

**PRINCIPAUX RESUMES DE LA
MATINEE SCIENTIFIQUE
ORGANISEE PAR MINAPATH ET LAMCOS
13 JUIN 2022**



Deux types d'expositions aux
particules : pollution atmosphérique
et usures d'implant

Sommaire

I. INTRODUCTION

II. SESSION MINERALOPATHOLOGIE

1. Changement de litières de chat à base de silice : de l'analyse MEB-EDX à l'étude des cultures cellulaires : Ana-Maria SFARGHIU
2. Le risque exposome minéral des prothèses de hanche en céramique : Valentin MASSARDIER (LAMCOS)
3. L'analyse MEB-EDX des particules environnementales de l'air extérieur et intérieur : Mickaël CATINON (Minapath)
4. Intérêt de l'analyse MEB-EDX au niveau des tissus granulomateux : M Vincent (Minapath), E Watkin (Cypath)

III. SESSION IMPLANT ESSURE

1. Confirmation du rôle des métaux après une nouvelle étude comparative : F PARANT (Centre pharmacologie et toxicologie CHLS)
2. Relation causale entre Implants Essure et signes locaux et systémiques présentés par les victimes : Michel VINCENT (Minapath)
3. Réflexions sur un traitement chélateur : O Tillement (Mexbrain)

INTRODUCTION

La minéralopathologie correspond à l'étude des relations causales entre expositions à des particules minérales et des pathologies.

Cette matinée scientifique est organisée conjointement par la société Minapath, institut de recherche privé mais reconnu d'utilité sociale, l'ALCTMP, Association pour la Lutte contre le Cancer Thoracique et les Minéralopathologies et le laboratoire Lamcos unité mixte CNRS Insa.

Vous trouverez ci-joint les résumés de 7 interventions de cette matinée. Quatre résumés d'une première session sur la minéralopathologie générale : le projet en cours d'une valise itinérante d'analyse de la pollution, les nouvelles techniques d'analyses - de la pollution particulières proposées par Minapath, l'intérêt capital de l'apport du Microscope Electronique à Balayage associé à un questionnaire d'exposition dans les pathologies granulomateuses et en particulier la sarcoïdose, mais aussi les autres granulomatoses et maladies auto-immunes. Enfin la problématique des usures de prothèse de hanche est présentée.

La deuxième session consacrée aux Implants Essure a fait l'objet de trois résumés avec le travail de François Parant confirmant une inégalité majeure de charge en Etain, Chrome et Nickel au niveau des trompes de victimes Essure comparée à une série témoin. Le travail de Minapath montrant la présence systématique d'Etain dans les trompes permet, associé à celui de Parant et à l'étude épidémiologique de Bouillon du JAMA 2018, d'affirmer un lien certain entre les signes locaux dont se plaignent les patientes et une défectuosité de l'implant.

En espérant que ce document complémentaire vous intéressera, nous vous prions de croire à nos sentiments bien cordiaux.

Dr M Vincent Minapath

Dr JF Alex ALCTMP

Mme AM Sfarighiu Lamcos laboratoire de mécanique de contacts et des structures, UMR 5259 mixte CNRS INSA Lyon

Changement de litière de chat à base de Si : de l'analyse MEB-EDX à l'études des cultures cellulaires

Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu¹, Tarek Seoudi¹, Victoria Guerrero-Trigueros¹, Michael Catinon², Adina Lazar¹, André Schröder¹, Thierry Granjon³, Michel Vincent²

Affiliations :

¹ Université de Lyon, CNRS, INSA de Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69100, Villeurbanne, France

² Société MINAPATH, F-69621, Villeurbanne, France

³ Université de Lyon, CNRS, ICBMS, UMR5246, 69100, Villeurbanne, France

Depuis 1930, le Pr Albert Policard (1881-1972) a anticipé le concept de nano-toxicologie et l'intérêt d'étudier en parallèle dans l'air et dans les tissus pulmonaires, les surcharges en poussières minérales et l'existence de relations causales entre exposition et pathologies pulmonaires (1). Ce type d'étude a montré pour la première fois l'importance de la silice cristalline nanométrique dans de multiples pathologies chez les mineurs.

Malgré cela, des particules de silice cristalline sont utilisées actuellement dans différentes litières de chat, et malgré quelques études récentes qui incriminent ces particules dans plusieurs pathologies (2,3) ces litières continuent d'être commercialisées, car aucune preuve directe de leur toxicité n'a été démontrée. En effet, la silice micrométrique est considérée comme biocompatible et des billes de silice sont prises comme référence dans différentes études sur cultures cellulaires.

Dans ce contexte, notre étude vise à analyser si les poussières produites lors d'un changement habituel de litière de chat peuvent présenter une certaine toxicité.

Méthodologie :

Trois séries d'expériences ont été faites en mimant le changement d'une litière de chat à base de silicagel dans une pièce de 12m², fenêtres fermées. Nous avons utilisé le dispositif portable développé en collaboration par le LaMCoS et MINAPATH (projet Pulsalys DPPA), qui permet notamment d'analyser l'effet toxique des particules aéroportées sur un surfactant pulmonaire biomimétique thermostaté à la température physiologique. Le dispositif utilise une mesure de fluorescence pour estimer : 1) la peroxydation (marqueur de l'inflammation), et 2) la fluidité (marqueur de capacité mécanique pulmonaire) des lipides pulmonaires, et leurs évolutions induites par la présence des particules. De plus, ce dispositif est muni d'un porte filtre permettant à prélever les particules aéroportées afin :

- d'en identifier le nature chimique par MEB-EDX.
- de quantifier les concentrations des différentes classes de particules fines (PM1, PM2.5 et PM10)
- de mesurer les concentrations de gaz (CO, NO₂, CH₄, NH₃)

Chaque série d'expériences consiste à collecter l'air de la pièce pendant deux séquences de 2 heures chacune ; la première en l'absence de la litière (la référence), puis suite au déversement habituel d'un sachet de 1.5 kg d'une litière de chat à base de silicagel. L'aspiration du système de collecte est située à 1.5 m du sol, tandis que le récipient du déversement se situe au sol, le déversement dure environ 1min tandis que le système de collecte est allumé 1 min avant le déversement.

