

# 24

## Maladies auto-immunes et prothèses mammaires en silicone

A.-Cl. KOEGER

---

### Introduction

Les implants mammaires en silicone (IMS) peuvent transformer la vie d'une femme, que celle-ci ait subi une mastectomie pour cancer, qu'elle ait une malformation congénitale de Poland, ou qu'elle souhaite modifier sa silhouette pour des raisons esthétiques. Les premiers implants mammaires en silicone ont été posés en 1962. Les premières maladies auto-immunes après injections de silicone ont été décrites en 1964 par Miyoshi, les premières connectivites (CT) après implants mammaires en silicone par Van Nunen en 1982 (Koeger et Bourgeois, 1993). Les connectivites après implants mammaires en silicone sont-elles une réalité ? Depuis 30 ans, la question reste très débattue en raison de la négligence des fabricants, des gouvernements, des chirurgiens et médecins.

Après un rappel sur la constitution des prothèses, nous étudierons les observations de la littérature, les enquêtes épidémiologiques, les aspects médico-légaux, l'effet des silicones chez l'animal et les hypothèses physiopathogéniques.

### Constitution des silicones et des implants mammaires en silicone

Les silicones, manufacturées à partir du silicium, sont des polyméthysiloxanes, linéaires ou cycliques, constitués d'un squelette Si-O-Si-O- branché par des méthyls. Une polymérisation des polymères cycliques aboutit aux huiles de silicone, plus ou moins visqueuses selon le degré de polymérisation. Ce sont

des amalgames très hétérogènes faits de polymères de taille et de propriétés physiques variables, de quelques chaînes linéaires et d'impuretés. Une vulcanisation établit des liaisons croisées entre les gros polymères cycliques. Selon le pourcentage de liaisons, on obtient des gels plus ou moins consistants puis des élastomères plus ou moins opaques. Le réseau constitué par les polymères attachés représente, au maximum, 10 % de l'ensemble. Dans les mailles du réseau les autres polymères huileux sont retenus physiquement et non liés chimiquement ; ils ont donc la possibilité de fuir. Les élastomères sont durcis par adjonction de silice qui peut constituer 30 % de l'élastomère (Spiera et coll., 1994).

Il existe trois types de prothèses. La prothèse pré-remplie contient du gel de silicone dans une enveloppe en élastomère. L'enveloppe neuve est semi-perméable et laisse suinter du gel. In vivo, l'enveloppe s'use, s'amincit, voire se perforé. Les suintements de gel sont alors importants. La fréquence des ruptures, souvent asymptomatiques, va de 6 % à 95 % après 10 ans (Spiera et coll., 1994). Différentes modifications ont tenté d'améliorer l'étanchéité de l'enveloppe. La prothèse gonflable est une poche en élastomère remplie, après sa mise en place, de sérum physiologique. Les résultats esthétiques sont moins performants. Plusieurs années après l'intervention, des particules de silicone provenant de la dégradation de l'enveloppe ont été trouvées à distance de la prothèse. Mais ce fait est bien plus rare que pour les prothèses pré-remplies. Dans la prothèse à double lumière, l'une est préremplie de silicone, l'autre gonflée de sérum physiologique.

## **Observations de connectivites rapportées dans la littérature**

### **Observations détaillées**

Nous ne décrivons pas, en raison de leur rareté, les manifestations systémiques immédiates et potentiellement létales observées après injections directes dans les seins. Elles sont attribuées à une injection intra-vasculaire de silicones au cours d'un exercice illégal de la médecine (Koeger et Bourgeois, 1993).

En 1996, nous avons colligé 252 cas de maladies systémiques après implantation dans l'organisme de silicones ou substances apparentées (Copeland et coll., 1993 ; Houpt et Sontheimer, 1994 ; Jacobs, 1994 ; Koeger et Bourgeois, 1993 ; Spiera et coll., 1994). Treize étaient des implants extra-mammaires dont deux chez des enfants (Jacobs, 1994). Les 239 autres étaient des prothèses mammaires, chez 238 femmes et 1 transsexuel. Le tableau 24-I résume ces 239 observations. Trois prothèses gonflables, réputées anodines, ont été associées à une maladie systémique. La dénomination de maladie humaine à l'adjuvant devrait être abandonnée, d'autant qu'en l'absence de critères validés elle expose au risque de diagnostic par excès. Elle comportait, en association variée, diverses manifestations cliniques et immunologiques de connectivites (Koeger et Bourgeois, 1993). Dans les autres cas, les manifestations

systemiques remplissaient les critères d'une connectivite classique. Pour la plupart des auteurs, elles ne se distinguaient pas des connectivites idiopathiques. Les sclérodermies seraient particulières par la moindre fréquence des syndromes de Raynaud (65 %), des FAN sur Hep2 (58 %), mais la plus grande fréquence en Western-blot des anti-Pm-Scl (18 %) et des anti-centromère (45 %) dans les formes diffuses (Bridges, 1994). Les Sjögren primitifs seraient particuliers par l'importance de l'infiltrat monocytes/macrophages CD 68 dans les glandes salivaires (Freundlich dans Borenstein, 1994). Ces particularités des connectivites associées aux implants mammaires en silicone seraient en faveur d'un lien de causalité (Borenstein, 1994 ; Bridges, 1994).

**Tableau 24-1 Caractéristiques des 239 observations**

indication n <sup>1</sup> = 148	cosmétique reconstructrice	85% 15%
nature des prothèses n = 232	injections :23,3%  paraffine silicone autres	20% 34% 46%
	pré-remplies : 72,4% autres : 4,3%	
nature des connectivites n = 239	51 MHA (21,3%) 94 Sclérodermies (diffuses, CREST, morphée) (39,3%) 24 PR, 18 LES, 9 DM, 1PM, 4 Sjögren 38 autres (Still, Basedow, Hashimoto...)	
évolution après explantation n = 30	5 guérisons 10 améliorations spectaculaires 2 améliorations partielles 8 effets nuls 5 aggravations.	

<sup>1</sup>n : nombre de cas pour lesquels les renseignements sont donnés.

