

**Confirmation du rôle predominant de l'étain dans la pathologie liée aux implants Essure®.**

**Une étude de 18 cas consécutifs avec un même protocole de prise en charge anatomopathologique**

M Catinon<sup>1</sup>, E Roux<sup>1</sup>, A Auroux<sup>2</sup>, AM Sfarghiu<sup>3</sup>, C Lauro<sup>4</sup>, E Watkin<sup>5</sup>, G Sournies<sup>6</sup>, M Vincent<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Minapath Développement, Insavalor CS : 52132 Villeurbanne, France.

<sup>2</sup> IRCELYON CNRS Villeurbanne France

<sup>3</sup> LAMCOS CNRS Villeurbanne France

<sup>4</sup> Technipath 69760 Limonest France

<sup>5</sup> Cypath 69100 Villeurbanne France

<sup>6</sup> Natecia Gynecology 69008 Lyon France

\* Auteur correspondant

Michel Vincent

MINAPATH Développement

56 Boulevard Niels Bohr, CEI2, CS : 52132

69603 Villeurbanne Cedex

France

Phone: +33 (0)6 37 39 97 47

E-mail: [mvincent@minapath.com](mailto:mvincent@minapath.com)

## **RESUME**

**Introduction:** Environ un million d’implants de stérilisation Essure ont été posés dans le monde entre 2002 et 2017. Les cas d’effets secondaires locaux et systémiques incitant au retrait des implants augmentent et approchent probablement les 10% comme c’est le cas en France. Nous avons, en mai 2020, à propos de 10 cas, suspecté que les signes gynécologiques et systémiques puissent être liés à l’usure de la soudure en étain de l’implant Essure. Nous confirmons cette hypothèse dans une série de 18 nouveaux cas consécutifs.

**Patientes et méthodes:** 18 patientes de 36 à 56 ans (médiane : 49 ans et moyenne d’âge : 49 ans) explantées par hysterectomies et salpingectomies entre septembre 2019 et juillet 2020, avec un recul par rapport à la pause de l’implant de 44 à 178 mois (médiane: 89,5 mois, moyenne de 94,5 mois), ont eu un protocole d’étude anatomopathologique commun. Toutes les patientes ont signé un consentement éclairé individuel pour recherche avec analyse en microscopie électronique à balayage couplée avec une analyse d’émission de rayons X (MEB-EDX) de leur tissu utérin après repérage de lésions inflammatoires, fibrosantes ou granulomateuses. Il s’agit donc d’une série rétrospective de 18 nouveaux cas consécutifs étudiés. Nous rapportons aussi l’évolution des réponses à un questionnaire systématique portant sur 9 signes locaux et 12 signes systémiques les plus fréquemment rencontrés, avec un score de 0 à 10 renseigné par 17 patientes, une étant perdue de vue. Enfin, les résultats de dosages non systématiques de métaux (nickel, chrome et étain) sont rapportés.

## **Résultats**

L’analyse histologique décrit la présence de granulomes chez 17/18 patientes ainsi qu’une fibrose dans les trompes de Fallope (9/18) les cornes utérines (6/18) voire même trompe et corne sur le même bloc (3/18). Elle évoque également la présence d’adénomyoses (14/18), d’inflammations non spécifiques (10/18), de kystes (5/18), de myomes (5/18) et signale la présence de corps étranger chez 7/18 patientes. L’analyse minéralogique met en évidence la présence de particules à base d’étain (parfois associées à de l’argent) dans l’ensemble des biopsies. Ces particules sont intégrées dans le tissu,

souvent au niveau de la paroi, généralement sous formes d'amas et ont une taille de l'ordre de un à plusieurs dizaines de micromètres. D'autres particules composées de calcium, silicium, fer, titane, platine et argent ainsi que des particules d'aciers ont été identifiées.

Du point de vue clinique, les signes locaux les plus fréquemment décrits par les patientes parmi les 9 proposés sont : les douleurs pelviennes, les troubles sphinctériens urinaires, les hémorragies et les douleurs au rapport sexuel. Les signes généraux les plus fréquents sont : l'asthénie, les troubles visuels, de la mémoire, et de l'équilibre, puis les douleurs dorsales, les céphalées et les douleurs articulaires. La plupart des symptômes locaux et généraux régressent après explantation mais parfois de manière incomplète.

**Pour les dosages de métaux:** avant explantation: 11/17 dosages plasmatiques de nickel sont élevés pour une limite supérieure (LS) à 1,3 µg/l (moyenne: 1,8 écart type 1,1; maximum à 4,8), l'étain plasmatique est élevé chez une patiente sur sept (1,34 µg/l pour une LS à 0,7) et dans deux cas sur dix-sept le dosage de chrome sur sang total. En post explantation, le dosage d'étain sur sang total est élevé dans trois cas sur onze.

## **Discussion**

Un protocole anatomopathologique spécifique permet d'identifier constamment des lésions granulomateuses et/ou de fibrose dans les trompes et les cornes utérines. L'analyse MEB-EDX montre, chez toutes les patientes, la présence de particules d'étain associées aux lésions. Les signes cliniques locaux d'hémorragie et de douleurs sont en grande partie à rattacher à cette inflammation alors que les signes systémiques et les troubles sphinctériens pourraient être rattachés à une intoxication par des organoétains. En effet, on peut supposer que la lente érosion des particules disséminées dans les tissus utérins aboutisse à la formation de nanoparticules plus toxiques. Une transformation des ions étains, issus de la corrosion, en organoétain, par un processus chimique de donation de méthyles par les microbes du biotope génito-urinaire, nous semble être un processus crédible pour l'explication des symptômes systémiques. Le taux de nickel fréquemment élevé pourrait être un cofacteur des troubles

neurologiques Des études prospectives et retrospectives s'appuyant sur des dosages d'organoétains doivent confirmer cette suspicion. Le rôle de chélateurs doit être étudié chez les patientes restant symptomatiques après explantation.

**MOTS CLES:** Implant Essure, soudure en étain, corrosion, dissémination locale et systémique, particules d'étain.

## **1 INTRODUCTION**

En 2002, un nouveau dispositif féminin de stérilisation par voie d'hystérocopie était mis sur le marché après révision et approbation pré marketing par la Food and Drug Administration (FDA) des USA : le système ESSURE (initialement commercialisé par Conceptus, une start-up rachetée plus tard par Bayer Healthcare, Whippany, New Jersey en 2013). L'implant Essure comprend un ressort interne en acier inoxydable (fer, chrome, nickel) associé à du polyéthylène téréphtalate (PET Dacron) et un ressort extérieur de Nitinol (titane et nickel) pour aider à maintenir l'implant dans la trompe. Le ressort extérieur et le ressort intérieur étaient liés par une soudure en étain. Les fibres de polyéthylène étaient prévues pour produire une réponse inflammatoire immédiate (caractérisée par des macrophages, des fibroblastes, des cellules géantes à corps étrangers et des lymphoplasmocytes) suivie d'une réponse inflammatoire chronique avec fibrose extensive et obstruction des trompes de Fallope [1, 2]. Trois mois après la mise en place de l'implant, les femmes avaient une hysterosalpyngographie pour confirmer la position de celui ci et l'occlusion avant d'arrêter l'utilisation d'autres méthodes contraceptives. L'appareil offrait des avantages clairs : en particulier l'absence d'incision et la possibilité d'insérer l'implant sans anesthésie générale dans un mode ambulatoire. Des incidents d'allergie au nickel ont été rapidement signalés [3, 4, 5]. Des douleurs [6, 7, 8], des migrations [9, 10, 11], des échecs de contraception [12] ont aussi été notés. Cependant, dans le même temps, les études comparant la technique de stérilisation par hystérocopie et par laparoscopie avec ligature restaient

en faveur de la pose de l'implant [13, 14, 15]. En 2015, une soudaine augmentation d'effets secondaires rapportés par les patientes a été observée [1, 16]. Le rôle de la création d'une pharmacovigilance en ligne et le développement des réseaux sociaux, peut avoir favorisé cette augmentation pour une communauté sensibilisée [17].

En France, plus important marché Européen pour les implants Essure avec environ 200 000 patientes implantées, au moins trois associations de malades traitant des problèmes de sécurité ont été créées et représentent plus de 3000 patientes. Il y a une importante tendance au retrait des implants, soit par salpingectomie, seule ou associée à une hystérectomie de ces patientes. En 2018, une étude rétrospective s'appuyant sur les bases de données hospitalières et de la sécurité sociale a comparé 71303 femmes stérilisées par implant Essure et 34054 femmes par ligature des trompes [18]. La technique d'implant Essure a été associée à un plus grand risque de complications gynécologiques à un an et trois ans, sans différence, par contre, sur les signes systémiques. Le rapport de septembre 2019 de la FDA portant sur la biotolérance des implants inclut une discussion à propos des implants ESSURE [19]. Les mécanismes physiopathologiques envisagés des intolérances à l'implant sont principalement centrés sur la notion d'hypersensibilité au nickel [3, 4, 5].

