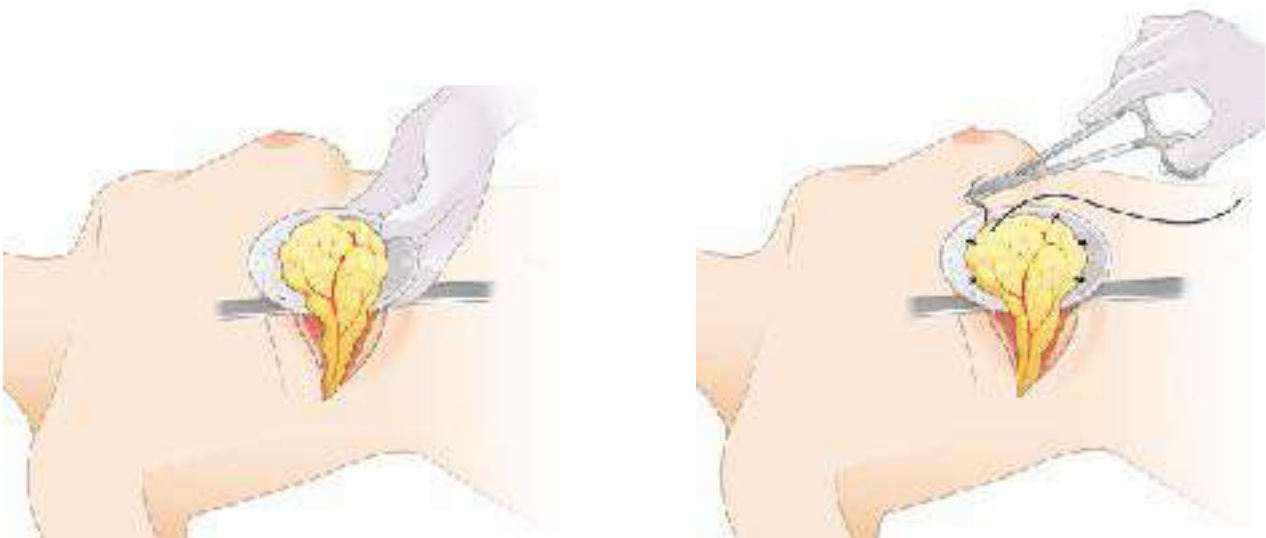


Figure 17 - Mise en place du socle de Mat(t)isse.

A gauche : positionnement du lambeau sur le socle, le pédicule en regard d'une des deux fenêtres prévues

A droite : fixation du lambeau au socle

7) Fixation du dôme sur son socle en disposant le pédicule du lambeau dans la porte conçue à cet effet : on clipse le dôme au socle et on le fixe par des points de fil tressé résorbable 2/0 au niveau des trous prévus à cet effet (6 points également) (Fig 18).

De nouveau, on vérifie bien à cette étape que le pédicule vasculaire du lambeau n'est ni comprimé, ni twisté.

Figure 18 - Positionnement du dôme sur le socle

8) La prothèse est ensuite placée dans sa loge thoracique pré-pectorale puis fixée au muscle grand pectoral par des points de fil tressé résorbable 2/0 sur le plan musculaire (Fig 19).

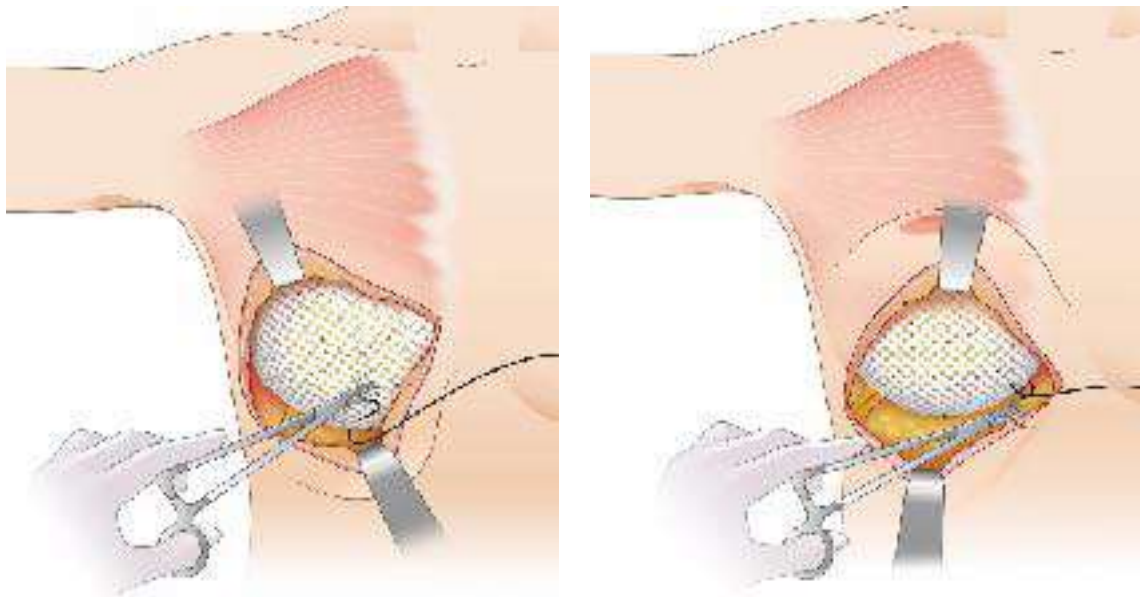


Figure 19 - Fixation de Mat(t)isse sur le muscle grand pectoral

9) Un dispositif de drainage par drain de Blake en aspiration est mis en place :

- Un premier dans la loge thoracique pré-pectorale autour de l'implant,
- Un second dans l'espace de décollement créé par le prélèvement du lambeau adipeux latéro-thoracique.

Les orifices de sortie des drains sont situés à distance de la voie d'abord chirurgicale, en arrière du pilier axillaire antérieur. Il est important de veiller à ne pas léser le pédicule vasculaire du lambeau.

10) On termine par une fermeture cutanée sans tension (Fig 20).

Puis on confectionne un pansement sec en regard de la cicatrice avant la mise en place d'un soutien-gorge de contention

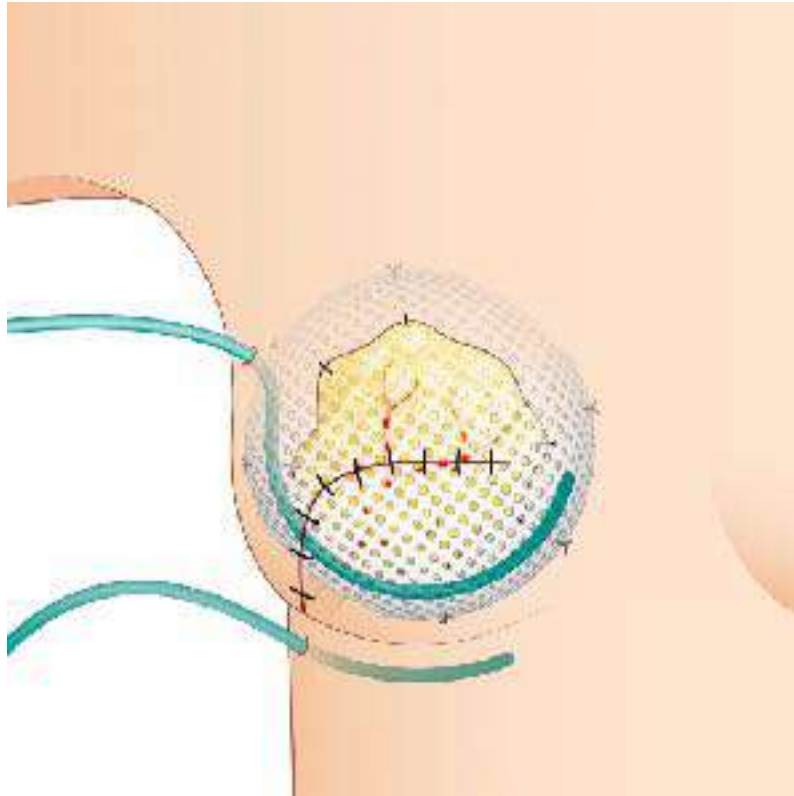


Figure 20 - Aspect final

Consignes post-opératoires :

- Le système de drainage est maintenu au moins 48h puis retiré avant la sortie de l'hospitalisation par le chirurgien
- Un protocole de soins infirmiers à domicile adaptés est prescrit par le chirurgien
- Port d'un soutien-gorge de contention pendant au moins 6 mois post-opératoires
- Pas d'activité physique et sportives pendant 6 mois hormis la pratique de la marche à pied et de la natation autorisée après cicatrisation soit à 1 mois post-opératoire.

I. Cadre réglementaire

En Géorgie, le protocole a été soumis au Comité d'éthique et à l'autorité compétente géorgienne (Ministère de la Santé) pour obtenir l'autorisation de réaliser l'étude avant le début des inclusions.

En France, le protocole sera soumis au Comité d'éthique et à l'ANSM pour obtenir l'autorisation de réaliser l'étude avant le début des inclusions.

En Espagne, le protocole sera soumis au Comité d'éthique (CE) et à l'Agence espagnole des médicaments et dispositifs médicaux (AEMPS) pour obtenir l'autorisation de réaliser l'étude avant le début des inclusions.

Un consentement écrit est signé par la patiente lors de la première consultation après avoir reçu toutes les informations utiles.

Préalablement à l'inclusion dans l'étude, chaque investigateur doit s'assurer que la patiente dispose de toutes les informations relatives à l'étude, notamment :

- le plan de l'étude : durée, consultations, chirurgie, etc.
- les bénéfices et risques attendus résultant de sa participation
- l'autorisation du comité d'éthique et de l'autorité compétente selon le pays
- la possibilité pour la patiente de retirer son consentement à tout moment sans donner ses raisons

Résultats

A. Calendrier de suivi

Après avoir étudié comment nous pourrions mener cette étude, nous allons décrire le déroulement de cette étude.

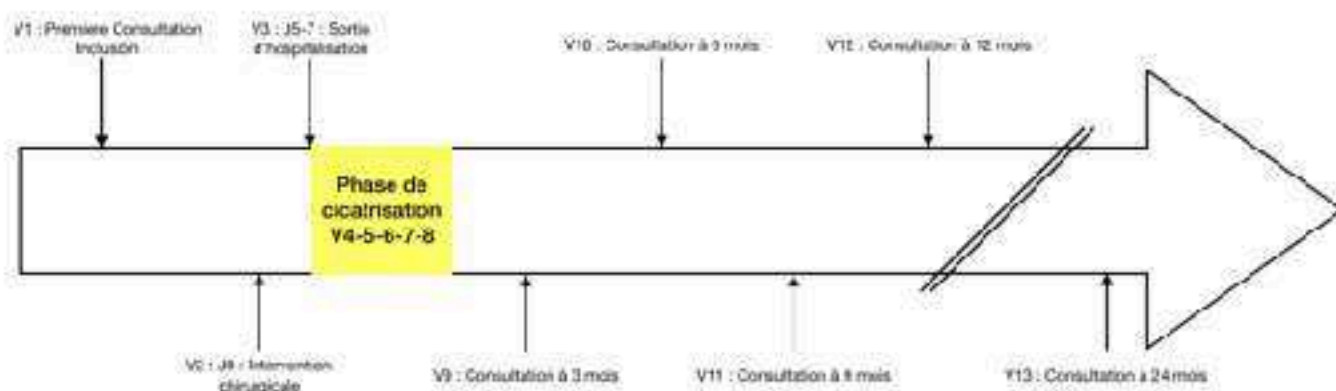


Figure 21 - Schéma de la chronologie du suivi de l'étude

1) V1 : Première consultation - Inclusion

Au cours d'une consultation dont le motif est concordant avec les critères d'inclusion de l'étude clinique, il pourra être proposé à la patiente d'y participer.

Le chirurgien explique alors le protocole de l'étude à la patiente, vérifie tous les critères d'inclusion et de non-inclusion et recueille le formulaire de consentement signé.

Il réalise un examen clinique général, après avoir recueilli les antécédents médicaux et chirurgicaux, ainsi que les traitements médicaux de la patiente.

Des photographies selon un protocole standardisé sont réalisées.

Le questionnaire Breast-Q[®] est rempli par la patiente.

Une ordonnance pour le dépistage d'un portage asymptomatique de *Staphylococcus aureus* est remise à la patiente, ainsi qu'un protocole de « décontamination » avec une ordonnance dans le cas où les prélèvements seraient positifs (Annexe 3).

Une échographie doppler est réalisée pour localiser les vaisseaux perforants et recueillir leurs caractéristiques.

2) V2 : *L'intervention chirurgicale*

Une mastectomie totale avec conservation de l'étui cutané (SSM) ou une mastectomie avec conservation de l'aréole (NSM) est réalisée, soit à but prophylactique dans un cadre de prédisposition génétique au cancer de sein, soit pour le traitement d'un carcinome mammaire de stade 1 pour lequel il a été décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de réaliser une mastectomie totale.

La technique du ganglion sentinelle est réalisée de façon systématique, et l'analyse est effectuée en extemporané.

La présence de macrométastase(s) rend la patiente inéligible à la reconstruction mammaire par Mat(t)isse et la patiente est alors exclue de l'étude. Un évidement

ganglionnaire axillaire est réalisé et on réalise une autre technique de reconstruction mammaire selon ce qui a été discuté avec la patiente lors de la consultation pré-opératoire.

La reconstruction mammaire immédiate est effectuée à l'aide de la TEC Mat(t)isse selon les modalités décrites dans la technique opératoire.

Dans le compte-rendu opératoire doit figurer la durée de l'intervention, le type de mastectomie réalisée, le poids de la mastectomie, le type de lambeau adipeux utilisé ainsi que ses dimensions, la référence de l'implant qui a été mis en place, la taille de la cicatrice, l'existence de difficulté(s)/complication(s) au cours de l'intervention, et une estimation des pertes sanguines.

On évalue également la satisfaction des chirurgiens concernant l'utilisation de Mat(t)isse et la procédure d'implantation.

3) V3 : Consultation J5/J7 - Sortie d'hospitalisation

Après ablation des drains et vérification de l'absence de complication précoce, le retour à domicile est autorisé. La liste des consignes post-opératoires est expliquée puis remise à la patiente.

Une IRM mammaire est effectuée avant la sortie d'hospitalisation afin d'obtenir une imagerie de référence, notamment pour déterminer le volume du lambeau adipeux placé à l'intérieur de la TEC Mat(t)isse.

4) V4 à V8 : Consultations de suivi - Phase de cicatrisation

Après la sortie d'hospitalisation, la patiente est revue au minimum tous les 15 jours jusqu'à la cicatrisation.

