

# Allergie aux prothèses métal sur métal de seconde génération



D. Anne Moneret-Vautrin

Université Nancy 1



## publications avec mots-clés: allergie aux métaux et arthroplasties



# Historique

- Années 1960: prothèses métal-métal de première génération, cimentées ou non, avec alliages Cobalt-chrome : forces de friction et érosion de particules métalliques importantes
- Années 1975 substitution des prothèses métal-polyéthylène
- Années 1980 retour de prothèses M/M de seconde génération, développement de polyéthylène modifié, généralisation de prothèses céramique C/C
  - M/M: diminution de la corrosion ? Contestable...

*d'après Dumbleton J Arthroplast 2005;20:174-188*

# Alliages couramment utilisés pour les prothèses

- Vitallium: Co 70%-Cr 25-30%-molybdène 5-7% et traces de Ni
- Alliage Co-Cr-tungstène-Ni 9-11%
- Alliage Co-Cr-molybdène-Ni 2%
- Alliage Ni 8-35%-Cr 17-20%-manganèse et <1% niobium, carbone, soufre, silice, phosphore
- Titane: pur ou avec Al(6%) ou avec vanadium 4%

*Gawkrodger Brit J Dermatol 2003;48:1089-91*

**Table 1.** Approximate Weight Percentages of Different Metals in the Most Prevalent Orthopedic Implant Alloys

| Alloy                             | Ni        | N    | Co    | Cr    | Ti    | Mo      | Al      | Fe    | Mn   | Cu   | W    | C     | Si   | V       |
|-----------------------------------|-----------|------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|------|------|------|-------|------|---------|
| Stainless steel<br>(ASTM F138)    | 10.0–15.5 | <0.5 | *     | 17–19 | *     | 2–4     | *       | 61–68 | *    | <0.5 | <2.0 | <0.06 | <1.0 | *       |
| CoCrMo alloy<br>(ASTM F75)        | <2.0      | *    | 61–66 | 27–30 | *     | 4.5–7.0 | *       | <1.5  | <1.0 | *    | *    | <0.35 | <1.0 | *       |
| Ti alloy Ti-6Al-4V<br>(ASTM F136) | *         | *    | *     | *     | 89–91 | *       | 5.5–6.5 | *     | *    | *    | *    | <0.08 | *    | 3.5–4.5 |
| Zr alloy<br>(95% Zr, 5% Nb)       | *         | *    | *     | *     | *     | *       | *       | *     | *    | *    | *    | *     | *    | *       |

Alloy compositions are standardized by the American Society for Testing and Materials (ASTM vol. 13.01).

Al = aluminum; C = carbon; Co = cobalt; Cr = chromium; Cu = copper; Fe = iron; Mn = manganese; Mo = molybdenum; N = nitrogen; Nb = niobium; Ni = nickel; Si = silicon; Ti = titanium; V = vanadium; W = tungsten.

\*Less than 0.05%.

# Complications à moyen et long terme des prothèses métal/métal

1. Mécaniques
2. Infections
3. Réactions inflammatoires ( maladies de l'inflammasome)
4. Hypersensibilité immune:
  - Induction d'auto-immunité: sclérodermie avec profil  
Th2 *Romano J Clin Rheumatol 2009;15:133-7*
  - Hypersensibilité( « allergie » mettant en jeu les  
Th1  
et/ou Th 2

( *Benson BMJ 1975: risque d'allergie Christiansen Ann Rheum Dis 1979: corrélation entre hypersensibilité aux métaux (TFL) et*

# Effets biologiques des métaux

## Cancérogénicité

- Tvx expérimentaux anciens:+ IARC: Ni Co
- Études épidémiologiques:non (*revue de six études Tharani J Bone Joint Surg Am 2001*)