Nous avons rapporté, en 2020, une étude de 10 cas de patientes explantées imputant un dysfonctionnement de l'implant Essure au niveau de la soudure en étain [20]. Nous insistions sur la nécessité 1) de réaliser toujours une hystérectomie avec salpingectomie, compte tenu de l'identification de particules d'étain au niveau des cornes, 2) de rechercher systématiquement des lésions tissulaires en particulier au niveau du tissu au contact de la soudure lors de l'examen anatomopathologique, 3) de réaliser une analyse minéralogique par MEB-EDX visant à rechercher les particules inorganiques dans le tissu au niveau des trompes et/ou des cornes et de déterminer leur nature chimique et 4) de développer des analyses sanguines de l'étain. Nous rapportons 18 nouveaux cas consécutifs de patientes opérées pour le retrait de leurs implants Essure de septembre 2019 à

juillet 2020, et ayant sollicité Minapath pour une analyse minéralogique et dont les tissus ont été étudiés selon un protocole anatomopathologique spécifique.

## **2 PATIENTS ET METHODES**

### **Population de patientes**

Il s'agit de 18 patientes âgées entre 36 à 56 ans (médiane et moyenne de 49 ans), opérées depuis 44 à 178 mois (médiane de 89 mois et moyenne de 94 mois), ayant toutes subi une hystérectomie et salpingectomie pour explantation d'implants Essure. Chaque femme a donné un consentement éclairé pour que son prélèvement soit traité dans un contexte de recherche individuelle, avec une analyse MEB-EDX (MC, ER, AMS) et l'acceptation de la publication éventuelle des résultats.

### **Protocole anatomopathologique**

Il a été élaboré par nos deux partenaires anatomopathologistes (EW et CL). Dix-sept analyses ont été faites dans le même centre après intervention par la même équipe chirurgicale et anatomopathologique (GS et CL) et un autre centre a reçu, au préalable, le protocole. Pour la préparation des prélèvements inclus en bloc de paraffine, il était recommandé que l'implant Essure ne soit pas retiré par le chirurgien. L'examen anatomopathologique macroscopique prévoyait de situer l'implant au niveau de la trompe de Fallope et d'ouvrir longitudinalement la trompe et la corne sans altérer l'implant puis d'essayer de le retirer sans l'étirer. Une coupe longitudinale de la trompe ou de la corne était proposée en regard de l'implant ainsi qu'une coupe transverse au niveau de la soudure et au niveau de l'extrémité distale de l'implant, en plus des prélèvements habituels des cornes et de l'utérus. L'implant était ensuite déposé dans un flacon sec en identifiant chaque côté. L'anatomopathologiste nous adressait le bloc en paraffine du prélèvement montrant le plus d'aspects granulomateux et, parfois, avec identification de corps étrangers.

### **Préparation des biopsies et analyses MEB-EDX**

Deux sections histologiques de 5µm ont été réalisées à partir des blocs en paraffine pour analyse en microscopie optique et électronique selon le protocole décrit dans un de nos précédents articles [20]. Les conditions d'analyses en microscopie électroniques à balayages sont également décrites dans cet article [20].

### **Protocole d'analyse des particules**

L'objectif de l'analyse minéralogique était de rechercher, sur des coupes de prélèvement tubaire et/ou utérin, des particules minérales issues de la soudure de l'implant Essure. L'ensemble de la coupe a d'abord été observée à faible grossissement (x50) afin d'identifier la présence de zones denses en particules. Les champs analysés ont été choisis sur ces zones et, autant que possible, sur des granulomes ou des structures tissulaires distinctes. Pour chaque biopsie, au moins 30 particules ont été analysées sur, au moins, 3 champs. Sur chaque champ, les particules analysées ont été échantillonnées par l'expérimentateur, puis, classées dans différentes familles de particules en fonction de leur spectre EDX.

### **Données cliniques**

Toutes les patientes ont été interrogées par un ou deux des investigateurs cliniques (GS, MV). Par ailleurs, les patientes ont été sollicitées pour remplir une fiche d'évaluation, sur une échelle de 0 à 10, estimant l'importance des signes locaux et systémiques avant et, au moins, trois mois après explantation.

### **Dosages sanguins**

Enfin, nous rapportons les différents dosages sanguins de trois éléments : nickel, chrome et étain quand ils ont été pratiqués.

## **RESULTATS**

L'étude anatomopathologique (tableau 1) montre des granulomes (17/18) et un aspect de fibrose (1/18) identifiés, soit dans la corne utérine (6/18), soit dans la trompe (9/18), soit la trompe et la corne (3/18). Elle évoque également la présence d'adénomyoses (14/18), des aspects d'inflammations non spécifiques (10/18) et la présence de corps étranger (7/18). D'autres lésions diverses telles que des kystes et myomes sont observées.

#### Tableau 1

L'analyse minéralogique met en évidence la présence de particules de taille comprise entre 1 à plusieurs dizaines de micromètres, souvent regroupées en amas, dans le tissu de la trompe ou de la corne non loin de la surface de la muqueuse (Figure 1).

#### Figure 1

L'analyse EDX (tableau 2) montre la présence systématique de particules à base d'étain dans les prélèvements. Dans cette famille de particules, l'étain est parfois associé à de l'argent. Des particules de calcium ont également été trouvées et correspondent, la plupart du temps, à des phosphates de calcium et, plus rarement, à des oxydes de calcium. On note aussi la présence de particules composées de fer, de titane, de platine, d'argent ainsi que des particules d'acier.

#### Tableau 2



Dix sept patientes ont répondu aux questionnaires sur la mesure des signes locaux et systémiques (Tableaux 3 et 4). Les signes locaux avant explantation les plus fréquents, sans tenir compte de l'intensité, sont : les douleurs pelviennes (13/17), les troubles sphinctériens urinaires (12/17), les hémorragies (11/17), les douleurs aux rapports sexuels et le prurit génital (9/17), puis l'infection urinaire microbienne (8/17) (Tableau 3). Toutes les patientes, à l'exception d'une seule, présentent une diminution de leur score total. La moyenne d'intensité des signes locaux est significativement diminuée après explantation sauf pour le prurit anal et les troubles des sphincters annaux (Figure 2).

Tableau 3

Figure 2

Les signes systémiques les plus rapportés sont : l'asthénie, les troubles visuels, les troubles de la mémoire, les troubles de l'équilibre (15/17), les douleurs dorsales (14/17), les céphalées et les douleurs articulaires (13/17) (Tableau 4). Concernant les scores, patiente par patiente, on note, dans la majorité des cas, une diminution, parfois de faible ampleur. Trois patientes présentent un score total inchangé : les patientes 10 et 11 qui ne présentaient pas ou peu de symptômes avant l'explantation et la patiente 7 qui n'a aucune diminution de son score). Les huit patientes qui signalent une infection urinaire ont un score systémique moyen de 88,5 alors que les 9 patientes sans infection urinaire ont un score total de ressenti de 44,8. La différence de score entre ces deux groupes est significative (Test de Mann et whitney  $p=0,0037$ ). La figure 3 montre une diminution significative de l'ensemble des scores de symptômes systémiques après retrait des implants.

Tableau 4

Figure 3

**Pour les dosages de métaux (Tableau 5):** avant explantation, 11/17 dosages de nickel plasmatique sont élevés, 1/9 dosage d'étain plasmatique et 3/11 de dosage d'étain sur sang total. La patiente n°13 présente un taux d'étain sur sang total après explantation élevé alors que sa mesure d'étain

plasmatique avant explantation était négative. Enfin, 2/17 dosages de chrome sur sang total sont élevés.

Tableau 5

### **3 DISCUSSION**

#### **A/ Concernant les données anatomopathologiques et d'analyses minéralogiques par MEB-EDX**

Ces résultats viennent renforcer ce que nous avons déjà trouvé dans notre étude préliminaire pour laquelle il n'y avait pas eu de protocole spécifique pré-établi [20]. Ainsi, la moitié des prélèvements ne montraient pas de particules d'étain. Ceux ci ayant été réalisés probablement à distance de la soudure.

Le prélèvement réalisé le plus souvent à la hauteur de la soudure de l'implant explique l'observation systématique de granulomes ou, une fois, d'un aspect de fibrose. En effet, une étude initiale d'évaluation anatomopathologique de l'effet des implants sur la réponse tissulaire chez 33 femmes, réalisée en 2001 [2], montrait qu'il existait des granulomes à corps étrangers dans 26 trompes sur 47 étudiées et une réaction inflammatoire chronique dans 42 trompes. De même, une étude rétrospective portant sur 126 patientes explantées, note un aspect inflammatoire des trompes dans 59 cas seulement, dont 31 cas avec présence de cellules géantes et inflammation chronique lympho-plasmocytaire [21]. Enfin, une étude française portant sur 90 patientes explantées, montre que 28 patientes présentent une fibrose, 14 une salpingite et seulement 10 une réaction macrophagique [22]. De même, une étude animale préclinique de la société Conceptus a montré, en microscopie optique, des corps étrangers dans la paroi des trompes sans identification chimique [23]. Ainsi, l'analyse

MEB-EDX était donc indispensable pour mettre en évidence des particules issues de l'abrasion de la soudure en étain. Dans notre étude, les granulomes, identifiés neuf fois au niveau des cornes utérines, suggèrent une diffusion des particules d'étain à partir des trompes ou une migration partielle de l'implant, justifiant la préconisation de systématiquement associer une hystérectomie à la salpingectomie. Cette diffusion est confirmée avec l'observation personnelle d'une patiente porteuse d'un nodule inflammatoire recto-vaginal avec démonstration de la présence d'étain par analyse MEB-EDX (résultats non publiés). Enfin, l'adénomyose est associée dans 15 cas sur 18. Cette pathologie facilement identifiée par IRM, liée à un traumatisme utérin, pourrait avoir été favorisée par les implants [24]. L'utilisation du MEB permet l'observation de particules dans tous les cas, alors que la microscopie optique ne les mentionne que dans 7 cas sur 18. Ceci montre l'intérêt de l'utilisation du MEB-EDX pour éliminer des granulomes à corps étrangers. Les autres particules identifiées correspondent à des particules venant d'autres parties de l'Implant Essure : le ressort en acier (fer, chrome, nickel) ou en Nitinol (titane, nickel). Par contre, il n'est observé que rarement des particules d'acier dont le nickel est un composé. Il est possible que ces particules de nickel soient sous forme nanométrique et ainsi inobservables avec notre MEB aux grossissements utilisés lors de l'analyse. En effet, une étude par ICPMS [25] sur la présence des éléments chrome et nickel dans les tissus utérins à proximité et à distance de l'implant, a confirmé un gradient de dosage de ces éléments en faveur d'un relarguage de ces deux métaux. Les auteurs n'ont pas effectué de dosage tissulaire par ICPMS de l'étain, ni analyse MEB au sein des mêmes tissus.