Au cours de ces visites, il est réalisé un examen clinique afin d'apprécier l'évolution de la cicatrisation, de rechercher d'éventuelles complications au niveau du sein ou bien du site donneur du lambeau.

Tout événement intercurrent survenu depuis la dernière consultation est rapporté.

Une fois la cicatrisation obtenue, des photographies sont réalisées selon un protocole standardisé.

5) V9 : Consultation à 3 mois post-opératoire

Tout événement intercurrent survenu depuis la dernière consultation est recherché.

Un examen clinique est effectué par le chirurgien à la recherche d'éventuelles complications.

L'examen clinique et la palpation permettent également à ce stade d'évaluer la souplesse du sein à l'aide de la classification de Baker modifiée, et de rechercher un début de résorption de l'implant qui est évaluée selon la patiente et selon le chirurgien.

Des photographies selon un protocole standardisé sont réalisées.

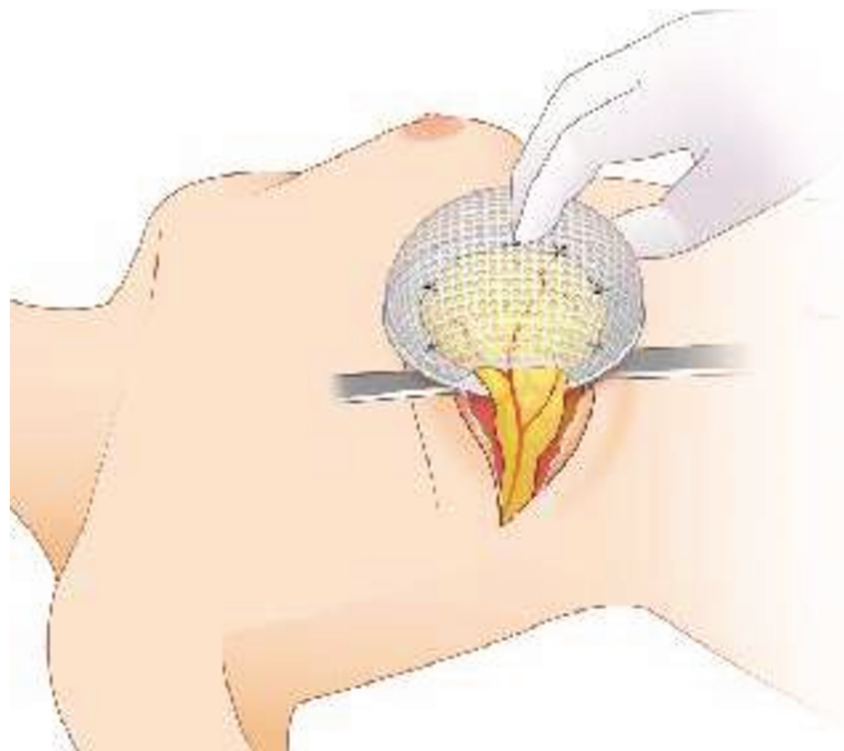
Le questionnaire Breast-Q© est rempli par la patiente.

Une IRM est effectuée afin de recueillir des informations concernant l'expansion du lambeau adipeux et l'aspect de l'implant (début de résorption, déformation, casse prématurée, ...).

Les visites à 6 mois, 9 mois (sauf l'IRM qui n'est pas réalisée), 12 mois et 24 mois post-opératoires se déroulent de la même façon que la visite à 3 mois.

Tableau 4 - Récapitulatif des principales données recueillies au cours du suivi

	V1	V2	V3	V4 à V8	V9	V10	V11	V12	V13*
		J0	J5-7	cicatrisation	M3	M6	M9	M12	M24
CRF à remplir	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Information et signature des consentements	✓								
Antécédents	✓								
Histoire de la maladie	✓								
Traitement médical en cours	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Examen Clinique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Critères d'inclusion et d'exclusion	✓								
Breast-Q	✓				✓	✓	✓	✓	✓
Photographies	✓		✓	✓**	✓	✓	✓	✓	✓
IRM			✓		✓	✓	✓	✓	✓
Echographie Doppler	✓								
Dépistage portage Staphylocoque Aureus	✓								
Intervention Chirurgicale		✓							



	V1	V2	V3	V4 à V8	V9	V10	V11	V12	V13*
Analyse Ganglion Sentinelle		✓							
Recueil des données per-opératoires		✓							
Evaluation de la douleur (EVA)			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluation de la souplesse du sein reconstruit					✓	✓	✓	✓	✓
Résorption de l'implant par la patiente					✓	✓	✓	✓	✓
Résorption de l'implant par le chirurgien					✓	✓	✓	✓	✓

* : Uniquement pour les patientes de la Phase 1

** : Uniquement une fois la cicatrisation obtenue

B. Etablissement d'un Case Report Form (CRF)

Le CRF, encore appelé cahier d'observation sert de support à la collecte des données patients lors d'un essai clinique.

Ce CRF est composé des différentes fiches nécessaires au suivi des patientes et à la collecte des données.

Pour notre étude, nous avons mis en place un eCRF qui permet la saisie en ligne des données patients par les investigateurs et attachés de recherche clinique (ARC). Le but du recueil de données en ligne est d'assurer la simplicité de la collecte de données, son contrôle et sa traçabilité, afin d'assurer l'intégrité et l'exactitude de ces données.

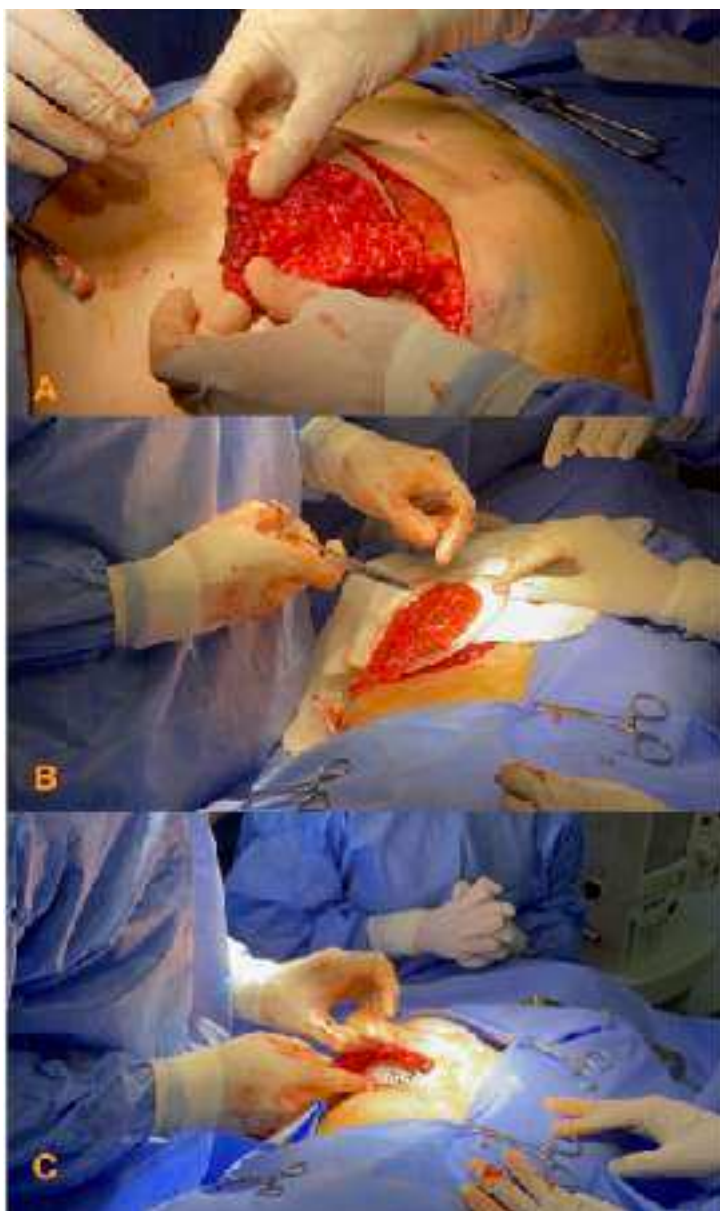
J'ai retranscrit en annexe les principales fiches du CRF de façon simplifiée afin de donner un aperçu de notre système de recueil des données pour l'étude. On y retrouve de façon détaillée toutes les données à recueillir lors des consultations dédiées conformément au calendrier de l'étude (Annexe 4).

C. First in Human

La première reconstruction mammaire par Mat(t)isse a eu lieu le 12 juillet 2022 en Géorgie dans la ville de Tbilissi.

La patiente a été incluse dans l'étude le 30 juin 2022. Il s'agit d'une femme de 63 ans, sans aucun antécédent médical ou chirurgical, qui présentait tous les critères d'inclusion et aucun critère de non inclusion.

Elle était adressée en consultation suite au diagnostic d'un cancer du sein à droite. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant classé T1a N0 M0 étendu pour lequel il a été retenu, en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, un traitement par



mastectomie totale avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire suivi d'une reconstruction mammaire immédiate.

L'intervention chirurgicale a été réalisée avec l'aide du professeur Pierre Guerreschi et s'est bien déroulée. La durée totale du temps chirurgical était de 125 minutes. Un LICAP vascularisé par les artères perforantes des 8^{ème} et 9^{ème} espaces intercostaux à droite a été placé à l'intérieur d'une TEC Mat(t)isse de 365cc de profil modéré. Le lambeau mesurait 12cm de longueur et 9cm de largeur (Fig 22).

Figure 22 - Photographies per-opératoires

A : Dissection d'un lambeau adipeux LICAP

B : Fixation du lambeau au socle de Mat(t)isse

C: Positionnement de Ma(t)tisse dans la loge pré-pectorale

Les suites post-opératoires immédiates ont été simples : aucune complication n'est survenue au cours de l'hospitalisation et la douleur était soulagée par du Paracétamol. Elle était évaluée à 1/10 à l'EVA lors du retour à domicile à J7.

Le drain placé dans la zone de prélèvement du lambeau a pu être retiré dès J2 après avoir donné en tout 70 cc. Le drain placé autour de Mat(t)isse a été retiré à J5 après avoir donné 250 cc depuis sa mise en place.

L'IRM mammaire a été réalisée au décours de l'hospitalisation. Celle-ci n'a pas encore été interprétée à ce jour par le radiologue référent.

La patiente a été revue en consultation à 15 jours puis à 1 mois, date à laquelle le chirurgien a constaté une bonne évolution locale et la cicatrisation de la plaie. Aucune complication n'est apparue durant cette période de cicatrisation.

Conformément au calendrier de suivi, la prochaine consultation aura lieu à trois mois post-opératoire.



Figure 23 - Résultat post-opératoire de face à 1 mois

A gauche : photographie pré-opératoire

A droite : photographie post-opératoire



Figure 24 - Résultat post-opératoire de face à 1 mois

A gauche : photographie pré-opératoire

A droite : photographie post-opératoire



Figure 25 - Résultat post-opératoire de profil à 1 mois

A gauche : photographie pré-opératoire

A droite : photographie post-opératoire

Discussion

A. Choix du type et du plan de l'étude

Pour cette première chez la femme, le type d'étude le plus adapté méthodologiquement à ce stade est une étude prospective non comparative (60,61).

Nous avons fait le choix de la découper en 2 phases.

Une première phase pour évaluer la sécurité de l'implant, point essentiel concernant la première utilisation d'un nouveau dispositif médical chez l'Homme et une seconde phase, qui pourra débuter uniquement si la première est concluante, pour évaluer la performance clinique de Mat(t)isse.

La construction de cette étude en 2 phases distinctes mais complémentaires nous permet donc de définir un critère de jugement principal pour chaque phase et de pouvoir obtenir un résultat pour chacun de ces critères en ne réalisant qu'une seule étude.

Cela nous permet entre autres :

- de pouvoir bénéficier des données de la première phase pour la seconde étant donné que le même protocole sera appliqué aux patientes dans les deux phases
- de construire une seule étude, avec un seul protocole
- de raccourcir considérablement la durée de l'étude par rapport à la réalisation de deux études distinctes, et donc de réduire les coûts

La première phase se déroulera dans plusieurs centres en Géorgie.

Quanta Médical, le CRO choisi par Lattice Medical, dirigé par le Docteur Othar Zourabichvili franco-géorgien, a une grande expérience dans la mise en place d'études multicentriques européennes et notamment dans des centres géorgiens. Quanta Medical a déjà validé plusieurs dispositifs médicaux suite à des études menées en Géorgie pour l'entreprise Cousin Surgery, qui est une entreprise partenaire privilégiée de Lattice Medical qui produit notamment une partie de leurs dispositifs médicaux par impression 3D avec des biomatériaux. C'est donc assez naturellement que Lattice Medical s'est dirigé vers Quanta Medical pour réaliser cette étude.

Grace à des procédures administratives moins stratifiées en Géorgie, les autorisations peuvent être obtenues plus rapidement ce qui a un impact sur la durée et donc le coût de l'étude.

La seconde phase sera également multicentrique, avec des centres en France, en Espagne et toujours en Géorgie.

Elle pourra démarrer uniquement si les données obtenues lors de la première phase de Safety montrent que la procédure de reconstruction mammaire par la TEC Mat(t)isse est sûre, ce qui apporte un poids supplémentaire au dossier afin d'obtenir les autorisations légales dans chaque pays.

Nous avons choisi de réaliser une étude multicentrique internationale, notamment pour faciliter le recrutement des patientes et diminuer la période d'inclusion.

Ce type d'étude permet également une meilleure extrapolation des résultats que nous obtiendrons sur l'utilisation de la TEC Mat(t)isse : les différentes équipes

participant à l'essai seront plus représentatives d'une certaine variabilité des pratiques médicales et chirurgicales.

B. Choix des objectifs de l'étude

1) Critère de jugement principal

a) A propos de la Safety

L'étude clinique mise en place est une étude de faisabilité de type « First in Human », raison pour laquelle notre objectif principal au cours de la première phase de l'étude est de montrer la sécurité de la procédure de reconstruction mammaire par Mat(t)isse.

Concernant la sécurité de la procédure, nous rappelons que le critère de jugement principal est défini comme un taux de complications majeures entraînant le retrait de l'implant Mat(t)isse à 6 mois inférieur à 20%, ce qui correspond donc à un seuil de 2 patientes sur les 10 incluses au cours de la phase 1.

Ce seuil de 20% a été défini et calculé suite à une analyse statistique des taux de complications des techniques de reconstruction mammaire immédiate après mastectomie de type SSM ou NSM par implant mammaire en silicone, seul ou associé à une matrice (dermique d'origine animale, ou synthétique résorbable) (65-71).

Compte tenu du faible nombre de patientes incluses pour la phase 1, il est statistiquement possible d'avoir plus de deux cas d'explantation sans pour autant que ce soit significatif.