MHA : maladie humaine à l'adjuvant ; PR : polyarthrite rhumatoïde,  
LES : lupus érythémateux systémique, DM dermatopolymyosite, PM : polymyosite

Quatre particularités plus générales plaident en faveur de la responsabilité des implants mammaires en silicone :

- Les connectivites semblaient survenir d'autant plus fréquemment et plus rapidement (quelques mois à 5 ans) qu'il y avait eu fissure, traumatisme local de l'implant, fuite de silicone ou réintervention (Koeger et Bourgeois, 1993 ; Press et coll., 1992). Sinon, le délai entre l'implantation et la connectivite était très long, de 8,6 ans en moyenne, pouvant atteindre 26 ans.
- De surcroît, les implants mammaires en silicone associés à des connectivites étaient dans 69 % des cas associées à des signes inflammatoires loco-régionaux : pseudo-mastite, coques, adénopathies axillaires.
- La troisième particularité serait la possibilité de guérison après ablation du matériel étranger. Sous traitement médical, l'évolution était celle des connectivites communes, parfois fatale. Les 15 tentatives d'explantation de matériel

injecté paraissaient vouées à l'échec, en raison de la migration très à distance du matériel ; elles n'ont donné que deux améliorations nettes. Les résultats des 30 explantations de prothèses paraissaient encourageants quoique le suivi fût bref (Tableau 24-II). Ils seraient améliorés par la précocité du geste, dès les premiers signes de connectivite. En l'absence d'une connectivite très évoluée, l'échec de l'explantation serait due à la migration de silicones. Dans un cas, l'ablation des seuls implants mammaires en silicone n'avait eu aucun effet, tandis que l'ablation secondaire des coques, riches en silicones, fut suivie de la guérison (Copeland et coll., 1993). Deux guérisons ont suivi le remplacement d'une prothèse pré-remplie par une prothèse gonflable. On disposait d'examen anatomo-pathologiques dans 25 cas, par biopsie d'adénopathies axillaires ou cervicales, par prélèvement per-opératoire des ganglions et des tissus entourant l'implant, ou à l'autopsie. Tous les résultats étaient superposables : inflammation fibreuse péri-prothétique, granulome à corps étrangers, gouttelettes pseudo-lipidiques ou particules réfringentes, libres ou situées dans des macrophages spumeux, des histiocytes ou des cellules géantes vacuolaires. Gouttelettes et particules étaient trouvées très à distance de l'implant, même en l'absence de rupture ou en cas de prothèse gonflable. Thomsen démontrait une corrélation positive entre la concentration tissulaire de silicone et l'importance de l'inflammation locale (Koeger et Bourgeois, 1993). Les corps étrangers ont été assimilés à des silicones, en raison de la mise en évidence de silicium par la dispersion des rayons X et de silicium organique par la spectrophotométrie à infra-rouge. Les silicones ont été formellement reconnus par la spectrométrie en résonance magnétique nucléaire (Pfleiderer et Garrido, 1995). Dans un cas, des particules biréfringentes, de type silice, étaient également observées (Haupt et Sontheimer, 1994). Silver a identifié chez trois malades, par microsonde électronique, un matériel riche en silicium dans les macrophages du tissu périprothétique et des tissus affectés par la connectivite (peau sclérodermique, poumon, synoviale), alors que la peau saine n'en contenait pas (Silver et coll., 1993).

**Tableau 24-II Sur-représentation de la sclérodermie**

Séries de connectivites post-implant	Effectifs	Sclérodermies en %
Littérature mondiale	239	39,3
Kumagai 1984 <sup>1</sup>	24	50
Bridges 1994	29	48
Claman 1994	11	54
Press 1992	11	64
Association canadienne du rhumatisme 1992 <sup>2</sup>	25	52

<sup>1</sup> dans Koeger et Bourgeois, 1993

<sup>2</sup> dans Spiera et coll., 1994.

• La dernière particularité est la forte sur-représentation de la sclérodermie. La variété des tableaux cliniques pourrait mettre en doute la responsabilité des silicones. Les PR et lupus, maladies non rares dans la population féminine, pourraient être des coïncidences fortuites. En revanche, la sur-représentation de la sclérodermie constitue un argument de causalité à l'égard des silicones (Tableau 24-III). La sclérodermie représentait 39,3 % de l'ensemble des maladies systémiques et 61,4 % de l'ensemble des 5 principales connectivites (sclérodermie, polyarthrite, lupus, connectivite mixte, dermatopolymyosite) observées après implants mammaires en silicone, alors qu'elle représente moins de 5 % des connectivites « idiopathiques ».

**Tableau 24-III Etude des FAN sur cellules HEp2**

Auteurs	Effectifs		FAN <sup>3</sup> (%)	anti-nucléole (%)	anti-centromère (%)
Silveira <sup>1</sup>	121 <sup>2</sup>		49,5	19	17
Cuéllar	813 <sup>2</sup>		57,8	7,8	0,6
Claman	11	connectivite	64		
	82 <sup>2</sup>		26		
	38	asymptomatiques	18		
Press	11	connectivites	91		
	13 <sup>2</sup>		54		

<sup>1</sup> dans Cuéllar et coll., 1995 ;

<sup>2</sup> symptômes variés, souvent banals (fibromyalgies)

<sup>3</sup> statistiquement supérieur aux témoins.

### Observations rapportées de façon préliminaire

Lors des quatre derniers congrès de l'*American College of Rheumatology*, 16, 22, 19 et 26 communications ont respectivement concerné les manifestations systémiques après implants mammaires en silicone.

Le nombre total de manifestations systémiques était porté à 456 par l'addition de 53 « MHA » et 164 CT. Plus de 250 cas ont été publiés après 1990, en raison de la latence de la maladie et/ou d'un effet médiatique. Une maladie lupique, clinique et biologique a guéri chez 2 patientes après explantation. Dans une étude longitudinale de 75 femmes symptomatiques suivies 2,8 ans après l'explantation, la prévalence des FAN chutait significativement de 61,3 % à 28 % (Cuéllar et coll., 1995).

Les journaux ne publient plus les cas isolés ou les petites séries de connectivites après implants mammaires en silicone. Une quinzaine d'observations françaises, plusieurs dizaines d'observations mondiales n'ont pas été publiées. Enfin de nombreuses connectivites sont encore diagnostiquées de nos jours chez des femmes implantées, mais l'implant est méconnu du médecin, ou la relation avec l'implant non évoquée.

Bien à part se situent 1 684 cas de syndromes très bâtards publiés sous forme de séries (Borenstein, 1994), ou, pour la moitié, de résumés : asthénie chronique, fibromyalgies, arthralgies, troubles du sommeil et de la mémoire, sécheresse des muqueuses, avec peu ou pas de signes biologiques, immunologiques ou inflammatoires. Solomon et Borenstein proposaient le terme de « silico-nose » (Borenstein, 1994). L'ablation de l'implant a été effectuée chez 106 femmes dont 60 % ont ressenti une amélioration. Si ce syndrome est fréquent chez les femmes porteuses d'IMS, représentant 45 à 65 % des motifs de consultation, il doit être exclu des maladies autoimmunes associées aux IMS. Le diagnostic avec une fibromyalgie est souvent impossible. Pour certains auteurs américains, il s'agit d'une nouvelle maladie propre aux implants mammaires en silicone (Borenstein, 1994). Notre expérience nous laisse penser que la prévalence des fibromyalgies chez les femmes implantées est augmentée par le biais d'un terrain psychologique sous-jacent.

Cuéllar a donné une photographie de la population des femmes implantées qui consultaient en rhumatologie. Chez 300 patientes les diagnostics étaient : fibromyalgie ou fatigue chronique (54 %), connectivite classique (11 %), connectivites indifférenciée ou « MHA » (10,6 %), divers (24,4 %) ; 46,4 % avaient des FAN avec sur-représentation des anti-nucléoles et anti-centromères (Cuéllar et coll., 1995).

