

Hypersensibilité retardée malgré la pose d'une prothèse de genou fémoropatellaire hypoallergénique : à propos d'un cas

Delayed hypersensitivity despite hypoallergenic femoro-patellar knee prosthesis: a case report

KILLISLY Inès¹ ; VIAUD Valérie¹ ; HURLUPE Cécilia¹ ; VENET Guillaume²

Auteur correspondant : Inès Killisly, Interne en pharmacie, CHD Vendée - Bd Stéphane Moreau, 85000 La Roche-sur-Yon, ines.killisly@etud.univ-angers.fr

Résumé

Nous rapportons le cas d'une patiente ayant présenté un phénomène allergique récidivant suite à l'implantation d'une prothèse unicompartimentale de genou (PUC) de type fémoro-patellaire. Après une première implantation, la patiente présentait des douleurs récurrentes et persistantes, avec un genou gonflé et douloureux.

Les tests allergologiques ont confirmé l'existence d'une réaction allergique de type IV à de nombreux métaux notamment cobalt, nickel et chrome.

Une dépose totale et mise en place d'une nouvelle prothèse dite « non allergisante » a permis une regression des symptômes. Après cinq mois, une recrudescence des symptômes inflammatoires similaires à ceux apparus avec la première prothèse complique la prise en charge de cette patiente. L'hypothèse d'une nouvelle allergie a été retenue.

Les recherches menées ne retrouvent aucune prothèse fémoro-patellaire compatible avec les critères de la patiente.

À défaut, il a été décidé d'implanter une prothèse totale de genou malgré les risques de complications sous-jacents.

Les réactions d'hypersensibilité retardées sont souvent sous-estimées mais constituent pourtant un facteur primordial à prendre en considération lors d'une chirurgie. Tous les dispositifs implantables métalliques peuvent être une source de réaction allergique et toxique y compris ceux décrits comme hypoallergéniques. Ce cas clinique en est l'illustration.

Mots-clés :

Allergie, métaux, biocompatibilité.

1. Pharmacie, CHD Vendée

2. Service de chirurgie orthopédique, CHD Vendée

Abstract

We report the case of a patient who presented a recurrent allergic reaction following a partial knee surgery, with a patellofemoral prosthesis. After an initial implantation, the patient presented recurrent and persistent pain, with a swollen and painful knee. Allergological tests have confirmed the existence of a type IV allergic reaction to numerous metals, notably cobalt, nickel and chromium.

Complete removal and installation of a new so-called "non-allergenic" prosthesis allowed regression of symptoms. After five months, a resurgence of inflammatory symptoms similar to those that appeared with the first prosthesis complicated the management of this patient. The hypothesis of a new allergy was retained.

The research carried out did not find any patellofemoral prosthesis compatible with the patient's criteria. Failing this, it was decided to implant a total knee prosthesis, despite the underlying risk of complications. Delayed hypersensitivity reactions are often underestimated but nevertheless constitute an essential key factor to take into consideration during surgery.

All metal implantable devices can be a source of allergic and toxic reactions, including those described as hypoallergenic. This case study is an illustration of this.

Key words:

Allergy, metals, biocompatibility.

I. Introduction

Environ 15 % de la population présenterait une allergie aux métaux : 17 % des femmes et 3 % des hommes pour le nickel, 1 à 3 % au chrome et au cobalt^[1].

Les dispositifs médicaux implantables (DMI) contenant des métaux sont susceptibles d'engendrer une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. Cette réaction est liée à la libération d'ions métalliques au fort pouvoir allergisant qui vont activer des lymphocytes. Ces derniers libèrent une variété de cytokines qui entretiennent la réponse inflammatoire et déclenchent la participation de macrophages activés^[2].

La libération d'ions métalliques par les DMI peut intervenir au contact des fluides biologiques entraînant une corrosion des matériaux constitutifs et donc une usure, mais aussi lors des frottements qui s'opèrent entre les différents éléments de la prothèse. Nous rapportons le cas d'une patiente de 46 ans souffrant d'arthrose fémoro-patellaire droite sur patella instable et subluxée, pour laquelle une allergie au chrome, cobalt et nickel est découverte en post-opératoire de sa pose de prothèse fémoro-patellaire. Cette patiente a ensuite bénéficié d'un changement pour une prothèse dite hypoallergénique mais a déclaré à nouveau des symptômes d'hypersensibilité. Devant ce tableau clinique d'allergies multiples, des recherches approfondies ont dû être menées afin de trouver une nouvelle prothèse biocompatible pour cette patiente.