La solution de surfactant pulmonaire biomimétique dans laquelle l'air collecté a barboté, a été rajoutée en proportion de 25% au milieu de culture de lignées cellulaires macrophagiques RAW264 (ATCC). Les cellules ont été ensemencées dans des plaques de culture (6 puits) dans du milieu d'Eagle modifié de Dulbecco (DMEM high Glucose), enrichi avec 10% de sérum fœtal bovin (FBS) et 1% de pénicilline + streptomycine. Les cellules ont été maintenues dans un incubateur en conditions contrôlées de température et CO₂ (37°C, 5%CO₂). Avant d'atteindre la confluence (~ 50% de confluence), le milieu cellulaire a été remplacé par un milieu frais contenant 25% de particules extraites à partir de la litière de chat ou des particules 'contrôles', extraites à partir de l'air ambiant. La viabilité cellulaire et le métabolisme cellulaire ont été estimés par différents marqueurs de fluorescence.

Résultats :

Le compteur de particules montre une augmentation significative (de $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) de la concentration des particules PM1 (inférieures à $1\mu\text{m}$) dans l'air ambiant tout suite après le déversement de la litière. Ces particules persistent à une concentration d'environ $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ après 2h de collecte. La microscopie électronique de balayage couplée à la spectroscopie de rayon X montre une augmentation de 77% des particules de silice et seulement de 4% d'aluminosilicates (figure 1a). La viabilité cellulaire après 24h de culture n'est pas affectée de manière significative par la présence de particules (figure 1b et c), les cellules semblent s'adapter, par contre leur métabolisme modifie de manière significative le milieu extracellulaire (figure 1d).

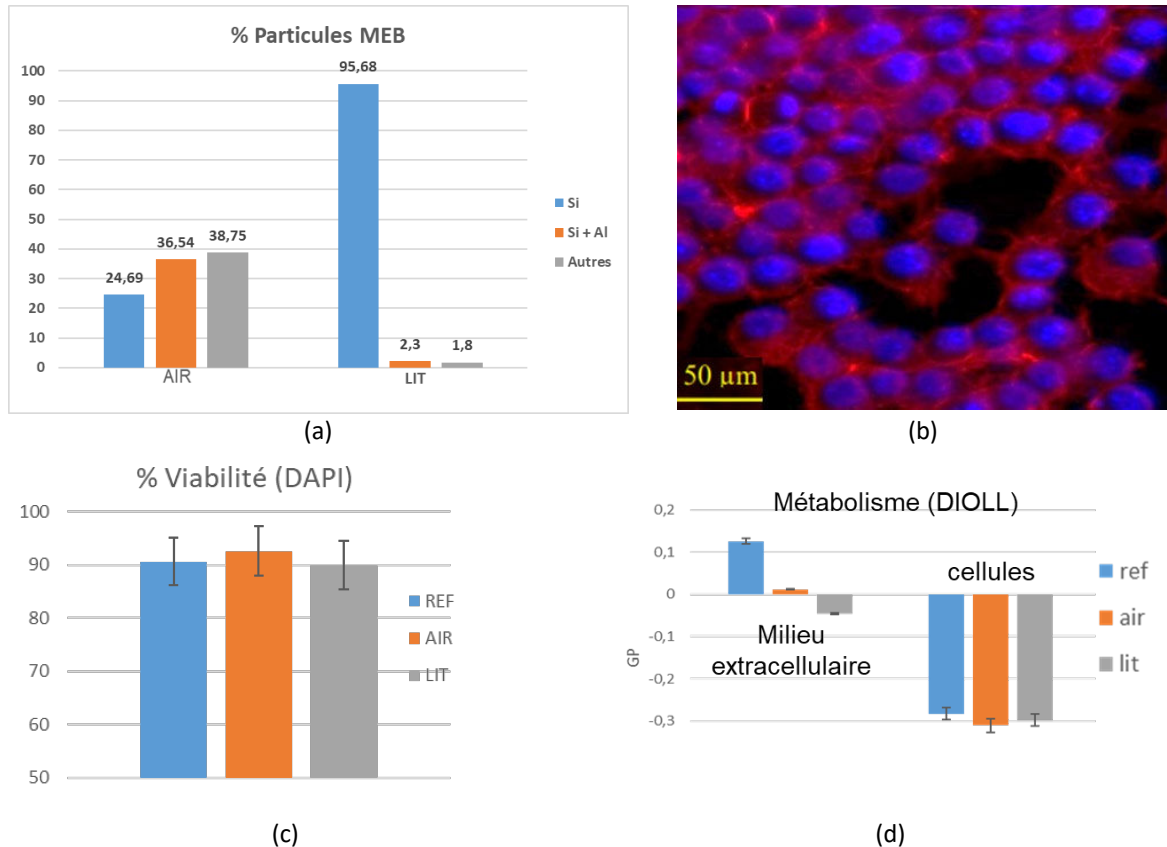


Fig. 1 : (a) pourcentage des différents particules analysés après collecte d'air en MEB-EDX ; Image de microscopie confocale à fluorescence coloration Dapi + Phalloïdine : Bleu: noyaux ; Rouge: cytosquelette ; (b) résultats de viabilité cellulaire ; (c) résultats des modifications métaboliques mesurés avec le marqueur de fluidité membranaire DIOLL (ref (4))

