

Maladies systémiques liées aux prothèses mammaires en silicone : mythe ou réalité ?

Systemic diseases due to silicone breast implants: myth or reality?

J. Colbert*, X. Chevalier**

Depuis plus de 20 ans, il existe des doutes concernant la responsabilité des prothèses mammaires en silicone dans le développement de maladies systémiques (granulomateuses, auto-immunes, inflammatoires) [1]. Retirées du marché américain par la Food and Drug Administration en 1992 face au manque de données prouvant leur innocuité, les prothèses mammaires en silicone y ont finalement été réintroduites en 2006 après plusieurs études rassurantes. Pourtant, la question semble toujours d'actualité et peut se poser au praticien devant un cas ponctuel. Le but de cet article est donc de faire une mise au point à partir des données les plus récentes de la littérature.

Les maladies systémiques associées aux prothèses siliconées sont regroupées par certains auteurs au sein d'une entité plus large, dénommée syndrome ASIA (*autoimmune and autoinflammatory syndrome induced by adjuvants*), qui comprend aussi d'autres maladies dont la réalité reste débattue et non consensuelle au sein de la communauté médicale (myofasciite à macrophages, syndrome postvaccinal) (*encadré*) [2]. Nous traiterons ici uniquement de l'association entre les maladies systémiques et les prothèses mammaires en silicone, qui fait l'objet d'une littérature riche depuis plus de 20 ans.

Toutes les prothèses mammaires sont composées d'une enveloppe en silicone, remplie soit par du gel de silicone (88 % des cas), soit par du sérum physiologique (12 % des cas) [3]. Le silicone est un composé chimique constitué d'une chaîne silicium-oxygène, inorganique, sur laquelle peuvent éventuellement venir se fixer des composés organiques (des groupes méthyle, par exemple). Utilisé dans le domaine médical cosmétique depuis les années 1960, son spectre d'utilisation est en réalité très varié (implants mammaires et testiculaires, dérivations pour l'hydrocéphalie, tuyaux de respirateurs, cathéters centraux, etc.).

Syndrome postvaccination

- Vascularites
 - Polyangéite microscopique
 - Vascularite leucocytoclasique
 - Purpura rhumatoïde
 - Artérite à cellules géantes
 - Polyartérite noueuse
- Lupus érythémateux systémique
- Myopathie inflammatoire
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndromes neurologiques
 - Guillain-Barré
 - Narcolepsie
 - Sclérose en plaques
 - Encéphalomyélite aiguë disséminée
 - Myélite transverse
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Purpura thrombopénique immunologique
- Pelade
- Manifestations auto-immunes non spécifiques

Myofasciite à macrophages

- Myopathie inflammatoire
- Manifestations auto-immunes non spécifiques

Syndrome de la guerre du Golfe

- Syndrome de fatigue chronique
- Manifestations auto-immunes non spécifiques

Siliconoses

- Sclérose en plaques
- Polyarthrite rhumatoïde
- Maladie de Still
- Lupus érythémateux disséminé
- Fibromyalgie
- Manifestations auto-immunes non spécifiques

Encadré. Spectre clinique des maladies inflammatoires/auto-immunes liées aux adjuvants.

* Interne diplômé d'études spécialisées en médecine interne et immunologie clinique; service de rhumatologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil; université de Paris.

** Service de rhumatologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil.

Points forts⁺⁺

- » L'innocuité des prothèses en silicone a longtemps été débattue par la communauté scientifique.
- » Le silicone est un agent potentiellement immunogène dans certains modèles animaux.
- » La majorité des études bien menées ne trouve pas d'association entre les maladies systémiques et les prothèses mammaires siliconées.
- » L'explantation mammaire n'a aucun effet sur l'évolution de la maladie systémique.

Mots-clés

Silicone
Prothèse mammaire
Maladie auto-immune

Le silicone, un agent immunogène chez l'animal ?