**Mutagénicité:** translocations chromosomiques chez porteurs d'alliages Cr-Co RR= 2 (*Doherty même revue 2001*)

## Toxicité pour lymphocytes (*Hallab 2008 Caicedo 2008*)

- Al,Cr, Co,Ni, Molybdène, Cu, niobium, vanadium, zirconium ions à concentrations de 0.05 à 5.0 mM sur lymphocytes T CD4+
- Nickel et Vanadium altèrent le plus le DNA ( à fortes []
- Cobalt and niobium sont les plus toxiques induisant l'apoptose à [0,5 microM]

**Toxicité pour ostéoblastes** Cr et Co *Mabillaud Acta Orthop 2008;6:734-47*

# Effets biologiques des métaux: sensibilisation et allergie

Métaux en cause: nickel cobalt chrome manganèse molybdène palladium titane

mais aussi : Al,or,, beryllium, cuivre,, iridium,mercure, palladium, platine, rhodium, titane (*revue complète des allergies aux métaux: Forte, Inflamm Allergy 2008;7:145-62*)

Allergie au palladium et au titane:

- pour les intolérances aux prothèses dentaires ( syndromes oraux et éruptions lichen-like patch tests + 10% au palladium *Durosaro Dermatitis 2009;20: 208-13*

- 0,6% au titane *Sicilia Clin Oral Impl Res 2008;19:823-35*

- titane et prothèse de hanche chez 5 patients *Lalor 1991*  
DRESS sur prothèse spinale *Nawaz Am J Med Sci 2007; 33): 215-8.*