- (1) Policard A Sur les dimensions des poussières minérales rencontrées dans le tissu pulmonaire dans la silico-tuberculose. La médecine du travail 1933; 5: 171-6
- (2) Jessica Grillo, Does kitty litter contain harmful substances?, NaturalNews, July 19, 2013
- (3) M. Drent, P.A. Wijnen, A.W. Boots, A. Bast, Cat litter is a possible trigger for sarcoidosis, European Respiratory Journal 2012 39: 221-222; DOI: 10.1183/09031936.00074411
- (4) Bompard, J., Rosso, A., Brizuela, L., ...Girard-Egrot, A., Maniti, O. Membrane Fluidity as a New Means to Selectively Target Cancer Cells with Fusogenic Lipid Carriers, Langmuir this link is disabled, 2020, 36(19), pp. 5134–5144

Risque exosome minéral des prothèses d'hanche double mobilité mélangeant des composants en acier inoxydable avec des composant céramique

V. Massardier**, M Catinon*, M. Vincent*, AM Trunfio-Sfarghiu **

*Minapath Développement Insavalor Villeurbanne 69603

**Univ Lyon, CNRS, INSA Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69621 Villeurbanne, France

Introduction : Les maladies ostéo-articulaires représentent environ 10% de l'ensemble des pathologies identifiées en France chaque année [Bulletin d'information en économie de la santé 2012]. Ces maladies inflammatoires et dégénératives des articulations sont pour la plupart consécutives au vieillissement ou à un traumatisme et évoluent vers l'usure des cartilages, ce qui se traduit par un sévère handicap moteur. Pour l'instant aucun traitement permettant la réparation du tissu cartilagineux n'est vraiment disponible, la pose d'un implant articulaire (arthroplastie) est donc privilégiée. Par conséquent l'industrie des implants articulaires constitue un enjeu économique important : 150000 prothèses de hanches et 50000 prothèses de genoux ont été implantées en France en 2013, ce qui représente plus d'un million de français porteurs d'une prothèse totale de hanche aujourd'hui et un marché de plus de 500 millions d'euros par an, le marché mondial étant environ vingt fois supérieur [CETIM Informations 196(2013)]. En plus de cet enjeu économique, il existe aussi un enjeu sociétal, car le coût de tous les soins médicaux associés aux arthroplasties atteint environ 2 milliards d'euros par an pour la Sécurité Sociale [Comptes nationaux de la santé 2012], somme qui est en nette croissance due à l'allongement des durées de vie et des exigences de qualité qui l'accompagnent. Des études récentes montrent d'une part l'augmentation des réactions allergiques à certains matériaux d'implant [Mitchelson A.J. (2015) *BioMed Res. Int.*] et d'autre part l'augmentation des réactions de nano-toxicité liées à la présence des particules fines [Bitounis D. (2016) *Biomaterials*] ce qui génère des alertes de l'ANSM avec, comme par exemple la sortie du marché en 2014 des prothèse métal / métal et la déclaration du composant inoxydable de type CrCo des implants comme cancérigène. Par contre, à l'heure actuelle il est très difficile d'élever ce composant de plusieurs implants ce qui amène à des solutions mixtes qui essaient de remplacer certaines composants métalliques (comme la tête de l'implant) par de la céramique en gardant d'autres parties (comme la cupule) en acier inoxydable. Cette situation arrive très souvent dans la prothèse de hanche double mobilité à tête céramique. Par conséquence, cette étude vise à comparer les particules émises et évaluer leur caractère toxique sur les tissus environnants des deux couples de frottement : céramique / polyéthylène et métal / polyéthylène dans la configuration de la prothèse double mobilité de hanche

Matériel et méthodes : garce aux protocole clinique MINAPHUI nous avons pu récupérer du bloc opératoire des hospices civiles de Lyon deux explants double mobilité de hanche en céramique / polyéthylène et deux en métal / polyéthylène. Nous avons pu expertiser le mécanisme d'usure des implants grâce à l'utilisation d'un scanner 3D (Zeiss Contura), d'un microscope confocal Zeiss LSM700, d'un microscope électronique de balayage. Ces mécanismes d'usure ont été corrélé avec l'analyse des réactions inflammatoires par une expertise histologiques et mineralopatoplogique des tissus environnants récupérées dans le cadre du même protocole clinique.