II. Matériel et méthodes

Une recherche sur la chronologie des événements concernant cette patiente a été réalisée en collaboration avec le chirurgien et en s'appuyant sur le dossier patient informatisé.

Les différents fournisseurs de prothèse de genou fémoro-patellaire ont été contactés afin de trouver la prothèse anallergique la plus biocompatible possible dans le contexte allergique de cette patiente.

De plus, les experts en biocompatibilité de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes Université ainsi que le Coordonateur Régional de Matéiovigilance et de Réactovigilance ont été sollicités afin de compléter notre démarche d'investigation.

III. Résultats

En 2018, cette patiente, âgée de 46 ans, en surcharge pondérale avec un indice de masse corporelle égal à 35, subit une première intervention avec une transposition et fixation de la tubérosité tibiale par deux vis Muller™ 4,5 Zimmer Biomet (contenant du nickel et du chrome). Les suites opératoires ont été prolongées par la persistance de gonalgies malgré le traitement fonctionnel et la kinésithérapie. Suite à l'apparition d'une collection

sous-cutanée en regard de la vis d'ostéosynthèse faisant penser à une infection du site opératoire, il a été décidé de réaliser l'ablation de ces vis. La ponction montrait de légers remaniements inflammatoires chroniques du tissu conjonctivo-adipeux sans signe de spécificité.

En 2021, suite à la réalisation d'un arthroscanner montrant une arthrose évoluée, il a été décidé d'implanter une prothèse fémoro-patellaire Gender Solutions™ en alliage Zimaloy™ (alliage chrome-cobalt-molybdène) et une patella en polyéthylène Nexgen™ Zimmer Biomet (Figure 1).

À plus de six mois post-opératoires, un problème d'épanchement puriforme aseptique est survenu, entraînant de gros problèmes fonctionnels et douloureux alors que les résultats des trois mois antérieurs étaient excellents. Après investigation, la patiente fait part de problèmes d'eczéma sur des boucles d'oreille et colliers en métal de pacotille durant l'enfance. Une allergie à la prothèse métallique est alors suspectée.

Afin d'étayer le diagnostic, un bilan allergologique a été réalisé. Les tests cutanés ont montré des réactions fortement positives pour le cobalt, le nickel, le chrome et également une positivité pour le manganèse et le fer. Au vu de la composition de la pièce fémoro-patellaire Gender Solutions™ et de

la patella Nexgen™ (Annexe I), le diagnostic retenu suite à la consultation allergologique était celui d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV aux métaux constitutifs de la prothèse fémoro-patellaire implantée à savoir majoritairement le chrome, le cobalt et le nickel.

Suite à ces résultats, la patiente a été réopérée en 2021 pour mettre en place un implant fémoro-patellaire Journey™ Smith & Nephew dit « non allergisant », car composé d'un alliage de zirconium (Oxinium™). La surface métallique de cet implant est transformée par chauffage dans l'air à plus de 500 °C pour créer un oxyde céramisé de 5 µm d'épaisseur. Cette prothèse ne contient pratiquement pas de nickel (< 0,0035 %), de chrome (< 0,020 %) et de cobalt (< 0,002 %) par rapport à un alliage chrome-cobalt^[3-5], (Annexe II). L'évolution semblait favorable jusqu'à ce qu'une chute mécanique cinq mois plus tard, engendre un épanchement abondant. À l'examen radiologique, aucune anomalie de positionnement ou de fixation des implants n'a été mise en évidence (Figure 2). Une ponction articulaire a été réalisée pour éliminer le diagnostic d'arthrite septique.

Les résultats ont montré une présence de fibrine intra-articulaire associée à de rares polynucléaires neutrophiles pouvant être compatibles avec une



Figure 1 – Schéma d'une prothèse unicompartimentale de l'articulation fémoro-patellaire. (source Zimmer Biomet)