### **Observations immunologiques**

Les femmes implantées symptomatiques avaient une fréquence élevée de FAN, qu'elles aient ou non une connectivite (Bridges, 1994 ; Claman et Robertson, 1994 ; Cuéllar et coll., 1995 ; Koeger et Bourgeois, 1993 ; Press et coll., 1992 ; Tan : communication personnelle 1995) (Tableau 24-III). Les anti-nucléole et anti-centromère étaient fréquents ; ces anticorps sont habituellement observés dans les affections proches de la sclérodermie et ne sont observés respectivement que chez 1,5 % et 0,08 % des femmes normales (Cuéllar et coll., 1995). Les études en Western-blot précisait ces résultats. La plupart des connectivites classiques avaient des FAN en Western-blot, même si elles en étaient dépourvues en immunofluorescence (Bridges, 1994 ; 22, Tan : communication personnelle 1995). Des anti-BB' étaient fréquents dans les sérums de lupus faiblement positifs sur HEp2, et leur détection permettait le diagnostic de « connectivite débutante » chez 10 femmes implantées qui ne remplissaient que 3 critères pour le diagnostic de lupus (Bridges, 1994). Les sérums des connectivites reconnaissaient en général plusieurs bandes connues dans les connectivites idiopathiques. Mais ils reconnaissaient parfois des bandes de spécificité inconnue (Press et coll., 1992). Un fait plus inquiétant est que 60 à 70 % des femmes implantées porteuses de symptômes banals avaient des bandes anormales de nature inconnue en Western-blot (Press et coll., 1992 ; Tan : communication personnelle 1995). Une seule étude, conduite par un chirurgien, a porté sur des femmes implantées asymptomatiques. La fréquence des FAN sur HEp2 était identique à

celles des témoins. Mais, sur les 100 « témoins », 10 avaient des anti-SSA, 3 des anti-Scl-70, et 2 des anti-Sm (20). Nous-mêmes avons étudié en Western-blot le sérum de 85 femmes asymptomatiques porteuses d'implants mammaires en silicone après exérèse d'un cancer (Wrona et coll., 1993). Dans 31 % des cas, les sérums donnaient une bande anormale, superposable sinon identique, à la bande RA33 décrite dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la connectivite mixte.

Rowley et coll. ont étudié les anticorps dirigés contre le collagène I ou II par ELISA, et les anticorps dirigés contre les peptides provenant de la digestion du collagène I par immunoblot. Ils ont comparé 70 femmes porteuses d'implants mammaires en silicone, symptomatiques mais indemnes de connectivites, 82 et 94 femmes atteintes de PR et LES idiopathiques, et 133 témoins. Les anti-collagène avaient une fréquence significativement élevée par rapport aux témoins dans les trois groupes de malades. Mais le sérum des femmes implantées réagissait contre des épitopes spécifiques différents des autres malades. La spécificité étant identique à celle trouvée chez des femmes qui avaient reçu des injections de collagène, les auteurs suggéraient que le collagène I, au contact de l'implant pourrait devenir immunogène (Rowley et coll., 1994).

Les sérums de 116 femmes implantées depuis 15 ans, atteintes de symptômes le plus souvent banals, et ceux de 134 femmes témoins appariées, ont été testés, en aveugle, à l'égard de 20 auto-antigènes. Les femmes implantées avaient une fréquence significativement élevée d'anticorps à l'égard de 15 autoantigènes, en particulier histone H2AH2B, ribosome-phosphate, SSA, SSB, Sm, RNP, Scl-70, collagène I, cardiolipine et ganglioside GM2. Cette multitude d'anticorps suggérerait un effet adjuvant des implants mammaires en silicone (Bar-Meir et coll., 1993).

502 femmes ayant des symptômes banals après implants mammaires en silicone, comparées à 502 témoins, avaient une fréquence significativement élevée d'anticorps anti-protéine basique de la myéline (51 %) et anti-albumine humaine (16 %)(Vojdani et coll., 1994).

Testant en immunoblot plusieurs centaines de sérums, Tenenbaum a trouvé des anticorps anti-polymère (AAP) chez 53 % des patientes symptomatiques après implants mammaires en silicone, qu'elles aient ou non une connectivite. Cette fréquence différait significativement des 5 % observés chez les donneurs de sang, les PR ou LES idiopathiques. L'AAP était positif chez 27 % des sclérodermies idiopathiques. L'AAP est dirigé contre du polyacrylamide partiellement polymérisé possédant des cross-links. La positivité des sérums pourrait refléter une réaction croisée avec la silicone ou le collagène (Tenenbaum et coll., 1996).

Seules des études longitudinales permettront de préciser si la présence, chez des femmes indemnes de connectivite, de FAN, d'anti-collagène, ou d'anticorps de spécificité inconnue sont des marqueurs précoces d'une maladie autoimmune, ou s'il ne s'agit que d'épiphénomènes.

Trois études contrôlées du système HLA suggéraient que les connectivites après implants mammaires en silicone surviendraient dans des populations « à risque » mais elles n'ont pas identifié un haplotype unique (Morse et coll., 1995, Phelan dans Spiera et coll., 1994). Les DPM post-implants mammaires en silicone, mais non les formes idiopathiques, seraient favorisées par l'antigène HLA DQA1\*0102. Les 9 sclérodermies étudiées par Morse étaient toutes HLA-DQ5 ou DQ7 (DQB1\*0301). Le premier domaine de DQB1 avait chez ces femmes les caractéristiques déjà rapportées dans les sclérodermies idiopathiques (Morse et coll., 1995).

### Observations de manifestations neurologiques

Ostermeyer Shoiab et coll. (1994) ont décrit les 100 premières patientes implantées adressées en neurologie pour des symptômes apparus 6 ans après l'implantation. Plus de 50 % avaient eu des réinterventions ou présentaient des signes inflammatoires locaux. Les signes les plus fréquents étaient une fatigabilité musculaire confinant parfois au lit, des myalgies et arthralgies. Un syndrome de Raynaud ou une vascularite cutanée existaient dans la moitié des cas. Après examen clinique, électrique, IRM cérébrale, ponction lombaire et biopsie du nerf sural, une polyneuropathie démyélinisante était diagnostiquée dans 83 cas, un syndrome pseudo-sclérose en plaque (SEP) dans 10 cas dont 8 étaient associés à une neuropathie, une maladie du motoneurone dans 5 cas, mortelle dans 3 cas, une myasthénie dans 2 cas. Deux patients avaient une connectivite associée, 72 une sécheresse des muqueuses. Des FAN étaient présents dans 36 % des cas, des facteurs rhumatoïdes dans 11 %, des anti-MAG (glycoprotéine associée à la myéline) dans 31 %, des anti-GM1 (ganglioside M1) dans 41 % des cas (Ostermeyer Shoiab et coll., 1994). Ostermeyer Shoiab et coll. ont également décrit chez 36 femmes la survenue, en moyenne 5 ans après la pose d'implants mammaires en silicone, d'une pseudo-SEP accompagnée dans 20 cas d'une neuropathie périphérique. Il existait des hypersignaux de la substance blanche en IRM, des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien (LCR), une démyélinisation du nerf sural, des autoanticorps dans 61 % des cas, et des anti-glycolipides dans 46 % des cas. Une rupture massive des implants mammaires en silicone était présente chez 71 % des 24 patientes explantées. L'explantation a été suivie, dans certains cas, d'une amélioration des signes cliniques, biologiques et des lésions en IRM (Ostermeyer Shoiab et Patten, 1995). Ces manifestations, ainsi que leur relation avec les implants mammaires en silicone, observées par une seule équipe de neurologues ont été critiquées en raison de la faiblesse des effectifs, de l'absence de groupe témoin, de l'absence de critères diagnostiques, et d'un biais de recrutement, les patientes ayant été adressées par leurs avocats (Rosenberg, 1996).