Les particules composées de chrome, nickel et titane sont considérées comme ayant une bonne bio-compatibilité. C'est le cas des particules issues des prothèses de hanche même si, parfois, des particules sont observées dans les ganglions loco-régionaux [26]. De même, les implants en Nitinol (titane, nickel) largement utilisés dans les prothèses endovasculaires sont

considérés comme bien tolérés, malgré la notion d'une corrosion à long terme [27, 28]. Les particules de calcium observées fréquemment pourraient correspondre à un début de calcification endogène du tissu utérin, conséquence de l'inflammation. Ainsi, on peut considérer qu'une partie importante de l'inflammation et de la fibrose tissulaire des trompes et des cornes utérines puisse être liée à la présence prédominante de particules d'étain en provenance de l'érosion de la soudure [20] sans éliminer aussi un rôle de nanoparticules de nickel ou de chrome.

#### **B/Au point de vue des signes cliniques:**

Concernant les patientes traitées dans cette étude, la période de temps médiane entre la pose et le retrait des implants est de 90 mois, soit environ sept ans et demi. Il est, par ailleurs, confirmé que l'importance et la fréquence des symptômes cliniques se majorent avec le recul lié à la pose [29]. Après une médiane de recul de 29 mois, 689 femmes sur 924 (74,6%) ont répondu à un questionnaire de satisfaction et d'étude des symptômes. Seulement 10,3% rapportaient des symptômes invalidants, le plus souvent locaux. Le même questionnaire envoyé à 577 patientes après une médiane de recul de 144 mois a obtenu une réponse pour 317 soit 54, 9% des cas. 157 des patientes répondeuses sur 317 soit 49,5% se plaignaient de symptômes et 16% soit 51 patientes avaient eu une ablation des implants.

Une indiscutable amélioration des signes cliniques et de la qualité de vie est mise en évidence dans toutes les études d'explantation [30, 31, 32, 33]. L'enquête de screening entre 0 et 10 de l'importance des symptômes a été faite après le recueil individuel de symptômes par un clinicien au moins. Elle a tenu compte des symptômes locaux et systémiques les plus souvent signalés. On peut observer que deux patientes signalent clairement qu'elles n'ont pas de

symptomes et ont demandé le retrait de l'implant, du fait des informations sur les réseaux sociaux et dans la presse. Cependant, l'hypothèse d'un effet placebo de l'explantation, pour expliquer l'amélioration des signes locaux sur la grande majorité des patientes (14/17), peut être éliminé en grande partie avec l'analyse de big data Française [18]. La différence entre les fréquences de reprise de chirurgie locale entre les groupes Implant Essure et ligature des trompes, a été étudiée mais aussi l'existence de signes systémiques avec l'apparition de pathologie auto-immune, de désordre thyroïdien, d'allergies, la prise d'antalgiques, antimigrianeux, d'antidépresseurs, de benzodiazepines, de visites médicales, de décès, de nouvelles maladies et de tentatives de suicide. Plus de 5% des femmes implantées (5,65%) ont eu besoin d'une nouvelle intervention locale contre 1,76 % des patientes ligaturées avec un recul d'un an et de trois ans.

Dans notre expérience, les signes locaux de douleurs pelviennes sont les plus fréquents devant les troubles sphinctériens urinaires et les douleurs au rapport sexuel tous significativement améliorés par l'explantation. Si les douleurs, les hémorragies peuvent être liées à l'inflammation locale et à l'adénomyose, la fréquence des fuites urinaires (12/17) associées, dans 4 cas, à des troubles du sphincter anal peut faire évoquer un facteur neurogène non lié à l'inflammation utérine. Parmi les quatre cas avec des signes d'incontinence anale : une patiente devant avoir une neurostimulation, a vu l'intégralité de ses symptômes disparaître après l'explantation de ses implants Essure. Il semble plausible que la corrosion de la soudure en étain soit responsable d'une réaction granulomateuse inflammatoire extensive et puisse ainsi être responsable, avec l'adénomyose, des principaux signes cliniques locaux de douleurs pelviennes, hémorragies abondantes et douleurs aux rapports sexuels.

Pour les signes systémiques, le recul moyen des patientes de notre série de plus de 7,5 ans confirme la nécessité de reprendre les études comparatives ligature – implants, avec un recul minimum dépassant les 5 ans. Il est intéressant de croiser l'importance du score total par patiente des signes systémiques et de comparer les patientes signalant une infection urinaire microbienne (8 cas) et les neuf autres cas. Celles qui signalent des signes d'infections urinaires ont un score moyen significativement supérieur à celui des patientes sans infections urinaires. Ceci pourrait être en faveur du fait que le processus infectieux locorégional puisse favoriser les signes systémiques.

On note, par ailleurs, une patiente diagnostiquée sclérose en plaque dont les deux seuls épisodes de symptômes neurologiques (diplopie et mouvement anormal d'un bras) sont aussi des signes compatibles avec une intoxication à l'organoétain [34].

**C/ Pour les dosages de métaux : dans le cadre de cette étude rétrospective, ceux-ci ont été inégalement pratiqués.** Il s'agit d'analyses ICP-MS avec des références de sujets sains ayant porté sur une étude de 100 volontaires sains [35].

Pour le dosage de nickel, la fréquence de l'élévation est particulièrement importante en comparaison avec des études ayant porté sur les prothèses en acier riches en nickel : Une première étude sur le nickel seul, 9 à 15 ans après pose de prothèses de hanche ne montre pas de différence significative pour 12/13 patients par rapport à 30 sujets sains. Les valeurs de nickel sont en moyenne de 0,28 µg/l plus ou moins 0,24 avec un maximum à 0,85. Un seul patient a une concentration élevée à 3,1 µg/l mais est porteur d'une insuffisance rénale à l'âge de 78 ans et avec deux prothèses [36]. Par contre, une étude de dosage chrome et nickel chez 20 patients porteurs de prothèse de hanche depuis plus de 10 ans et 20 contrôles a montré une différence significative entre les dosages plasmatiques en chrome et en nickel, mais sans

dépasser le seuil de toxicité du métal [37]. Ainsi, pour le nickel plasmatique les valeurs oscillaient en moyenne entre 0,26 et 0,33  $\mu\text{g/l}$ .

S'il a pu être observé des signes neurologiques liés à des intoxications en chrome–cobalt dans des prothèses métal–métal [37], nous ne connaissons pas de tableau clinique systémique lié aux implants de hanche à base d'acier inoxydable contenant du nickel et du chrome. Pour certains, le nickel et le chrome sont peu connus pour donner des tableaux neurotoxiques [39, 40]. Cependant, d'autres études plaident pour une certaine neurotoxicité du nickel [41, 42]. Une explication aux élévations importantes en particulier de nickel par rapport à celles plus rares des prothèses articulaires, tient probablement à la nature d'un tissu utérin très vascularisé au niveau de la corne et porteur d'une adénomyose et très différent des supports osseux sur lesquels s'appuient les prothèses totales de hanche.

Pour l'étain, ces dosages partiels confirment la plus grande sensibilité des dosages sur des prélèvements de sang total, une grande partie des micro- ou nanoparticules étant probablement dans les éléments cellulaires du sang. Nous recommandons, actuellement, de rechercher une surcharge en étain à partir du sang total avant explantation. Nous n'avons pas trouvé à ce jour en France un laboratoire de biologie capable de faire le dosage d'organoétain qui pourrait contribuer à la compréhension des symptômes.

En effet c'est bien l'étain, qui pourrait être responsable d'une grande partie des symptômes cliniques allégués par les patientes. Onze patientes sur dix sept ont accepté de refaire un dosage d'étain dans le sang total après explantation et dans 3 cas sur 11 le taux d'étain est élevé. Dans notre expérience récente de dosage d'étain sur sang total après explantation des implants Essure, certaines patientes qui ne font pas partie de cette étude ont des taux très élevés, allant de 5 à 6 fois la limite supérieure théorique.

## **D/ La forte suspicion du rôle prépondérant d'une intoxication en organoétain**

Cette hypothèse paraît plausible. Trois points sont à discuter 1) une erreur d'appréciation dans les études précliniques de relargage d'étain par la soudure de l'implant, 2) la possible transformation de l'étain minéral en organoétain et 3) la similitude des symptômes des patientes implantées et ceux observés lors d'intoxications en organoétain.

