



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2022/06/17
 (87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2022/12/22
 (85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2023/11/29
 (86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** EP 2022/066562
 (87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2022/263631
 (30) **Priorité/Priority:** 2021/06/17 (FR FR2106446)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. A61F 2/52** (2006.01)
 (71) **Demandeur/Applicant:**
 APHA BIOMAT, FR
 (72) **Inventeurs/Inventors:**
 LANTIERI, LAURENT, FR;
 PERES, ANTHONY, FR;
 HOFMANSKI, GUILLAUME, FR
 (74) **Agent:** BERESKIN & PARR LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) **Titre : PROTHESE BIOLOGIQUE DESTINEE A LA RECONSTRUCTION DE LA PLAQUE AREOLO-MAMELONNAIRE**
 (54) **Title: BIOLOGICAL PROSTHESIS INTENDED FOR THE RECONSTRUCTION OF THE NIPPLE-AREOLA COMPLEX**

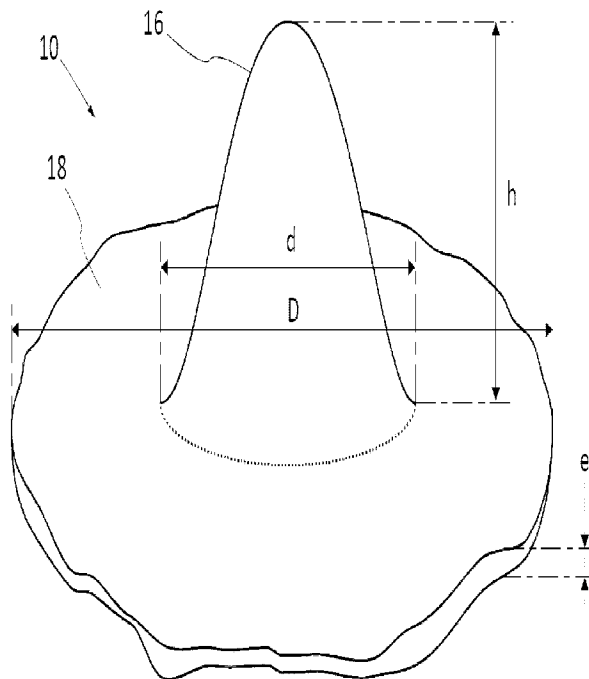


Figure 1

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention se rapporte à une Prothèse biologique (10) constituée par une plaque aréolo- mamelonnaire appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, ladite plaque aréolo-mamelonnaire ayant été traitée pour permettre une utilisation chez l'être humain.

Date de soumission : 2023/11/29

No de la demande can. : 3220761

Abrégé:

L'invention se rapporte à une Prothèse biologique (10) constituée par une plaque aréolo-mamelonnaire appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, ladite plaque aréolo-mamelonnaire ayant été traitée pour permettre une utilisation chez l'être humain.

PROTHESE BIOLOGIQUE DESTINEE A LA RECONSTRUCTION DE LA PLAQUE AREOLO-MAMELONNAIRE

Domaine technique

L'invention se rapporte à une nouvelle prothèse biologique fabriquée à partir d'une plaque aréolo-mamelonnaire animale, utile en particulier dans la reconstruction mammaire après mastectomie.

Etat de la technique

Une mastectomie est une intervention chirurgicale qui consiste à enlever le sein dans lequel se situe la tumeur dans son intégralité, y compris l'aréole et le mamelon. On sait qu'approximativement 1
5 femme sur 8 développera un cancer du sein invasif au cours de sa vie. Un tiers de ces cancers nécessitent une mastectomie. La reconstruction de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est l'étape finale dans le parcours de reconstruction post-mastectomie. Différentes méthodes existent pour recréer la portion anatomique perdue avec un risque majoritairement associé à une perte de projection où aplatissement du mamelon. Il est donc nécessaire d'associer un matériel prothétique à la
10 chirurgie.