Résultats :

Les mécanismes d'usure des parties polymères montre :

- (1) Des différences significatives entre le transfert d'une couche protectrice de polyéthylène sur les surfaces métallique (fig 1b), mais pas sur les surface céramiques (fig 1a).
- (2) Des rayures accentuées sur la cupule métallique des implants céramique / PE (fig 3)

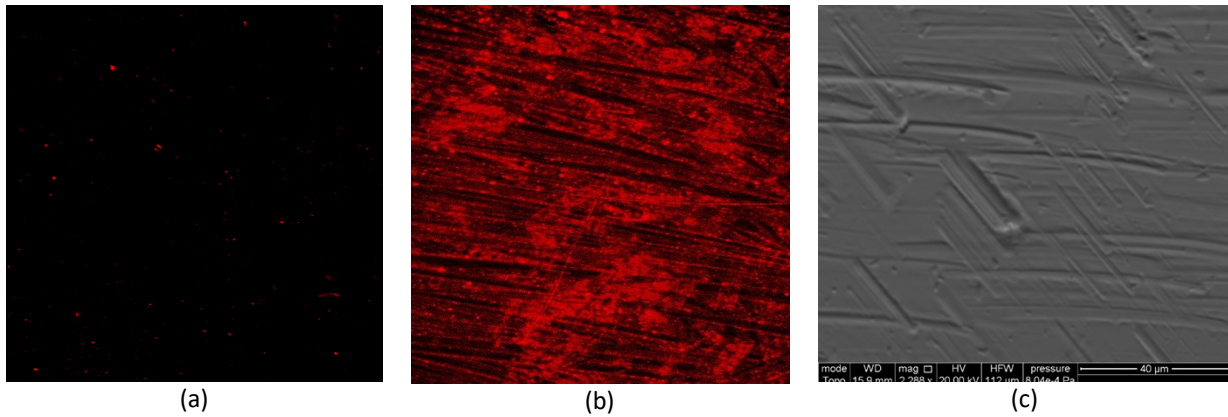


Figure 1. Imagerie en microscopie confocale à fluorescence (a,b), en rouge le composant polymère qui est auto fluorescent quand il est visualiser avec le laser 555nm et électronique (c) des différents composants des implants : a – tête céramique, b – tête métal, c – cupule métal de l’implant CER/PE

- (3) Une quantité semblable des particules polymériques dans les tissus des quatre patients (fig 2a), mais, une différence significative des particules métalliques (plus dans le cas des implants céramique / PE (fig 2 b et c)

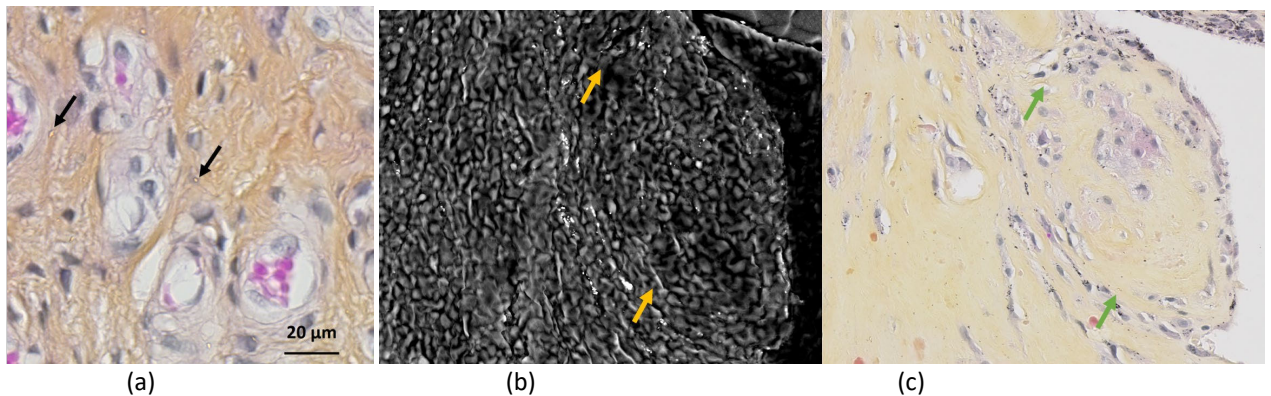


Figure 2. Imagerie de la membrane synoviale : a et c - microscopie optique, coloration HES, b – microscopie électronique à balayage, mode électrons rétrodiffusés. (a) : patient ayant eu un implant MET/PE, les flèches pointent les particules PE ; b et c : patient ayant eu un implant CER/PE, les flèches pointent les particules métalliques

Conclusion : la présence simultanée des composants métalliques à base d’inox et céramiques dans un même implant peut poser des problèmes d’usure avec l’émission des nanoparticules toxiques à base ou des ions métalliques ou de nanoparticules de céramiques qui ne sont pas arrêté dans les tissus adjacents aux implants et peuvent diffuser dans la circulation sanguine encadrant d’autres pathologies systémiques.

L'analyse MEB-EDX des particules environnementales de l'air extérieur et intérieur

M Catinon*, AM Trunfio-Sfarghiu **, M Vincent*

*Minapath Développement INsavalor Villeurbanne 69603

**Univ Lyon, CNRS, INSA Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69621 Villeurbanne, France

Introduction : La pollution en particules est un enjeu de santé public majeur. Ainsi, la pollution particulaire atmosphérique favorise une augmentation de 1% la mortalité aigue surtout par accidents vasculaires (infarctus myocardique et accidents vasculaires cérébraux) et de 15 à 21% la mortalité chronique par cancer du poumon, par élévation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ du taux de $\text{PM}_{2,5}$. Cette pollution aggraverait également les états de pathologies obstructives pulmonaires tels que l'asthme et la bronchite chronique obstructive [1]. Les mesures sur la pollution atmosphérique habituellement pratiquées sont des mesures en poids en fonction de la taille des particules ($\text{PM}_{10\mu\text{m}}$, $\text{PM}_{2,5\mu\text{m}}$, $\text{PM}_{0,1\mu\text{m}}$ dites ultrafines). Or, le principe de nanotoxicité incite à faire préciser les données sur le nombre de particules : Pour la même masse une particule de $5\mu\text{m}$ peut correspondre à 12000 particules de 5nm déployant une surface d'échange 1000 fois supérieure [2]. De même, la toxicité des particules varie selon leur nature chimique et leur réactivité de surface. Les plus dangereuses étant la silice de type quartz ou les amiantes essentiellement alors que les silices amorphes et les métaux ont des toxicités intermédiaires. Concernant l'échantillonnage, les particules atmosphériques sont habituellement récoltées sur une durée de 24 heures sur un filtre polycarbonate. Il s'avère que la charge en particules est trop importante pour réaliser une analyse automatisée des particules par microscopie électronique à balayage (MEB).