Afin de palier cela un comité indépendant (DSMB : Data Safety Board Monitoring) a été créé afin d'analyser tous les événements indésirables qui surviennent au cours de l'étude afin :

- d'assurer la sécurité des participants et le suivi des effets indésirables
- de prendre la décision d'arrêter l'étude dans le cas d'augmentation du risque pour les patientes ou de la modification du rapport bénéfice-risque

Ce comité est composé de 3 personnes (2 experts cliniciens et d'un méthodologiste) qui sont indépendantes du CRO, du promoteur et qui n'interviennent pas en tant qu'investigateurs.

Chaque membre déclare l'absence de conflit d'intérêt.

En se basant sur un taux de complications attendues inférieur à 20%, il a été défini par analyse statistique qu'un événement indésirable grave entraînant le retrait de Mat(t)isse chez 5 patientes parmi les 10 incluses semble très improbable ($P(X > 4) = 3,3\%$ lorsque X suit une loi binomiale de paramètre $n=10$; $p=0,2$).

L'étude sera donc immédiatement stoppée à la phase 1 si un événement indésirable grave entraînant le retrait de Mat(t)isse est observé chez 5 patientes.

Un retrait de la TEC Mat(t)isse, survenant chez deux patientes ou plus (mais moins de 5), sera soigneusement analysé par les membres du DSMB. Le comité décidera d'arrêter ou de poursuivre l'étude après avoir analysé l'ensemble de ces cas.

Les complications ont été classées en majeures ou mineures selon si elles entraînent ou non le retrait de l'implant Mat(t)isse. Afin de les définir et de les classer nous nous sommes basés sur la revue de la littérature effectuée concernant les complications après reconstruction mammaire immédiate (65-71).

Comme lors de nos études chez l'animal, ce sont les infections qui sont responsables le plus souvent de l'ablation de l'implant, suivies de la nécrose du lambeau cutané.

Infection :

La complication la plus redoutée, que ce soit dans notre étude ou lors d'une procédure de reconstruction mammaire par prothèse, est l'infection post-opératoire.

Elle est responsable d'environ 80% des cas où la prothèse est retirée.

Pour limiter au maximum le risque de complications nous avons choisi d'exclure de la population de l'étude les patientes qui présentent des facteurs de risque avérés d'infection, à savoir les patientes avec une immunodépression, un diabète, une consommation tabagique active, une infection cutanée en cours et un IMC supérieur à 30 kg/m² (69-72).

Plus de la moitié des infections après pose d'implant mammaire sont causées par des staphylocoques appartenant à la flore commensale cutanée. Les taux de portage de *S. aureus* sont d'environ 37,2% dans la population générale et il a été démontré que le statut de porteur positif est associé à un risque relatif 7,1 fois plus élevé de développer une infection après tout type de chirurgie (73-75).

Afin de diminuer le risque d'infection à *S. aureus*, nous avons choisi de mettre en place un dépistage systématique du *S. aureus* associé à un protocole de décolonisation en cas de positivité du dépistage (Annexe 3).

Bien que les preuves spécifiques dans le contexte de reconstruction mammaire fassent défaut, il existe des preuves pertinentes de haut niveau provenant d'autres spécialités que l'utilisation d'un protocole de décolonisation cutanée de 5 jours avec de la chlorexidine et mupirocine réduit le taux d'infection du site opératoire (73-79).

A cela s'ajoutent évidemment toutes les mesures d'asepsie stricte au bloc opératoire et l'utilisation d'une antibioprophylaxie per-opératoire selon les recommandations (73,77).

Nécrose cutanée :

La nécrose du lambeau cutané après mastectomie est également une complication courante lors de la préservation de l'étui cutané.

Les taux signalés atteignent 30% dans la littérature (80-81), la conséquence redoutée étant l'exposition de l'implant sous-jacent et donc son retrait.

Le défi réside dans la nécessité de retirer toute la glande mammaire, tout en laissant une épaisseur de lambeau cutané suffisante pour maintenir la viabilité de la peau (80). Il est capital d'effectuer une dissection chirurgicale minutieuse et atraumatique afin de préserver la vascularisation cutanée, raison pour laquelle les chirurgiens qui participent à l'étude clinique doivent avoir une grande expérience des techniques de mastectomie avec préservation de l'étui cutané qui nécessitent une longue courbe d'apprentissage.

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés tels que le tabagisme, le diabète, un IMC élevé, un volume mammaire important et une exposition antérieure à la radiothérapie (80). Nous avons choisi d'exclure les patientes présentant ces facteurs de risque afin de diminuer le risque de complication post-opératoire (66,69,71,80-84).

Pour diminuer également le risque de nécrose cutanée, il a été montré que la réalisation per opératoire d'une angiographie à la fluorescéine réduisait de façon significative ce risque en identifiant les zones hypoperfusées (80,85). Cette technique n'a cependant pas été intégrée au protocole du fait :

- du coût d'utilisation élevé
- de sa disponibilité hétérogène dans les centres où l'étude est réalisée
- de sa tendance à majorer les zones moins vascularisées (80)
- de la non-inclusion des patientes qui présentent des facteurs de risques

Défaillance ou défaut de la TEC Mat(t)isse :

Une casse prématurée de l'implant Mat(t)isse ou bien la désolidarisation entre le dôme et le socle est considérée comme un événement indésirable grave nécessitant le retrait du matériel.

Au cours de l'étude pré-clinique sur modèle porcin, nous avons constaté 2 cas de casse prématurée de l'implant (due à des contraintes mécaniques par frottements et chocs répétés de la chaîne mammaire du porc sur le sol) ayant entraîné un sérome inflammatoire compliqué d'une surinfection du matériel.

Lors des explantations à 3 et 6 mois chez le mini-porc, on retrouvait encore la présence de la TEC ce qui est parfaitement attendu compte-tenu du fait que l'implant

doit maintenir un environnement mécaniquement stable, crucial pour permettre la croissance du tissu adipeux. On retrouvait cependant un affaissement précoce systématique à partir de 2 mois qui s'explique par les contraintes répétées et constantes que subissent les prothèses étant donné que les cochons passent la majeure partie de leur temps allongés sur le ventre et donc sur la prothèse.

Cependant, cela n'a pas empêché la croissance des lambeaux.

Par ailleurs, en vue d'une implantation chez la femme, ce facteur mécanique ne sera pas une contrainte et il sera plus facile pour la prothèse de garder sa forme initiale pendant les premiers mois (86).

Lors de la conception et du design de la TEC Mat(t)isse, celle-ci a été conçue pour résister à une force supérieure à 950 newtons, soit environ 95 kg. Ce poids ne correspond pas au poids de la patiente mais au poids effectif sur le dôme, ce qui nous paraît suffisant pour résister aux différents chocs rencontrés dans la vie quotidienne.

Toutefois pour limiter les chocs répétés nous préconisons l'éviction de toute activité physique et sportive pendant 6 mois (exceptées la natation et la marche rapide une fois la cicatrisation obtenue) ainsi que le port d'un soutien-gorge de contention spécifiquement développé pour l'étude à porter pendant également 6 mois.

Il est également important de manipuler avec précaution l'implant lors de sa pose afin d'éviter tout dommage susceptible de fragiliser sa structure. Tous les chirurgiens intervenant au cours de l'étude auront bénéficié d'une formation sur modèle humain au préalable et seront accompagnés par un expert clinicien lors des premières poses

de Mat(t)isse afin de s'assurer de la bonne utilisation du dispositif conformément à ce qui est décrit dans la technique opératoire.

b) A propos de la performance clinique

Pour la seconde phase de l'étude, nous avons choisi comme critère de jugement principal d'évaluer la performance de Mat(t)isse en montrant qu'il était possible d'obtenir une expansion tissulaire (croissance du lambeau) à 6 mois d'au moins 50%.

A ce jour, aucune technique ne permet de faire grossir un lambeau in vivo chez l'être humain. Pour fixer ce seuil de croissance minimal de 50% à 6 mois nous nous sommes basés sur les résultats des études pré-cliniques in vivo sur modèle porcin. On observait en moyenne une croissance de 50% du volume initial du lambeau à 6 semaines, une croissance moyenne de 92% à 6 mois et de 144% à la fin du suivi à 12 mois.

Contrairement à notre étude chez l'être humain, la taille des lambeaux adipeux utilisés chez le mini-porc était standardisée avec un poids moyen du lambeau avoisinant les 150 grammes.

Dans l'étude anatomique humaine réalisée chez la femme, on trouvait un poids moyen d'environ 55g [12-200g] pour le LICAPf et de 70g pour le LTAPf [18-230g] (24).

Compte-tenu de la non standardisation des volumes des lambeaux adipeux utilisés dans notre étude chez la femme et d'un volume du lambeau plus faible que chez le

mini-porc, nous avons choisi le seuil de 50% de croissance à 6 mois comme limite minimale, ce qui serait déjà une avancée majeure.

2) Critère de jugement secondaire

a) Résorption de Mat(t)isse et stabilité du volume adipeux

Mat(t)isse est défini comme une chambre d'expansion tissulaire résorbable.

L'évaluation de sa résorption est donc une donnée indispensable à recueillir.

Dans les études pré-cliniques in vivo sur modèle porcin, l'implant était entièrement résorbé au bout 12 mois.

Nous évaluerons donc la résorption de l'implant tout au long de l'étude en ayant comme critère de jugement le fait d'obtenir une résorption complète de Mat(t)isse à 12 mois. Cela nous permettra également de voir si le volume de tissu adipeux obtenu se maintient et reste stable après la résorption de la TEC.

b) Impact sur le site donneur du lambeau

La procédure chirurgicale de reconstruction mammaire par la TEC Mat(t)isse met en oeuvre la TEC mais également le prélèvement d'un lambeau adipeux latéro-thoracique.

Nombreux sont les gestes de chirurgie plastique imposant un prélèvement tissulaire sur une autre partie du corps. Ce prélèvement se fait toujours au prix de séquelles, au minimum une cicatrice supplémentaire, au pire un délabrement visible et des séquelles fonctionnelles avec des douleurs (87). A chaque fois qu'on se pose la

question de la nécessité d'utiliser un lambeau, il est primordial d'évaluer le rapport entre le bénéfice apporté par celui-ci et les séquelles causées sur le site donneur. Les lambeaux LICAP et LTAP ne faisant pas exception à la règle, c'est la raison pour laquelle nous évaluerons et analyserons l'impact de la chirurgie sur leur site donneur.

c) Autres critères de jugement secondaires

L'aspect esthétique du sein, la symétrie de la poitrine, la qualité de vie de la patiente ainsi que la douleur sont des éléments très importants et classiquement évalués dans les études sur les différents procédés de reconstruction mammaire.

Nous avons donc choisi d'étudier et d'analyser tous ces points comme critères de jugement secondaires.

C. Choix des critères d'inclusion et de non-inclusion

Afin de pouvoir évaluer les caractéristiques intrinsèques de la procédure de reconstruction mammaire par Mat(t)isse, nous avons fait le choix d'inclure des patientes en bonne santé et sans comorbidité majeure et de ne pas inclure les patientes qui présentent des facteurs de risque avérés de complications post-opératoires après reconstruction mammaire immédiate, dont nous avons déjà discuté dans le paragraphe « A propos de la safety ».

Cette étude clinique impose que les patientes incluses bénéficient d'une reconstruction mammaire. Nous avons choisi d'inclure pour cette première étude chez la femme des patientes dont la reconstruction mammaire est immédiate et unilatérale après la réalisation d'une mastectomie avec conservation de l'étui cutané.

Choisir des patientes bénéficiant d'une reconstruction mammaire différée aurait été possible mais au prix d'un premier temps chirurgical d'expansion cutanée, avec pour conséquence une augmentation importante de la durée de l'étude et également une majoration importante de son coût.

De plus, le fait d'inclure des patientes bénéficiant d'une reconstruction mammaire immédiate et n'ayant pas d'antécédent de chirurgie mammaire nous permet de contrôler toutes les étapes de la chirurgie en s'assurant d'une part de la bonne préservation des vaisseaux intercostaux ou bien thoraciques externes, et d'autre part que la mastectomie n'emporte pas le tissu adipeux utile à la dissection de notre lambeau.

A noter également que la présence d'antécédents de chirurgie mammaire pourrait être un facteur de moins bonne croissance du lambeau (41).

Nous avons également fait le choix de ne pas inclure dans un premier temps les RMI bilatérales pour deux raisons.

Premièrement, la résorption de la TEC Mat(t)isse entraîne le relargage dans la circulation systémique des biodéchets issus de sa dégradation. Lors des études de biocompatibilité et des études chez l'animal, il n'a été montré aucune toxicité ni effet systémique (88).

La quantité de biomatériaux utilisée pour deux implants reste bien en dessous du seuil de toxicité. Cependant, par principe de précaution, dans un contexte de première implantation chez la femme, nous avons donc décidé de n'inclure que les cas de RMI unilatérale.

Deuxièmement, nous avons décidé de ne pas réaliser de chirurgie bilatérale (reconstruction ou symétrisation) pour ne pas multiplier les gestes et ne pas augmenter le temps de l'intervention, source de plus de complications (89).

Concernant les indications de mastectomie, pour cette première étude chez la femmes nous avons choisi d'inclure des patientes qui présentent un carcinome mammaire de stade 1 pour lequel il a été retenu l'indication d'un traitement chirurgical par mastectomie totale.

Pour rappel, la discussion entre oncoplastie ou mastectomie-reconstruction mammaire immédiate dépend de la taille du foyer, de la présence de masse palpable ou non, du rapport entre le volume de la lésion sur le volume du sein et du désir de la patiente (90).

Nous avons fait le choix de ne pas inclure dans un premier temps les patientes qui présentent un carcinome mammaire infiltrant T2 ou plus afin de limiter l'impact d'éventuels traitements adjuvants sur la croissance du lambeau. En effet, selon les recommandations, il n'y a pas d'indication de radiothérapie adjuvante après mastectomie totale pour les carcinomes in situ, sauf en cas d'atteinte des berges (90). Pour les carcinomes mammaires infiltrants classés T1 (c'est-à-dire de moins de 2 cm de grand axe), après traitement radical, les indications de radiothérapie adjuvante sont rares et réservées aux patientes présentant des facteurs de risques de mauvais pronostic (90) (Annexe 5).

Néanmoins, les études réalisées chez l'animal montre que la TEC Mat(t)isse est compatible avec la radiothérapie et on observe tout de même une croissance du lambeau adipeux même si elle est moindre que chez les modèles non irradiés. Pour

cette raison, si sur l'analyse anatomopathologique de la pièce de mastectomie il est mis en évidence un carcinome infiltrant de mauvais pronostic ou bien une atteinte des berges, la TEC Mat(t)isse ne sera pas retirée et la patiente ne sera pas exclue de l'étude.