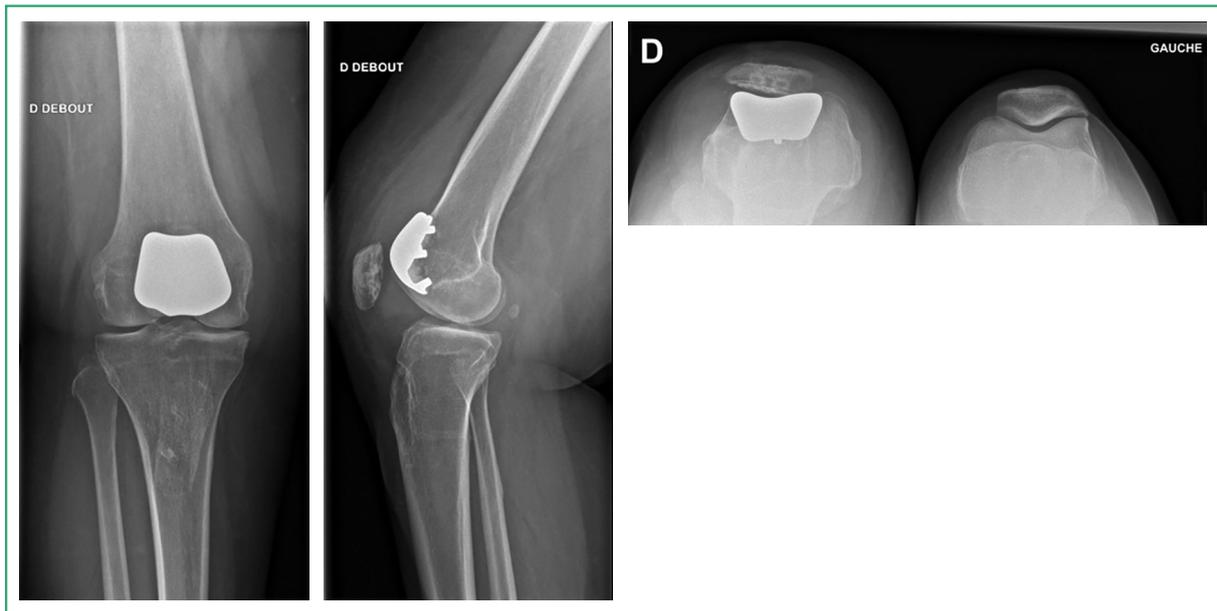


Figure 2 – Clichés radiologiques de la prothèse fémoro-patellaire Journey™, Smith & Nephew.

réaction allergique. Au vu de l'inefficacité de la prise en charge médicamenteuse (anti-inflammatoire et infiltration de corticoïdes), il est alors décidé de réaliser un nouveau changement de prothèse compatible avec le terrain multi-allergique de la patiente. La chronologie des faits est résumée dans la figure ci-dessous (Figure 3).

Malgré la sollicitation de nombreux laboratoires, aucun ne dispose de prothèse uni-compartmentale dépourvue des trois composants allergisants. La seule alternative proposée est d'implanter une prothèse totale de genou (figure 4). Nous avons dû en conséquence, élargir nos recherches à des prothèses tricompartmentales.