## Enfants allaités par des mères implantées

Les enfants allaités par un sein implanté pourraient avoir une atteinte fonctionnelle de l'oesophage analogue à celle de l'oesophage sclérodermique. Onze enfants âgés de 1,5 à 9 ans, nés de six mères saines porteuses d'implants mammaires en silicone, ont été explorés pour des douleurs abdominales associées à des vomissements, une dysphagie, ou un amaigrissement. Huit avaient été nourris au sein, les trois autres au biberon. Ils ont été comparés à 17 enfants consultant pour les mêmes symptômes, mais dont les mères n'avaient pas d'implants mammaires en silicone. Six des huit enfants allaités par les mères implantées avaient, à la manométrie oesophagienne, une disparition du péristaltisme des deux tiers inférieurs et une diminution de la pression du sphincter inférieur, anomalies absentes chez les trois enfants nourris au biberon et chez les 20 témoins. Les enfants n'avaient aucun signe clinique ni immunologique de sclérodermie, mais avaient des marqueurs biologiques d'activation macrophagique (Levine et Ilowite, 1994). Deux fillettes âgées de 3 et 9 ans avaient, depuis l'âge de la marche des arthromyalgies inflammatoires et des FAN. Elles avaient été allaitées par des mères elles-mêmes atteintes de polyarthrite et polyarthralgies avec FAN survenues après pose d'implants mammaires en silicone (Teuber et Gershwin, 1994).

## Etudes épidémiologiques

### Tentatives d'estimations épidémiologiques

Des tentatives d'estimations épidémiologiques ont été effectuées. L'estimation de la prévalence de la sclérodermie parmi l'ensemble des femmes implantées aux Etats-Unis était en faveur, ou non, d'une association selon le taux de prévalence retenue dans la population générale. L'incidence cumulée sur 30 ans était de 17-38/million de femmes implantées, supérieure à l'incidence annuelle de 2,2-9,5/million de femmes dans la population générale (Sanchez-Guerrero et coll., 1995). Kumagai avait montré que la mammoplastie multipliait par 3 l'incidence de la sclérodermie chez la femme japonaise (Haupt et Sontheimer, 1994). Spiera, dans sa clientèle privée, avait une fréquence de 10 % d'implants mammaires en silicone dans sa population sclérodermique, et une prévalence pour la sclérodermie de 11 % chez ses patientes implantées, ce qui suggérait une association (Spiera et coll., 1994).

### Etudes épidémiologiques contrôlées

Nous négligerons quelques études non contrôlées présentées sous forme de résumés. Douze études épidémiologiques contrôlées, dont onze rétrospectives, ont été publiées (McLaughlin et coll., 1995 ; Perkins et coll., 1995 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995). Les effectifs et les résultats figurent dans le tableau 24-IV.

**Tableau 24-IV Etudes épidémiologiques**

Etude Année de publication	Maladies	Effectifs <sup>a</sup>		Risque <sup>b</sup> relatif	Durée de l'IMS (ans)
<b>Cas-témoin</b>		<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>		
Dugowson 1992 abstract	PR	300(1)	1456(12)	0,40	?
Englert 1994	ScI.	251(4)	289(5)	0,92	? <sup>c</sup>
Strom 1994	LES	133(1)	100(0) [4754(8)] <sup>d</sup>	non défini [4,5] <sup>c</sup> NS	?
Hochberg 1994 abstract <sup>e</sup>	ScI.	869(12)	2061(23)	1,24	11,5
Sanchez-Guerrero 1995 <sup>f</sup>	CT	516(3)	81471(1180)	0,6	9,9
<b>Cohorte</b>		<b>IMS</b>	<b>sans IMS</b>		
Weisman 1988	ScI.	125(0)	prévalence	0	6,8
	PR	125(0)	générale	0	
	LES	125(0)		0	
Schusterman 1993	CT	250(1)	353(1)	1,08	2,5
Wells 1994	arthrite	209(11)	72(2)	1,94	4
	ScI.	209(0)	72(0)	-	
	LES	209(0)	72(0)	-	
Giltay 1994	CT	235(2)	210(4)	0,44	6,5
Gabriel 1994 <sup>e</sup>	CT	749(5)	1498(10)	1,06	7,8
	PR	749(0)	1498(2)	0	
	ScI.	749(0)	1498(0)	-	
	LES	749(0)	1498(0)	-	
Mc Laughlin 1994 1995	ScI.	824(2)	(n attendu 0,07)	27,7	6,9
	Pr	824(2)	(n attendu 1,4)	1,4	
	ScI.	824(1)	(n attendu 0,07)	NS	
<b>Transversale</b>		<b>IMS</b>	<b>sans IMS</b>		
Goldman 1995	CT	150(12)	4079(709)	0,41	? <sup>c</sup>
	PR	150(9)	4079(383)	0,62	

PR : polyarthrite rhumatoïde ; ScI. : sclérodermie ; LES : lupus érythémateux systémique ; CT : connectivite ; NS : non significatif ; IMS : implant mammaire en silicone

<sup>a</sup> : nombre de femmes avec IMS dans les études cas-témoins et de femmes atteintes de la maladie dans les études de cohorte et transversale

<sup>b</sup> : risque relatif non ajusté

<sup>c</sup> : les maladies apparues avant et après IMS sont confondues

<sup>d</sup> : résultats de l'étude CASH

<sup>e</sup> : études subventionnées par la Fondation de l'enseignement de chirurgie plastique américaine

<sup>f</sup> : étude subventionnée par la *Dow Corning*

• Cinq études cas-témoin ont comparé la fréquence d'un antécédent d'implants mammaires en silicone chez des femmes malades et saines. Chaque étude utilisait en général les dossiers médicaux pour authentifier les cas et un auto-questionnaire pour l'antécédent d'implants mammaires en silicone.

**Sanchez-Guerrero** a étudié la relation connectivite et implants mammaires en silicone au sein d'une cohorte de 87 501 infirmières de 11 états des Etats-Unis, interrogées sur leur santé tous les deux ans, par questionnaire posté. Les dossiers de celles qui s'étaient plaintes de douleurs rhumatismales entre 1976 et 1990 ont été étudiés. 516 cas de connectivites définies ont été

identifiés. En 1992 un antécédent daté d'implants mammaires en silicone a été cherché par questionnaire, avec perte de 5 514 réponses. Ont été exclus les implants posés après la connectivite, mais aussi les injections directes de silicone et 157 cas d'implants mammaires mal définis. Le risque relatif était le rapport de l'incidence des connectivites chez les patientes implantées et non implantées (Sanchez-Guerrero et coll., 1995).