L'hypothèse selon laquelle le silicone constituerait un agent immunogène chez l'homme n'est pas nouvelle et se fonde sur des modèles animaux. Ainsi, l'implantation sous-cutanée d'élastomères de silicone chez des souris préalablement sensibilisées contre le collagène de type II provoquait chez 90 % d'entre elles l'apparition d'un tableau d'arthrites, contre 30 % après injection d'un placebo (**figure 1**) [4]. Différents mécanismes immunologiques pouvant expliquer ces résultats ont été proposés (par exemple, l'activation de l'inflammasome via la production d'IL-1 β par les macrophages contenant du silicone et/ou la production de dérivés réactifs de l'oxygène par les polynucléaires neutrophiles recrutés via la surproduction d'IL-17 par les particules contenant du silicone) [5, 6]. Néanmoins, ces mécanismes demeurent hypothétiques. Le silicone pourrait même se répandre dans tout l'organisme et provoquer une stimulation rémanente du système immunitaire : l'analyse post-mortem d'une femme (opérée plusieurs fois de ses prothèses mammaires) a ainsi montré la présence de silicone dans de nombreux organes (cortex cérébral, ganglions lymphatiques, utérus, etc.) [7].

Une entité controversée chez l'humain

Manifestations cliniques supposées

Partant de ces constatations chez l'animal, divers symptômes non spécifiques tels qu'une asthénie, des troubles du sommeil ou des arthromyalgies ont été rapportés de façon ponctuelle chez des patientes ayant bénéficié de prothèses mammaires en silicone (**tableau I, p. 28**) [8].

En revanche, d'authentiques associations entre prothèses mammaires et maladies auto-immunes bien définies ont été également rapportées [9, 10]. Par exemple, on trouve une association entre la sarcoidose et les prothèses mammaires avec un odds-ratio de 1,98 [11]; ce lien statistique a aussi été retrouvé pour la plupart des maladies systémiques dans la même étude, par analyse multivariée (**tableau II, p. 28**).

Une imputabilité difficile à prouver

Cependant, de nombreux facteurs confondants interviennent dans le débat. Les maladies systémiques ont des causes multifactorielles et il est connu que les patientes avec implants mammaires ne présentent

Highlights

» The safety of silicone prosthesis has been debated for a long time by the scientific community.

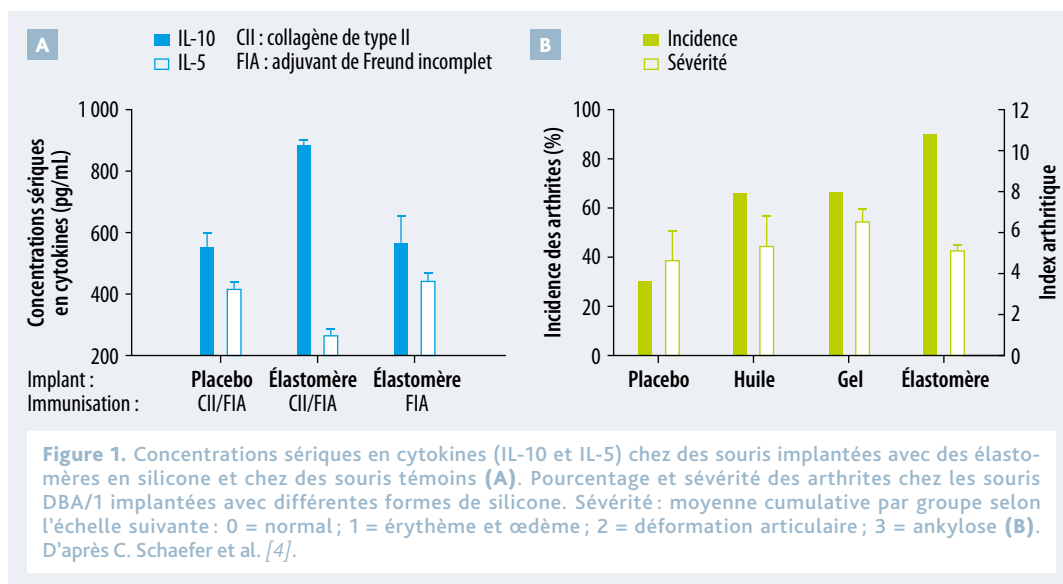
» Silicone is a potential immunogenic substance in some animal models.