Actuellement, les techniques chirurgicales utilisées impliquent des greffes de peau autologues pour l'aréole et des lambeaux locaux pour le mamelon. Il peut également être proposé la création d'un tatouage pour l'aréole. Le prélèvement d'un greffon autologue implique obligatoirement la création
15 d'une perte de substance sur une autre portion anatomique donc de potentiels complications avec un résultat esthétique non-garantie. La création d'un tatouage ne permet pas de restaurer la portion anatomique perdue. Or, la reconstruction de la PAM doit permettre de mieux intégrer le sein reconstruit dans le schéma psychologique personnel de la patiente.

Un matériel prothétique synthétique en silicone a récemment été mis sur le marché (sous le nom de Fixnip). Les complications liées à l'utilisation d'implants en silicone dans les implants mammaires
20 sont largement décrites dans la littérature. De plus, les récentes restrictions (interdiction des implants macro-texturés, syndrome ASIA,...) plaident pour l'utilisation de matériaux biologiques dans ce type de reconstructions si bien que l'utilisation d'un matériau prothétique en silicone en chirurgie de la PAM n'apparaît pas cohérent. De plus la pose d'implants en sous cutané présente un risque d'ulcération avec exposition de l'implant.

25 Il existe par conséquent un besoin pour prothèse adaptée à la reconstruction de la PAM, constituée en un matériau naturel, et simple de fabrication et d'utilisation.

L'objectif de l'invention est de répondre à ce besoin en proposant une prothèse biologique palliant les problématiques de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

30 A cet effet, la présente invention propose d'utiliser une plaque aréolo-mamelonnaire prélevée sur un animal.

La peau animale, en particulier la peau de porcins, est déjà utilisée depuis plusieurs années pour la fabrication de prothèses biologiques en chirurgie de la paroi et de reconstruction mammaire. Néanmoins, l'utilisation du derme animal pour la fabrication de prothèse dans le cas de la reconstruction de la PAM nécessiterait de nombreuses manipulations et assemblages de parties de dermes pour
5 obtenir la forme désirée, ce qui semble difficilement réalisable à la fois d'un point de vue technique et d'un point de vue économique.

La présente invention vise une prothèse biologique fabriquée à partir d'une partie très particulière de l'animal, adaptée à la forme d'une PAM humaine, ce qui évite ces problématiques.

En effet, l'invention vise une prothèse biologique constituée en tout ou partie par une plaque
10 aréolo-mamelonnaire appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, ladite plaque aréolo-mamelonnaire ayant été traitée pour permettre une utilisation chez l'être humain, préférentiellement au moins par acellularisation et/ou déantigénisation et/ou inactivation virale.

La prothèse selon l'invention comprend donc une section plane ou sensiblement plane, et une section protubérante disposée préférentiellement sensiblement au centre de ladite section plane.

15 Avantageusement, une telle prothèse possède une forme tout à fait adaptée à la reconstruction de la PAM chez une femme puisqu'elle est obtenue à partir de la section anatomique (PAM) chez l'animal, et ce sans avoir à manipuler et assembler différentes parties du derme. Elle est simple de fabrication, et s'agissant d'une prothèse biologique, elle se substitue aux greffons autologues usuellement utilisés dans ce type d'interventions chirurgicales.

20 D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description en détail de l'invention qui va suivre.

Breve description des Figures

[Fig. 1] : la figure 1 représente un schéma de la prothèse selon l'invention.

25 [Fig. 2] : la figure 2 représente un schéma du prélèvement de la partie de l'animal pour fabriquer la prothèse selon l'invention.

[Fig. 3] : la figure 3 représente une photographie d'une prothèse selon l'invention.

Description détaillée de l'invention

Définitions

30 Par « acellularisation » au sens de l'invention on entend l'élimination des éléments cellulaires. Pour que la prothèse puisse être implantée chez un receveur, les tissus prélevés sur l'animal donneur sont décellularisés de façon à diminuer leurs immunogénécités. Ce procédé implique l'élimination des cellules de l'animal donneur tout en conservant les qualités biologiques et mécaniques de la matrice extracellulaire.