Deux auteurs ont étudié la relation sclérodemie-implants mammaires en silicone.

**Englert** a recensé, dans les grands centres publics et privés de Sydney, tous les cas de sclérodemies diagnostiqués avant 1989 et les a comparés à des témoins appariés pris au hasard dans 28 clientèles de généralistes. Un interrogatoire téléphonique des cas vivants et des témoins a cherché une exposition éventuelle aux silicones (dans Perkins et coll., 1995).

**Hochberg** a identifié toutes les femmes sclérodermiques connues de trois centres universitaires américains. Des témoins locaux appariés ont été sélectionnés au hasard. Un antécédent d'implants mammaires en silicone précédant la maladie a été cherché par auto-questionnaire pour les cas, et par téléphone pour les témoins (dans Perkins et coll., 1995).

Deux auteurs ont étudié la relation implants mammaires en silicone-PR.

**Dugowson** a contacté 349 femmes atteintes de PR récente et 1 456 témoins appariés recrutés dans une enquête sur le cancer du sein. Les témoins ont été directement interrogés sur une exposition aux silicones, les cas ont été questionnés par courrier. La population finale était de 300 cas et 1 456 témoins (dans Perkins et coll., 1995).

**Strom** a cherché la précession d'un LES par un implant mammaire en silicone en réinterrogeant en 1992 les sujets qui avaient participé, entre 1985 et 1987, à une enquête menée à Philadelphie sur les facteurs de risque du LES. Les LES avaient été identifiés par la fondation locale du LES et les rhumatologues locaux. Les témoins, appariés étaient tirés au hasard parmi les amis des patients. 148 des 195 patients initiaux, et 111 des 143 témoins initiaux se sont pliés à l'étude, soit respectivement 133 et 100 femmes. Aucune des amies n'ayant eu d'implants mammaires en silicone, le risque relatif était non défini. Afin de le calculer, l'auteur a pris le groupe contrôle d'une autre étude portant sur « cancer et hormones (étude CASH) » ! (dans Perkins et coll., 1995).

- Six études de cohorte ont comparé la fréquence d'une maladie dans deux groupes de femmes implantées et témoins sans implants mammaires en silicone. Les dossiers médicaux servaient à identifier les femmes avec ou sans implants mammaires en silicone ; les méthodes utilisées pour le diagnostic de la maladie étaient variables.

**Weisman** devait étudier 463 femmes qui avaient eu un implant esthétique entre 1970-1981 dans une clinique privée : 199 seulement ont pu être localisées et ont reçu un questionnaire portant sur l'existence de signes articulaires

ou lupiques, et inapproprié au dépistage de la sclérodermie. Seules 125 patientes (63 %) ont répondu. Les réponses positives ont suscité un interrogatoire téléphonique, et si nécessaire, un examen médical. En l'absence de groupe témoin, l'auteur utilisait les taux de prévalence attendue pour les connectivites dans la population générale. En raison de limites majeures, Weisman concluait qu'il ne pouvait s'agir que de résultats préliminaires (dans Perkins et coll., 1995).

**Schusterman** a suivi de façon prospective toutes les femmes qui avaient eu entre 1986 et 1992, une reconstruction mammaire soit avec des implants mammaires en silicone soit avec des tissus autologues dans un centre anticancéreux du Texas, en incluant 16 et 36 patientes perdues de vue. Les renseignements sur les affections rhumatologiques ont été collectés par interrogatoire et revue des dossiers. Pour les femmes non revues depuis plus d'un an et dont le nombre n'est pas précisé, des tentatives pour réactualiser leur état ont été faites par téléphone (dans Perkins et coll., 1995).

En 1990-1991, **Wells** a envoyé un courrier à 826 femmes qui avaient été opérées dans une clinique privée de Floride, 516 pour des implants mammaires en silicone esthétiques, 310 pour des actes n'utilisant pas de silicones. Le taux de réponse était de 45 %. Après des exclusions, l'analyse reposait sur 222 femmes implantées et 80 témoins. Les participantes étaient interrogées sur d'éventuels diagnostics d'arthrite, de lupus, de sclérodermie ainsi que sur 23 symptômes de maladies systémiques apparus après la chirurgie (dans Perkins et coll., 1995).

**Giltay** a étudié 287 femmes sur 374 qui avaient bénéficié entre 1978 et 1990 d'un implant mammaire en silicone à visée esthétique ou, dans 1/3 des cas à visée reconstructrice, dans un hôpital universitaire d'Amsterdam. Elles ont été appariées à 287 femmes qui avaient subi une intervention plastique n'utilisant pas de silicone. Un questionnaire portant sur neuf symptômes, datés par rapport à la chirurgie, leur était adressé. Le « diagnostic » de symptômes banals ou de connectivite éventuelle a été fait par un rhumatologue sur les résultats du questionnaire et après « tentative » de renseignements complémentaires. Le taux de réponse était de 78 % mais 23 % de l'effectif initial des patientes implantées avaient été exclus pour décès, perte de vue ou parce que l'envoi du questionnaire était jugé indésirable (dans Perkins et coll., 1995).

La cinquième étude a été conduite dans la population, et non, comme les précédentes, dans des établissements médicaux. **Gabriel** a recensé toutes les femmes du Minnesota qui avaient reçu des implants mammaires en silicone entre 1964 et 1991. Chaque cas a été apparié à deux femmes de la population qui avaient eu une consultation à la date de l'implant. Les dossiers médicaux des femmes implantées et témoins ont été revus par des infirmières qui notaient les signes nécessaires au diagnostic de différentes connectivites. La

raideur matinale était significativement plus fréquente chez les femmes implantées. Le choix du groupe témoin a été critiqué. Certaines femmes témoins avaient peut-être consulté pour des signes précurseurs de connectivites (Gabriel et coll., 1994).

**McLaughlin** a étudié 824 femmes danoises enregistrées pour avoir reçu des implants esthétiques. Les hospitalisations ultérieures éventuelles de ces femmes ont été revues et les diagnostics de sortie de PR ou sclérodermie retenus. Deux cas de sclérodermie post-implants mammaires en silicone étaient notés, donnant un risque relatif très élevé par rapport à la population générale. Un an plus tard, un rectificatif précisait que l'un des cas avait eu en réalité une réduction mammaire. Le risque avait perdu toute significativité. L'auteur soulignait les erreurs épidémiologiques dues aux erreurs de codage (McLaughlin et coll., 1995).