Cependant si au cours de la chirurgie, l'analyse extemporanée du ganglion sentinelle retrouve la présence d'une macrométastase de carcinome mammaire, alors la patiente sera exclue de l'étude et une autre technique de reconstruction mammaire immédiate sera réalisée selon les modalités qui auront été définies lors de la consultation pré-opératoire et de la RCP.

Nous avons également choisi d'inclure les patientes qui souhaitent bénéficier d'une mastectomie prophylactique dans le cadre d'une prédisposition génétique documentée à développer un cancer du sein.

Il s'agit là du cas qui nous semble « idéal », avec des patientes le plus souvent jeunes, sans comorbidité majeure et sans indication de radiothérapie adjuvante.

Compte-tenu de la non-inclusion des reconstructions bilatérales, cela ne concerne potentiellement que peu de patientes : celles qui présentent un antécédent de cancer du sein d'un côté déjà traité chez qui il a été mis en évidence une prédisposition génétique.

Pour cette première étude chez la femme, nous sélectionnons finement les patientes afin de pouvoir étudier au mieux les propriétés intrinsèques de la procédure de reconstruction mammaire par la TEC Mat(t)isse, ce qui crée inévitablement un biais de sélection.

Les biais de sélection interviennent au moment de la constitution de la population de l'étude et aboutissent à un manque de représentativité de la population de l'étude par rapport à la population cible.

Comme évoqué plus haut, nous avons choisi d'inclure uniquement des patientes qui bénéficient d'une reconstruction mammaire immédiate, unilatérale, avec peu de comorbidités et avec un carcinome mammaire de bas grade ne nécessitant pas de traitement adjuvant, ce qui est restrictif par rapport à la population générale.

La conséquence directe de ce biais est :

- une plus grande difficulté à recruter un nombre important de patientes, compensée dans notre cas par le fait que cette étude soit multicentrique et que le nombre de patientes à inclure est faible et sur une période étendue
- l'impossibilité de généraliser les résultats de l'étude clinique à la population générale.

Une fois que la sécurité et la performance de la procédure de reconstruction mammaire par Mat(t)isse auront été démontrées dans cette population, d'autres études seront nécessaires afin de pouvoir obtenir des données dans une population élargie (reconstruction mammaire différée, radiothérapie post opératoire, reconstruction bilatérale, etc).

D. Choix des méthodes d'observation et d'évaluation

1) Examen clinique

Réalisé de la même manière que dans la pratique courante par le chirurgien reconstructeur, l'examen clinique attentif de la patiente est indispensable pour le bon suivi tout au long de l'étude, que ce soit :

- lors de la visite d'inclusion, afin de bien poser l'indication d'une reconstruction par Mat(t)isse, de rechercher tous les critères d'inclusion et de non-inclusion et de planifier au mieux l'intervention
- pendant la phase de cicatrisation à la recherche d'une éventuelle complication
- au cours du suivi

La palpation mammaire permet d'évaluer la résorption de l'implant Mat(t)isse et la qualité des tissus reconstruits.

Pour quantifier la souplesse du sein, nous avons choisi d'utiliser une version modifiée et adaptée de la classification de Baker (62) qui est utilisée dans la pratique courante pour déterminer le degré de sévérité d'une coque périprothétique.

Il s'agit d'une classification simple et facile à utiliser.

Le choix s'est porté sur cette échelle détournée, car aucune échelle validée standardisée n'a été retrouvée dans la littérature pour évaluer la souplesse du sein après implantation d'un dispositif médical tel que Mat(t)isse.

Un stade 4 est attendu au décours de la chirurgie, la TEC Mat(t)isse étant semi rigide et positionnée juste sous la peau. C'est l'assouplissement progressif du sein au cours du suivi qui sera le reflet de la résorption de l'implant et de la qualité des tissus reconstruits.

Obtenir un stade 1 ou 2 à 12 mois, sans palpation de la TEC, nous semble être un bon critère d'évaluation en complément de l'imagerie pour confirmer la bonne résorption de la TEC.

2) Photographies

Outil essentiel dans la pratique courante, nous avons choisi d'effectuer des photographies de la patiente tout au long du suivi afin de pouvoir suivre et évaluer objectivement les résultats post-opératoires morphologiques.

L'évaluation sur photographie sera réalisée par un groupe d'experts indépendants.

Un protocole a été réalisé pour standardiser au maximum la prise des photographies (Annexe 1). En effet, s'agissant d'une étude multicentrique où interviennent plusieurs chirurgiens dans divers pays, il est impératif d'avoir des photographies prises dans les mêmes conditions, de bonne qualité et comparables afin de ne pas fausser l'évaluation et limiter les biais de mesure.

Ce protocole est directement inspiré de celui que nous utilisons actuellement dans le service pour le suivi des patients atteint d'une paralysie faciale et qui bénéficient d'un traitement par toxine botulique.

Les incidences choisies pour la prise des photographies permettent d'évaluer sous plusieurs angles le sein reconstruit, le site donneur du lambeau ainsi que la symétrie de la poitrine.

Dès la première patiente, on se rend compte que la réalisation de photographies standardisées n'est pas si simple que cela n'y paraît malgré l'utilisation d'un protocole. L'exercice est chronophage en consultation et nécessite une bonne

participation du chirurgien et de la patiente et une grande rigueur ce qui n'est pas toujours réalisable suivant les circonstances. Nous serons probablement amenés à réduire le nombre d'incidences afin de privilégier la qualité des photographies recueillies.

3) Examens d'imageries

La réalisation d'une échographie Doppler pré-opératoire est très souvent réalisée en pratique courante dans la chirurgie des lambeaux perforants.

Elle permet de repérer l'origine des vaisseaux perforants et leur trajet pour les cartographier. Elle mesure aussi leur diamètre ainsi que le flux vasculaire (91).

Toutes ces données nous semblent très pertinentes à recueillir dans le cadre de la procédure de reconstruction mammaire par Mat(t)isse.

Savoir avant l'intervention où sont situés les vaisseaux qui vascularisent notre lambeau adipeux ainsi que leur taille est rassurant et permet de gagner du temps lors de la dissection du lambeau.

De plus grâce à la cartographie vasculaire pré-opératoire, il n'est pas nécessaire d'aller disséquer et voir les vaisseaux perforants afin de s'assurer de leur présence au sein du lambeau ce qui apporte une sécurité supplémentaire (91-94).

Par ailleurs, le recueil de toutes ces données pourra permettre dans d'autres études de rechercher s'il existe par exemple une corrélation entre la qualité de la vascularisation du lambeau (nombre de perforantes incluses dans le lambeau, calibre des vaisseaux, analyse du flux vasculaire, etc) et sa croissance.

Nous n'avons pas retenu l'échographie Doppler pour suivre et évaluer la croissance du lambeau. L'examen est opérateur dépendant et nécessite une longue courbe d'apprentissage (91). Pour évaluer les données relatives au critère de jugement principal nous avons besoin d'un examen précis, fiable, standardisé et reproductible, cela pour limiter les biais de mesure.

Comme lors des études pré-cliniques chez l'animal, le suivi se fera par IRM avec un protocole standardisé et une relecture centralisée.

De part notre expérience, l'IRM permet de bien visualiser le lambeau adipeux à l'intérieur de la TEC et d'en calculer le volume de façon précise et reproductible.

On visualise également très bien la TEC et la vascularisation du lambeau.

L'IRM permet aussi de déterminer la nature des tissus et de différencier par exemple la fibrose du tissu adipeux, donnée très utile pour évaluer la qualité du tissu reconstruit.

L'inconvénient majeur étant son coût, mais sa fiabilité, sa précision pour l'analyse des tissus mous, sa reproductibilité et son innocuité pour la patiente font que nous avons choisi cet examen pour évaluer notre critère de jugement principal concernant la performance clinique de Mat(t)isse.

Une IRM sera réalisée à J5 après la pose de la TEC. Elle permettra de calculer le volume du lambeau placé à l'intérieur de la TEC et ce volume servira de référence pour la suite de l'étude. On appréciera également le bon positionnement de la TEC, son intégrité, ainsi que le volume du sérome présent de façon normale à ce stade.

Une IRM sera réalisée à 3, 6, 12 et 24 mois afin de mesurer la croissance du lambeau et sa stabilité dans le temps, ainsi que la résorption de la TEC.

Toutes les images seront interprétées par un seul et même examinateur afin d'éviter un biais de mesure.

4) Questionnaires

L'utilisation du questionnaire BREAST-Q est classiquement utilisée pour évaluer la satisfaction des patientes après reconstruction mammaire (63).

L'objectif principal de la reconstruction mammaire étant d'améliorer la qualité de vie de nos patientes, le questionnaire BREAST-Q confirme son intérêt dans cette évaluation de la satisfaction pour les techniques reconnues ou innovantes (32,63).

E. Choix du calendrier de suivi

Nous avons opté pour un suivi rapproché au décours de la chirurgie avec des consultations tous les 15 jours jusqu'à la cicatrisation afin de détecter précocement l'apparition d'un éventuel événement indésirable.

Une fois la cicatrisation obtenue, nous effectuons des contrôles à intervalles réglés, tous les 3 mois jusqu'à 1 an post-opératoire afin de pouvoir suivre en parallèle la croissance du lambeau et la résorption de la TEC.

Enfin il nous a paru intéressant de revoir la patiente 24 mois après l'intervention pour voir si le résultat que l'on avait à 12 mois est stable dans le temps.

F. Comparaison avec les autres études

Comme évoqué dans l'état de l'art, seulement deux études cliniques chez la femme ont été réalisées concernant l'utilisation d'un dispositif d'ingénierie tissulaire pour

reconstruire un sein. Nous allons analyser et comparer le protocole de ces deux études avec le nôtre, le but n'étant pas ici de discuter des résultats de ces études.

L'étude réalisée par l'équipe de Rehnke *et al* est une étude rétrospective dont la méthodologie est difficilement comparable à la nôtre. Elle décrit une nouvelle méthode de reconstruction mammaire basée sur l'ingénierie tissulaire, en utilisant un échafaudage Lotus fabriqué par pliage à partir de mesh résorbables.

Il ne s'agit pas là d'un nouveau dispositif médical mais d'une utilisation modifiée des mesh qui ont déjà une autorisation de mise sur le marché et sont utilisées en pratique courante, bien que des tests *in vitro* ont tout de même été réalisés sur l'échafaudage Lotus afin d'évaluer sa résistance.

Contrairement à l'utilisation d'une TEC, le tissu adipeux n'est pas apporté par un lambeau vascularisé mais par du lipofilling.

Même si le but de l'échafaudage est de diminuer le nombre de lipofilling en favorisant une meilleure prise de la graisse au sein d'une structure tridimensionnelle résorbable, plusieurs séances sont nécessaires, et donc plusieurs interventions chirurgicales : au minimum 3 pour environ 60% des patientes dans ce cas-là.

Concernant la population de l'étude, 22 patientes ont subi une reconstruction pour un total de 28 seins reconstruits. Il s'agissait toujours de RMI, pouvant être uni ou bilatérales, dans les suites d'une mastectomie curative ou prophylactique. Plusieurs patientes ont bénéficié d'un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Il est à noter qu'un antécédent de radiothérapie thoracique n'était pas une contre-indication à la procédure, de même qu'une consommation tabagique active.

Cette population, bien que non définie au préalable, présente des caractéristiques moins strictes que la nôtre et est plus représentative de la population générale avec des patientes qui présentaient notamment dans 85% de carcinomes mammaires infiltrants.

Aucune imagerie ou autre examen n'était prévu de façon systématique au cours du suivi. Des mammographies réalisées chez 5 patientes dans le cadre de la surveillance carcinologique ont été utilisées pour recueillir des données sur les caractéristiques du tissu adipeux ainsi que sur la résorption de l'échafaudage.

Des biopsies avec analyse histologique du tissu adipeux ont été réalisées chez un faible nombre de patientes au cours d'interventions de symétrisation mammaire.

L'équipe australienne de Morrison a été la première au monde à utiliser une chambre d'ingénierie tissulaire comme dispositif de reconstruction mammaire chez la femme. Comme nous, ils se sont basés sur des résultats d'études pré-cliniques sur modèle animal qui montrent qu'un lambeau adipeux placé à l'intérieur d'une chambre rigide permet le développement d'un tissu adipeux bien vascularisé et stable dans le temps après l'ablation de la chambre (95-99).

Leur TEC était constituée d'un dôme en acrylique (non résorbable) perforé, sans socle, fabriqué sur mesure pour correspondre au volume du sein controlatéral (de 140 à 360 mL) par la société australienne Anatomics Pty Ltd. Un lambeau adipeux

vascularisé par une artère perforante de l'artère thoracodorsale (TDAPf) était placé à l'intérieur de la TEC par le biais d'une fenêtre prévue à cet effet.

Plusieurs points diffèrent par rapport à la TEC Mat(t)isse. De notre côté, nous utilisons des biomatériaux résorbables afin d'éviter un temps chirurgical supplémentaire d'explantation.

Ensuite, les résultats de nos études pré-cliniques sur le design de la TEC nous ont appris que la présence d'un socle influençait positivement la croissance du lambeau. La porosité de la TEC est également un paramètre qui favorise la croissance du lambeau, celle-ci est plus importante pour Mat(t)isse (44).

Concernant le choix du lambeau adipeux, nous n'avons pas sélectionné le TDAPf car il ne remplissait pas tous les critères du cahier des charges, à savoir :

- son prélèvement est difficilement réalisable en décubitus dorsal strict et impose un premier temps opératoire en décubitus latéral suivi d'un changement de position
- son prélèvement est réalisé au détriment du pédicule thoracodorsal, ce qui nous enlève la possibilité de réaliser un lambeau de grand dorsal en recours à un échec de la procédure par la Mat(t)isse
- son prélèvement nous paraît difficile par la voie d'abord de la mastectomie et nécessite une voie d'abord supplémentaire et donc une cicatrice en plus

Pour ce qui est du plan de l'étude, il s'agissait d'une étude prospective, non comparative et unicentrique. Les patientes étaient suivies en consultation une fois par mois pendant 3 mois, puis étaient revues à 6 mois. L'évaluation de la croissance du lambeau était réalisée par IRM à 3 mois et à 6 mois. La TEC était explantée à 6 mois.

La population étudiée était plus élargie. Les patientes bénéficiant d'une reconstruction mammaire unilatérale différée ou immédiate étaient éligibles. Il n'y avait aucun critère de restriction concernant le stade du cancer du sein.

Comme pour notre étude, uniquement les patientes sans comorbidité majeure, non fumeuses et sans antécédent de radiothérapie thoracique pouvaient être incluses.

Cinq patientes ont été incluses, toutes bénéficiaient d'une reconstruction différée : un protocole d'expansion au préalable a été réalisé chez 4 patientes.