35 Par « déantigénisation » au sens de l'invention on entend l'élimination de protéines présentes dans le tissu de l'animal donneur qui pourraient ne pas être reconnues par le receveur de la prothèse

provoquant ainsi le rejet de l'implant. En effet, l'animal donneur peut exprimer des enzymes ou protéines dans le tissu qui ne sont pas exprimées par le receveur. Il est par conséquent important d'éliminer ces éléments, comme notamment l'épitope galactose alpha-1,3 galactose (alpha-gal) présent chez l'espèce porcine, afin de diminuer la réponse immunitaire après implantation chez l'homme.

Par « protubérance » ou « section protubérante » au sens de l'invention on entend une saille en forme de bosse. Cette protubérance correspond à la forme générale d'un mamelon.

Par « prothèse » au sens de l'invention on entend un dispositif médical utilisé en chirurgie.

Par « prothèse biologique » ou « bioprothèse » au sens de l'invention une prothèse obtenue à partir d'un tissu animal.

Dispositif médical selon l'invention

Selon un premier aspect, l'invention vise donc une prothèse biologique 10 telle que représentée sur la figure 1.

La prothèse biologique selon l'invention est une prothèse biologique 10 constituée en tout ou partie par une plaque aréolo-mamelonnaire 14 d'un animal appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, ladite plaque aréolo-mamelonnaire ayant été traitée de façon à permettre une utilisation chez l'être humain, préférentiellement par acellularisation et/ou déantigénisation et/ou inactivation virale. La prothèse biologique selon l'invention est donc un tissu biologique correspondant à une plaque aréolo-mamelonnaire 14 prélevé chez un animal appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, puis traité, préférentiellement au moins par acellularisation et/ou déantigénisation et/ou inactivation virale.

La prothèse biologique 10 comprend une section 18 plane ou sensiblement plane (elle n'est pas obligatoirement parfaitement plane du fait du matériau naturel utilisé), et une section protubérante 16 disposée préférentiellement au centre ou sensiblement au centre de ladite section 18. La section 18 correspond à l'aréole et la section 16 au mamelon.

La section 18 est préférentiellement de forme circulaire ou ovale ou sensiblement circulaire ou sensiblement ovale.

Préférentiellement l'épaisseur e de la section 18 est comprise entre 0,5 et 4 mm, de façon préférée entre 0,5 et 2 mm. L'épaisseur e pour une même prothèse peut varier et une prothèse peut présenter différentes épaisseurs ou bien sensiblement la même épaisseur, lesdites épaisseurs étant préférentiellement comprises entre 0,5 et 4 mm, de façon préférée entre 0,5 et 2 mm.

Cette épaisseur est nécessaire pour pouvoir assurer une bonne résistance mécanique à l'implant. L'épaisseur 12 varie en fonction de la résistance mécanique souhaitée, car plus l'épaisseur est importante, moins la matière est souple. Pour obtenir une telle épaisseur, il peut être nécessaire de fendre le derme dans l'épaisseur, à la dimension souhaitée, à l'aide de moyens tranchants comme un couteau par exemple.

La section protubérante 16 à une hauteur h préférentiellement comprise entre 0,5 et 20mm, de façon préférée entre 7 et 10 mm.

Le diamètre moyen D de la section 18, est préférentiellement compris entre 10 et 60 mm, encore plus préférentiellement entre 15 et 50 mm. La section 18 peut avoir un diamètre plus grand au moment du prélèvement et être redécoupée selon le diamètre moyen D final souhaité.

La diamètre moyen d de la section 16 est préférentiellement compris entre 5 et 20mm, préférentiellement entre 5 et 15mm.