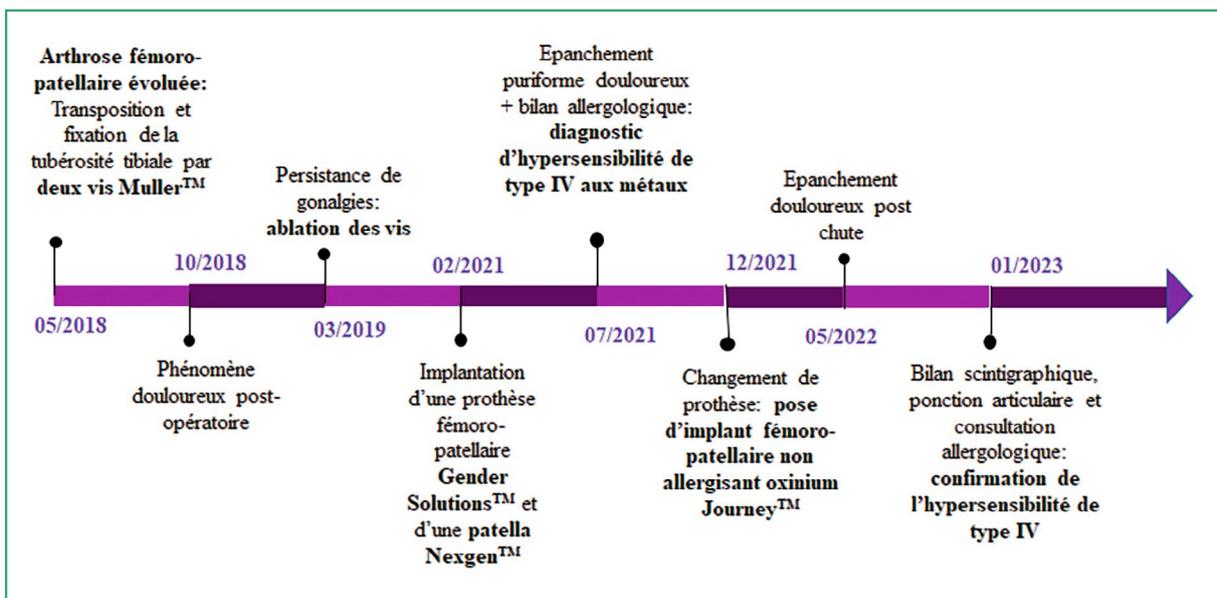


Figure 3 – Évolution chronologique de la prise en charge de cette patiente.

Nos investigations ont permis de retrouver trois prothèses totales de genou (PTG) dites non allergiques mais seulement une sans chrome, cobalt et nickel. À noter que du fer entre dans la composition de toutes les prothèses (Annexe III). On retrouve également des implants composés entièrement de céramique, mais ceux-ci ne sont pas commercialisés en France. Ils réduiraient le risque d'exposition au nickel, au cobalt et au chrome, mais il existerait en contrepartie, un risque théorique de fracture du bouclier fémoral^[6].



Figure 4 – Schéma d'une prothèse tri-compartmentale. (source Zimmer Biomet).

IV. Discussion

L'hypersensibilité retardée aux DMI peut entraîner des signes cliniques variés et peu spécifiques : douleurs, impotence fonctionnelle, cicatrisation retardée, épanchement, instabilité de l'implant... L'établissement de ce diagnostic est réalisé après exclusion des autres causes :

- les clichés radiographiques permettent d'exclure un problème au niveau de l'implant en per et post-opératoire ;
- les tests sanguins et la ponction articulaire permettent quant à eux d'exclure

une étiologie infectieuse mais en l'absence de marqueur cytologique spécifique, ils ne contribuent pas au diagnostic de réaction d'hypersensibilité.

Les biopsies per-opératoires et le test cutané *in vivo* (patch-test) sont les méthodes de diagnostic et de surveillance les plus couramment utilisées à ce jour^[7].

Toutefois, la sensibilité et la spécificité du patch-test restent contestables et ne permettent pas d'affirmer le diagnostic d'hypersensibilité aux métaux. En effet, la peau est à distance de l'articulation et possède une constitution différente des tissus péri-prothétiques (cellules de Langerhans dans la peau *versus* cellules dendritiques et macrophages dans l'articulation). Les mécanismes immunologiques et histo-pathologiques ne sont donc pas transférables^[8]. Par ailleurs, le test se déroule sur une courte période (2-7 jours) alors que la prothèse reste en place de nombreuses années.

Il existe également un autre test, le test MELISA, *Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay*, utilisé comme outil diagnostique des allergies aux métaux. Celui-ci n'est pas réalisé en France mais est disponible en Suisse et en Allemagne.

Au vu de la chronologie des faits, de la symptomatologie de la patiente, des résultats allergologiques, de la ponction et de l'absence de descellement des implants visualisé sur les images radiologiques, le diagnostic d'allergie à la prothèse Oxinium™ Smith & Nephew reste l'hypothèse la plus probable, malgré qu'elle soit considérée comme une prothèse non allergique.

Les prothèses dites « non allergisantes » sont des prothèses qui présentent une couche extérieure d'un matériau de type céramique ou nitrure de titane. Cette couche est obtenue par différents processus de fabrication (cuisson ou trempage). Ce revêtement permet d'isoler les ions métalliques potentiellement allergisants. De ce fait, elles sont conseillées chez les patients ayant des antécédents d'allergies aux métaux.

Une étude *in vitro* a montré que l'alliage d'oxyde de zirconium entraînait moins de toxicité et d'inflammation cellulaire péri-implantaire que l'alliage de titane^[9].