Matériel et méthodes : analyse minéralogique automatisée par MEB sur des particules inorganiques recueillies par : 1) aspiration d'air à 3 l/minute durant 2H (figure 1) et 2) par déposition passive sur disque de carbone durant 4 semaines (figure 2). Analyse automatisée par MEB (Jeol JSM 6010LV/PLUS) équipé d'un microanalyseur (Oxford 50mm²). L'analyse morphologique et chimique est réalisée automatiquement au grossissement x1000 grâce à un réglage de niveaux de gris.

Résultats : l'analyse automatique permet de recueillir la granulométrie, la morphologie et la nature chimique de 1000 particules. Les aluminosilicates sont majoritaires dans l'air extérieur alors que les particules composées de calcium (sulfate de calcium, oxyde de calcium, composé calcium...) sont, en général, dominantes dans l'air intérieur. Nos méthodes d'analyse d'air ont été appliquées au cas clinique d'un patient atteint d'une vascularite granulomateuse de Wegener. Ce patient soupçonnait que des fumées émises par une entreprise étaient la cause de sa maladie. Les analyses d'air n'ont pas montré d'anomalies contrairement à l'analyse MEB-EDX de sa biopsie rénale qui a mis en évidence une surcharge en particules d'acier. Le dossier clinique du patient révèle qu'il possède une prothèse de genou depuis plusieurs années. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour savoir si les particules d'acier proviennent de sa prothèse.

Conclusion : ces méthodes d'échantillonnage permettent de donner des informations utiles quant aux risques sanitaires liés à certains profils de pollutions particulaires. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir des données de référence en fonction du lieu d'échantillonnage (ville versus zones rurales).

[1] Berubé K et al., London smogs: why did they kill? Proceedings; RMS 2005; 40: 171-83.

[2] Oberdorster G et al., Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health perspect 2005; 113:823-39.

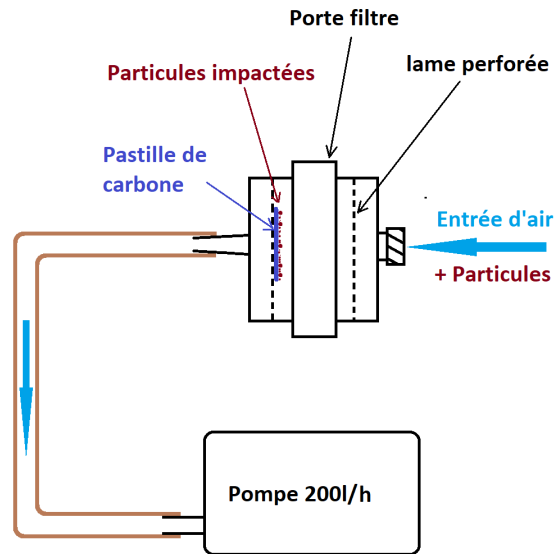


Figure 1 : Schéma du dispositif de prélèvement de particules atmosphériques par aspiration d'air.

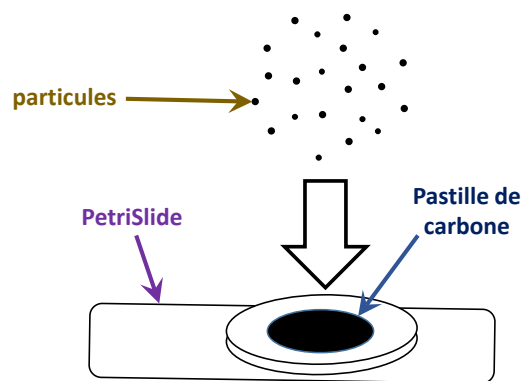


Figure 2 : Schéma du dispositif de prélèvement de particules atmosphériques par déposition passive.

Intérêt de l'analyse MEB-EDX au niveau des tissus granulomateux

Dr M Vincent (Minapath), Dr E Watkin (Cypath)

1/ La microscopie optique qui a permis la définition de nombreuses maladies depuis plus de cent ans permet d'observer des corps étrangers (CE) jusqu'à environ 0,5 micron. Des techniques telles que le contraste de phase ou la lumière polarisée permettent d'aller à une définition plus petite et préciser la nature cristalline de ces CE.

2/ La sarcoïdose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des granulomes disséminés dans l'organisme avec des aspects de cellules épithélioïdes et géo-cellulaires. Elle a été décrite grâce au microscope optique, depuis plus de 130 ans.