Ces différentes dimensions de la prothèse biologique sont idéales pour une utilisation en chirurgie de reconstruction de la PAM. Elles peuvent être adaptées par le praticien en fonction du diamètre du mamelon originel.

Le prélèvement de la prothèse biologique selon l'invention avant traitement, est réalisé sur une partie d'un animal appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins (préférentiellement une coche) correspondant à la partie ventrale de l'animal comprenant plusieurs sections aréolo-mamelonnaires de l'animal. Préférentiellement le prélèvement est réalisé sur la partie ventrale (abdomen et/ou thorax) d'une ou plusieurs zones 14, chaque zone 14 correspondant à une plaque aréolo-mamelonnaire.

Le derme animal, et en particulier le derme porcine, est particulièrement adapté car sa résistance mécanique permet son utilisation en chirurgie. En outre, la composition de la matrice extracellulaire, en particulier le collagène, du derme porcine est similaire à celle des êtres humains.

Pour améliorer la compatibilité, le derme est traité, en particulier par acellularisation et déantigénisation. Ce traitement permet d'éliminer notamment les éléments cellulaires et l'épitope alpha-gal qui peuvent provoquer une réaction immunitaire accrue et un rejet aigu de l'implant d'origine animale.

Plusieurs méthodes connues de l'homme du métier existent pour traiter le derme par acellularisation et déantigénisation, comme par exemple celles décrites dans :

- Badylak et al., "Extracellular Matrix as a Biological Scaffold Material: Structure and Function," Acta Biomaterialia (2008), doi:10.1016/j.actbio.2008.09.013

- Xu et al., Tissue Engineering, Vol. 15, 1-13 (2009).

La résistance mécanique de la prothèse biologique selon l'invention répond préférentiellement aux paramètres suivants (mesurés selon les méthodes décrites dans l'US Pharmacopeia Scaffold Bovine Dermis) :

- Une force de rétention de suture (« Suture retention strength ») supérieure à 5 N,

- Une résistance à la traction (« Tensile strength ») supérieure à 5 N/mm².

La prothèse biologique selon l'invention, pour être conservée, peut être séchée. Préférentiellement, elle est lyophilisée car cette technique de séchage est particulièrement adaptée à la

préservation du collagène qui est une protéine très sensible à la température. Pour son utilisation la prothèse doit être réhydratée par tout procédé connu à cet effet.

La prothèse biologique selon l'invention peut être fabriquée par tout procédé adapté.

Préférentiellement elle est obtenue par un procédé de fabrication comprenant les étapes suivantes :

- 5 - prélever le tégument de l'animal sur la partie ventrale (abdomen et/ou thorax) d'une ou plusieurs zones 14, chaque zone 14 correspondant à une plaque aréolo-mamelonnaire,
- séparer le derme du reste du tégument,
- éventuellement fendre le derme prélevé dans l'épaisseur, pour obtenir l'épaisseur e souhaitée,
- 10 - traitement du derme, au moins par acellularisation et/ou déantigénisation et/ou inactivation virale, - stérilisation.

Avant prélèvement, il est nécessaire de vérifier que les PAMs de l'animal ont les diamètres D et d supérieurs ou égaux à ceux souhaités pour la prothèse. Cette mesure peut être réalisée par tout moyen, par exemple à l'aide d'un pied à coulisse.

- 15 Le prélèvement se fait sur un animal mort, juste après qu'il ait été abattu, directement en abattoir.

La séparation du derme du reste du tégument est réalisée à l'aide de tout moyen tranchant, comme un couteau par exemple, préférentiellement directement après le prélèvement en abattoir.

- 20 Le derme est fendu à l'aide de tout moyen tranchant, comme un couteau par exemple ou une re-fendeuse. Cette étape doit être réalisée avec précision de façon à obtenir préférentiellement une épaisseur sensiblement uniforme sur l'ensemble de la prothèse.

Avant ou après stérilisation, le procédé peut comprendre une étape de lyophilisation.