La croissance du lambeau était évaluée par IRM et chirurgicalement lors de l'explantation de la TEC.

Une analyse histologique du tissu adipeux néoformé était faite sur des biopsies réalisées au cours de l'explantation de la TEC.

Nous avons pris le parti dans notre protocole de ne pas réaliser d'analyse histologique systématique du tissu adipeux néoformé chez toutes les patientes pour plusieurs raisons :

- cela impliquerait la réalisation d'un prélèvement tissulaire invasif, potentiellement source d'effets indésirables et dont le rapport bénéfice risque ne penche pas en faveur de la santé de la patiente
- l'IRM est un examen discriminant qui permet de bien définir la nature des tissus
- ces analyses histologiques ont été réalisées dans toutes nos études chez l'animal et montraient que le tissu adipeux néoformé présentait les mêmes caractéristiques que le tissu adipeux non opéré (86).

Cependant, dans les cas où une intervention chirurgicale aurait lieu après résorption de la TEC (reprise de cicatrice de mastectomie, lipofilling complémentaire, etc.) des biopsies du tissu adipeux néoformé pourraient être réalisées dans le même temps

opératoire après consentement de la patiente. Les données recueillies feraient l'objet d'une étude différente.

L'étude réalisée par l'équipe de Morrisson *et al* présente de nombreuses similitudes avec la nôtre, cependant le très faible nombre de patientes incluses limite fortement l'interprétation des résultats.

G. Perspectives

Cette première étude clinique chez la femme n'a pas vocation à répondre à toutes les questions.

Une fois la preuve apportée que le concept de Mat(t)isse fonctionne dans la population étudiée, nous disposerons de nombreuses données à analyser pour tenter d'améliorer et de perfectionner encore toute la procédure.

En fonction de ces données, nous pourrions ajuster si besoin les caractéristiques de la TEC, notre technique opératoire, nos modalités de suivi, etc.

Ces données permettront également de calculer la taille des effectifs à inclure dans les prochaines études afin d'obtenir des résultats significatifs.

En effet, d'autres études seront nécessaires, d'une part dans une population plus élargie dont les critères seront moins restrictifs afin d'obtenir des données interprétables dans la population générale.

D'autre part, il sera important de comparer la nouvelle technique de reconstruction mammaire par Mat(t)isse aux autres techniques afin de définir la place de Mat(t)isse

dans l'arsenal thérapeutique actuel. La réalisation d'études cliniques contrôlées multicentriques qui s'appuient sur les différentes études de faisabilité et de mise au point seront indispensables à la démonstration du bénéfice clinique de la nouvelle technique de reconstruction mammaire par Mat(t)isse afin de pouvoir obtenir le marquage CE et le remboursement par l'assurance maladie (60,61).

Conclusion

L'objectif de mon travail de thèse était de participer à la mise en place d'une étude clinique visant à évaluer les caractéristiques de Mat(t)isse chez la femme pour la première fois.

Ce travail m'a été confié par le professeur Pierre Guerreschi il y a maintenant plus d'un an et m'a permis de travailler depuis au sein d'une équipe composée de membres aux profils variés pour arriver à construire cette étude clinique en nous appuyant sur les nombreux travaux réalisés depuis la création du projet Mat(t)isse.

Après avoir défini les objectifs principaux de l'étude, nous avons réfléchi, discuté et étudié les différentes possibilités afin d'y parvenir jusqu'à obtenir le protocole clinique que je vous présente dans cette thèse.

Au terme de ce travail, le projet est devenu encore plus concret avec la réalisation de la première reconstruction mammaire chez la femme avec Mat(t)isse au mois de juillet 2022.

La reconstruction mammaire est un sujet passionnant. Participer à un projet visant à enrichir l'arsenal thérapeutique du chirurgien reconstructeur en proposant une nouvelle technique, assistée par le progrès technologique, dans le but d'obtenir de meilleurs bénéfices pour les patientes m'a énormément plu et motivé pour réaliser ce travail.

A titre personnel, j'ai hâte de connaître les résultats de cette première étude clinique et la suite de l'histoire de Mat(t)isse.

Références

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019, 372p. www.santepubliquefrance.fr.
2. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Med.* 2019 Oct;48(10):1076-1084.
3. M. Espié, O. Nguyen, G. Douchet, V. de Castelbajac, E. Bourstyn, C. Cuvier, S. Giacchetti, L. Teixeira. « Épidémiologie du cancer du sein », EMC - Gynécologie Volume 35, n°1, janvier 2020.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 1 janv 2015;65(1):5-29.
5. G. Nègre, T. Balcaen, S. Dast, R. Sinna, E. Chazard Breast reconstruction in France, observational study of 140,904 cases of mastectomy for breast cancer *Annales de chirurgie plastique esthétique* (2020) 65, 36-43
6. C. Bruant-Rodier, F. Bodin. Reconstruction mammaire. EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique 2014;9(1):1-25 [Article 45- 665].
7. ANSM. Implants mammaires macrotexturés et implants mammaires à surface recouverte de polyuréthane - Retrait du marché [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Implants-mammaires-macrotextures-et-implants-mammaires-a-surface-recouverte-de-polyurethane-Retrait-du-marche>
8. ISAPS Global Statistics [Internet]. <https://www.isaps.org/news/isaps-global-statistics>
9. S.L. Spear, C.J. Spittler Breast reconstruction with implants and expanders *Plast Reconst. Surg.* 107 (2001), p. 177-187
10. Berry M.G., Cucchiara V., and Davies D.M.: Breast augmentation. Part II: adverse capsular contracture. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63:pp. 2098-2107
11. Chavoïn, J.-P.; Chaput, B.; Bodin, F.; André, A.; Crouzet, C.; Gangloff, D.; Meresse, T.; Garrido, I.; Grolleau, J.-L.; EMC - Techniques chirurgicale - Chirurgie des hypotrophies mammaire 2014-02-01, Volume 27, Issue 1, 1-13
12. Duncan DI. Correction of implant rippling using allograft dermis. *Aesthet Surg J.* 2001;21:81-84.

13. Breuing KH, Warren SM. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg.* 2005;55:232–239
14. Logan Ellis H, Asaolu O, Nebo V, Kasem A. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. *World J Surg Oncol.* 2016;14:121.
15. H. Hallberg, S. Rafnsdottir, G. Selvaggi, A. Strandell, O. Samuelsson, I. Stadig, T. Svanberg, E. Hansson & R. Lewin (2018) Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 52:3, 130-147
16. R. Billon, B. Hersant, R. Bosc, J.P. Meningaud. Matrices dermiques acellulaires et matrices synthétiques : évolution des pratiques en reconstruction mammaire immédiate par prothèse, *Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie* 47 (2019) 311–316
17. S.L. Spear, P.M. Parikh, E. Reisin, N.G. Menon. Acellular dermis-assisted breast reconstruction. *Aesthet Plast Surg*, 32 (3) (2008), pp. 418-425
18. K.H. Breuing, A.S. Colwel. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction. *Ann Plast Surg*, 59 (3) (2007), pp. 250-255
19. A.J. Vardanian, J.L. Clayton, J. Roostaeian, V. Shirvanian, A. Da Lio, J.E. Lipa, et al. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg*, 128 (5) (2011), pp. 403e-410e
20. C.B. Basu, M. Leong, M.J. Hicks. Acellular cadaveric dermis decreases the inflammatory response in capsule formation in reconstructive breast surgery. *Plast Reconstr Surg*, 126 (6) (2010), pp. 1842-1847
21. C.A. Salzberg, A.Y. Ashikari, C. Berry, L.M. Hunsicker. Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: a 13-year experience. *Plast Reconstr Surg*, 138 (2) (2016), pp. 329-337
22. A.M. Lardi, M. Ho-Asjoe, K. Junge, J. Farhadi. Capsular contracture in implant-based breast reconstruction-the effect of porcine acellular dermal matrix *Gland Surg*, 6 (1) (2017), pp. 49-56
23. M. Leong, C.B. Basu, M.J. Hicks. Further evidence that human acellular dermal matrix decreases inflammatory markers of capsule formation in implant-based breast reconstruction. *Aesthet Surg*, 35 (1) (2015), pp. 40-47
24. C. Depoortere. Ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire autologue. Procédure chirurgicale Mat(t)isse chez la femme : étude anatomique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.
25. M. Hamdi, K. Van Landuyt, P Blondeel, JB. Hijjawi, N. Roche , S. Monstrey. Autologous breast augmentation with the lateral intercostal artery perforator flap in

- massive weight loss patients.. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2009) 62,65- 70
26. K. Lipman, G. Graw, D. Nguyen. Lateral intercostal artery perforator (LICAP) flap for breast volume augmentation: Applications for oncoplastic and massive weight loss surgery. *JPRAS Open* 29 (2021) 123–134.
 27. S.J. McCulley, M.V. Schaverien, V.K.M. Tan, R.D. Macmillan. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2015) 68, 686-691.
 28. E.M. Quinn, R. Burrah, S. O’Ceallaigh, L. Highton, J. Murphy. Six-year experience of oncoplastic volume replacement using local perforator flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 74 (2021) 2184–2193.
 29. E.M. Quinn, R. Burrah, S. O’Ceallaigh, L. Highton, J. Murphy. The Use of Local Perforator Flaps in Delayed or Secondary Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open* 8-12 (2020)
 30. Groen JW, Negenborn VL, Twisk DJ. Autologous fat grafting in onco-plastic breast reconstruction: a systematic review on oncological and radiological safety, complications, volume retention and patient/surgeon satisfaction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:742-64.
 31. Ho Quoc C, Taupin T, Guérin N, Delay E. Volumetric evaluation of fat resorption after breast lipofilling. *Ann Chir Plast Esthet* 2015;60(6):495-9
 32. A. Defurne. Reconstruction mammaire bilatérale : Expérience Lilloise de 2009 à 2019. Évaluation de la satisfaction et de la qualité de vie des patientes par le questionnaire BREAST-Q. Thèse pour le diplôme d’état de docteur en médecine.
 33. T. Delaporte, E. Delay : Reconstruction mammaire par transfert graisseux exclusive. À propos de 15 cas consécutifs. *Ann Chir Plast Esthet* 2009; 54:pp. 303-316
 34. Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg.* août 1997;100(2):297–302; discussion 303-304
 35. Chhaya, M. P., F. P. W. Melchels, B. M. Holzapfel, J. G. Baldwin, and D. W. Hutmacher. Sustained regeneration of high-volume adipose tissue for breast reconstruction using computer aided design and biomanufacturing. *Biomaterials* 952:551–560, 2015.
 36. E. Donnely, M. Griffin, P. E. Butler. Breast Reconstruction with a Tissue Engineering and Regenerative Medicine Approach (Systematic Review). *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 48, No. 1, January 2020 (© 2019) pp. 9–25

37. Chhaya MP, Balmayor ER, Hutmacher DW, Schantz J-T. Transformation of Breast Reconstruction via Additive Biomanufacturing. *Sci Rep.* 15 juin 2016;6:28030.
38. Spiller, K. L., R. R. Anfang, K. J. Spiller, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials* 35:4477–4488, 2014.
39. Cho, S. W., W. S. Kang, W. R. Jong, et al. Engineered adipose tissue formation enhanced by basic fibroblast growth factor and a mechanically stable environment. *Cell Transplant.* 16:421–434, 2007.
40. Cho, S. W., S. S. Kim, J. Won Rhie, et al. Engineering of volume-stable adipose tissues. *Biomaterials* 26:3577–3585, 2004
41. Morrison WA, Marre D, Grinsell D, Batty A, Trost N, O'Connor AJ. Creation of a Large Adipose Tissue Construct in Humans Using a Tissue-engineering Chamber: A Step Forward in the Clinical Application of Soft Tissue Engineering. *EBioMedicine.* avr 2016;6:238–45.
42. RD. Rehnke, MA. Schusterman II. JM. Clarke, BC. Price, U. Waheed, RE. Debski, SF. Badylak, JP. Rubin. Breast reconstruction using a three-dimensional absorbable mesh scaffold and autologous fat grafting: a composite strategy based on tissue-engineering principles
43. YF. Wang, HF. Guo, DJ. Ying. Multilayer scaffold of electrospun PLA-PCL-collagen nanofibers as a dural substitute. *J Biomed Mater Res B App Biomater.* 2013 Nov;101(8):1559-66.
44. C. Depoortere. Ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire : vers une nouvelle méthode de reconstruction mammaire autologue par chambre résorbable. Mémoire de recherche - Diplôme de recherche
45. M. Hamdi, K. Van Landuyt, S. Ulens, E. Van Hedent, N. Roche, S. Monstrey. Clinical applications of the superior epigastric artery perforator (SEAP) flap: anatomical studies and preoperative perforator mapping with multidetector CT. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009 Sep;62(9):1127-34
46. Bertheuil N, Leclere FM, Bekara F, Watier E, Flécher E, Duisit J. Superior epigastric artery perforator flap for reconstruction of deep sternal wound infection. *Microsurgery.* 2021 Jul;41(5):405-411.
47. Kundu N, Chopra K, Morales R, Djohan R, Chung T, Gastman BR. Superior epigastric artery perforator (SEAP) flap: a novel approach to autologous breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Apr;68(4):519-24.