Elle est considérée comme « idiopathique », c'est-à-dire de cause inconnue. L'algorithme des recommandations des sociétés savantes internationales propose que la recherche d'un diagnostic différentiel ne se fasse que lorsque la présentation radio-clinique n'est pas compatible avec cette maladie. Or ce tableau peut facilement être confondu avec celui de pathologies d'empoussièrisme (2). Une étude cas témoin a mis en évidence le manque de prise en compte des expositions environnementales et professionnelles aux poussières minérales, lors de la transmission aux anatomopathologistes des biopsies effectuées pour suspicion de sarcoïdoses (3). Cette étude a aussi montré que la recherche de particules bi-réfringentes, classiquement recommandée, n'était pas mentionnée dans les comptes rendus anatomopathologiques. Ainsi, évoquer d'emblée une sarcoïdose devant une présentation radio-clinique suggestive crée un biais en faveur de ce diagnostic (4). En effet, les pathologies d'empoussièrisme peuvent donner des tableaux radio-cliniques comparables s'accompagnant de réactions granulomateuses (2). Cette recherche de diagnostic différentiel doit s'efforcer a priori d'éliminer une granulomatose à CE avant de pouvoir parler de sarcoïdose. Elle doit débiter par la réalisation d'un questionnaire sur les expositions environnementales et professionnelles aux poussières et être accompagnée par des analyses approfondies du granulome en microscopie électronique couplée à une analyse chimique. Ces techniques, hors nomenclatures, qui ne sont actuellement pas prises en charge par la sécurité sociale, ont l'avantage d'identifier la composition chimique des particules potentiellement liées à la pathologie et de mieux voir des particules inframicroscopiques.

3/ Nous montrons des observations de particules d'acier en rapport avec du ponçage avec des brosses électriques en acier, des particules d'oxyde de titane ou de baryum au sein de granulomes ganglionnaires ou rénaux dans un contexte de tatouages, de tungstène, acier et silice au niveau de biopsie bronchique d'ouvriers du bâtiment, enfin d'étain au sein de granulomes de trompes utérines au contact d'implants Essure...

4/ Ces techniques modernes peuvent permettre des mesures d'éviction et de réparation et orienter l'action thérapeutique.

Nous proposons que cet examen soit mis au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) d'anatomopathologie afin qu'une prise en charge soit possible. Il s'agirait d'une indemnité versée aux établissements de soins sur l'enveloppe recherche. Cet examen pourrait être mis à la nomenclature de la sécurité sociale dans un deuxième temps suite à une évaluation du rapport bénéfice-risque et coût économique.

(1) Sève P, Jamilloux Y, Bert A, El Jammal T, Valeyre D. Qu'apportent les nouvelles recommandations sur le diagnostic et le traitement de la sarcoïdose ? Rev Med Interne 2022 Mar 4: S0248-8663(22)00038-8. doi: 10.1016/j.revmed.2022.02.006.

(2) Vincent M, Chemarin C, Cavalin C, Catinon M, Rosental PA. From the definition of silicosis at the 1930 Johannesburg conference to the blurred boundaries between pneumoconiosis, sarcoidosis, and pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Am J Ind Med. 2015;58 Suppl 1:S31-8.

(3) Catinon M, Cavalin C, Chemarin C, Rio S, Roux E, Pecquet M, et al. Sarcoidosis, inorganic dust exposure and content of bronchoalveolar lavage fluid: the MINASARC pilot study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2018 ;35(4):327-332.

(4) Vincent M, Catinon M. Lettre à la rédaction Revue de Médecine Interne Commentaire sur article (1) A paraitre.

Relargage de métaux du dispositif contraceptif ESSURE® : une étude de cohorte

Parant F¹, Bost M¹, Nohuz E², Prost J¹, Cerruto E², Moret S², Maurin J¹, Chene G²⁻³.

¹Centre de Biologie et Pathologie Sud, Centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon.

²Service de gynécologie, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon.

³Université Claude Bernard of Lyon 1

Le dispositif de stérilisation définitif Essure® a été implanté en France à près de 200 000 femmes entre 2002 et 2017, date de l'arrêt de sa commercialisation. Des effets indésirables gynécologiques et extra-gynécologiques ont été décrits chez de nombreuses femmes, conduisant à des explantations. Dès 2018, un protocole a été mis en place par le CNGOF (Collège de Gynécologie-Obstétrique français) et le ministère des Solidarités et de la Santé pour encadrer le retrait de ces implants. Après explantation des Essure® chez les patientes symptomatiques, l'observation d'une amélioration voire d'une disparition complète des symptômes semble confirmer un lien de causalité entre le dispositif et les effets indésirables. Le ou les mécanismes physiopathologiques restent inconnus mais sont probablement en lien avec la corrosion *in situ* de ces implants. En effet, une corrosion associée à un relargage de métaux constitutifs de ces implants a été démontrée (Catinon et al., J Trace Elem Med Biol. 2022 ; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020, Parant et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020).

Objectifs Mesurer les concentrations des métaux constitutifs des implants Essure® dans les tissus des trompes de Fallope et le liquide péritonéal chez des patientes ayant bénéficiées d'une explantation du dispositif Essure® (groupe A) en comparaison à un groupe témoin (groupe B).

Matériel et méthode Cette étude de cohorte a inclus 131 patientes dans le groupe A et 92 dans le groupe control B. Les dosages de nickel (Ni), chrome (Cr) et étain (Sn) ont été réalisés par spectrométrie de masse avec ionisation par plasma induit (ICP-MS).