La prothèse biologique selon l'invention est préférentiellement conditionnée dans un emballage stérile.

- 25 Avantageusement la prothèse biologique conserve les qualités de la matrice extracellulaire dont elle est extraite et favorise l'intégration tissulaire évitant ainsi l'érosion des tissus adjacents. En cas de sepsis post opératoire et/ou de récurrence, la prothèse selon l'invention ne doit pas être retirée contrairement aux prothèses synthétiques. En effet sa nature biologique entrainera au pire une simple résorption

- 30 La prothèse est utilisée selon toute technique adaptée. Selon un mode de réalisation elle est utilisée par un procédé comprenant la mise en œuvre des étapes suivantes :

- dessin d'un cercle pour positionner l'aréole en fonction de la position de l'aréole controlatérale
- Incision sur un quart de la circonférence
- Décollement sous cutané
- Enfouissement de l'implant en sous cutané

- Fermeture de la voie d'abord.

L'invention est à présent illustrée par un exemple précis de prélèvement et d'obtention et des exemples de prothèses biologiques selon l'invention, obtenues selon ce procédé.

. Exemple de procédé de fabrication d'une prothèse selon l'invention

- 5 Toutes les PAMs d'une coche sont prélevées après abattage et avant tout autre procédé de traitement.

Le derme de la PAM est ensuite séparé avec un couteau des autres éléments anatomiques sous-cutanés de la PAM de façon à conserver au maximum l'étui cutané.

- 10 Afin d'obtenir l'épaisseur souhaitée, le derme peut être refendu à l'aide d'un couteau ou autres outils tranchants sur l'ensemble de la surface inférieure et de manière uniforme sans entamer le mamelon.

La prothèse ainsi obtenue est alors traitée par différents traitements chimiques de façon à éliminer les éléments cellulaires et autres molécules propres à l'organisme du donneur.

- 15 La prothèse est ensuite lyophilisée pour une conservation optimale mais peut aussi être conservée par imprégnation d'une solution chimique adéquate.

Une ultime découpe est réalisée afin d'obtenir les dimensions finales souhaitées. Les implants sont ensuite stérilisés par les techniques conventionnelles (ETO, rayonnement, CO2 supercritique, acide peracétique).

Exemples de prothèses obtenues selon ce procédé

- 20 Exemple 1 :

La PAM a été prélevée sur une truie âgée de 5 à 9 mois puis traitée selon le procédé décrit ci-avant.

Les dimensions obtenues : h = 7 mm ; D = 50 mm ; e = 0,9 mm ; d = 0,5mm

Exemple 2 :

La PAM a été prélevée sur une truie âgée 20 mois puis traitée selon le procédé décrit ci-avant.

- 25 Les dimensions obtenues : h=25 mm ; D = 80 mm ; e = 2 mm, d = 15 mm.

REVENDICATIONS

- 5 [Revendication 1] Prothèse biologique (10) constituée en tout ou partie par une plaque aréolo-mamelonnaire appartenant à la famille des porcins, des bovins ou des caprins, ladite plaque aréolo-mamelonnaire ayant été traitée pour permettre une utilisation chez l'être humain.
- [Revendication 2] Prothèse (10) selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend une section (18) plane ou sensiblement plane, et une section protubérante (16).
- 10 [Revendication 3] Prothèse biologique (10) selon la précédente revendication, caractérisée en ce que la section protubérante (16) est disposée au centre ou sensiblement au centre de la section (18).
- [Revendication 4] Prothèse biologique (10) selon l'une des revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que la section (18) est de forme circulaire ou ovale ou sensiblement circulaire ou sensiblement ovale.
- 15 [Revendication 5] Prothèse biologique (10) selon l'une des revendication 2 à 4, caractérisée en ce que l'épaisseur e de la section (18) est comprise entre 0,5 et 4 mm.
- [Revendication 6] Prothèse biologique (10) selon l'une des revendication 2 à 5, caractérisée en ce que la section protubérante (16) présente une hauteur h comprise entre 0,5 et 20mm.
- 20 [Revendication 7] Prothèse biologique (10) selon l'une des revendication 2 à 6, caractérisée en ce que le diamètre moyen D de la section (18) est compris entre 10 et 60 mm.
- [Revendication 8] Prothèse biologique (10) selon l'une des revendication 2 à 6, caractérisée en ce le diamètre moyen d de la section (16) est compris entre 5 et 15mm.
- 25 [Revendication 9] Prothèse biologique (10) selon l'une des précédentes revendications, caractérisée en ce que le traitement pour permettre une utilisation chez l'être humain est au moins un traitement par acellularisation et/ou déantigénisation et/ou inactivation virale.
- [Revendication 10] Prothèse biologique (10) selon l'une des précédentes revendications, caractérisée en ce qu'elle est lyophilisée.
- 30 [Revendication 11] Prothèse biologique selon l'une des précédentes revendications, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une prothèse biologique mammaire pour l'être humain.