48. Badran HA, El-Helaly MS, Safe I. The lateral intercostal neurovascular free flap. *Plast Reconstr Surg.* 1984 Jan;73(1):17-26.
49. Boucher F, Mojallal A. Atlas of skin perforator arteries of trunk and limbs - guide in the realization of perforator flaps. *Ann Chir Plast Esthet.* déc 2013;58(6):644-9.
50. Hamdi M, Stillaert FBJL. Pedicled perforator flaps in the trunk. *Clin Plast Surg.* oct 2010;37(4):655-65, vii.
51. Hamdi M, Van Landuyt K, de Frene B, Roche N, Blondeel P, Monstrey S. The versatility of the inter-costal artery perforator (ICAP) flaps. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2006;59(6):644-52.
52. Hamdi M, Spano A, Van Landuyt K, D'Herde K, Blondeel P, Monstrey S. The lateral intercostal artery perforators: anatomical study and clinical application in breast surgery. *Plast Reconstr Surg.* févr 2008;121(2):389-96.
53. Kwei S, Borud LJ, Lee BT. Mastopexy with autologous augmentation after massive weight loss: the intercostal artery perforator (ICAP) flap. *Ann Plast Surg.* oct 2006;57(4):361-5.
54. N.A. Roche, K. Van Landuyt, P.N. Blondeel, G. Matton, S.J. Monstrey. The use of pedicled perforator flaps for reconstruction of lumbosacral defects. *Ann Plast Surg,* 45 (2000), pp. 7-14
55. F.B. Stillaert, B. Casaer, N. Roche, K. Van Landuyt, M. Hamdi, P.N. Blondeel, et al. The inframammary extending lateral intercostal artery perforator flap for reconstruction of axillary contractures: a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg,* 61 (2008), pp. e7-e11
56. M. Veber, C. Ho Quoc, M. Fakiha, G. Toussoun, E. Delay. Reconstruction par lambeau perforant de l'artère intercostale latérale (LICAP) d'une séquelle sévère de traitement conservateur du cancer du sein, *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique,* Volume 56, Issue 6, 2011, Pages 568-573,
57. Salmon M-M, Grégoire R. *Arteres de la Peau.* Vol. 4. Masson Paris; 1936.
58. McCulley SJ, Schaverien MV, Tan VK, Macmillan RD. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 May;68(5):686-91.
59. Chartier C, Safran T, Alhalabi B, Murphy A, Davison P. "Locoregional perforator flaps in breast reconstruction: An anatomic review & quadrant algorithm". *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Apr;75(4):1328-1341.
60. Parcours du dispositif médical en France. Juillet 2021. HAS

61. Méthodologie pour le développement clinique des dispositifs médicaux. Juin 2021. HAS
62. Spear S.L., and Baker J.L.: Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:pp. 1119-1123
63. L. Pusic, A.F. Klassen, A.M. Scott, J.A. Klok, P.G. Cordeiro, S.J. Cano
Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the Breast-Q *Plast Reconstr Surg*, 124 (2009), p. 345-353
64. N.M. Toyserkani, M.G. Jørgensen, S. Tabatabaeifar, T. Damsgaard, J.A. Sørensen, Autologous versus implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of Breast-Q patient-reported outcomes *Plast Reconstr Surg*, 73 (2020) p. 278-285
65. Kalstrup J, Balslev Willert C, Brinch-Møller Weitemeyer M, Hougaard Chakera A, Hölmich LR. Immediate direct-to-implant breast reconstruction with acellular dermal matrix: Evaluation of complications and safety. *Breast*. 2021 Dec;60:192-198.
66. Mahoney B, Walklet E, Bradley E, Thrush S, Skillman J, Whisker L, Barnes N, Holcombe C, Potter S. Experiences of implant loss after immediate implant-based breast reconstruction: qualitative study. *BJS Open*. 2020 Jun;4(3):380-390.
67. Lee K.T., Mun G.H. Updated evidence of acellular dermal matrix use for implant-based breast reconstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:600–610.
68. Hallberg H., Rafnsdottir S., Selvaggi G., Strandell A., Samuelsson O., Stadig I. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018;52:130–147.
69. Peled, A.W., Foster, R.D., Stover, A.C. et al. Outcomes after Total Skin-sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction in 657 Breasts. *Ann Surg Oncol* 19, 3402–3409 (2012).
70. J E Rusby, B L Smith, G P H Gui, Nipple-sparing mastectomy, *British Journal of Surgery*, Volume 97, Issue 3, March 2010, Pages 305–316,
71. Chagpar AB. Skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. *Am Surg*. 2004 May;70(5):425-32.
72. R.G. Reish, B. Damjanovic, W.G. Austen Jr., et al. Infection following implant-based reconstruction in 1952 consecutive breast reconstructions: salvage rates and predictors of success *Plast Reconstr Surg*, 131 (6) (2013), pp. 1223-1230
73. Barr SP, Topps AR, Barnes NL, Henderson J, Hignett S, Teasdale RL, McKenna A, Harvey JR, Kirwan CC; Northwest Breast Surgical Research Collaborative.

- Infection prevention in breast implant surgery - A review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. *Eur J Surg Oncol*. 2016 May;42(5):591-603.
74. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):505-20.
75. Tai YJ, Borchard KL, Gunson TH, Smith HR, Vinciullo C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in patients undergoing Mohs micrographic surgery is an important risk factor for postoperative surgical site infection: a prospective randomised study. *Australas J Dermatol*. 2013 May;54(2):109-14.
76. Cometta S, Bock N, Suresh S, Dargaville TR, Hutmacher DW. Antibacterial Albumin-Tannic Acid Coatings for Scaffold-Guided Breast Reconstruction. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Mar 31.
77. Baker NF, Brown O, Hart AM, Danko D, Stewart CM, Thompson PW. Preventing Infection in Implant-based Breast Reconstruction: Evaluating the Evidence for Common Practices and Standardized Protocols. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Mar 22;10(3):e4208.
78. Hachenberg J, Acis E, Auer-Schmidt MM, Warm M, Malter W, Thangarajah F, Eichler C. Preoperative Octenidine Application in Breast Reconstruction Surgery. *In Vivo*. 2021 Jan-Feb;35(1):549-554.
79. Oncoplastic Breast Reconstruction. Guidelines for best practice. ABS/BAPRAS, London (2012)
80. Jeon FHK, Varghese J, Griffin M, Butler PE, Ghosh D, Mosahebi A. Systematic review of methodologies used to assess mastectomy flap viability. *BJS Open*. 2018 May 28;2(4):175-184.
81. Garwood ER, Moore D, Ewing C, Hwang ES, Alvarado M, Foster R et al Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. *Ann Surg* 2009; 249: 26–32
82. Lin KY, Johns FR, Gibson J, et al. An outcome study of breast reconstruction: presurgical identification of risk factors for complications. *Ann Surg Oncol* 2001;8:586–91
83. Ito H, Ueno T, Suga H, Shiraishi T, Isaka H, Imi K, Miyamoto K, Tada M, Ishizaka Y, Imoto S. Risk Factors for Skin Flap Necrosis in Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy Followed by Immediate Breast Reconstruction. *World J Surg*. 2019 Mar;43(3):846-852.
84. Hanwright PJ, Davila AA, Mioton LM, Fine NA, Bilimoria KY, Kim JY. A predictive model of risk and outcomes in tissue expander reconstruction: a multivariate analysis of 9,786 patients. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47(6):513–8

85. De Lorenzi F, Yamaguchi S, Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Martella S, Rey PC, Gennari R. Evaluation of skin perfusion after nipple-sparing mastectomy by indocyanine green dye. Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005 Sep;24(3):347-54.
86. G. Lacroix. Reconstruction et régénération graisseuses : développement d'un hydrogel physique cellularisé et d'une chambre d'ingénierie tissulaire. Mémoire de recherche - Diplôme de recherche.
87. V. Duquennoy-Martinot, C. Depoortère. Principes de la chirurgie plastique. EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, 2019-02-01, Volume 32.
88. Lam CXF, Hutmacher DW, Schantz J-T, Woodruff MA, Teoh SH. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res A*. 1 sept 2009;90(3):906–19.
89. Rambachan A, Mioton L, Saha S, et al. The impact of surgical duration on plastic surgery outcomes. *Eur J Plast Surg* 2013;36:707–14.
90. Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF 2021-2023.
91. Aide de l'imagerie dans le repérage des perforantes. Atlas des artères perforantes de la peau, du tronc et des membres © 2015, Elsevier Masson SAS.
92. Hallock GG. Acoustic Doppler sonography, color duplex ultrasound, and laser Doppler flowmetry as tools for successful autologous breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2011 ; 38(2) : 203–11.
93. Hallock GG. Attributes and shortcomings of acoustic Doppler sonography in identifying perforators for flaps from lower extremity. *J Reconstr Microsurg* 2009 ; 25(6) : 377–81.
94. Hallock GG. Doppler sonography and color duplex imaging for planning a perforator flap. *Clin Plast Surg* 2003 ; 30(3) : 347–57.
95. Cronin, K.J., Messina, A., Knight, K.R., et al., 2004. New murine model of spontaneous autologous tissue engineering, combining an arteriovenous pedicle with matrix materials. *Plast. Reconstr. Surg.* 113, 260–269.
96. Dolderer, J.H., Abberton, K.M., Thompson, E.W., et al., 2007. Spontaneous large volume adipose tissue generation from a vascularized pedicled fat flap inside a chamber space. *Tissue Eng.* 13, 673–681
97. Dolderer, J.H., Thompson, E.W., Slavin, J., et al., 2011. Long-term stability of adipose tissue generated from a vascularized pedicled fat flap inside a chamber. *Plast. Reconstr. Surg.* 127, 2283–2292.

98. Findlay, M.W., Dolderer, J.H., Trost, N., et al., 2011. Tissue-engineered breast reconstruction: bridging the gap toward large-volume tissue engineering in humans. *Plast. Reconstr. Surg.* 128, 1206–1215.
99. Zhan, W., Chang, Q., Xiao, X., et al., 2015. Self-synthesized extracellular matrix contributes to mature adipose tissue regeneration in a tissue engineering chamber. *Wound Repair Regen.* 23, 443–452 May-Jun.

Annexe 1

Protocole pour la prise de photographies post opératoire

- 1) Réalisation de photographies de face et de profil centrées sur le thorax lors de la sortie d'hospitalisation. Patiente debout se tenant bien droite, les bras le long du corps.
- 2) Photographies à réaliser lors de la consultation pré opératoire, au cours du suivi post opératoire à J5-7, lorsque la cicatrisation est obtenue, puis à chaque consultation de suivi dans le cadre du protocole.
 - Lumière venant d'au moins 2 sources différentes situées de part et d'autre de la patiente afin d'éviter les ombres
 - Utilisation d'un fond de couleur uni
 - Photographies réalisées à une distance de 2 mètres
 - Patiente debout, se tenant bien droite, les talons contre le mur et les bras le long du corps, regardant droit devant elle.

Liste des photographies à réaliser pour chaque patiente :

- face
- face, bras en abduction à 90 degrés
- face, bras en abduction à 180 degrés
- face, patiente penchée en avant

- profil
- profil, bras en abduction à 90 degrés
- profil, bras en abduction à 180 degrés
- profil, patiente penchée en avant

- 3/4 droit
- 3/4 droit, bras en abduction à 90 degrés
- 3/4 droit, bras en abduction à 180 degrés

- 3/4 gauche
- 3/4 gauche, bras en abduction à 90 degrés
- 3/4 gauche, bras en abduction à 180 degrés

- De dos
- De dos, bras en abduction à 90 degrés
- De dos, bras en abduction à 180 degrés

- Une photographie réalisée du point de vue de la patiente.

Annexe 2



BREAST-Q Version 2.0©

Reconstruction Module

Pre- and Postoperative Scales

French (FR) Version



Translated by Mapi Research Trust, 2008.

The BREAST-Q, authored by Drs. Andrea Pusic, Anne Klassen and Stefan Cano, is the copyright of Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia (Copyright ©2017, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and the University of British Columbia). The BREAST-Q has been provided under license from Memorial Sloan Kettering Cancer Center and must not be copied, distributed or used in any way without the prior consent of Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

**BREAST-Q™ – BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PSYCHOSOCIAL WELL-BEING**

Les questions ci-dessous portent sur votre poitrine. Au cours des 7 derniers jours, à quelle fréquence vous êtes-vous sentie :

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
a. Sûre de vous en société ?	1	2	3	4	5
b. Suffisamment forte psychologiquement pour faire ce que vous souhaitez ?	1	2	3	4	5
c. Psychologiquement équilibrée ?	1	2	3	4	5
d. Égale aux autres femmes ?	1	2	3	4	5
e. Sûre de vous ?	1	2	3	4	5
f. Féminine dans vos vêtements ?	1	2	3	4	5
g. Bien dans votre corps ?	1	2	3	4	5
h. Normale ?	1	2	3	4	5
i. Comme les autres femmes ?	1	2	3	4	5
j. Séduisante ?	1	2	3	4	5

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales. This scale is exactly the same across the three Breast Cancer Preoperative and Postoperative Modules (i.e. Mastectomy, Reconstruction, and Breast Conserving Therapy).

**BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
SEXUAL WELL-BEING**

Les questions ci-dessous portent sur votre sexualité. Vous sentez-vous généralement :

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
a. Sexuellement désirable lorsque vous êtes habillée ?	1	2	3	4	5
b. À l'aise pendant vos rapports sexuels ?	1	2	3	4	5
c. Sûre de vous sur le plan sexuel ?	1	2	3	4	5
d. Satisfaite de votre vie sexuelle ?	1	2	3	4	5
e. Sûre de vous sur le plan sexuel par rapport à l'apparence de votre poitrine lorsque vous êtes <u>nue</u> ?	1	2	3	4	5
f. Sexuellement désirable lorsque vous êtes <u>nue</u> ?	1	2	3	4	5

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales. This scale is exactly the same across the three Breast Cancer Preoperative and Postoperative Modules (i.e. Mastectomy, Reconstruction, and Breast Conserving Therapy). The following statement can be added to the stem to provide an opportunity for the patient to decline completing this scale. 'The following questions ask about your sexual well-being. If you are uncomfortable answering these questions or do not feel that they apply to you, please check the box and skip the questions that follow.'

**BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PHYSICAL WELL-BEING: CHEST**

Au cours des 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous eu :

	Jamais	Parfois	Tout le temps
a. Des douleurs dans les muscles de la poitrine ?	1	2	3
b. Du mal à lever ou à bouger les bras ?	1	2	3
c. Du mal à dormir à cause d'une gêne au niveau de la poitrine ?	1	2	3
d. Une sensation de rigidité au niveau de la poitrine ?	1	2	3
e. Une sensation de tiraillement au niveau de la poitrine ?	1	2	3
f. Une gêne persistante au niveau de la poitrine ?	1	2	3
g. Une sensibilité accrue au niveau de la poitrine ?	1	2	3
h. Des douleurs vives au niveau de la poitrine ?	1	2	3
i. Une douleur permanente au niveau de la poitrine ?	1	2	3
j. Des élancements au niveau de la poitrine ?	1	2	3

Post-operative only

k. Un gonflement du bras (lymphœdème) du (des) côté(s) de l'opération du sein ?	1	2	3
---	----------	----------	----------

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales.

**BREAST-Q™ - RECONSTRUCTION MODULE (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PATIENT EXPERIENCE: SATISFACTION WITH INFORMATION**

Avez-vous été satisfaite ou non des informations fournies par votre chirurgien dans les domaines suivants :

	Pas du tout satisfaite	Plutôt pas satisfaite	Plutôt satisfaite	Très satisfaite
a. Le déroulement de votre reconstruction mammaire ?	1	2	3	4
b. Les délais de cicatrisation et de guérison ?	1	2	3	4
c. Les complications possibles ?	1	2	3	4
d. Les différents <u>types</u> de reconstruction mammaire existants ?	1	2	3	4
e. La <u>planification</u> de votre reconstruction mammaire (soit en même temps que la mastectomie, soit après) ?	1	2	3	4
f. Les avantages et les inconvénients du <u>moment</u> choisi pour votre reconstruction mammaire ?	1	2	3	4
g. La durée du processus complet de reconstruction mammaire ?	1	2	3	4
h. Le volume envisageable de vos seins après l'opération ?	1	2	3	4
i. Les douleurs envisageables pendant votre guérison ?	1	2	3	4
j. L'aspect envisageable de vos seins après l'opération ?	1	2	3	4
k. Le temps nécessaire pour que vous vous sentiez à nouveau vous-même/normale après l'opération ?	1	2	3	4
l. L'impact éventuel de l'opération sur de futurs examens de dépistage du cancer du sein (mammographie, auto-palpation) ?	1	2	3	4
m. Le manque de sensations de votre (vos) sein(s) et mamelon(s) reconstruit(s) ?	1	2	3	4
n. L'expérience vécue par d'autres femmes ayant subi une reconstruction mammaire ?	1	2	3	4
o. L'aspect probable de vos cicatrices ?	1	2	3	4

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales. Depending on the use of this scale, you may wish to add the following statement to the stem for clarity. 'These questions ask about the surgeon who performed your most recent surgery.'