» The majority of well-designed studies show no association between systemic diseases and silicone breast implants.

» Breast implant removal has no effect on the course of the systemic disease.

Keywords

Silicone
Breast implants
Autoimmune disease



pas les mêmes caractéristiques que la population générale (elles sont plus maigres, fument plus, font plus d'exercice, prennent plus de contraceptifs, ont plus d'enfants, etc.) [12]. L'ajustement sur l'ensemble de ces facteurs est complexe et n'est presque jamais pris en compte dans les études montrant une association statistique.

De plus, un nombre non négligeable d'études se fondent sur l'autodéclaration des symptômes, augmentant ainsi la probabilité et le risque de trouver des maladies de novo chez les patientes porteuses d'implants [13, 14].

La diminution ou la disparition des symptômes à l'explantation des prothèses serait un argument fort pour leur imputer le développement de la maladie. La plupart des études rapportent une diminution, voire quelquefois une disparition de signes subjectifs tels que la fatigue, les troubles du sommeil, les arthromyalgies après explantation, tandis qu'il n'existe aucun effet sur les signes cliniques objectifs divers (arthrites, éruptions cutanées d'étiologie indéterminée, etc.) ni sur les maladies systémiques installées.

Le juge de paix : les méta-analyses sont en faveur de l'innocuité des prothèses

La plupart des études épidémiologiques fondées sur un nombre suffisant de sujets et les méta-analyses ne trouvent pas d'association entre les maladies systémiques et les implants siliconés [15]. Ainsi, une méta-analyse de 2016 [16] regroupant plus de 60 études ne montre aucun lien entre les prothèses siliconées et la fibromyalgie, le lupus, la sclérodermie, le syndrome de Raynaud, la dermatomyosite, la sarcoïdose et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Seule une étude retrouve une association, certes faible mais statistiquement significative, avec la polyarthrite rhumatoïde (RR ajusté à 1,9) (figure 2).

Tableau I. Manifestations cliniques dans 2 cohortes (de syndrome ASIA après prothèses en silicone).

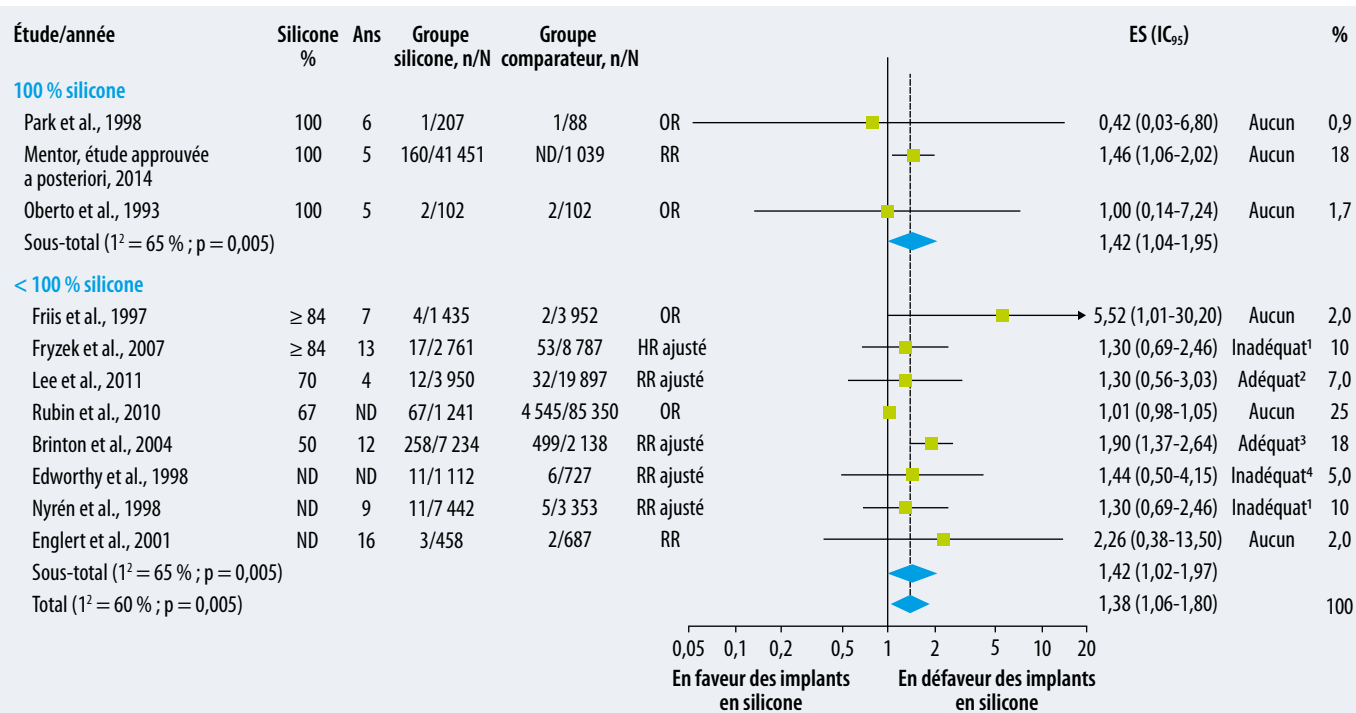
| Symptômes | 1994 n (%) | 2014 n (%) | P |
|--|---------------|---------------|---------|
| Myalgie, myosite ou faiblesse musculaire | 91 | 54 | < 0,001 |
| Arthralgie et/ou arthrite | 81 | 91 | 0,04 |
| Fatigue chronique, repos non compensateur ou troubles du sommeil | 95 | 98 | 0,25 |
| Manifestations neurologiques (notamment démyélinisations) | 32 | 20 | 0,05 |
| Troubles cognitifs, troubles de la mémoire | 81 | 78 | 0,60 |
| Fièvre | 52 | 64 | 0,09 |
| Sécheresse oculaire ou buccale | 72 | 73 | 0,87 |