## SENSIBILISATION ENVIRONNEMENTALE/ CONSECUTIVE A EXPOSITION

Prévalence sensibilisation dans population générale :Nickel 13.1% -16.9%

# Conséquences physiques du port de prothèses métal-métal

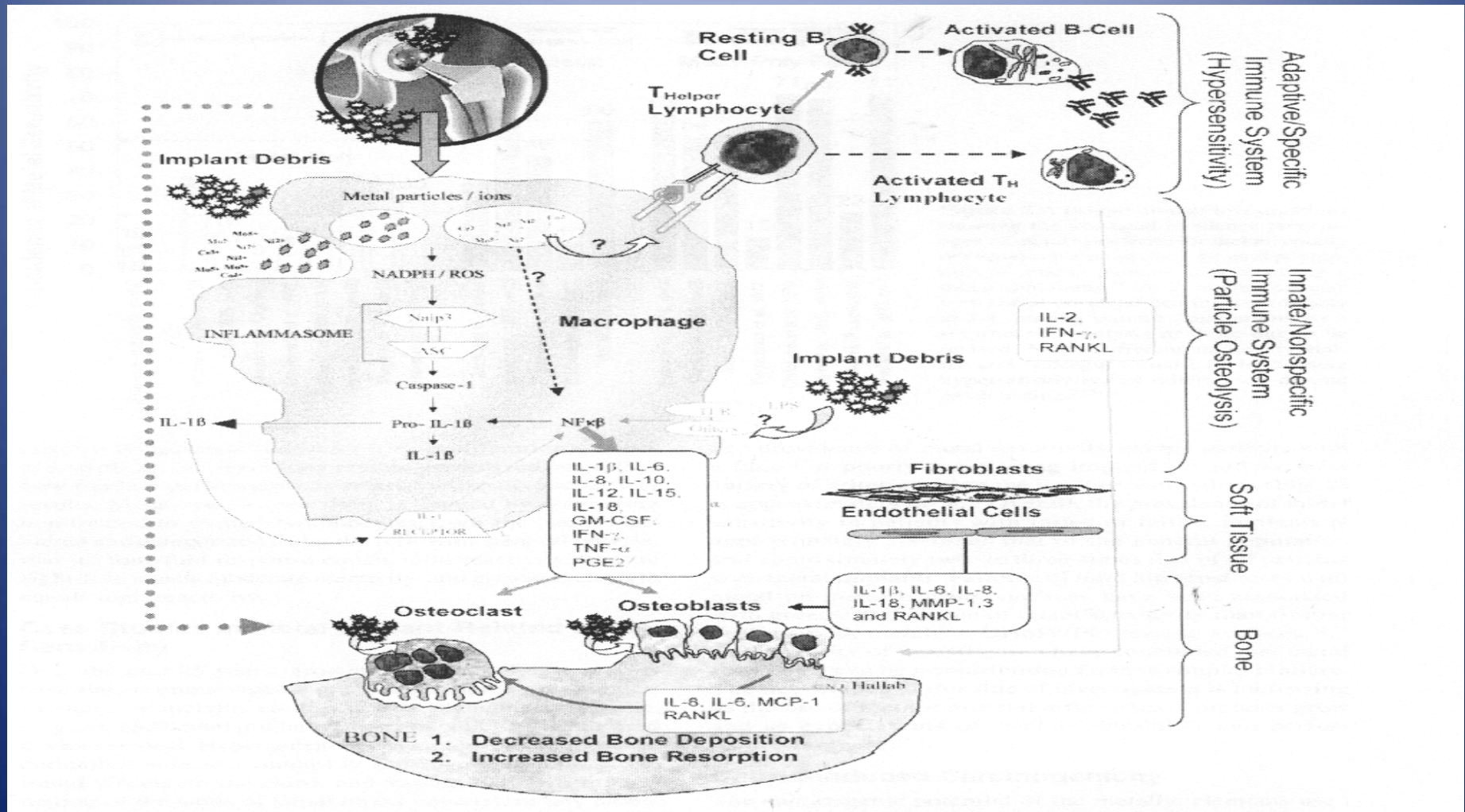
## Largage

de **nanoparticules** en moyenne de 0,05 microM et **microparticules** phagocytées par les macrophages, Les plus pro-inflammatoires: 0,24 à 7,2 microM

et **d'ions métalliques solubles**. *Hallab 2009*

- Présence objectivée dans les **tissus périphériques** (*tvx équipe Hallab et nombreux auteurs*)
- Passage dans le **sang et l'urine**: taux de CO et Cr dépassant les limites fixées pour l'exposition professionnelle (Allemagne) chez 29/76 porteurs de ces prothèses (*Schaffer 1999*).
- Présence dans les **ganglions para-aortiques, le foie et la rate** (*Urban J Bone Joint Surg Am 2000*)

# Conceptions actuelles de l'hypersensibilité aux prothèses M/M



# étude lysats de tissus péri-articulaire: Puces à 29 cytokines :

: 8 cytokines et chemokines à taux significatif *Shanbag J  
Bone Joint Surg 2007 89:1081-9*

**TABLE I Cytokines and Chemokines Detected in Tissues Around Failed Joint Replacements and Associated with Osteoarthritis\***

| Cytokines          | Peri-Implant Samples† (N = 13)<br>(pg/mg of total protein) | Osteoarthritis Samples† (N = 13)<br>(pg/mg of total protein) | Mann-Whitney<br>Probabilities (P Value) |
|--------------------|--|--|---|
| IL-6               | 11 ± 3   | 18 ± 6   | 0.159                                   |
| IL-8               | 242 ± 204  | 2 ± 1  | 0.0001                                  |
| IP-10              | 63 ± 14  | 29 ± 10  | 0.020                                   |
| MIG                | 922 ± 365  | 441 ± 91   | 0.236                                   |
| sICAM-1            | 395,158 ± 240,568  | 12,479 ± 4456  | <0.0001                                 |
| MCP-1              | 35 ± 22  | 0.4 ± 0.2  | 0.004                                   |
| sCD23              | 27,518 ± 11,904  | 8574 ± 5554  | 0.0001                                  |
| TGF-β <sub>1</sub> | 663 ± 176  | 224 ± 110  | 0.0038                                  |

\*Note that other mediators were detected in three or fewer samples. †The values are given as the mean and the standard error of the mean. IL = interleukin, IP-10 = inducible protein of 10 kDa, MIG = monokine induced by interferon-γ, sICAM = soluble intercellular adhesion molecule, MCP = monocyte chemotactic proteins, and TGF-β<sub>1</sub> = transforming growth factor-β<sub>1</sub>.