**1/Une sous estimation de l'apport en ion étain dans l'organisme par rapport à la prise quotidienne per os.** L'étain peut se trouver sous trois formes principales dans le corps humain: l'ion étain, l'étain métallique et l'étain organique appelé aussi organoétain.

L'étain métallique est largement utilisé dans les canettes de jus de fruits ou de légumes sous forme le plus souvent de chlorure d'étain comme additif (E512), qui sert comme anti-oxydant et conservateur de couleur. Des cas d'intoxications digestives ont été signalés lors de contamination d'étain minéral venant des canettes en fer blanc à base d'étain [43, 44]. L'étain minéral a fait l'objet d'une réévaluation de sa sécurité en 2018 par l'autorité européenne de sécurité des aliments [45]. La dose maximum tolérable des années 2000, avant d'avoir des signes d'intolérance gastrique, était de 2mg/kg/j soit pour un adulte de 70 kg à 140 mg. Elle a été abaissée lors de la révision de 2018. On admet qu'à partir de 40 mg il peut exister des signes gastriques. Il a été établi que la prise quotidienne d'étain par jour comme additif était au dessous de 1,3 µg/j et que le 95% percentile d'exposition variait de 0 à 11 µg/j. La prise quotidienne d'étain est estimée en dehors des additifs de jus de fruits à 1 à 8 mg/j [34], 0,2 à 1 mg/j pour Rudel et Shaeffer [46, 47] et 0,18 mg/j au Royaume Uni pour Winship [48]. Par ailleurs, il est établi que la proportion de l'étain minéral absorbé par voie digestive est très faible (de l'ordre de 1% à 2,5%) [34]. Ceci donne un passage approximatif d'étain minéral dans l'organisme de l'ordre de 25 µg/j. Un document de 2004 de la Société Conceptus, soumis à



l'agence de sécurité sanitaire [21] montre que la soudure de l'implant, observée par microscopie électronique à balayage, présente une corrosion importante après immersion dans un bain de serum salé : elle est de 25-50% à trois mois et pratiquement complète à 6 mois, bien qu'il ne soit pas observé de rupture de la soudure. Les auteurs du rapport considèrent que cette absence de rupture à 6 mois est suffisante, pour permettre l'obtention d'une fibrose des trompes avec obturation de celles-ci permettant la stérilisation. Par ailleurs, des tests chimiques de mesure de corrosion de l'implant ont été effectués pour l'étain, le chrome et le nickel dans des bains de sels jusqu'à une durée de 6 mois. Le relargage mesuré d'étain est jusqu'à 25 µg/j, 200 fois supérieur au relargage de nickel et 1000 fois supérieur au relargage de chrome. L'importance du relargage d'étain doit être minimisée selon les auteurs "si on compare celui-ci à une prise quotidienne de 100 mg/j d'étain per os." Ils considèrent ainsi que la dose d'étain potentiellement relarguée dans le corps est infiniment petite par rapport à la prise alimentaire. Or cette dose de 100 mg ne correspond nullement à la prise quotidienne d'étain et à la très faible absorption digestive de ce minéral. Ainsi, la libération d'étain dans le corps humain à partir de la corrosion de la soudure est au moins équivalente à la quantité absorbée par jour après une prise par voie digestive.

Cette corrosion majeure de la soudure en étain vient d'être confirmée récemment par Aslam [49] lors d'une étude de corrosion galvanique de l'implant Essure en milieu PBS et Formol. Le relargage de nickel est de 10 ppb après 1000 h avec une stabilisation alors que le relargage d'étain est passé de 200 ppb à 300 ppb entre 500 h et 1000 h avec absence d'obtention d'un plateau. Cette corrosion majeure de la soudure dès 120 h, est aussi observée en MEB.

## **2/ Une transformation probable de l'étain inorganique en organoétain suite à la corrosion**

L'étain, sous forme ionique, peut aussi se combiner avec des atomes de carbone pour donner des organoétains. Ces composés sont largement utilisés au point de vue industriel dans les plastiques, mais aussi dans les insecticides, le traitement du bois, les peintures avec un pouvoir antimousse pour les coques de bateaux, les répulsifs. Le processus industriel pour les fabriquer exige une haute température de l'ordre de 200 °C et l'utilisation de réactifs spéciaux [43]. Cependant, l'organoétain sans réaction de fusion peut se créer dans les écosystèmes au contact des microbes à partir d'un processus d'érosion de l'étain minéral [49, 50, 51]. De même, des réactions d'oxydoréduction à température ambiante ont été décrites pouvant aboutir à de l'organoétain par contact entre l'étain élémentaire issu de la corrosion et des molécules organiques comme l'acetylcholine, des processus de méthylation peuvent être observés par phénomène d'oxydoréduction [52]. La probabilité que l'étain minéral absorbé par voie digestive puisse se transformer en organoétain a été jugée impossible par Blunden [43] compte tenu de la très faible absorption digestive de l'étain, rapidement rejeté dans les selles et du fait que le processus de transformation de l'étain en organoétain par les bactéries est un processus très lent, ne pouvant se dérouler pendant le temps de passage fugace de l'étain minéral dans le corps. Or, dans le cas de l'Implant Essure, les particules d'étain minéral observées constamment dans les tissus utérins, sont présentes pendant plusieurs années en contact avec le biotope utérin [53], lui même pouvant être soumis à des surinfections ce dont témoigne la fréquence des infections de l'aire génito-urinaire chez nos patientes. Ce mécanisme de transformation par le biotope de métal inorganique en organométal plus toxique a également été décrit pour le mercure [54]. Le fait que les patientes, signalant une infection urinaire microbienne, aient une intensité de score systémique, plus important est en faveur de cette hypothèse. Ainsi, compte tenu de la possibilité d'une transformation de l'étain inorganique en organoétain, lors d'une lente

corrosion de l'implant, sur plusieurs années, on peut suspecter que les signes systémiques et certains signes locaux, comme les troubles sphinctériens observés chez ces patientes, puissent correspondre à la symptomatologie des intoxications aux organoétains.

**3/ La toxicité des organoétains** est connue depuis 1954, suite au scandale sanitaire du Stalinon [56]. Ce médicament à base d'organoétain avait été délivré en France pour traiter des furoncles. Des expérimentations animales et cliniques insuffisantes, ont permis la commercialisation d'un organo-étain en gélule, toxique, qui a entraîné 100 décès, la plupart chez des adolescents et adultes jeunes et plus de 100 victimes graves. Il s'agissait de tableau d'oedème neuroméningé avec hypertension intracrânienne. Plusieurs survivants ont présenté des tableaux sévères de paraplégies avec troubles moteurs et sphinctériens. Une autre série d'intoxication aux organoétains a été déclarée en Chine du sud dans les années 90 où plus de 1000 personnes ont été contaminées par du sindoux industriel utilisé comme huile de cuisine [57]. D'autres observations ponctuelles ont été rapportées le plus souvent dans un contexte professionnel avec parfois des troubles de types psychiatriques [58, 59, 60]. Des anomalies à l'IRM peuvent être enregistrées portant sur des défauts de la substance blanche [3, 61, 62]. Cima [34] identifie les signes neurologiques suivants liés à une intoxication aux organoétains : troubles de l'audition, troubles visuels, céphalées, mouvements involontaires des bras, diplopie, troubles d'équilibre, amnésie, troubles du calcul, polyneuropathie sensitivomotrices... Tous ces symptômes se retrouvent dans la plupart des plaintes des patientes implantées avec Essure. Parmi ces 18 cas, on note, dans le cas d'une patiente étiquetée sclérose en plaques, un épisode de diplopie suivi d'un épisode de mouvement involontaire d'un bras, symptômes pouvant être retrouvés dans les signes de toxicité à l'organoétain. Enfin, les signes de vessie neurologique pourraient être interprétés comme des signes frustrés de cette neuro toxicité.

Une autre hypothèse de mécanismes de toxicité rencontrée, malgré le faible poids d'étain dans les soudures des implants Essure (1,9 mg par Implant selon Bayer), pourrait être liée à des phénomènes de nanotoxicité. La poursuite de l'érosion des microparticules au cours des ans pourrait aboutir à la production de nano-particules. On sait que la toxicité est alors indépendante du poids du métal, mais proportionnelle à la surface d'échange déployée par ces nanoparticules qui peut en augmenter la toxicité à poids égal par un facteur de 1000 [63].

Nos travaux doivent être confirmés par d'autres équipes. Une étude d'un échantillon de plusieurs centaines de patientes tirées au sort et ayant un recul d'implantation d'au moins cinq années, portant sur l'interrogatoire, les dosages d'étain et d'organoétains, pourrait confirmer cette forte suspicion, associée à d'autres analyses minéralogiques MEB-EDX en cas d'explantation. Un grand nombre de patientes gardent des symptômes qui pourraient être liés à la dissémination de particules d'étain dans l'organisme. Nous avons observé le cas d'une patiente porteuse d'un nodule inflammatoire recto-vaginal avec réaction granulomateuse, pour laquelle l'analyse minéralogique a montré la présence de particules d'étain, confirmant le passage de ces particules à distance de l'utérus. La persistance de taux élevé d'étain pourrait inciter à proposer un essai de traitement par chélateur dans le cadre d'une étude clinique prospective [64].