Après étude de la composition de la prothèse uni-compartmentale Journey Oxinium™

Smith & Nephew, bien que les métaux allergisants soient présents en très faible quantité et normalement isolés du corps humain, leur présence à l'intérieur de la prothèse et la chute de la patiente amènent à penser à une altération du revêtement ayant provoqué une libération d'ions métalliques. Par ailleurs, une étude a montré qu'il existerait un risque d'atteinte du revêtement, soit lors de la pose, soit à plus long terme, qui exposerait le patient à une possible nouvelle réaction allergique par contact des couches sous-jacentes^[10]. De ce fait, malgré la présence d'une couche externe isolante permettant de limiter l'exposition des ions métalliques aux fluides biologiques, les éléments entrant dans la composition de la prothèse ne peuvent pas garantir avec certitude, l'absence de réaction allergique.

Ainsi, le terme d'implants « hypoallergéniques » semblerait être plus adapté pour qualifier une prothèse réduisant le risque d'allergie par rapport aux qualificatifs « non allergisants » ou « anallergiques », usuellement employés.

De plus, il a également été décrit l'apparition d'une réaction allergique aux métaux suite à la pose d'un implant revêtu d'oxyde de zirconium par trempage^[11].

Enfin, il semblerait que les débris métalliques générés par les instruments en acier inoxydable comme les scies oscillantes soient une source importante de nickel biodisponible, pouvant être à l'origine de réaction allergique. En effet, le chrome et le nickel entrent dans la composition de l'acier inoxydable. Pour exemple, les lames de scie contiendraient 10 à 14 % de nickel^[12].

Malgré nos recherches, aucun autre cas d'allergie chrome cobalt nickel lors de la pose d'une prothèse de genou uni-compartmentale n'a été retrouvé dans la bibliographie, ni auprès des experts sollicités (Centre Régional de Matériovigilance et experts en biocompatibilité de l'UFR de pharmacie de Nantes). À noter qu'aucune allergie à la prothèse Journey™ n'avait été recensée par le fournisseur. Face à ce constat et en l'absence de prothèse uni-compartmentale répondant aux critères de cette patiente, une totalisation de la prothèse a été décidée.

Le choix du chirurgien s'est porté sur la prothèse totale Nexgen Tivanium™ Zimmer Biomet avec une biocompatibilité la plus acceptable. Le seul

élément pouvant poser problème est le fer, que l'on retrouve en faible quantité et pour lequel le patch-test montre une réaction légèrement positive. Après avis de l'allergologue, il s'agit toutefois d'un taux faible avec des risques nettement plus restreints.

Par contre, le risque de descellement d'une PTG est quatre fois plus important si le patient présente des antécédents de sensibilité aux métaux avant l'implantation^[13].

Par ailleurs, la Société Française de Chirurgie Hanche et Genou recommande de remplir au cours de la consultation pré-opératoire, un questionnaire permettant d'interroger le patient sur ses éventuels antécédents allergiques^[14]. Ce cas a permis de sensibiliser les orthopédistes de l'établissement sur le risque d'allergie. Un questionnaire interne élaboré à partir de celui proposé par la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) est dorénavant complété en consultation pré-opératoire par le chirurgien orthopédiste.

Le diagnostic d'hypersensibilité à un DMI est encore aujourd'hui difficile à poser en post-opératoire et les solutions disponibles pour la prise en charge des patients concernés sont limitées.

Les risques d'allergies ne cessent d'augmenter du fait des conditions environnementales prédisposantes. Les implantations prothétiques articulaires augmentant de façon exponentielle, il ne serait pas surprenant de voir un nombre de cas d'hypersensibilité aux métaux et les complications résultantes accroître dans les prochaines années. Il paraît donc important de mettre en place des mesures de sensibilisation et de prévention afin de palier à ce risque allergique et ces difficultés de prise en charge chirurgicale.

V. Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

VI. Remerciements

Nous remercions toutes les personnes ayant contribué à la rédaction et la relecture de cet article.