Annexe 3

Annexe 4

Extrait simplifié du CRF

V1 - Consultation d'inclusion

Date de la visite d'inclusion : ___/___/_____

Date de la signature du formulaire de consentement éclairé : ___/___/_____

Identification du patient :

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : ___/___/_____

Age : _____

Genre : M F

Activité professionnelle : _____

Questionnaire BREAST-Q à remplir par la patiente :

Date : ___/___/_____

Histoire de la maladie :

1. La patiente a un cancer du sein : Oui Non

Si « oui », date de diagnostic du cancer du sein : ___/___/_____

2. Localisation du cancer : Sein Droit Sein Gauche

3. Type de Cancer du sein :

- Carcinome canalaire in situ

- Carcinome lobulaire in situ

- Carcinome canalaire infiltrant

- Carcinome lobulaire infiltrant

4. Caractéristiques du cancer :

- Triple négatif

- HER -

- HER +

5. Stade du cancer :

- 0
- I
- II
- IIIA
- IIIB
- IIIC
- IV

Un stade II, III ou IV rend la patiente inéligible à l'inclusion dans le protocole

6. Classification TNM : T__ N__ M__

7. Antécédent de radiothérapie ? Oui Non

Tout antécédent de radiothérapie de la région thoracique rend la patiente inéligible à l'inclusion dans le protocole

8. Antécédent de chimiothérapie ? Oui Non

Si « oui », date du traitement : Début : __/__/____
Fin : __/__/____

9. Liste des traitements contre le cancer terminés :

	Nom Générique du Médicament	Date de début	Date de fin	Dose	Voie d'administration	Fréquence
1.		/ /	/ /			
2.		/ /	/ /			
10.		/ /	/ /			

10. Liste des traitements contre le cancer en cours :

	Nom Générique du Médicament	Date de début	Dose	Voie d'administration	Fréquence
1.		/ /			
2.		/ /			
10.		/ /			

11. La patiente consulte pour une mastectomie prophylactique : Oui Non

Si « oui »,

12. Quelle mutation génétique a été identifiée :

- BRCA1 ,
- BRCA2 ,
- Autres : _____

Liste des antécédents médicaux et chirurgicaux :

La patiente a-t-elle des antécédents médico-chirurgicaux ? Oui Non

Si « oui »,

Pathologie / Procédure chirurgicale	Date de diagnostique / date de l'intervention	Toujours en cours	Nom Générique du/ des Médicament(s)
1.	/ /	<input type="checkbox"/>	
2.	/ /	<input type="checkbox"/>	
3.	/ /	<input type="checkbox"/>	
10.	/ /	<input type="checkbox"/>	

Consommation tabagique :

- N'a jamais fumé
- Tabagisme sevré
- Tabagisme actif

Un tabagisme actif rend la patiente inéligible à l'inclusion dans le protocole

Examen Clinique :

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ IMC (kg/m²) : _____

Taille bonnet soutient gorge : _____ Tour de thorax (cm) : _____

Echographie Doppler :

LICAP flap :

Nombre de vaisseaux perforants issues des artères intercostales latérales repérés : _____

	Diamètre (mm)	Flux Vasculaire (mL/min)	Description de la localisation
Vaisseaux perforants N°1			
Vaisseaux perforants N°2			
Vaisseaux perforants N°3			

LTAP flap :

Nombre de vaisseaux issues de l'artère thoracique latérale repérés : _____

	Type de vaisseaux	Diamètre (mm)	Flux Vasculaire (mL/min)	Description de la localisation
Vaisseaux perforants N°1	<input type="checkbox"/> Vaisseaux Perforant <input type="checkbox"/> Terminaison directe de l'artère thoracique latérale			
Vaisseaux perforants N°2	<input type="checkbox"/> Vaisseaux Perforant <input type="checkbox"/> Terminaison directe de l'artère thoracique latérale			
Vaisseaux perforants N°3	<input type="checkbox"/> Vaisseaux Perforant <input type="checkbox"/> Terminaison directe de l'artère thoracique latérale			

Photographies réalisées : oui non

Date : ___/___/_____

Inclusion :

Critères d'inclusion	Oui	Non	NA
Patiente de sexe féminin de 18 ans à 70 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indication de reconstruction mammaire unilatérale immédiate après mastectomie totale pour cancer du sein : patiente qui présente un carcinome de stade 1, dont la prise en charge oncologique ne nécessite pas de radiothérapie après la chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indication de reconstruction mammaire unilatérale immédiate après mastectomie totale prophylactique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taille de bonnet de soutien gorge inférieure à D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indice de masse corporelle supérieur à 20 kg/m ² ou patiente pour laquelle un volume de lambeau adipeux suffisant est attendu selon l'évaluation du chirurgien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence de comorbidité significative qui contre indique la procédure chirurgicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente ayant donné un consentement libre, éclairé et écrit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente capable de répondre aux questionnaires, capable de communiquer dans la langue du pays de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale ou ayant droit à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Un seul "NON" à l'une des questions ci-dessus rendra la patiente inéligible à l'inclusion</u>			
Critères d'exclusion			
Antécédent de chirurgie mammaire concernant le sein opéré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reconstruction mammaire différée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reconstruction mammaire immédiate bilatérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente souhaitant une réduction mammaire controlatérale, une mastopexie controlatérale ou une augmentation mammaire controlatérale dans le même temps opératoire que la reconstruction par implant Matisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents de radiothérapie thoracique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ou d'une prothèse métallique rendant l'IRM impossible à réaliser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise de médicaments pour la perte de poids au moment de la visite d'inclusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comorbidités médicales majeures pouvant compromettre la santé et la guérison de la patiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Microangiopathie, antécédents vasculaires et toute maladie systémique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patiente présentant un intertrigo, ou une infection, ou une altération du site chirurgical confirmée en préopératoire par un examen clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergie aux médicaments anesthésiques ou aux produits de contraste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente immunodéprimée ou patiente sous traitement immunosuppresseur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente enceinte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente allaitante ou ayant allaité un enfant dans les trois mois précédant l'inclusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participation à un essai clinique dans les 3 mois précédant la visite initiale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indisponibilité prévue pendant l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente privée de liberté ou sous tutelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente incapable de donner son consentement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un seul "OUI" à l'une des questions ci-dessus rendra la patiente inéligible à l'inclusion			

V2 - Intervention Chirurgicale

Chirurgie :

1. Date de l'intervention : ____/____/____

BREAST-Q™ - RECONSTRUCTION MODULE (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0: SATISFACTION WITH BREASTS

Si vous avez eu une mastectomie et une reconstruction mammaire des deux seins, répondez aux questions au regard du sein avec lequel vous êtes moins satisfaite. Les questions ci-dessous portent sur vos seins. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous été satisfaite ou non :

	Pas du tout satisfaite	Plutôt pas satisfaite	Plutôt satisfaite	Très satisfaite
a. De votre reflet dans le miroir lorsque vous êtes <u>habillée</u> ?	1	2	3	4
b. De la forme de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) lorsque vous portez un soutien-gorge ?	1	2	3	4
c. De votre capacité à vous sentir normale lorsque vous êtes habillée ?	1	2	3	4
d. Du volume de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) ?	1	2	3	4
e. Du fait de pouvoir porter des vêtements plus moulants ?	1	2	3	4
f. De l'alignement de vos seins ?	1	2	3	4
g. Du confort de votre soutien-gorge ?	1	2	3	4
h. De la souplesse de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) ?	1	2	3	4
i. De l'égalité de volume de vos deux seins ?	1	2	3	4
j. De l'aspect naturel de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) ?	1	2	3	4
k. Du maintien naturel de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) ?	1	2	3	4
l. De la sensation de votre (vos) sein(s) reconstruit(s) au toucher ?	1	2	3	4
m. De la sensation que votre (vos) sein(s) reconstruit(s) fait (font) naturellement partie de votre corps ?	1	2	3	4
n. De la ressemblance de vos deux seins ?	1	2	3	4
o. De votre reflet dans le miroir lorsque vous êtes <u>nue</u> ?	1	2	3	4

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales.

de Mastectomie réalisée : SSM NSM

2.Type

3. Nombre et taille de la cicatrice réalisée :

- Péri Aléolaire en J : _____ mm
- Sous mammaire : _____ mm

4. Poids de la mastectomie : _____ gr

Protocole de Décolonisation des patients porteurs de Staphylocoque Aureus

Staphylococcus aureus est une bactérie présente chez 30% des personnes. Elle est souvent associée à la survenue d'une infection de site opératoire pouvant avoir de lourdes conséquences. La décolonisation nasale est prescrite afin de réduire ce risque.

Vous avez été dépisté POSITIF à Staphylococcus aureus.

La procédure de décolonisation débute 5 jours avant l'opération ; en voici les modalités

La décolonisation n'est efficace que si les mesures sont appliquées pendant 5 jours consécutifs !

1) Le premier jour de la décolonisation, je change mes draps, pyjamas, serviettes de toilette et vêtements

2) Application intra nasale d'un agent anti staphylococcique :

Tous les jours pendant 5 jours j'applique en intranasal une crème antibiotique (Mupirocine 2% crème) :

- Appliquer une noisette de Mupirocine 2% crème sur la surface interne de chaque narine 2 fois par jour.
- Masser le nez par voie externe (pincer le nez et effectuer des rotations) pour bien répartir la pommade sur la muqueuse nasale : il faut pouvoir sentir le gout de la crème dans le fond de la gorge après l'application

3) Toilette corporelle avec un savon anti-septique :

Tous les jours pendant 5 jours j'effectue ma douche avec un savon antiseptique soit à base de PVP Iodé ou à base de gluconate de chlorhexidine à 4 % :

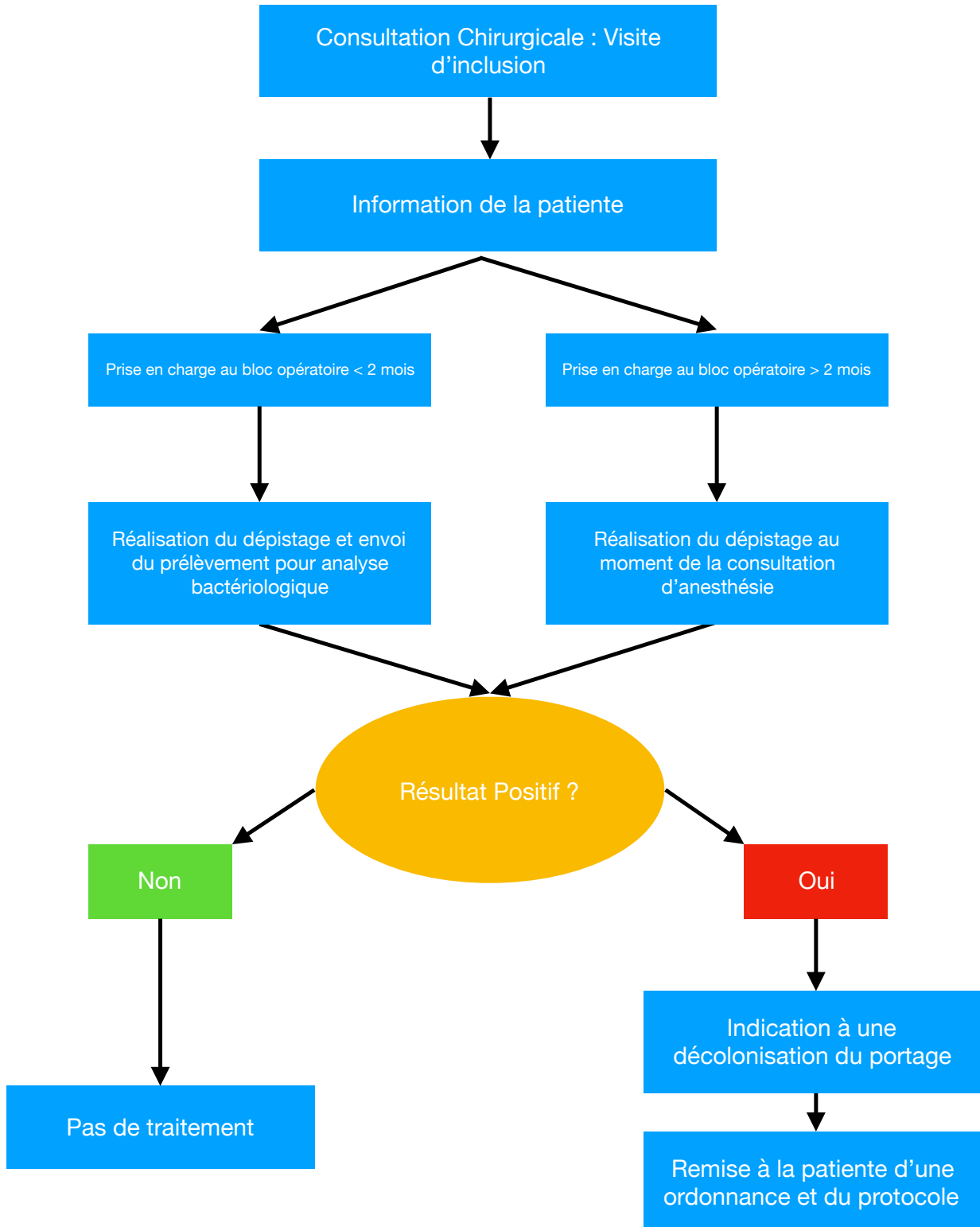
- Réaliser une douche quotidienne du corps entier (y compris les cheveux) avec le savon antiseptique
- Mouiller la peau, appliquer le savon antiseptique sur l'ensemble du corps en insistant sur : les aisselles, les plis inguinaux et le périnée. Savonner pendant 1 minute pour laisser au produit le temps d'agir.
- Rincer.