# Symptômes d'allergie aux prothèses

Sur 239 patients: étude *Eben 2009*

## Symptômes fonctionnels

Douleur 68,2% (aine ++) type non décrit...

Gonflements sporadiques ou fréquents: 42,1%

Limitation de mobilité

**Éruptions cutanées:** (type non précisé): 33,5%

dans un cas personnel: eczéma plante pied homolatéral

**Ostéolyse aseptique:** 9/165 arthroplasties de hanche *Park J Bone Joint Surg 2005*

**Descellement dislocation**

**Pseudo-tumeurs des tissus mous périprosthétiques** : HSR ou autres mécanismes? ...*Kwon J Ortho Res 2009*

# haute importance des observations histologiques sur tissus péri-prothétiques

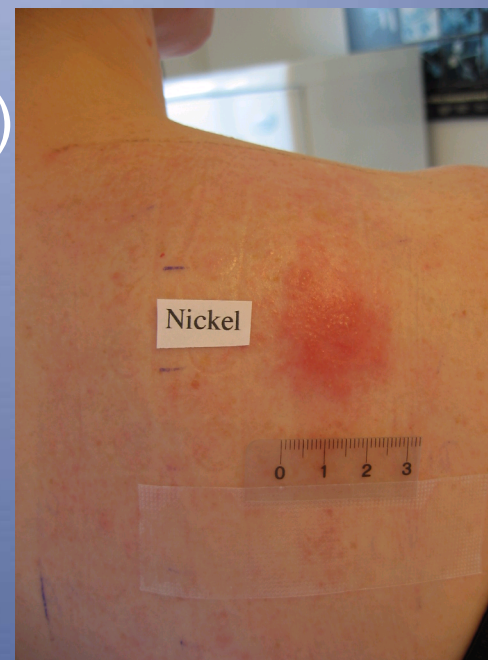
Prélèvements lors de révision opératoire:

- **Effusion** (stérile) constante et bursite
- Tissu périprothétique très cellularisé par des **lymphocytes**, **plasmocytes**, sous forme **d'infiltrats péri-vasculaires** et follicules lymphoïdes
- **Macrophages** avec inclusions, plus rarement **cellules géantes** ( macrophages stimulés répétitivement)
- **Veinules à haut endothélium**
- Dépôts de **fibrine**, **nécrose**, **hémorragie** tissulaire- *Campbell HJ Arthroplasty 2008;23:1080-5 Thomas Allergy 2009*
- **métallose** sur prothèses Cr-Co-Mo: dépôts orthophosphate de Cr ( cobalt, soluble, diffuse) *Huber Acta Biomater 2009;5: 172-80.*

Lésions typiques d'hypersensibilité retardée

## Diagnostic de l'HSR aux métaux

Patch tests: en général  
Cupules 8mm ( proposition 12 mm)  
Lectures tardives J5 et même J7  
utiles pour métaux  
( *exp Mayo Clinic Davis 2008*)



Batteries spécialisées du groupe d'allergie de contact allemand:

courants: Ni Cr Co

molybdène, vanadium, titane, manganèse,  
palladium, titane

# Etudes des patch tests sur patients porteurs de prothèses et symptomatiques

- patch positifs
- avant arthroplastie genou: 20%;
- Après pose stable  $p < 0,05$
- 48.1%,
- Prothèses avec descellement):
- 59.6%