Résultats Les concentrations de Ni, Cr et Sn sont significativement plus élevées dans les tissus des trompes des patientes du groupe A vs patientes témoins (groupe B) ($p < 0.001$). Un gradient de concentration est observé entre les tissus au contact du dispositif (zone la plus enrichies en métaux) et la partie distale des trompes. Les concentrations en Ni et Cr dans le liquide péritonéal des patientes du groupe A sont également significativement plus élevées ($p < 0.001$) vs groupe témoin B, mais restent assez faibles avec un chevauchement entre les deux groupes. Enfin, les concentrations en métaux semblent être maximales dans les 1^{ères} années suivant la pose du dispositif puis tendent à diminuer progressivement.

Conclusions Ces résultats confirment une corrosion *in situ* du dispositif Essure® associée à un relargage de métaux dans les tissus environnant et confortent l'hypothèse du rôle de ces métaux potentiellement toxiques dans la survenue des effets indésirables attribués au dispositif Essure®.

Parant F, et al. Release of metal elements from the Essure implant: A prospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Apr 16;273:20-25. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.014.

Relation causale entre Implants Essure et signes locaux et systémiques présentés par les victimes

M Vincent, M Catinon Minapath Développement

Les symptômes présentés par les victimes d'Implants Essure ont un niveau de preuve de relation causale variable entre les signes locaux et les signes systémiques.

A/ Il existe une certitude scientifique d'une relation causale concernant les signes locaux.

Cette certitude tient à la convergence de plusieurs études

1/ L'étude épidémiologique de Bouillon [1], parue dans JAMA en 2018, a comparé 71303 femmes stérilisées par Implants Essure et 34054 femmes stérilisées par ligature des trompes. Elle montre un risque de réintervention locale significativement plus élevé de 5,6% pour les femmes Implantée par Essure contre 1,76 % pour les femmes ayant reçu une ligature avec un recul depuis l'intervention entre 1 et 5 ans.

2/ En 2019 et 2022, l'équipe de MINAPATH a publié des études d'analyse minéralogique sur des trompes de patientes ayant subi un retrait de leurs implants ESSURE [2,3]. La microscopie électronique à balayage associée à une analyse chimique a mis en évidence la présence de particules d'étain de manière systématique. Ces particules sont associées à un syndrome inflammatoire granulomateux.

3/ Parant et Chène [4] ont réalisé des analyses chimiques élémentaire par spectrométrie de masse au niveau des parties proximales des trompes utérines sur un groupe de 131 femmes réopérés suite à la pose d'implants Essure et 97 femmes opérées pour une autre cause. Les résultats montrent une concentration 11,8 fois supérieure en étain, 4,8 fois supérieure en nickel et 3,6 fois supérieure en chrome.

4/ La publication de mai 2022 de Gilbert [5] étudiant le devenir de l'implant dans différents bains de sérum confirme une érosion majeure de la soudure avec relargage d'étain principalement, mais aussi de nickel au-delà de trois mois d'observations.

Ainsi, la combinaison des données épidémiologiques de l'étude de Bouillon et les études locales au niveau des trompes par Microscopie optique, MEB et ICPMS, les études de corrosion de l'implant affirment un lien certain entre la pose des Implants et les signes locorégionaux.

B/Concernant la relation causale entre signes systémiques et Implant Essure : celle-ci apparait hautement probable

1/ Les principaux signes systémiques liés aux implants Essure sont aussi observés dans le syndrome ASIA (Auto-immune Syndrome Induced by Adjuvant), mais aussi les symptômes d'intoxications métalliques, les troubles d'équilibre du système nerveux autonome et les intoxications aux organoétains [2,3] : les maux de tête, l'asthénie, les douleurs musculaires et articulaires, les troubles de mémoire et les troubles visuels et d'équilibre. L'ablation des implants entraîne une nette régression, parfois incomplète, de ces symptômes. Ces signes systémiques apparaissent après la pose de manière parfois précoce mais aussi plus tardivement. D'ailleurs, le recul moyen entre la pose des implants et l'ablation de ceux-ci est de l'ordre de 7 ans. Le recul de l'étude de Bouillon (de l'ordre de 3 ans) est donc insuffisant pour étudier les signes systémiques et remet en question la conclusion d'une absence significative de signes systémiques entre les patientes stérilisées par implant ou ligature des trompes.

2/ L'étude Minapath montre la très grande fréquence d'élévation du taux de nickel dans le sang en pré-explantation et moins fréquemment celle de l'étain. Des études de toxicité chronique de 40 éléments dans les cheveux montrent, dans certains cas, une élévation du taux d'étain.

3/ Les études précliniques réalisées par la société Conceptus, début 2000, ont été insuffisantes et ont minimisé les risques de la corrosion de la soudure et le relargage de métaux. Ces risques ont été comparés aux données de prise orale de métaux. Or, la délivrance de métaux à partir d'implants positionnés à vie dans un tissu très vascularisé n'est pas affectée par le passage de la barrière digestive. En effet, celle-ci protège l'organisme d'une intoxication métallique après ingestion, une très grande proportion du métal ne passant pas cette barrière. On ne pouvait donc comparer le risque d'intoxication métallique avec un implant délivrant des métaux directement dans l'organisme.

4/ Le syndrome d'intoxication métallique à l'étain peut s'expliquer par la création d'organoétain dans le corps humain par des mécanismes chimiques de liaisons avec l'acétylcholine neuroméiateur, mais aussi par des transformations favorisées par le biotope utérin [3]. En fonction des biotopes individuels la formation d'organoétains pourrait être plus importante. On ne peut éliminer aussi une possible transformation de nickel en organométal.