- Une étude transversale dans une clientèle rhumatologique privée a été effectuée par **Goldman** sur 4 229 dossiers cliniques ouverts pour des femmes, entre 1982 et 1992. Les dossiers étaient informatisés depuis 1985. L'état clinique (PR ou l'une des connectivites), ainsi que la présence ou non d'implants mammaires en silicone, précisée chez « environ » 4 000 femmes (!) ont été notés. Les dossiers dits rétrospectifs et les dossiers informatisés dits prospectifs étaient mélangés. L'analyse statistique était critiquée malgré l'exclusion de 472 dossiers « en double » et de 56 dossiers jugés trop incomplets (dans Perkins et coll., 1995).

Au total, aucune de ces études ne montre de relation significative entre implants mammaires en silicone et connectivites, que les risques relatifs aient été secondairement ajustés ou non (Perkins et coll., 1995).

Les limites des études épidémiologiques ont été formulées par les auteurs eux-mêmes :

- Rareté des maladies étudiées, faiblesse des effectifs et de la puissance statistique (Gabriel et coll., 1994 ; Hochberg, Dugowson, Strom, Weisman, Schusterman, Wells, Giltay dans Perkins et coll., 1995). Gabriel a la plus large cohorte (749) de femmes implantées revues pour chercher des manifestations rhumatologiques. Mais, d'après le calcul de Gabriel, il faudrait suivre 62 000 femmes implantées et 120 000 femmes non implantées pendant au moins dix ans, pour pouvoir détecter un doublement du risque de sclérodermie chez les femmes implantées (Gabriel et coll., 1994).

- Sous-estimation des implants mammaires en silicone (Sanchez-Guerrero et coll., 1995). L'examen physique direct est nécessaire pour confirmer ou infirmer la présence d'implants. Nombre de nos patientes reconnaissent qu'elles n'ont jamais parlé de leurs implants mammaires en silicone à leurs médecins, voire à leurs maris.

- Sous-estimation des formes débutantes, modérées, ou indifférenciées des connectivites lorsque le diagnostic reposait sur un questionnaire ou une étude

rétrospective de dossiers (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Weisman, Schusterman, Wells, Giltay dans Perkins et coll., 1995). C'est particulièrement le cas pour la sclérodermie ou le Sjögren que seul un examen physique attentif peut dépister.

- Durée de suivi insuffisant (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Weisman, Schusterman, Giltay dans Perkins et coll., 1995), et pourcentage important des « perdues de vue » (Weisman dans Perkins et coll., 1995) et des exclusions (Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Giltay dans Perkins et coll., 1995). La durée moyenne d'observation va de 2,5 à 9,9 ans. Le suivi est obtenu pour 27 % des patients de Weisman, 43 % de Wells et 45 % de Schusterman (dans Perkins et coll., 1995). Plusieurs études sont critiquables en raison de la date de début des maladies étudiées (Hochberg, Strom dans Perkins et coll., 1995) ; en effet, la pose d'implants mammaires en silicone était rare dans les années 1970.
- Biais dans le mode de recrutement des témoins (Gabriel et coll., 1994, Dugowson, Strom, Goldman dans Perkins et coll., 1995).
- Différence entre l'interrogatoire ou l'examen des cas et des témoins (Hochberg, Dugowson dans Perkins et coll., 1995).

Dans les études épidémiologiques publiées uniquement sous forme de résumés (Hochberg, Dugowson dans Perkins et coll., 1995) manquent nombre de précisions importantes, concernant notamment le mode de recrutement et les méthodes statistiques. Elles doivent être interprétées avec une grande réserve, d'autant que des précédents ont montré que les chiffres, mais aussi la méthodologie peuvent changer entre le résumé préliminaire et la publication définitive (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995).

### **Méta-analyses**

Une seule méta-analyse digne de ce nom a été publiée par la *Dow-Corning* (Perkins et coll., 1995). Elle reposait sur les 12 études analysées plus haut et sur une thèse. Elle aboutissait à la même conclusion que les études isolées, avec les mêmes limites.

Au terme de cette revue, s'il est vrai que les études épidémiologiques ont plus de signification que les cas isolés ou les séries, ces études épidémiologiques doivent être dépourvues de biais méthodologiques. Aucune étude ne remplit jusqu'à présent ce critère primordial. Une réponse définitive nécessiterait une étude prospective contrôlée bien conduite multicentrique suivant un large effectif de femmes pendant plus de dix ans. Une telle étude prendra du temps et de l'argent.

### **Aspects médico-légaux et législation actuelle**

L'affaire silicone, et plus précisément les affaires dans l'affaire ont perturbé la recherche scientifique honnête dans ce domaine. La majorité des cas de

« siliconose » publiés étaient adressés aux auteurs par des cabinets d'avocats afin d'obtenir une indemnisation de leurs plaignantes. Les études « subventionnées par la Fondation américaine de l'enseignement de la chirurgie plastique » étaient subventionnées, en réalité, par la Société américaine de chirurgie plastique et reconstructrice et par les trois grands fabricants d'IMS. La presse médicale n'a pas échappé au scandale. Le rédacteur en chef d'*Arthritis and Rheumatism*, sali par cette affaire, a dû démissionner.

L'absence de législation en France s'est calquée sur le néant législatif qui existait, jusqu'en 1992, aux Etats-Unis. En effet, la FDA avait établi, en 1976 une réglementation concernant les nouvelles techniques et prothèses utilisées en chirurgie plastique. Mais tous les implants mammaires en silicone mis sur le marché avant cet amendement échappaient à cette loi et pouvaient être posés sans aucun contrôle de toxicité. En 1992, devant l'accumulation des cas de CT, et le refus des fabricants de fournir des preuves sur l'innocuité des implants mammaires en silicone, la FDA a proclamé un moratoire : les implants mammaires en silicone ne seraient plus disponibles que dans le cadre de protocoles cliniques (Haupt et Sontheimer, 1994 ; Spiera et coll., 1994). Un fonds d'indemnisation a été créé par les fabricants pour les femmes symptomatiques.

Le ministère français de la santé a suspendu, en 1992, l'utilisation des implants mammaires en silicone par un moratoire reconduit en 1993 et 1994. En mai 1995, un arrêté, signé conjointement par les ministères de la consommation et de la santé, a interdit les IMS. Mais l'interdiction pourrait être levée, sous la pression des fabricants. Actuellement ne sont disponibles que les prothèses gonflables.

Un rapport, approuvé par le comité de direction de l'*American College of Rheumatology*, a été lu le 22 octobre 1995 au congrès de l'ACR, par Hochberg lors d'une session consacrée aux IMS. Il a été hué par les participants. L'ACR reconnaissait que de nombreuses femmes porteuses d'implants mammaires en silicone avaient des plaintes musculo-squelettiques qui étaient également fréquentes dans la population générale. L'ACR pensait que les deux études de Gabriel et Sanchez suffisaient pour dire que les implants mammaires en silicone n'étaient pas un facteur de risque de CT.