VII. Références

- Mertel P, Cazenave A. Hypersensibilité aux métaux & prothèses de genou. Diagnostic & conduite à tenir. Paris: Société française de chirurgie de la hanche et du genou; 2015.
- Quenardel A, Reisz E, Castel-Molières M. L'allergie à une prothèse existe-t-elle ? Revue pharmaceutique des dispositifs médicaux. 2019;(3).
- Smith&Nephew. Oxinium Oxidized Zirconium – Materials science [en ligne]. 2022, [consulté le 8/12/2023]. Disponible sur : <https://www.smith-nephew.com/en/asset/oxinium-collection-of-evidence-8x93bn>
- Smith&Nephew. Metal composition Letter [en ligne]. 2018, [consulté le 11/12/2023]. Disponible sur : <https://smith-nephew.stylelabs.cloud/api/public/content/809d35017a024388a57e58256c55a740?v=29a6ac08>
- Smith&Nephew. Cobalt Chrome bearings – Is it time to change? [en ligne]. 2023, [consulté le 11/12/2023]. Disponible sur : <https://www.smithnephewlivesurgery.com/flexpaper/oxiniumandtrade-versus-cobalt-chrome>
- Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(3):428-36.
- Wernly D, Steinmetz S, Cherix S, Borens O. Allergie aux implants orthopédiques : mythe ou réalité ? Rev Med Suisse. 2018;14(631):2243-7.
- Sheikh A. Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature [Thèse pour le diplôme d'État de docteur, Chirurgie dentaire]. Paris: Université Paris-Descartes; 2018.
- Hallab NJ, McAllister H, Jacobs JJ, Pawar V. Les particules d'alliage de zirconium et d'oxyde de zirconium produisent moins de toxicité et de cytokines inflammatoires que les particules d'alliage de cobalt et d'alliage de titane in vitro, dans les ostéoblastes, fibroblastes et macrophages humains. Réunion annuelle de l'Orthopaedic Research Society (ORS); 2012; San Francisco, Californie.
- Galetz MC, Fleischmann EW, Konrad CH, Schuetz A, Glatzel U. Abrasion resistance of oxidized zirconium in comparison with CoCrMo and titanium nitride coatings for artificial knee joints. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010;93(1):244-51.
- Lützner J, Hartmann A, Dinnebier G, Spornraft-Ragaller P, Hamann C, Kirschner S. Metal hypersensitivity and metal ion levels in patients with coated or uncoated total knee arthroplasty: a randomised controlled study. Int Orthop. 2013;37(10):1925-31.
- Lachiewicz PF, Watters TS, Jacobs JJ. Metal Hypersensitivity and Total Knee Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(2):106-12.
- Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. Biomaterials. 2008;29(10):1494-500.
- Société française de chirurgie de la hanche et du genou. Questionnaire allergie [en ligne]. [Consulté le 10/09/2023]. Disponible sur : <https://sfhg.fr/assets/media/images/infos-patient/questionnaire-allergie-sfhg.pdf>

Documents supplémentaires

Annexe I : Détails des éléments pour lesquels la patiente est allergique entrant dans la composition de la pièce fémoro-patellaire Gender Solutions™ et de la patella Nexgen™ Zimmer Biomet.

PIÈCE FÉMORO-PATELLAIRE GENDER SOLUTIONS™ ZIMMER BIOMET		PATELLA NEXGEN™ ZIMMER BIOMET	
<i>Matériau principal</i>	<i>Alliage Zimaloy™ : Chrome-Cobalt-Molybdène</i>	<i>Matériau principal</i>	<i>Polyéthylène</i>
Chrome	Présent ++	Chrome	Absent
Cobalt	Présent +++	Cobalt	Absent
Fer	Présent +	Fer	Absent
Manganèse	Présent +	Manganèse	Absent
Nickel	Présent +	Nickel	Absent

Annexe II : Détails des éléments pour lesquels la patiente est allergique entrant dans la composition de la prothèse fémoro-patellaire Journey™ Smith & Nephew.

JOURNEY™ SMITH & NEPHEW	
<i>Matériau principal</i>	<i>Alliage Oxinium™ : Zirconium</i>
Chrome	< 0,020 %
Cobalt	< 0,002 %
Fer	< 0,15 %
Manganèse	Absent
Nickel	< 0,0035 %

Annexe III : Comparaison des prothèses totales de genou hypoallergéniques de différents laboratoires.

	SCORE AS CRCO™ SCORE AMPLITUDE	ACSTM IMPLANCAST	NEXGEN TIVANIUM™ ZIMMER BIOMET
<i>Alliage principal</i>	<i>Alliage chrome cobalt avec revêtement en nitrure de titane</i>	<i>Alliage Implavit™ : chrome-cobalt-molybdène avec revêtement en nitrure de titane</i>	<i>Alliage Tivanium™ : titanium Ti-6Al-4V</i>
Chrome	Présent ++	Présent ++	Absent
Cobalt	Présent +++	Présent +++	Absent
Fer	Présent +	Présent +	Présent +
Manganèse	Présent +	Présent +	Absent
Nickel	Présent +	Présent +	Absent