En conclusion, à côté de la certitude d'un lien causal pour les signes locaux, on observe une hypothèse très probable de lien causal entre la pose d'implants Essure et l'apparition des signes systémiques dont se plaignent les patientes.

Deux axes d'études futures sont recommandés pour vérifier cette hypothèse :

- Comparer les taux d'organométaux dans le sang, les cheveux et les tissus des trompes de victimes d'implants Essure et de patientes témoin ayant la même opération pour une autre cause.
- Etudier le rôle des microbiotes utérins dans ces types de populations.

Enfin il pourrait être discuté une étude clinique de chélateurs chez les patientes gardant des symptômes systémiques invalidants malgré l'explantation

Bibliographie :

[1] Bouillon E et al Association of hysteroscopic vs laparoscopic sterilization with procedural, gynecological and medical outcomes. JAMA 2018; 319(4) 375-87

[2] Catinon M et al Identification of inorganic particles resulting from degradation of ESSURE implants: study of 10 cases Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biology 3020, 250: 162-70

[3] Catinon M et al Confirmation of systematic presence of Tin particles in fallopian tubes or uterine horns of Essure implant explanted patients. A study of 18 cases with the same pathological process. J Trace Element in medicine and biology 2022; 69, 126891

[4] Parant F et al Release of metal elements from the Essure implant. A prospective cohort study. Eur J Obsestr Gynecol Reprod Biol doi.org/10.1016/j.ejorgb 2022.04.014

[5] Aslan C and Gilbert J In vitro corrosion assesment of the Essure medical device in saline, simulated inflammatory solution and neutral buffered -formalin Acta Bio materialia 2022 doi.org/10.1016/J.actbio.2022.05.028

Gel biodégradable d'extraction de traces métalliques

MexBrain, soigner les dérégulations de l'homéostasie métallique.

Pr. Olivier TILLEMENT

ILM UMR 5620 Université Lyon 1- CNRS & CSO, MexBrain SAS

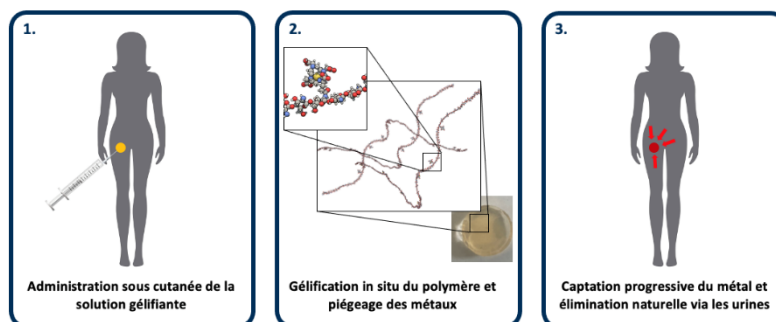
Si certains métaux sont essentiels à la vie, ils le sont dans des domaines de concentrations et sous des formes très précises. Des mécanismes complexes ont été développés par les organismes pour permettre de les réguler, et on parle généralement **d'homéostasie métallique**. Néanmoins, pour des raisons génétiques ou suite à des pollutions/contaminations ou simplement en vieillissant, il arrive que des surconcentrations en métaux soient observées et entraînent des maladies potentiellement graves. Pour contrer les surcharges en cations métalliques, des médicaments chélatants sont utilisés depuis plusieurs générations. D'une grande efficacité pour capter et éliminer les métaux excédentaires en cas d'intoxication ou de surcharges importantes, ils présentent néanmoins une efficacité limitée et une spécificité trop faible vis à vis des oligométaux essentiels pour être administrés en cas de contaminations suspectées par des traces et ultra-traces de métaux toxiques.

Pour l'extraction de traces métalliques, une approche plus ciblée, utilisant une quantité limitée et localisée de chélatant est nécessaire. Depuis plusieurs années, nos équipes de recherche développent un gel naturel à base de chitosane ultra-chélatant. Ce gel biodégradable est injectée sous forme sous-cutanée, par des jeux d'équilibres chimiques et de diffusion, il va capturer spécifiquement les métaux excédentaires circulant dans le sang à très faible concentration, souvent à l'état de traces inférieures au $\mu\text{g/L}$. Lors de sa biodégradation, en quelques semaines, il emmènera avec lui les métaux « neutralisés » à travers les voies naturelles d'éliminations.

Créée en 2017, la start-up MexBrain est spécialisée dans le développement de solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement des pathologies associées à des dérégulations fines de l'homéostasie métallique. Le gel sous-cutané ultrachélatant est une solution thérapeutique proposée, particulièrement adaptée à l'extraction de traces métalliques excédentaires. Cette approche est actuellement développée pour deux pathologies : liées au cuivre dans le cas de la maladie de Wilson et liées aux métaux lourds dans le cas des contaminations au cadmium et au plomb, avec un intérêt tout particulier pour les patients fragiles comme les femmes enceintes et les enfants.

Nous pensons que ce gel biodégradable d'extraction peut capter des traces anormales de métaux circulants comme le Nickel (Ni^{2+}) et/ou l'étain ($\text{Sn}^{2+/4+}$), deux métaux suspectés dans les contaminations liées aux implants ESSURE.

En complément des explantations chirurgicales, ce gel de neutralisation des traces métalliques circulantes, pourrait alors avoir un impact positif sur l'amélioration des signes cliniques.



Design : F.Lux

M. Natuzzi *et al.*, *Feasability study and direct extraction of endogenous free metallic cations combining hemodialysis and chelating polymer*, *Scientific Reports*, 2021, 11:1994