A ce même congrès, la conclusion, par EM Tan, du groupe d'études sur les implants mammaires en silicone était opposée. « Nous avons observé que les femmes porteuses d'implants mammaires en silicone, qu'elles aient ou non des symptômes réels, ont avec une fréquence supérieure aux témoins, des FAN et des bandes anormales en Western-blot. Ces résultats sont compatibles avec une activation ou une aberration du système immunitaire. Il est prématuré d'affirmer que les implants mammaires en silicone ne provoquent pas de maladie auto-immune. Etant donné que la sclérodermie et le LES sont rares, les études épidémiologiques disponibles sont toutes réfutables. Il est donc dangereux de donner actuellement un avis définitif. »

Chez les femmes implantées, on recommande un examen local annuel associé, si nécessaire, à une mammographie ou une échographie pour dépister fuites ou rupture. On recommande également un examen général et des examens biologiques. Cette surveillance a le grand intérêt de rassurer bon nombre de patientes porteuses d'implants mammaires en silicone et de fibromyalgies, alors qu'elles étaient terrorisées par les informations médiatiques. Mais l'intérêt pronostique de l'échographie ou de l'IRM, plus performante, qui permettent de dépister les migrations de silicone, celui du dosage des anticorps anti-silicone, et surtout de la recherche de divers auto-anticorps, est inconnu. Quant à la prédisposition génétique, si elle existe, rien ne permet encore de l'apprécier.

Les indications de l'explantation sont pour la Société américaine de chirurgie plastique et reconstructrice (Borenstein, 1994) : rupture de l'implant, infection, fuites, siliconome, anxiété de la patiente, symptômes systémiques attribués par la patiente à son implant mammaire en silicone, douleur mammaire, coque douloureuse, malposition de l'implant, et interférence avec le diagnostic de cancer.

## Effet adjuvant des silicones chez l'animal

Un adjuvant est une molécule qui augmente la production d'anticorps contre un antigène étranger lorsqu'il est administré avec cet antigène. L'effet adjuvant des silicones sur la production d'anticorps anti-albumine bovine a été démontré par Naim (Naim et Lanzafame, 1993). Six groupes de 10 rats chacun ont reçu une injection intramusculaire d'albumine bovine, mélangée ou émulsifiée avec l'un des six produits suivants : tampon phosphate (groupe témoin) ; huile de silicone ; mélange 1/1 huile/gel de silicone provenant d'une prothèse neuve ; adjuvant complet de Freund (ACF) ; adjuvant incomplet de Freund (AIF) ; mélange 1/1 huile de silicone/AIF. Le mélange huile/gel avait un effet adjuvant supérieur à celui de l'ACF ou de l'AIF. Des résultats identiques avaient été obtenus par Kossovsky chez le rat (Kossovsky et Stassi, 1994). La *Dow Corning Corporation* avait démontré depuis 1974 cet effet adjuvant dans trois études non publiées (Spiera et coll., 1994). Le poids moléculaire des silicones utilisés influencerait l'importance de la réponse.

Une interaction macrophage-lymphocyte a été démontrée par Hegggers : après injection sous-cutanée chez le cobaye d'un gel de silicone, l'étude des ganglions régionaux révélait un transfert de silicone, des macrophages aux lymphocytes, à travers un pont cytoplasmique (dans Koeger et Bourgeois, 1993).

## Hypothèses physiopathogéniques

Le mode d'action des silicones en pathologie humaine est pour l'essentiel inconnu. La migration de la silicone libre à distance de l'implant a été



démontrée dans le tissu périprothétique, les ganglions et récemment, chez des patientes implantées depuis au moins trois ans, dans le sang et le foie (Peters et coll., 1994). Les taux sériques et hépatiques, déterminés par spectroscopie en résonance magnétique nucléaire étaient plus élevés en cas de rupture (Peters et coll., 1994). Les silicones ne seraient pas inertes et pourraient être dégradés. La spectroscopie du sang et du foie de patientes implantées depuis 10 ans fait apparaître de nouveaux pics correspondant à des silicones hydrolysés et à du gel de silice (Peters et coll., 1994).

La phagocytose des silicones par les macrophages est certaine. Des inclusions cellulaires de silicone et une réaction polyviscérale à corps étranger ont été décrites chez les femmes après injection de silicones ou rupture de l'implant mammaire en silicone (Spiera et coll., 1994).

Des biopsies de tissu périprothétique et des biopsies témoins ont été comparées. Wells notait une augmentation significative d'acide hyaluronique précurseur de la fibrose, et un riche infiltrat cellulaire de cellules T et surtout de macrophages accumulés autour de dépôts de silicone (Wells et coll., 1994). L'IL2 était présente en abondance, et une multitude de cytokines était exprimée par les macrophages isolés à partir de la fibrose (Mena dans Kossovsky et Stassi, 1994). Le rôle majeur des macrophages dans l'initiation des processus immunitaires est connu. La non spécificité de l'intervention macrophagique serait compatible avec la diversité des manifestations immunes attribuées aux silicones.

Divers modes d'action de la silicone sont, en théorie, possibles :

*Adjuvant non spécifique et/ou « porteur » (carrier)* La nature polymérique des silicones est une caractéristique fréquente des adjuvants synthétiques. Les silicones pourraient fixer des auto-antigènes et leur faire perdre leur tolérance. Kossovsky a démontré que de nombreuses molécules natives en particulier des protéines du complément, de la coagulation et de la matrice s'adsorbent avidement sur les silicones. Il en résulte une dénaturation conformationnelle des protéines et une production d'anticorps capables de réagir avec les protéines dénaturées mais aussi avec les protéines natives. La mise en évidence, dans le sérum des femmes implantées, mais non celui des témoins ni des connectivites idiopathiques, d'anticorps réagissant avec des protéines adsorbées aux silicones, telles que laminine, fibronectine et fibrinogène conforterait cette hypothèse (Kossovsky et Stassi, 1994).

*Epitope* L'injection directe de silicone à l'animal suscite une réponse cellulaire et humorale anti-silicone (Smalley et coll., 1995 ; Wells et coll., 1994). Des anticorps anti-silicone ont été démontrés chez 50 à 60 % des femmes porteuses d'implants mammaires en silicone mais leur pathogénicité est douteuse.

*Epitope croisé* La silicone pourrait induire une réaction immune spécifique donnant une réaction croisée avec des macromolécules contenant du silicium telles que les protéoglycanes.

*Rôle de la silice* provenant de la constitution des enveloppes ou de la biodégradation des silicones. Les lymphocytes circulants de femmes implantées avaient des index de prolifération en présence de silice 18 fois supérieurs à ceux des témoins alors qu'ils proliféraient normalement en présence des mitogènes habituels (Smalley et coll., 1995). Le rôle de la silice dans l'induction de maladies auto-immunes chez l'homme est connu (Koeger et Bourgeois, 1993 ; Koeger et coll., 1995).

## Conclusions

A l'heure actuelle, l'analyse de toutes les publications de manifestations systémiques survenues après mammoplastie, les effets de l'explantation, les résultats anatomo-pathologiques et immunologiques, enfin les propriétés expérimentales des silicones suggèrent que les prothèses mammaires peuvent induire, chez certains individus, des connectivites, en particulier des sclérodermies. Les études épidémiologiques sont méthodologiquement insuffisantes pour permettre de tirer une conclusion et les études prospectives correctes font cruellement défaut. Une réponse formelle concernant la responsabilité des silicones dans le déclenchement de maladies systémiques ne sera obtenue que par des études multicentriques prospectives contrôlées, conduites sur de larges effectifs pendant 10 à 15 ans.