**sensibilisation mais pas synonyme d'allergie**

**Le patch n'a aucune valeur prédictive du status de la prothèse (tolérance ou non tolérance)**

| No/sex | Age | Nickel | Chromium | Cobalt | Vanadium | Palladium | Copper |
|--------|-----|--------|----------|--------|----------|-----------|--------|
| 1/F    | 34  | +      | +++      | 0      | 0        | 0         | 0      |
| 2/F    | 28  | +++    | +        | +      | +        | ++        | +      |
| 3/F    | 39  | +++    | 0        | 0      | 0        | 0         | 0      |
| 4/F    | 74  | ++     | ++       | 0      | +        | ++        | ++     |
| 5/F    | 71  | ++     | +        | 0      | +        | 0         | 0      |
| 6/M    | 69  | ++     | +++      | +++    | 0        | 0         | 0      |
| 7/M    | 76  | +++    | 0        | 0      | 0        | 0         | 0      |
| 8/M    | 78  | 0      | ++       | ++     | 0        | 0         | 0      |

F - female; M - male;  
 + Erythema and oedema;  
 ++ Erythema and oedema with papules and vesicles confined within the chamber;  
 +++ Erythema with vesicles and papules extending beyond the chamber.

*Krezcisz Int J Occ Med Env Health 2006;19:178-80*

*Thomas 2009 : 16 patients 11+: 69%  
 Cr 7, Co 7, Ni:4, Mo 1, Mn 1, Ti: 0  
 Concordance avec LTT: 8*

*Granchi*

# Peut-on prédire le risque d'échec de la prothèse par allergie aux métaux ?

- **PATCH ANTERIEURS POSITIFS: NON** (*Rooker 1980 et autres auteurs*)
- **ALLERGIE DE CONTACT ANTERIEURE: OUI?**
  - 1/3 des patients(prothèse de hanche) *Thomas Allergy 2009*
  - risque X 4 dans les prothèses de genou *Granchi 2008*
  - 4 cas de *Dietrich 2009*

## **NON?**

18 patients allergiques aux métaux , patch +, et porteurs de prothèse (moyenne: 6,3 ans)

- Aucune dermite eczémateuse
- Prothèse bien tolérée *Carlsson Acta Derm Venereol 1989;69:62-6*
- **Terrain atopique Isolé: NON** *Thomas 2009*

# Test de prolifération lymphocytaire aux métaux Cr CO Ni

Difficulté d'interprétation liée à concentration ( toxique),  
ou à prolifération observée chez sujets contrôle

Toutefois chez porteurs de prothèses bien tolérées:  
prolifération plus fréquente ( 50% des patients ), plus franche à concentrations plus  
faibles

Cytokines libérées en culture lymphocytaire avec métaux et avec PHA): IFN-  
gamma et IL-2

indice probable de sensibilisation de type réponse Th1

et IL-4 chez mêmes sujets ( PHA uniquement): réponse Th2 favorable?

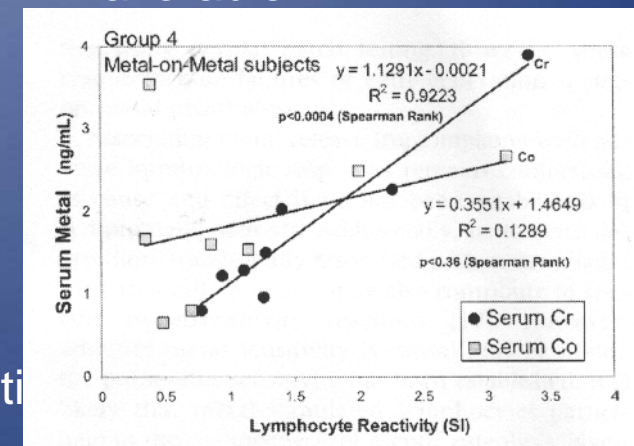
sur 18 patients porteurs de prothèses bien tolérées