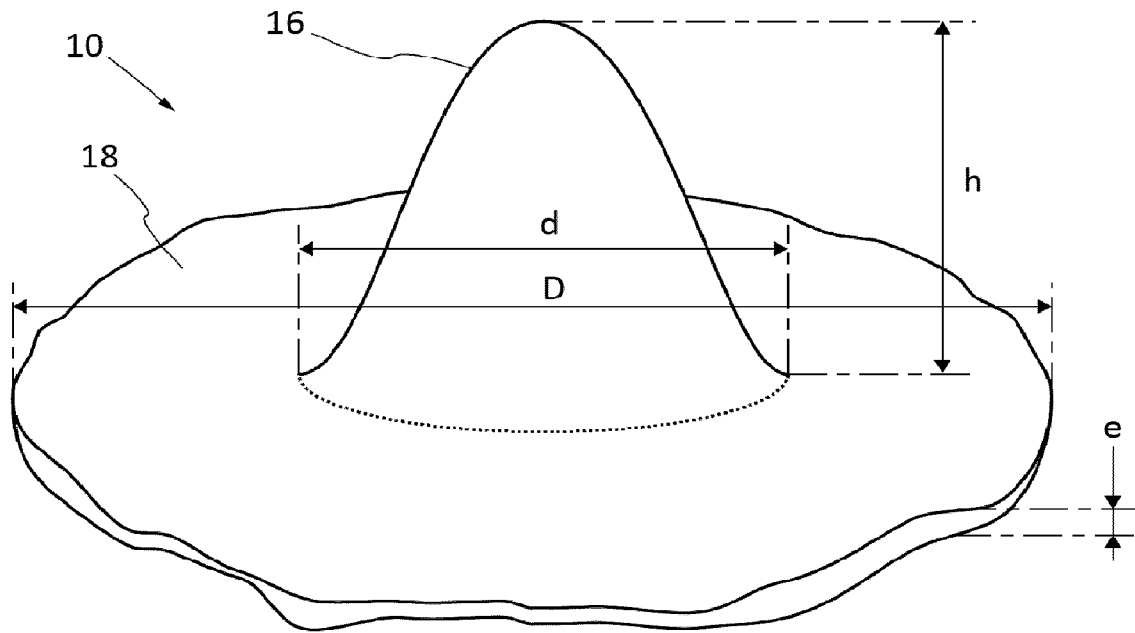


Figure 1