Afin de m'aider, je coche tous les jours les cases correspondantes aux différentes activités

<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> M + <input type="checkbox"/> S + <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M + <input type="checkbox"/> S + <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M + <input type="checkbox"/> S + <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M + <input type="checkbox"/> S + <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> M + <input type="checkbox"/> S + <input type="checkbox"/>	Opération
J1	J2	J3	J4	J5	

- Changement des draps, pyjamas, serviettes de toilette et vêtements
- Application de la Mupirocine (M/S : Matin + Soir)
- Douche avec savon antiseptique

Logigramme du dépistage du staphylocoque doré pour les patientes bénéficiant d'une pose de prothèse Matisse



Caractéristiques de l'implant Matisse utilisé :

5. Référence de l'implant : _____
6. Numéro de lot : _____
7. Profil implanté : Low Moderate Full

Caractéristique du lambeau adipeux latéro-thoracique :

8. Lambeau disséqué : LICAP LICAP
Si « LTAP », indiquez pourquoi :

9. Dimension du lambeau :

- Largeur : _____ cm
- Longueur : _____ cm

10. Flux vasculaire à l'échographie doppler (mL/min) : _____

Événement per opératoire :

1. Ganglion sentinelle axillaire : résultat examen extemporané
 Positif Négatif

2. Complication(s) chirurgicales

Si « oui », complétez le formulaire d'évènement indésirable

Evaluation de la procédure chirurgicale par l'opérateur :

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Je suis globalement satisfait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'implant est facile d'utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis satisfait de l'ergonomie du matériel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'implant est facile à insérer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'implant est facile à fixer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V3 - Consultation à J7 post opératoire (+/- 1 jour)

Soins post opératoire immédiat :

1. Date de sortie d'hospitalisation : ___/___/_____
2. Durée de l'hospitalisation : _____ jours
3. Evaluation de la douleur (0 = aucune douleur ; 10 = la pire douleur imaginable) :

4. Quantité de sérosité drainée :

Depuis l'intervention chirurgicale :

- Drain 1 (Dans l'espace péri implant) : _____ mL
- Drain 2 (Dans l'espace de dissection du lambeau) : _____ mL

Durant les dernières 24h :

- Drain 1 (Dans l'espace péri implant) : _____ mL
- Drain 2 (Dans l'espace de dissection du lambeau) : _____ mL

5. Date d'ablation des drains : ___/___/_____

6. Traitement médical prescrit : Oui Non

Si « oui », remplir la section « thérapie concomitante »

7. Arrêt de travail prescrit : Oui Non

Si oui, combien de temps : _____ jours

IRM :

Une IRM mammaire a-t-elle été réalisée à la sortie ? Oui Non

Date de l'IRM : ___/___/_____

Phase de Cicatrisation

V4 **V5** **V6** **V7** **V8**
J15 **J30** **J45** **J60** **J75**

Date de consultation : ___/___/_____

Examen Clinique :

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ IMC (kg/m²) : _____

Traitement Médical :

1. Instauration d'un traitement médical depuis la dernière consultation : Oui Non

Si « oui », remplir la section « thérapie concomitante »

Evaluation de la cicatrisation :

2. Présence d'une souffrance cutané : Oui Non

3. La plaie est elle est exudative : Oui Non

4. La plaie est totalement cicatrisé : Oui Non

5. Quelle a été la durée de cicatrisation : _____ jours

Evaluation du site donneur :

6. Présence de complication au niveau du site donneur du lambeau : Oui Non

Si « oui », complétez le formulaire d'évènement indésirable

Si « oui », lesquelles :

- Sérome
- Hématome
- Infection
- Nécrose cutanée
- Désunion cicatricielle
- Autre(s) : _____

Evaluation de la douleur :

0 = aucune douleur ; 10 = la pire douleur imaginable : _____

Suites post opératoire :

7. Y a-t-il eu des complications depuis la procédure chirurgicale : Oui Non

Si « oui », complétez le formulaire d'évènement indésirable

a. Complication mineure (qui ne conduisent pas à un retrait de l'implant MATTISSE)

- Nécrose cutanée, ne nécessitant qu'un débridement.
- Nécrose partielle du lambeau
- Tout hématome, nécessitant ou non une exploration chirurgicale.
- Infection
- Sérome : nécessitant une ponction échoguidée au moins une fois après le retrait du drain.
- Douleur
- Retard de cicatrisation/désunion cicatricielle

- Malposition de l'implant
 - Thrombose veineuse superficielle (maladie de Mondor)
 - Coque péri prothétique
- b. Complication majeure (qui conduisent à un retrait de l'implant MATTISSE)
- Nécrose de la peau ou du lambeau
 - Infection
 - Exposition de l'implant
 - Malposition de l'implant
 - Défaillance ou défaut de l'implant MATTISSE : casse prématurée, affaissement de l'implant, clivage entre le socle et le dome
 - Réintervention pour toute autre raison impliquant le retrait de l'implant
9. Autre(s) événement(s) indésirable(s) que ceux cités ci-dessus depuis la dernière consultation :
- Oui Non

10. Reprise activité professionnel après la chirurgie :

La patiente a-t'elle repris le travaille : Oui Non

Si « oui », renseigner la date : ___/___/_____

Photographies :

Répondre à ces questions uniquement si les plaies sont totalement cicatrisées

11. Les photographies ont elles étaient réalisées ? : Oui Non

Renseignez la date : ___/___/_____

V9 : Consultation à 3 mois post opératoire

Date de consultation : ___/___/_____

Examen Clinique :

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ IMC (kg/m²) : _____

Questionnaire BREAST-Q à remplir par la patiente :

Date : ___/___/_____

Evaluation de la souplesse du sein :

- Par la patiente :

- Stade 1 : le sein est souple
- Stade 2 : le sein est plus dur que la normal
- Stade 3 : les sein est plus dur que la normale, rigide, figé, presque immobile
- Stade 4 : le sein est dur, figé et douloureux

- Par le chirurgien :

- Stade 1 : le sein est souple
- Stade 2 : le sein est plus dur que la normal
- Stade 3 : les sein est plus dur que la normale, rigide, figé, presque immobile
- Stade 4 : le sein est dur, figé et douloureux

Evaluation de la résorption de l'implant :

- Par la patiente :

- Aucune résorption → l'implant est intact à la palpation
- Légère résorption → l'implant a été en légère partie résorbé mais est toujours bien palpable dans l'ensemble du sein
- Grande résorption → l'implant a été en grande partie résorbé mais on en palpe encore des morceaux par endroit
- Résorption totale → on ne palpe ni le dome ni la coque de l'implant

- Par le chirurgien

- Aucune résorption → l'implant est intact à la palpation
- Légère résorption → l'implant a été en légère partie résorbé mais est toujours bien palpable dans l'ensemble du sein
- Grande résorption → l'implant a été en grande partie résorbé mais on en palpe encore des morceaux par endroit
- Résorption totale → on ne palpe ni le dome ni la coque de l'implant

Evaluation de la douleur :

0 = aucune douleur ; 10 = la pire douleur imaginable : _____

Traitement Médical :

1. Instauration d'un traitement médical depuis la dernière consultation : Oui Non

Si « oui », remplir la section « thérapie concomitante »

IRM :

2. Une IRM mammaire a-t-elle été réalisée avant la consultation ? : Oui Non

Date de l'IRM : ___/___/_____

Photographies :

3. Les photographies ont-elles été réalisées ? : Oui Non

Renseignez la date : ___/___/_____

Suites post opératoire :

4. Y a-t-il eu des complications depuis la procédure chirurgicale : Oui Non
Si « oui », complétez le formulaire d'évènement indésirable

a. Complication mineure (qui ne conduisent pas à un retrait de l'implant MATTISSE)

- Nécrose cutanée, ne nécessitant qu'un débridement.
- Nécrose partielle du lambeau
- Tout hématome, nécessitant ou non une exploration chirurgicale.
- Infection
- Sérome : nécessitant une ponction échoguidée au moins une fois après le retrait du drain.
- Douleur
- Retard de cicatrisation/désunion cicatricielle
- Malposition de l'implant
- Thrombose veineuse superficielle (maladie de Mondor)
- Coque péri prothétique

b. Complication majeure (qui conduisent à un retrait de l'implant MATTISSE)

- Nécrose de la peau ou du lambeau
- Infection
- Exposition de l'implant
- Malposition de l'implant
- Défaillance ou défaut de l'implant MATTISSE : casse prématurée, affaissement de l'implant, clivage entre le socle et le dôme
- Réintervention pour toute autre raison impliquant le retrait de l'implant

5. Autre(s) événement(s) indésirable(s) que ceux cités ci-dessus depuis la dernière consultation :

Oui Non

Si « oui », veuillez remplir le formulaire d'évènement indésirable

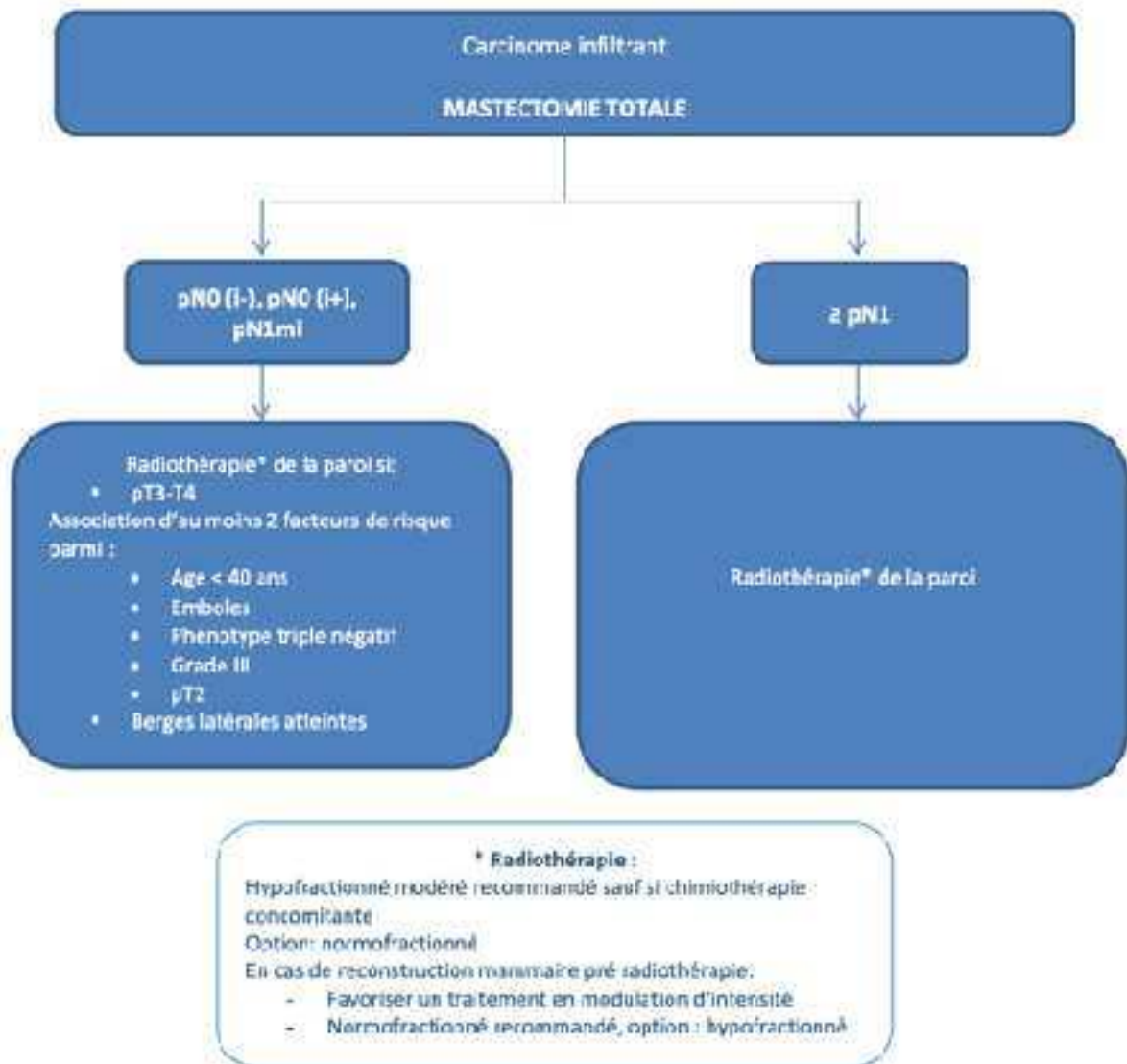
6. Reprise activité professionnelle après la chirurgie :

La patiente a-t-elle repris le travail : Oui Non

Si « oui », renseignez la date : ___/___/_____

Annexe 5

Indication de radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie d'après (90).



AUTEUR : Nom : SYRAS **Prénom :** Corentin

Date de Soutenance : 16/09/2022

Titre de la Thèse : Ingénierie tissulaire en reconstruction mammaire autologue.

Procédure chirurgicale Mat(t)isse : Mise en place d'une étude clinique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Chirurgie plastique reconstruction et esthétique

DES : Chirurgie plastique reconstruction et esthétique

Mots-clés : Reconstruction mammaire ; Ingénierie tissulaire ; Mat(t)isse ; Cancer du sein ; Lambeau.

Résumé :

La reconstruction mammaire après cancer du sein est un vaste domaine en chirurgie plastique et reconstructrice où interviennent de nombreuses techniques chirurgicales dont le but final est d'améliorer la qualité de vie de nos patientes.

Ce travail a pour but la mise en place d'une étude clinique afin d'évaluer la procédure de reconstruction mammaire par Mat(t)isse, une chambre d'ingénierie tissulaire résorbable qui s'associe avec un lambeau adipeux latéro-thoracique pédiculé pour restaurer le volume mammaire.

Après de nombreuses années de mise au point technologique et d'études pré-cliniques, il est maintenant possible de débiter les études cliniques chez la femme.

En collaboration avec Lattice Medical et Quanta Medical, nous avons réalisé un protocole clinique pour évaluer la sécurité et la performance de Mat(t)isse en reconstruction mammaire immédiate chez la femme. Ce protocole est divisé en deux phases : une première dont l'objectif principal sera de démontrer la sécurité de la procédure chirurgicale Mat(t)isse ; une seconde pour évaluer les performances cliniques de Mat(t)isse.

Il en résulte la mise en place d'une étude clinique multicentrique européenne qui a débuté en juillet 2022 avec la première reconstruction mammaire immédiate chez la femme par Mat(t)isse.

Les résultats de cette étude serviront de base pour la réalisation d'études cliniques ultérieures afin de définir la place de Mat(t)isse dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique DUQUENNOY-MARTINOT

Assesseurs : Madame le Docteur Clotilde CALIBRE
Monsieur le Docteur Jérôme PHALIPPOU

Directeur : Monsieur le Professeur Pierre GUERRESCHI