12 activ. T

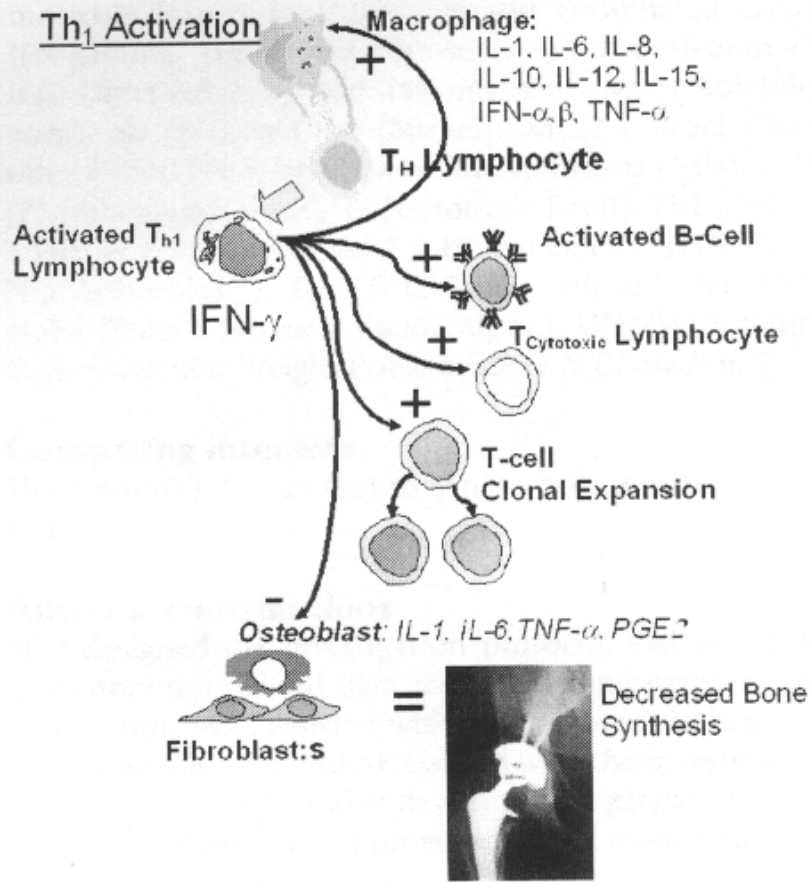
4 activ. B et T

6 activ. B lympho

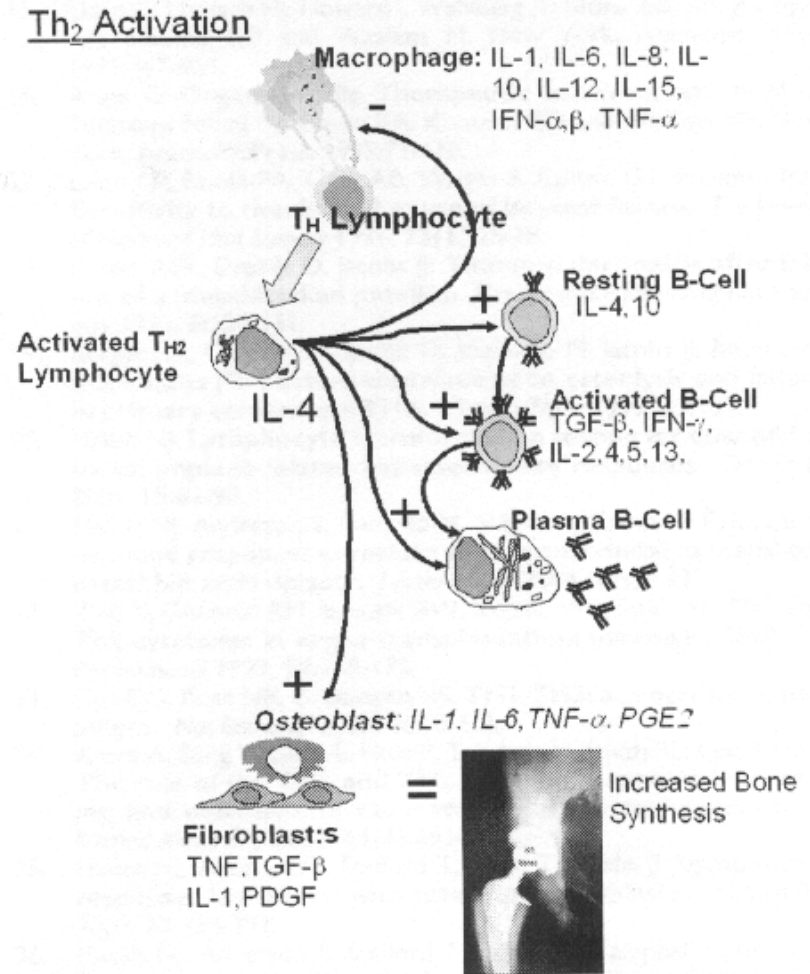
La prolifération lymphocytaire est corrélée à taux plasmatiques