Fibromyalgies et douleurs vagues étant écartées, le risque de maladie auto-immune, s'il existe, est probablement très faible, peut-être lié à un terrain prédisposé.

## ADDENDUM

Depuis la rédaction du manuscrit, est parue la première étude rétrospective contrôlée de cohorte suggérant un rôle inducteur possible des implants mammaires en silicone pour les connectivites en général ( $R = 1,24$  ;  $p = 0,0015$ ) et pour la sclérodermie en particulier ( $RR = 1,84$  ;  $p = 0,06$ ). Cette étude a été conduite par Hennekens, épidémiologiste à Harvard, qui a interrogé par courrier sur leur état de santé 395 543 femmes, implantées ou non, dont les réponses étaient a priori fiables puisqu'il s'agissait de femmes médecins ou professionnelles de la santé (Hennekens, 1996).

## BIBLIOGRAPHIE

- BAR-MEIR E, TEUBER SS, LIN HC et coll. Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993 **6** : 367-377
- BORENSTEIN D. Siliconose : a spectrum of illness. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24 (Suppl 1)** : 1-7
- BRIDGES AJ. Autoantibodies in patients with silicone implants. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24** : 54-60
- CLAMAN HN, ROBERTSON AD. Antinuclear antibodies and breast implants. *West J Med* 1994 **160** : 225-228
- COPELAND M, KRESSEL A, SPIERA H, HERMANN G, BLEIWEISS IJ. Systemic inflammatory disorder related to fibrous breast capsules after silicone implant removal. *Plast Reconstr Surg* 1993 **92** : 1179-1181
- CUÉLLAR ML, SCOPELITIS E, TENENBAUM SA et coll. Serum antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1995 **22** : 236-240
- GABRIEL SE, O'FALLON WM, KURLAND LT, BEARD CM, WOODS JE, MELTON LJ. Risk of connective tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 1994 **330** : 1697-1702
- HENNEKEN S. *JAMA* 1996 **275** : 616-621
- HOUPT K, SONTHEIMER RD. Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty. *J Am Acad Dermatol* 1994 **31** : 626-642
- JACOBS JC, IMUNDO L. Silicone implants and autoimmune disease. *Lancet* 1994 **343** : 354-5
- KOEGER AC, BOURGEOIS P. Les manifestations systémiques après prothèses mammaires. *Rev Rhum* 1993 **60** : 152-158
- KOEGER AC, LANG T, ALCAIX D et coll. Connective tissue diseases following exposure to silica : a study of twenty-four cases. *Medicine* 1995 **74** : 221-237
- KOSSOVSKY N, STASSI. A pathophysiological examination of the biophysics and bioreactivity of silicone breast implants. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24 (Suppl 1)** : 18-21
- LEVINE JJ, ILOWITE NT. Scleroderma-like esophageal disease in children breast-fed by mothers with silicone breast implants. *JAMA* 1994 **27** : 213-216
- MCLAUGHLIN JK, OLSEN J, MELLEMKJAER L, FRAUMENI JF Jr. Breast implants, cancer, and systemic sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1415-1416
- MORSE JH, FOTINO M, ZHANG Y, FLASTER ER, PEEBLES CL, SPIERA H. Position 26 of the first domain of the HLA-DQB1 allele in post-silicone implant scleroderma. *J Rheumatol* 1995 **22** : 1872-1875

NAIM JO, LANZAFAME RJ. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Imm Invest* 1993 22 : 151-161

OSTERMEYER SHOIAB B, PATTEN BM. Multiple sclerosis-like syndrome in women with silicone breast implants : a novel neurological disease with rheumatological symptoms. *Arthritis Rheum* 1995 38 (suppl 9) : S264

OSTERMEYER SHOIAB B, PATTEN BM, CALKINS DS. Adjuvant breast disease : an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J Med* 1994 43 : 79-87

PERKINS LL, BRIAN DC, KLEIN PJ, COOK RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995 35 : 561-570

PETERS W, KEYSTONE E, SNOW K, RUBIN L, SMITH D. Is there a relationship between autoantibodies and silicone-gel implants ? *Ann Plast Surg* 1994 32 : 1-7

PFLEIDERER B, GARRIDO L. Migration and accumulation of silicone in the liver of women with silicone gel-filled breast implants. *Magn Reson Med* 1995 33 : 8-17

PRESS RI, PEEBLES CL, KUMAGAI Y, OCHS RL, TAN EM. Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. *Lancet* 1992 340 : 1304-1307

ROSENBERG. The neuromythology of silicone breast implants. *Neurology* 1996 46 : 308-314

ROWLEY MJ, COOK AD, TEUBER SS, GERSHWIN ME. Antibodies to collagen : Comparative epitope mapping in women with silicone breast implants, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1994 7 : 775-789

SANCHEZ-GUERRERO J, COLDITZ GA, KARLSON EW, HUNTER DJ, SPEIZER FE, LIANG MH. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases symptoms. *N Engl J Med* 1995 332 : 1666-1670

SILVER RM, SAHN EE, ALLEN JA et coll. Demonstration of silicon in sites of connective-tissue disease in patients with silicone-gel breast implants. *Arch Dermatol* 1993 129 : 63-68

SMALLEY DL, SHANKLIN DR, HALL MF, STEVENS MV, HANISSIAN A. Immunologic stimulation of T lymphocytes by silica after use of silicone mammary implants. *FASEB J* 1995 9 : 424-427

SPIERA RF, GIBOFSKY A, SPIERA H. Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease : an overview. *J Rheumatol* 1994 21 : 239-245

TENENBAUM SA, RICE JC, SWAN SH et coll. *Diagnostic and clinical criteria distinguishing silicone related disorders from known rheumatic diseases*. 1996, soumis pour publication

TEUBER SS, GERSHWIN ME. Autoantibodies and clinical rheumatic complaints in two children of women with silicone gel breast implants. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 **103** : 105-108

VOJDANI A, BRAUTBAR N, CAMPBELL AW. Antibody to silicone and native macromolecules in women with silicone breast implants. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994 **16** : 497-523

WELLS AF, DANIELS S, GUNASEKARAN S, WELLS KE. Local increase in hyaluronic acid and interleukin-2 in the capsules surrounding silicone breast implants. *Ann Plast Surg* 1994 **33** : 1-5

WOLF LE, LAPPÉ M, PETERSON RD, EZRAILSON EG. Human immune response to polydimethylsiloxane (silicone) : screening studies in a breast implant population. *FASEB J* 1993 **7** : 1765-1768

WRONA N, KOEGER AC, LEFRANC JP et coll. Systemic clinical and immunological manifestations following silicone mammoplasty. *Arthritis Rheum* 1993 (suppl 9) **36** : S144