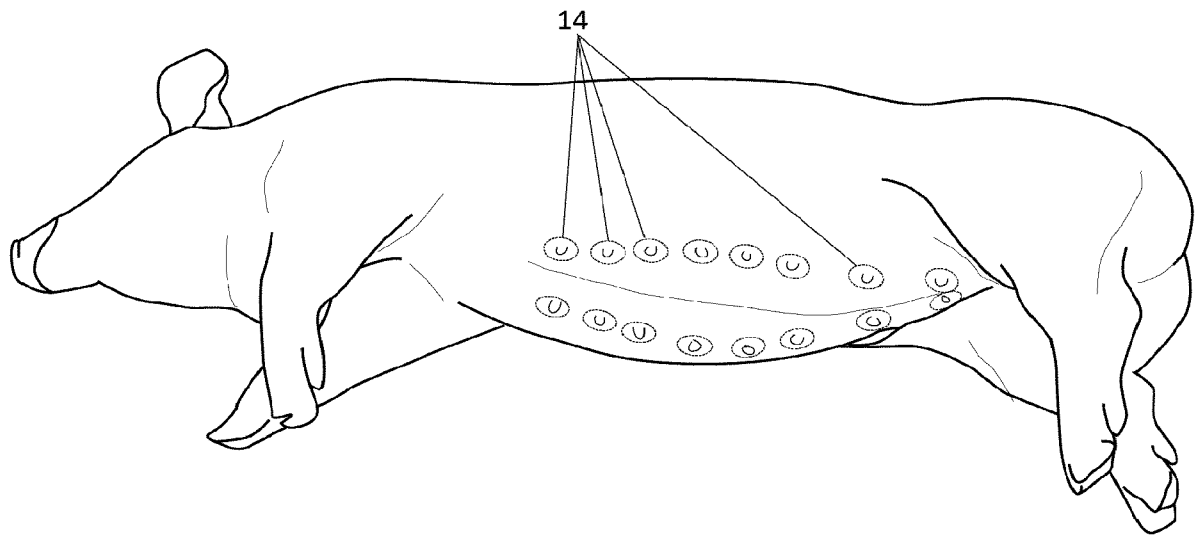


Figure 2

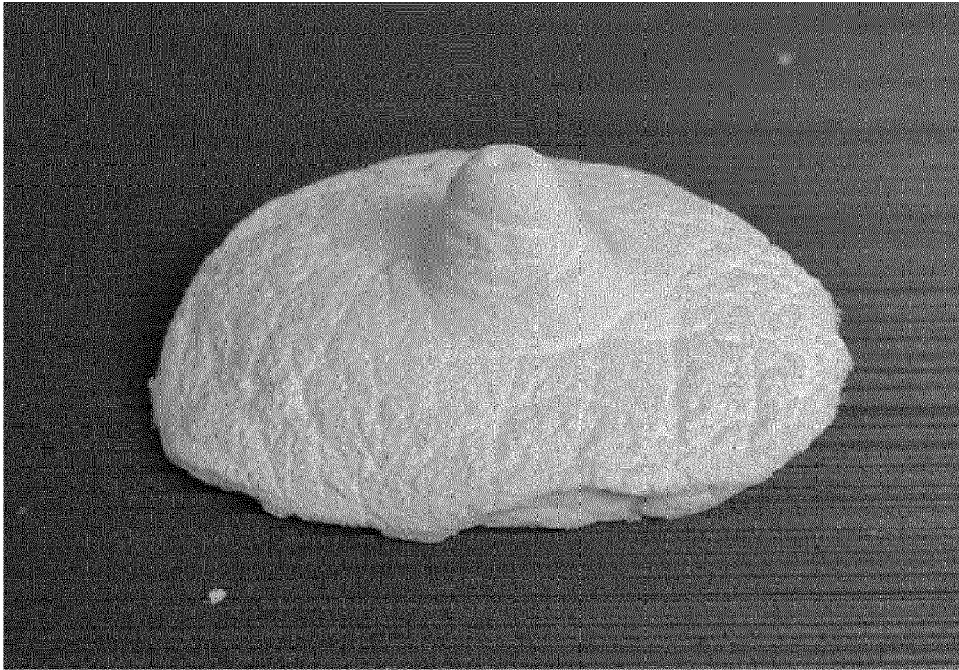