## **CONCLUSION**

Nous démontrons, pour la première fois, que l'inflammation observée sous forme de granulomes dans les trompes et les cornes, suite à l'implantation d'Essure, n'est pas liée qu'à une réaction aux fibres de polyéthylène, mais aussi à une réaction à la dégradation de la soudure en étain. Cette soudure en étain fait la particularité de cet implant parmi les prothèses implantables. L'estimation du risque toxique a été largement sous estimé dans les

épreuves de corrosion de l'implant réalisées en 2004. Il n'y a pas eu d'étude chimique MEB-EDX des particules observées dans la paroi des trompes lors d'expérimentations animales et lors des études cliniques préliminaires. Les signes locaux de douleur et de saignements doivent être rattachés à ce dysfonctionnement de l'implant avec, d'une part des granulomes au contact de la dégradation de la soudure, d'autre part de l'adénomyose des cornes. Le tableau clinique systémique qui apparaît progressivement dans le temps chez les femmes, pour atteindre 50% de celles-ci au bout de cinq ans, est compatible avec celui d'une intoxication chronique aux organoétains. Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer la transformation de l'étain inorganique en organo-étain : oxydoréduction au contact de molécules telles que l'acétylcholine, rôle du microbiote utérin, mécanismes de nanotoxicité. La diffusion des particules aux cornes justifie la nécessité de pratiquer systématiquement une hystérectomie associée à la salpingectomie. Une étude d'un échantillon, non biaisé, de 1000 patientes, implantées depuis plus de 5 ans, avec enquête clinique et dosage d'étain et analyses minéralogiques des tissus, en cas d'ablation, pourrait permettre de valider cette hypothèse. Par ailleurs, si les patientes sont nettement améliorées, la persistance parfois de symptômes, peut être liée à la persistance d'étain dans l'organisme. Une étude clinique prospective, faisant appel à des chélateurs de métaux, pourraient être envisagée chez les patientes restant symptomatiques.

De manière plus générale, l'apport de l'analyse MEB-EDX est un outil précieux dans les études de tolérances des bioprothèses comme dans la recherche de la cause des maladies granulomateuses, souvent considérées comme idiopathiques. C'est grâce à l'analyse EDX qui n'avait pas été pratiquée dans les études précliniques et les analyses de tissus explantés que l'imputation de l'étain a pu être évoquée.

## **Remerciements**

Association de Lutte contre le Cancer Thoracique et les Minéralopathologies (ALCTMP) présidée par le Docteur JF. ALEX, pour la subvention octroyée en aide à la publication et pour les avances de frais d'analyses minéralogiques allouées à certaines patientes.

Les Mutuelles Pacifica, Macif, Banque Populaire et Caisse d'Epargne (BPCE) pour la prise en charge du coût de l'analyse minéralogique de certaines patientes.

A. BOUCHARDON et B. SMATTI du Centre d'Imagerie Quantitative Lyon-Est (CIQLE) pour la gestion et la préparation des échantillons en vue de l'analyse MEB.

Docteur J. REVERSO-MEINIETTI du laboratoire MEDIPATH de Nice pour l'application du protocole anatomopathologique.

Professeur V. BALTER et P. TELOUK du Laboratoire de Géologie de Lyon, Terre, Planètes et Environnement (LGLTPE), Ecole Normale Supérieure (ENS) de Lyon, pour l'analyse de la composition élémentaire d'un implant et pour des analyses ICP-MS d'urines.

P. GIORGIO et l'association générale de l'internat de Lyon (AGIL) pour l'aide à la recherche bibliographique.

Professeur H. MAISONNEUVE pour ses conseils.

G. PETITJEAN Laboratoire Cerba France pour son aide à la réflexion sur les dosages de métaux.

D. AMOUROUX pour son aide à la réflexion sur la fabrication d'organoétain dans les écosystèmes.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1/ Dhruva SS, Ross J, Garipey AM Revisiting Essure – Toward safe and effective sterilization N Engl J Med 2015; 373: e17: 1-3.
- 2/Valle RF, Carigan CS, Wright TC, STOP Prehysterectomy Investigation Group Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: results from a prehysterectomy study Fertility and sterility 2001; 76: 974-80.
- 3/ Al-Safi Z, Shavell VI, Katz LE, Berman JM Nickel hypersensitivity associated with an intratechal microinsert system Obstet Gynecol 2011 ; 117 : 461-2.
- 4/Zurawin RK, Zurawin L Adverse events due to suspected nickel hypersensitivity in patients with Essure microinserts MIG 2011 ;18 : 475-82.
- 5/ Bibas N, Lassere J, Paul C, Aguilar C, Giordano Labadie F. Nickel-induced systemic contact dermatitis in intratubal implants: the baboon syndrome revisited Dermatitis ; 2013 ;324 :35-6.
- 6/Beckwith AW Persistent pain after hysteroscopic sterilisation with microinserts Obstet Gynecol 2008; 111:511-2.
- 7/Brito LGO, Cohen SL, Goggins ER, Wang KC, Einarsson JI Essure surgical removal and subsequent Symptom resolution : case series and follow-up survey Journal of Minimally Invasive Gynecology 2015 ; 22 : 910-13.
- 8/Kamenic H, Thiel L, Karreman E, Thiel J Does Essure cause significant de novo pain , A retrospective review of indications for second surgeries after Essure placement JMIG 2016 ; 23 : 1158-62.
- 9/Maassen LW, Van Gastel DM, Lentjes MY, Bongers MY, Veersema MY Intracavitary deposits on Essure hysteroscopic sterilization devices: a case report Case reports in women health 2017; 15: 3-5.
- 10/Rezai S, Labine M, Roberts HAG, Alcantara IL, Henderson C, Elmadjian M, Nuritdinova D Essure microinsert abdominal migration after hysteroscopic tubal sterilization of an appropriately placed Essure device: dual case reports and review of the littérature. Cases Rep Obstet Gynecol 2015; 2015: 402197.
- 11/Ricci G, Restaino S, Di Lorenzo G, Fanfani F, Scrimin F, Mangino FP Risk of Essure microinsert abdominal migration: case report and review of literature Therapeutic and clinical risk management 2014; 10: 963-968.
- 12/Sills ES, Li X, Jones CA, Wood SH Contraceptive failure after hysteroscopic sterilization: analysis of clinical and demographic data from 103 unplanned pregnancies Obstet Gynecol Sci 2015; 58: 487-93.
- 13/Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010. European Journal Obstetrics Gynecology and Reproductive biology 2014; 180: 133-37.

14/Franchini M, Zizolfi B, Coppola C, Bergamini V, Bonin C, Borsellino G, Busato E, Calabrese S, Calzolari S, Fantin GP, Giarre G, Litta P, Luerti M, Mangino FP, Marchino GL, Molinari MA, Scatena E, Scrimin F, Telolli P, Sardo ADS Essure permanent birth control , effectiveness and safety : an italian 11-year survey JMIG 2017 ; 24 : 640-5.

15/Ouzounelli M, Reaven NL Essure hysteroscopic sterilization versus interval laparoscopic bilateral tubal ligation: a comparative effectiveness review JMIG 2015; 22: 342-52.

16/Walter JR, Ghobadi CW, Hayman E, Xu S Hysteroscopic sterilization with Essure . Summary of the US Food and Drug Administration actions and policy implications for postmarketing surveillance Obstetrics and Gynecology 2017 ; 129 : 10-19.

17/ Bahk CY, Gosgharian M, Donahue K, Freifeld CC, Menone CM, Pierce CE, Rodriguez H, Browstein JS, Furberg R, Dasgupta N Increasing patient engagement in Pharmacovigilance Throug online community outreach and mobile reporting applications : an analysis of adverse event reporting for the Essure Device in the US Pharmaceut Med 2015 ; 20 : 331-40.

18/Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zurelk M Association of hysteroscopic versus laparoscopic sterilization with procedural , gynecological and Medical outcomes JAMA 2018 ; 319 : 375-87.

19/fda.gov/media/11150/download Biological responses to Metal Implants September 2019.

20/ Catinon M, Roux E, Auroux A, Balter V, Fellah C, Trunfio-Sfarghiu AM, Sournies G, Vincent M Identification of inorganic particles resulting from degradation of Essure implants: study of 10 cases Eur J Obst Gynecol Reprod Bio 2020; 250: 162-170.

21/ Banet N Clinical and histopathologic characteristics of patients undergoing surgical excision with Essure coils. Longitudianl experience at a women’s speciality hospital. Annals of diagnostic pathology 2020;151508.

22/Jegaden M, Pourcelot aG, Fernandez H, Capmas P Surgical removal of Essure micro-inserts by vaginal hysterectomy or laparoscopic salpingectomy with cornuectomy : case series and follow up survey about device-attributed symptoms resolution J Gynecology Obstetrics and Human reproduction 2019 ; 49 (8) : 101781.

[23/https://www.anasm.sante.fr/var/ansm\\_ite/storage/original/application/&114c59313992db5144689be838ed5a36pdf](https://www.anasm.sante.fr/var/ansm_ite/storage/original/application/&114c59313992db5144689be838ed5a36pdf).

24/ Leyendecker G , Bilgicyildirim A, Inacker M Stalf T, Huppert P, Mall Bo`ttcher B , Wildt L Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study Arch Gynecol Obstet 2015; 291: 917-32

25/ Parant F, Bost M, Nohuz E, Prost J, Cerruti E, Morel S, Maurin J, Chene G Potentiel release of toxic metal elements from Essure device in symptomatic patients: first result of the French Abimco Cohort. Eur J Obst Gynecol and reprod Bio 2020...