Tableau II. Proportions et odds-ratios ajustés et non ajustés des maladies auto-immunes/rhumatologiques chez des patientes porteuses d'implants mammaires en silicone (IMS) en comparaison des patientes sans IMS.

| Maladies auto-immunes/rhumatologiques | Femmes sans IMS (n = 98 604), n (%) | Femmes avec IMS (n = 24 651), n (%) | Non ajusté OR (IC ₉₅) | Ajusté ^a | |
|--|--|--|--------------------------------------|------------------------|---------|
| | | | | OR (IC ₉₅) | p |
| Maladie auto-immune/rhumatologique | 22 634 (22,95) | 6 510 (26,41) | 1,20 (1,17-1,24) | 1,22 (1,18-1,26) | < 0,001 |
| Lupus érythémateux systémique | 457 (0,46) | 117 (0,47) | 1,02 (0,84-1,26) | 1,05 (0,84-1,30) | 0,677 |
| Hypothyroïdie | 10 870 (11,02) | 2 979 (12,08) | 1,11 (1,06-1,16) | 1,10 (1,05-1,16) | < 0,001 |
| Psoriasis | 4 594 (4,66) | 1 293 (5,25) | 1,13 (1,06-1,21) | 1,13 (1,05-1,21) | 0,001 |
| Hyperthyroïdie | 2 945 (2,99) | 870 (3,53) | 1,19 (1,10-1,28) | 1,16 (1,07-1,26) | 0,001 |
| Rhumatisme psoriasique | 201 (0,20) | 54 (0,22) | 1,07 (0,80-1,45) | 1,17 (0,85-1,61) | 0,339 |
| Polyarthrite rhumatoïde | 970 (0,98) | 278 (1,13) | 1,15 (1,00-1,31) | 1,19 (1,03-1,38) | 0,018 |
| Vascularites ^b | 115 (0,12) | 32 (0,13) | 0,90 (0,61-1,33) | 1,22 (0,80-1,87) | 0,362 |
| Spondylarthrite ankylosante | 155 (0,16) | 41 (0,17) | 1,06 (0,75-1,49) | 1,23 (0,85-1,79) | 0,269 |
| Fibromyalgie/syndrome de fatigue chronique | 6 106 (6,19) | 1 997 (8,10) | 1,34 (1,27-1,41) | 1,37 (1,29-1,45) | < 0,001 |
| Sclérose en plaques | 303 (0,31) | 93 (0,38) | 1,23 (0,97-1,55) | 1,41 (1,11-1,80) | 0,005 |
| Syndrome de Gougerot-Sjögren | 344 (0,35) | 123 (0,50) | 1,43 (1,17-1,76) | 1,58 (1,26-1,97) | < 0,001 |
| Sclérodermie | 242 (0,25) | 101 (0,41) | 1,67 (1,33-2,11) | 1,63 (1,26-2,11) | < 0,001 |
| Sarcoïdose | 187 (0,19) | 93 (0,38) | 1,99 (1,55-2,56) | 1,98 (1,50-2,60) | < 0,001 |