Figure 3

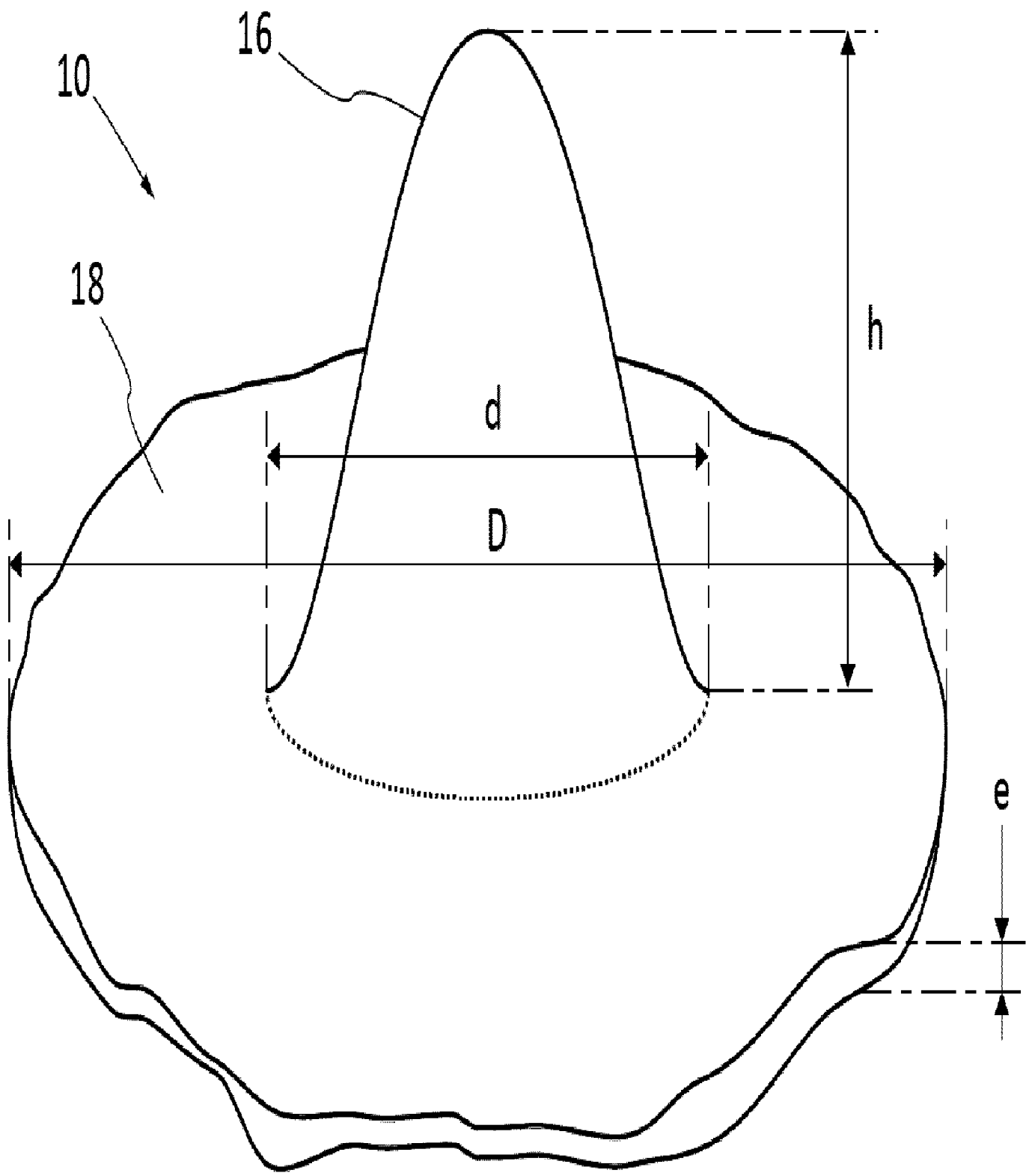


Figure 1