26/Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO Migration of corrosion products from modular hip prostheses . Particle microanalysis and histopathological findings. J Bone Joint Surg Am 1994; 76 (9): 1345-59.



27/ Ryhanen J, Niemi E, Serlo W, Niemela E, Sandvik P, Pernu H, Salo T Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures CCC 1997; 451-7.

28/ Lerouge S, Guidoin R, Ashton T, Guidoin MF, Legrand AP; Douville Y, Soulez G Nitinol self-deployable endovascular proestheses: variability in corrosion resistance Ann Chim Sci Mat 2004; 29 : 41-52.

29/Siemons SE, Vleugels MPH, Veersema S, Braat DDM, Nieboer TE Lon- term follow-up after successful Essure sterilization: evaluation of patient satisfaction, symptoms, and influence of negative publicity. Fertility and sterility 2019; 112: 1144-9.

30/ Merviel P, Kurtz D, Lelievre C, Le Gourrierec A, Postec-Ollitrault E, Dupré P.F Assessment of non-gynecological symptoms before and after removal of the Essure sterilization device. A 6-months follow up study. Minerva Gynecologica 2019; DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04391-0.

31/ Maassen LW, Van Gastel DM, Haveman I, Bongers MY, Verseema S. Removal of Essure sterilisation devices: a retrospective cohort study in the Netherlands. J Minimally Invasive Gynecology 2018 ;26 : 1056-62.

32/Cho Y, Nvuyen S, Harkins G, Deimling T, Benton A An analysis of patients undegoing surgical removal of the Essure Device : a retrospective case series J Gynecology Surgery 2019 ; 35 : 285.

33/Chene G, Cerruto E, Moret S, Lebaill-Carval K, Chabert P, Mellier G, Nohuz E, Lamblin G, Clarl TJ Quality of life after laparoscopic removalof Essure sterilization devices. Eur J of Obsetrics and Gynecology and reproductive biology 2019 X3 100054.

34/Cima F Tin: Environmental pollution and health effects Encyclopedia of Environmental health 2019;6: 65-75.

35/ Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, JP Goulle Journal of Analytical toxicology 2013;37: 401-5.

36/PazzagliaUE, Minoia C, Ceciliani L, Riccardi C Metal determination in organic fluids of patients with stainless steel hip arthroplastie Acta Orthopaedica Scandinavica1983; 54: 574-8.

37/ Linden JV, Hopfer SM, Gossling HR, Sunderman FW Blood Nickel concentrations in patients with stainless-steel hip prostheses Annals of clinical and laboratory science 1985; 15:459-6438/ Green B, Griffith E, Almond S Neuropsychitry symptoms following metal –on metal implant failure with cobalt and chromium toxicity BMC Psychiatry 2017;17:33.

39/ Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN Toxicity , mechanism and health effects of heavy metals Interdiscipl Toxicol 2014 ;7 :60-72

40/Kozlowski H, Kolkowska P, Wathy J, Krzywoszynska K, Pitrocki S General aspects of metal toxicity. Current medicinal chemistry 2014 ;27: 3721-40.

- 41/ Sunderman FW, Dingle B, Hopfer S, Swift T Acute Nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride American Journal of Industrial Medicine 1988; 14: 257-66.
- 42/Martinez-Martinez MI, Munoz-Fambuena I, Cauli O Neurotransmitters and behaviorail alterations induced by Nickel exposure Endocrine, metabolic and immune disorders . Drug targets 2020;20: 985-91.
- 43/Blunden S, Wallace T Tin in canned food: a review and understanding of occurrence and effect Food and Chemical Toxicology 2003; 41: 1651-62.
- 44/ Barker WH, Runte V Tomatojuice –associated gastroenteritis Washington and Oregon 1969 Am J Epidemiol 1973;69:210-7.
- 45/Scientific Opinion Reevalutaion of stainlesse chloride (E 512) as food additif EFSA Journal 2018; 16 (0): 529 S.
- 46/Rudel H Case study: bioavailability of tin and tin compounds Ecotoxicology and environmental safety 2003; 56: 180-9.
- 47/Schafer SG, Femefert U Tin-A toxic heavy metal? A review of the literature Regulatory toxicology and phamacology 1984; 4: 57-69.
- 48/Winship KA Toxicity of tin and its compounds Adv Drug React Ac Pois Rev 1988; 1: 19-38.
- 49/Aslan et al <http://abstracts.biomaterial.org/data/papers/2019/abstarcts/250.pdf>.
- 50/Hallas LE, Means JC, Cooney JJ Methylation of Tin by Estuarine microaorganisms Sciences 1982; 215: 1505-7.
- 51/Bridou R, Rodriguez-Gonzalez P, Stoichev T, Amouroux D, Monperrus M, Navarro P, Tessier E, Guyonnaud R methylation and dealkylation of Tin compounds by sulfate- and nitrate-reducing bacteria ChemosphInt J Current Research 2017 ;9 :57899-ere 2018 ;208 :871-9.
- 52/Pinel –Raffaitin P, Amouroux D, Le Hecho I, Rodriguez-gonzales P, Potin-Gautier M Occurrence and distribution of organotin compunds in leachates and biogases from municipal landfills Water research 2008 ;42 : 987-96.
- 53/Agnatospoulos A, Hadjispyrou S Methylation of Sn, Pb, and Sn (II), Pb (II) inorganic salts by carbonium ion donors Toxicological and environmental Chemistry 1993;39 :207-15.
- 54/ Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nature Communications DOI:10.1038/s41467-017-00901-0.
- 55/Li H, Lin XL, Zhao J, Wang L, Gao Y, Li B, Chen C, Li yF Intestinal methylation and demethylation of mercury Bull Environment Contalination and Toxicology 2019 ; 102 : 597-604.

56/HP Stalinon a therapeutic disaster BMJ 195 Bull Environ Contam Toxicol 2000; 65: 277-848 , 515.

57/ Gui-bin J, Qun-fang Z, Bin H Tin compounds and major trace metal elements in organotin-poisoned patient's urine and blood measured by gas chromatography-flame photometric detector and inductively coupled plasma –mass spectrometry.

58/ Ross WD, Emmett EA, Steiner J, Tureen R Neurotoxic effects of occupational exposure to organotins Am J Psychiatry 1981 138 : 1092-5.

59/ Fortemps E, Armand G, Bomboir A, Lauwerys R , Laterre EC Trimethyltin poisoning . Report of two cases Int Arch Occup Environ Health 1978; 41: 1-6.

60/ Besser R, Kramer G, Thumler R, Bohl J, Gutmann L, Hopf HC Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome Neurology 1987 ; 37 : 945-50.

61/ Yoo CI, Kim Y, Jeong KS, Sim CS, Choy N, Kim J, Eum JB, Nakajima Y, Endo Y, Kim YJ A case of acute organotin poisoning J Occup Health 2007 ; 49 :305-1036.

62 Lee E, Park JE, Iida M, Fujie T, Kaji T, Ichiara G, Weon YC, Kim Y Magnetic resonance imaging of leucoencephalopathy in amnesic workers exposed to organotin Neurotoxicology 2016 ; 57 : 128-35.

63/Oberdorster G Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine concepts of nanotoxicology J Internal Medicine 2009;267:89-105.

64/Fulgenzi A, Vietti D, Ferrero ME Chronic toxic-metal poisoning and neurodegenerative diseases 2017;9: 57899-909.