Études Hallab 2004 2008 2009



**Figure 6**  
Schematic diagram of the inflammatory and peri-implant cytokine release cascade associated with activation of Th1 lymphocytes, and the inhibitory effects on bone function.



**Figure 7**  
Schematic diagram of the inflammatory and peri-implant cytokine release cascade associated with activation of Th2 lymphocytes and the stimulatory effects on bone function.

Ceci suggère immunité adaptative  
Chez porteurs de prothèses bien tolérées

## Le diagnostic d'une hypersensibilité causale d'échec avant révision opératoire est-elle possible?

1. Apparition de lésions eczéma et patch test positif: **OUI**
2. Patch tests positifs isolés? **NON**
3. Si patch négatif antérieurement devient positif?..**Peut-être**  
(utilité d'une **consultation-bilan allergologique avant arthroplastie?...**)
4. Taux plasmatiques de métaux? Toujours élevés (*Jacobs*).  
Effort intensif ( marathon) insuffisance rénale augmentent les taux.  
taux Co et Ni couramment 5 et 8 fois plus élevés chez 109 pts avec problèmes *Lazennec 2009*  
Titane N<2ppb- porteurs prothèses: 4 ppb > **8 ppb:**  
**situations pathologiques** *Jacobs J Arthropl 2004;19:59-65*
5. Intérêt dosage sous-groupes IgG? ( cas personnel: élévation IgG2 et IgG4)
6. Dosage plasmatique TNF alpha et IL-6? Autres cytokines ? Non

# L'avenir: identifier des prédispositions génétiques

## Génétique TNF alpha et et ostéolyse .

- 481 patients (214 échec et 267 tolérance aux prothèses de hanche)  
500 contrôles
- Génotypage pour les polymorphismes du promoteur du gène de TNF alpha

## Le variant -238A

- 8.8% dans la population générale
- 10.9% chez les porteurs de prothèse ( ns)
- (17.3% dans le groupe ostéolyse (odds ratio, 1.7; 95% CI, 1.0-2.9)
- 20.5%) si ostéolyse étendue (OR, 2.1; 1.2-3.8). T

L'association est indépendante d'autres facteurs de risque d'oséolyse

Wilkinson *J Bone Miner Res* 2003 **18**: 1995-

# La preuve du rôle causal de l'allergie aux métaux

## Preuve formelle: guérison après remplacement

- par titane

Type de prothèse recommandé par groupe allemand Thomas 2008

Allergie néanmoins possible ( 4 cas *Lalor, J Bone Joint Surg Br 1991; 73: 25-8*)

- ou bien prothèses céramique/polyéthylène pour la hanche *Dietrich 2009 4 pts*

- Revêtement des prothèses par zirconium

Inh professionnelle: réaction pulm granulomateuse sarcoid-like... *Liipo 1993*



- Polycarbonate-uréthane? *Wippermann J Long Term Eff Med Implants 2008; 18: 75-83.*

Techniques de fabrication limitant la corrosion?

Autres matériaux?...