^a Ajusté pour : âge, statut socioéconomique (bas, moyen, élevé), tabagisme (jamais, actuel/sevré) et antécédent de cancer du sein (oui/non).

^b Maladie de Takayasu, maladie de Horton, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, périartérite noueuse.



Méta-analyse (modèle à effets aléatoires) des tailles d'effets de l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez les femmes porteuses de prothèses mammaires en silicone comparativement à des femmes sans prothèses.

¹ Ajusté uniquement pour l'âge et l'année d'implantation.

² Ajusté pour l'âge, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, la prise d'un traitement hormonal substitutif, l'antécédent de cancer du sein.

³ Ajusté pour l'âge, l'origine ethnique, le temps écoulé depuis la chirurgie, l'année, le statut d'éducation, l'histoire familiale.

⁴ Ajusté uniquement pour l'âge et le temps écoulé depuis la chirurgie.

Figure 2. Diagramme en forêt pour la polyarthrite rhumatoïde. D'après E.M. Balk et al. [16].

Conclusion

Les preuves concernant le développement de maladies systémiques chez les patientes porteuses d'implants mammaires en silicone sont insuffisantes au regard de la littérature disponible. L'explantation des prothèses ne

change pas l'évolution de ces maladies et n'est donc en aucun cas recommandé. Il semblerait néanmoins que certains signes fonctionnels s'intégrant dans le spectre de la fibromyalgie puissent être améliorés par l'explication des prothèses. Des études supplémentaires bien menées seront nécessaires pour l'affirmer.

J. Colbert déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

X. Chevalier déclare avoir des liens d'intérêts avec Sanofi, IBSA, Flexion Therapeutics.

Références bibliographiques

- Sánchez-Guerrero J et al. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med* 1995;332(25):1666-70.
- Vera-Lastra O et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(4):361-73.
- American Society of Plastic Surgeons. 2018 Plastic Surgery Statistics Report. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/plastic-surgery-statistics-full-report-2018.pdf>
- Schaefer C et al. Influence of long term silicone implantation on type II collagen induced arthritis in mice. *Ann Rheum Dis* 1999;58(8):503-9.
- Watad A et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47(6):1846-54.
- Cohen Tervaert JW et al. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(4):348-54.
- Kappel RM et al. Gel bleed and rupture of silicone breast implants investigated by light-, electron microscopy and energy dispersive X-ray analysis of internal organs and nervous tissue. *Clin Med Rev Case Rep* 2016;3(1):087.
- Colaris MJL et al. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res* 2017;65(1):120-8.
- Cohen Tervaert JW et al. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(4):348-54.
- Watad A et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol* 2019;203:1-8.
- Watad A et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47(6):1846-54.
- Cook LS et al. Characteristics of women with and without breast augmentation. *JAMA* 1997;277(20):1612-7.
- Brinton LA et al. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients. *Am J Epidemiol* 2004;160(7):619-27.
- Fryzek JP et al. Self-reported symptoms among women after cosmetic breast implant and breast reduction surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(1):206-13.
- Janowsky EC et al. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000;342(11):781-90.
- Balk EM et al. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann Intern Med* 2016;164(3):164-75.