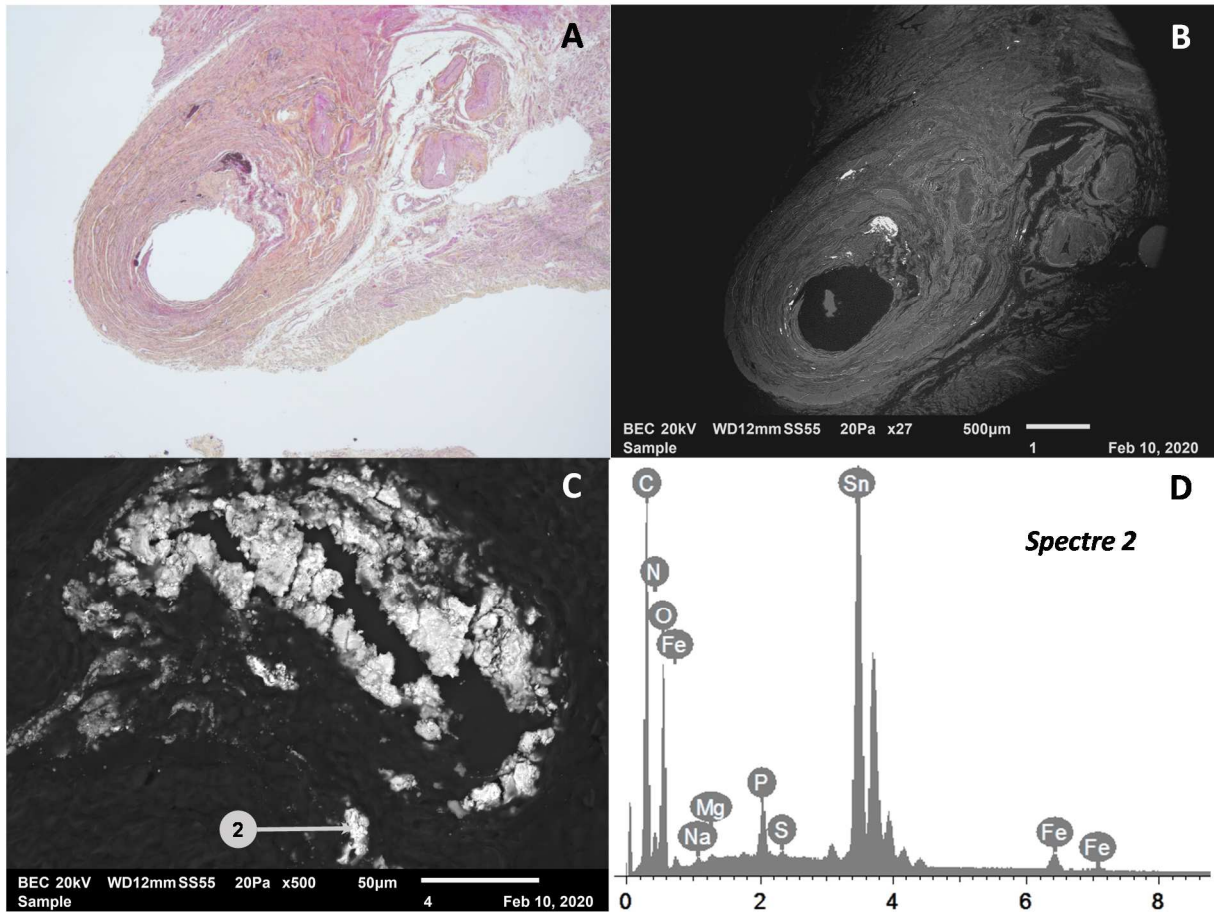


Figure 1 : Observation corrélative en microscopie optique (A) et en microscopie électronique à balayage (B) de la coupe histologique de trompe de Fallope de la patiente n°6 aux grossissements x25 et x27. Un amas a été observé au grossissement x500 (C) et une analyse EDX a été réalisée. Sur ce champ, les 10 particules analysées ont un spectre similaire au spectre n°2 présenté dans la figure (D).

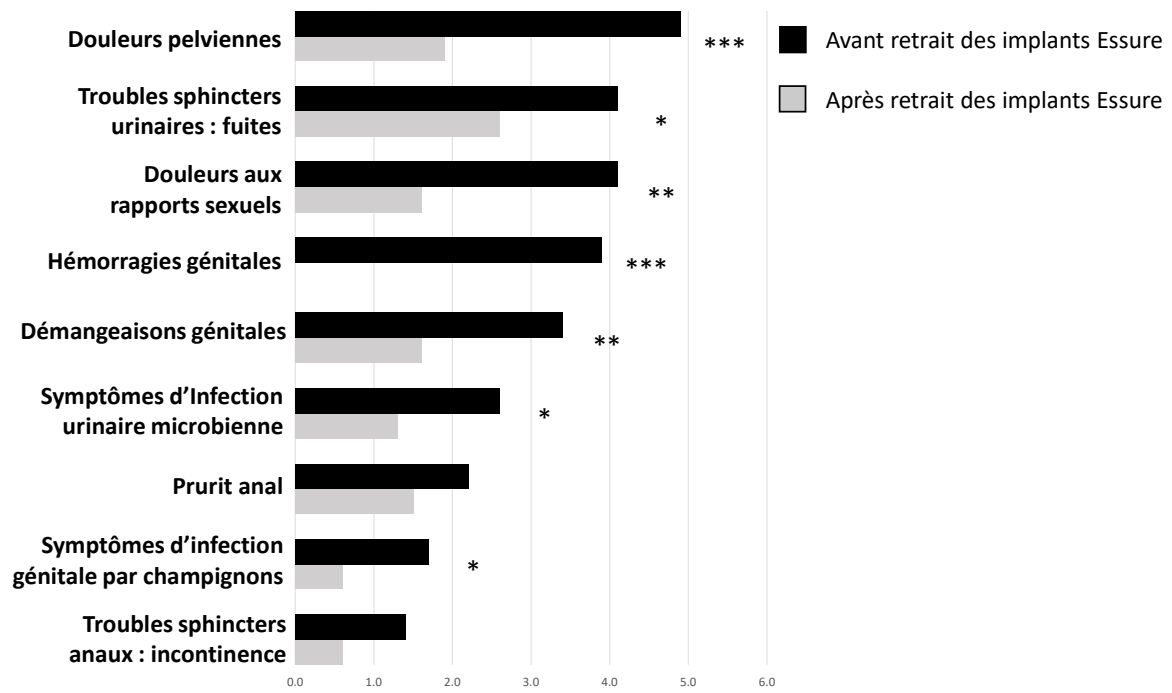


Figure 2 : Histogramme représentant le score pour chaque symptôme local avant (histogrammes noirs) et après le retrait des implants (histogrammes gris). Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes. Un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés a été effectué pour chaque symptôme.  $0,05 < p < 0,1$  (\*);  $0,01 < p < 0,05$  (\*\*);  $p \leq 0,01$  (\*\*\*)

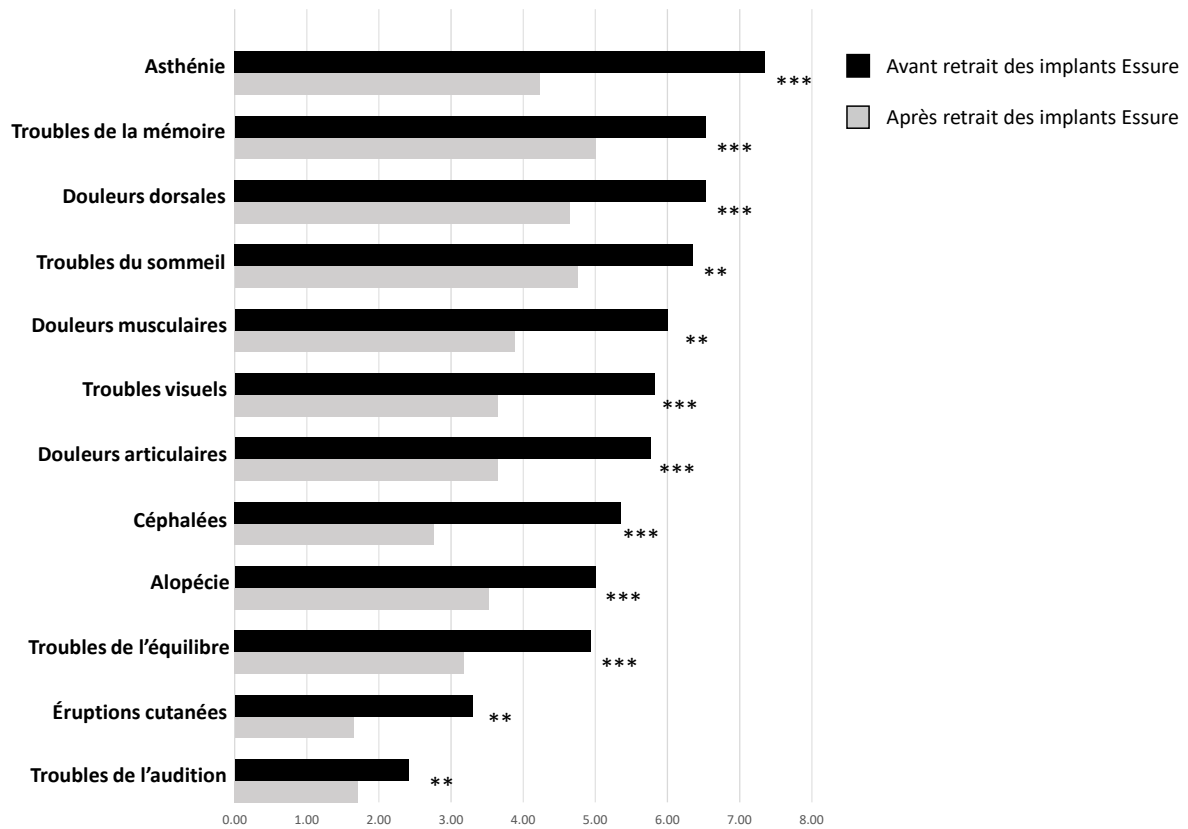


Figure 3 : Histogramme représentant le score pour chaque symptôme systémique avant (histogrammes noirs) et après le retrait des implants (histogrammes gris). Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes. Un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés a été effectué pour chaque symptôme.  $0,01 < p < 0,05$  (\*\*);  $p \leq 0.01$  (\*\*\*)

Tableau 1 : Description des patientes, des différentes biopsies analysées et détails de l'étude anatomopathologique. tf: trompe de Fallope ; cu: corne utérine.

N° patient	Âge	Biopsie	Temps avant retrait (mois)	Granulome	Fibrose	Inflammation non-spécifique	Corps étrangers	Adénomyose	Autres
1	49	tf + cu	127	X				X	Dystrophie épidermique cervicale
2	52	cu	90	X		X	X	X	
3	49	cu	73	X				X	Endomètre dystrophique
4	56	tf	114	X				X	Myomes
5	52	tf	66	X		X	X	X	Calcifications
6	43	tf	80	X				X	Cystostéanonécrose
7	46	tf	60	X		X		X	Kystes paratubaires
8	48	tf	103	X				X	Myomes
9	36	tf	44	X		X	X		
10	54	cu	178	X		X	X	X	Kystes ovariens et paratubaires
11	38	tf + cu	55	X		X		X	Kystes paratubaires
12	51	tf	80	X					Myomes
13	45	tf	61		X				Kystes paratubaires
14	56	cu	121	X				X	Myomes
15	49	cu	107	X		X	X	X	
16	50	cu	91	X		X	X	X	Kystes paratubaires
17	56	tf	162	X		X			Myomes
18	55	tf + cu	89	X		X	X	X	

Tableau 2 : les résultats de l'analyse minéralogique des biopsies. ++++: 75 à 100%; +++: 50 à 75%; ++: 25 à 50%; +: 0 à 25%. tf: trompe de Fallope ; cu: corne utérine.

N° patient	Biopsie	Composé Sn	Composé Ca	Silicate	Acier	Composé Fe	Composé Ti	Composé Pt	AgO	Nombre de particules analysées
1	tf + cu	++++							+	96
2	cu	++++	+		+					133
3	cu	++++	+							30
4	tf	++++								59
5	tf	++++								40
6	tf	++++								45
7	tf	+++					+	+		40
8	tf	++++	+				+			50
9	tf	++++			+					30
10	cu	++++								30
11	tf + cu	++++								45
12	tf	++				+++				70
13	tf	++++	+		+					32
14	cu	++++								30
15	cu	+++	++	+						47
16	cu	++++								30
17	tf	++	++	+	+		+	+		42
18	tf + cu	++++								45



Tableau 3: Intensité des symptômes locaux contractés par les patientes avant et après le retrait de leurs implants ESSURE. L'intensité est mesurée par un score allant de 0 (aucun symptôme) à 10 (symptômes très forts). La patiente N°12 n'a pas répondu au questionnaire.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	16	17	18	Score total
<b>Hémorragies génitales</b>	<b>Avant</b>	0	0	8	0	10	5	0	8	10	0	1	4	8	10	1	0	1	<b>66</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>Douleurs pelviennes</b>	<b>Avant</b>	4	3	0	8	6	8	10	9	10	3	0	2	0	9	6	6	0	<b>84</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	10	0	0	10	3	6	0	0	0	0	0	0	3	0	<b>32</b>
<b>Douleurs aux rapports sexuels</b>	<b>Avant</b>	0	0	0	7	5	8	10	8	10	0	0	0	0	7	4	10	0	<b>69</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	10	0	0	0	2	10	0	4	0	0	0	0	0	1	<b>27</b>
<b>Symptômes d'infection urinaire microbienne</b>	<b>Avant</b>	1	0	0	9	0	4	2	5	10	0	0	0	0	0	8	6	0	<b>45</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	10	0	0	1	0	10	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>22</b>
<b>Symptômes d'infection génitale par champignons</b>	<b>Avant</b>	6	0	0	0	0	0	0	5	10	0	0	2	0	0	0	6	0	<b>29</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	1	0	0	0	0	0	<b>11</b>
<b>Troubles sphincters urinaires : fuites</b>	<b>Avant</b>	0	2	0	8	0	7	3	10	7	0	0	2	7	5	7	6	6	<b>70</b>
	<b>Après</b>	0	2	0	9	0	3	10	3	5	0	0	0	4	2	3	2	2	<b>45</b>
<b>Troubles sphincters anaux : incontinence</b>	<b>Avant</b>	0	0	0	2	0	0	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	9	<b>23</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	2	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>11</b>
<b>Démangeaisons génitales</b>	<b>Avant</b>	0	0	0	6	0	4	9	8	9	0	0	0	3	6	7	6	0	<b>58</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	7	0	0	7	2	9	0	0	0	0	2	0	1	0	<b>28</b>
<b>Prurit anal</b>	<b>Avant</b>	0	0	10	4	0	0	10	8	0	0	0	0	0	0	0	6	0	<b>38</b>
	<b>Après</b>	0	0	0	4	0	0	10	2	8	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>25</b>
<b>Score total</b>	<b>Avant</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>18</b>	<b>44</b>	<b>21</b>	<b>36</b>	<b>54</b>	<b>63</b>	<b>66</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	<b>46</b>	<b>16</b>	
	<b>Après</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>52</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>48</b>	<b>12</b>	<b>58</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	

Tableau 4: Intensité des symptômes systémiques contractés par les patientes avant et après le retrait de leurs implants ESSURE. L'intensité est mesurée par un score allant de 0 (aucun symptôme) à 10 (symptômes très forts). La patiente N°12 n'a pas répondu au questionnaire.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	16	17	18	Score total
céphalées	Avant	9	0	0	8	3	9	9	9	10	0	1	0	8	8	3	8	6	91
	Après	0	0	0	6	0	3	9	3	5	0	1	0	2	5	2	8	3	47
asthénie	Avant	10	9	9	10	7	8	10	10	10	0	0	3	6	9	8	9	7	125
	Après	3	7	5	9	1	7	10	2	6	0	0	1	0	5	7	6	3	72
alopécie	Avant	4	8	0	10	3	0	10	7	9	0	0	7	5	9	10	3	0	85
	Après	1	7	0	8	1	0	10	3	9	0	0	6	2	1	10	2	0	60
éruption cutanée	Avant	7	0	7	3	3	0	7	5	9	0	0	0	5	8	1	1	0	56
	Après	0	0	2	3	0	0	7	2	7	0	0	0	4	1	0	2	0	28
douleurs musculaire	Avant	10	0	7	8	8	6	10	9	10	0	0	0	8	9	9	1	7	102
	Après	6	0	4	10	7	3	10	3	10	0	0	0	4	0	6	1	2	66
douleurs dorsale	Avant	10	5	10	9	0	8	10	7	10	0	1	0	8	10	8	9	6	111
	Après	8	5	9	10	0	5	10	3	10	0	1	0	5	1	3	7	2	79
douleurs articulaire	Avant	10	0	2	8	4	7	10	10	9	0	0	0	9	5	9	8	7	98
	Après	8	0	2	10	1	3	10	3	6	0	0	0	3	1	5	8	2	62
troubles visuels	Avant	8	6	2	5	3	6	10	10	8	0	0	2	6	9	10	9	5	99
	Après	3	6	0	5	1	2	10	2	5	0	0	1	0	9	8	8	2	62
troubles de la mémoire	Avant	8	9	1	6	8	7	10	10	10	0	0	5	8	8	8	9	4	111
	Après	6	4	0	6	7	5	10	3	10	0	0	5	3	8	8	8	2	85
troubles du sommeil	Avant	9	9	5	8	0	3	10	9	10	0	1	7	8	9	5	9	6	108
	Après	0	7	5	7	0	2	10	9	10	0	1	9	3	5	3	7	3	81
troubles de l'audition	Avant	6	0	0	7	6	0	8	8	0	0	0	0	3	0	1	2	0	41
	Après	5	0	0	6	1	0	8	7	0	0	0	0	0	0	1	1	0	29
Troubles de l'équilibre	Avant	5	5	2	6	5	4	10	6	2	0	0	4	8	8	6	9	4	84
	Après	2	2	1	5	5	0	10	2	0	0	0	4	4	4	6	7	2	54
Score total	Avant	96	51	45	88	50	58	114	100	97	0	3	28	82	92	78	77	52	
	Après	42	38	28	85	24	30	114	42	78	0	3	26	30	40	59	65	21	

Tableau 5 : Concentrations en nickel, d'étain et chrome ( $\mu\text{g/L}$ ) dans le plasma (p) et le sang total (st) des patientes avant et après l'explantation de leurs implants ESSURE. Nickel plasmatique  $< 1,3 \mu\text{g/L}$  (95<sup>ème</sup> percentile) (Cesbron A, 2013) ; Etain plasmatique  $< 0,7 \mu\text{g/L}$  (95<sup>ème</sup> percentile) (Cesbron A, 2013) ; Etain sanguin total  $< 0,6 \mu\text{g/L}$  (95<sup>ème</sup> percentile) (Cesbron A, 2013) ; Chrome sanguin total  $< 0,87 \mu\text{g/L}$  (95<sup>ème</sup> percentile) (Cesbron A, 2013) ; \*Référence fournie par le laboratoire : 2,26 à 5,50  $\mu\text{g/L}$

	nickel		étain		chrome	
	Avant (p)	Après (p)	avant (p)	après (st)	Avant (st)	Après (st)
<b>1</b>	4.8	<0.5	<0.7	0.23	<0.87	
<b>2</b>	2		<0.1	0.31	0.74	
<b>3</b>	2.6		0.1		0.5	
<b>4</b>	1.2			0.34	1.36	
<b>5</b>	1.4				0.65	
<b>6</b>	1.2			0.25	0.68	
<b>7</b>	1		0.17	0.23	0.5	
<b>8</b>	1.4				<0.5	
<b>9</b>	1.2			0.35	<0.5	
<b>10</b>	0.6				2.65	
<b>11</b>	2.3				<0.5	
<b>12</b>	1.8				0.88	
<b>13</b>	0.3		<0.5	0.85	3.2*	
<b>14</b>	1.2			0.66	<0.5	
<b>15</b>	3.5		0.32		<0.5	
<b>16</b>		1.4		0.37		<0.5
<b>17</b>	2.3		1.34	0.73	<0.5	
<b>18</b>	1.6			0.33	0.69	