



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**ACADEMIE DE NANCY – METZ**  
-----  
**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1**  
**FACULTE D’ODONTOLOGIE**

Année 2012

N°

-----  
**THESE**

pour le

**DIPLÔME D’ETAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

**Cédric ARGIBAIA**

Né le 15 Mai 1987 à Gien (45)

**MISE AU POINT SUR L’ALLERGIE AU TITANE EN  
ODONTOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le :

21 septembre 2012

Examineurs de la Thèse :

Monsieur P. AMBROSINI

Madame C. BISSON

Monsieur J.L’HERITIER

Monsieur D. JOSEPH

Professeur des Universités

Maître de conférence

Attaché hospitalier universitaire

Assistant hospitalier universitaire

Président

Juge

Juge

Juge

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,  
la faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations  
qui lui sont présentées  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner  
aucune approbation ni improbation.*

**À notre président,**

**Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I  
Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières  
Habilitation à diriger des recherches Professeur des Universités  
Responsable de la Sous-Section : Parodontologie

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, nous vous en sommes très reconnaissants.*

*Nous avons su apprécier vos enseignements, votre disponibilité, votre gentillesse et vos précieux conseils tout au long de nos études.*

*Nous avons su apprécier la qualité de votre enseignement, qui fut pour nous des plus enrichissants, durant toutes nos années d'études.*

*Veillez trouver ici le témoignage de nos vifs remerciements et de notre profond respect.*

**A NOTRE JUGE et DIRECTRICE DE THESE,**

**Madame le docteur Catherine BISSON**

Docteur en chirurgie dentaire  
Docteur de l'université Henri Poincaré, Nancy-I  
Maître de conférences des Universités  
Sous-Section : Parodontologie

*Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la direction de cette thèse.*

*Nous vous sommes reconnaissants pour votre écoute et votre disponibilité.*

*Qu'il vous soit témoigné notre profonde reconnaissance pour votre savoir et pour toutes les connaissances que vous nous avez enseignées.*

*Trouvez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de toute notre estime.*

**A NOTRE JUGE,**

**Monsieur le Docteur Julien L'Héritier,**

Docteur en chirurgie dentaire  
Attaché hospitalier universitaire  
Sous-Section : Parodontologie

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.*

*Nous vous sommes reconnaissants pour l'intérêt que vous portez pour notre sujet.*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité et gardons en mémoire vos magnifiques signatures sur le cahier de stage clinique.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et de toute notre gratitude.*

## **A NOTRE JUGE**

### **Monsieur le Docteur David JOSEPH**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant hospitalier universitaire  
Sous-Section : Parodontologie

*Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en participant à notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour votre sympathie, votre bonne humeur et vos conseils durant nos stages hospitaliers.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

## Remerciements

A ma famille,

A ma mère, merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir fait autant de sacrifices et de m'avoir soutenu dans les meilleurs comme dans les pires moments. Je ne suis pas sûr que j'en serais arrivé là sans toi. Malgré les moments les plus difficiles tu as su garder ta joie de vivre et me soutenir jusqu'au bout. Merci pour tout.

A mon frère et sa petite famille, merci pour votre soutien et pour tous ces bons moments. Merci de m'avoir toujours aidé lorsque j'en avais besoin et j'espère pouvoir vous rendre l'appareil un de ces jours.....

A ma sœur, merci d'avoir été là même si nos relations ont souvent été tendues.....et je te souhaite d'avoir des études aussi plaisantes que les miennes ; amuse toi bien et épanouie toi bien dans ce que tu fais.

A tous les amis de famille qui m'ont soutenu durant mes études (Rose Marie (et oui je ne t'ai pas oublié), madame Simone et tous les autres), merci de vos encouragements.

A mes amis,

Fern Bork a dit : « ***il y a des personnes qui marquent nos vies, même si cela ne dure qu'un moment. Et nous ne sommes plus les mêmes. Le temps n'a pas d'importance mais certains moments en ont pour toujours.*** »

A Bethsabée, je sais à quel point tu aimes que je t'appelle comme ça..... ma plus belle rencontre de dentaire, mon amie la plus fidèle et la plus chère. J'ai passé de supers soirées et moments avec toi, mes études ont été des plus plaisantes grâce à toi. Je te souhaite tout le bonheur du monde et j'espère qu'on ne se perdra pas de vue car je suis certain qu'on n'a pas fini de faire des soirées scandales !!! Ma grande : un grand merci d'avoir toujours été là.

A Noomane, un pote qui m'a fait passer les meilleures soirées de ma vie, on aura bien rigolé ensemble! Mais pas seulement un pote de fête, un ami plein de qualités que je ne regretterai jamais d'avoir connu même avec tous les sobriquets dont tu m'as affublé.....mais bon, on peut dire qu'on s'est rendu coup pour coup.....(n'est-ce pas Wasané ou le bronzé au choix.....). Ces études avec toi ont été tout bonnement extraordinaires car tu es quelqu'un de formidable et j'espère que tout cela n'est qu'un début.....merci pour tout.

A monsieur Alonso, un mec rempli de sensibilité.....j'aurai tellement ri avec toi surtout en te voyant attirer autant les mecs que les filles, comme je le dis souvent : tu m'auras vendu du rêve pendant toutes ces années !!! Tu es l'un de mes meilleurs amis et un mec qui mérite d'être connu même si tu peux être scandaleux..... En étant plus sérieux, Adrien tu es vraiment quelqu'un de génial et le seul regret que j'ai c'est qu'aujourd'hui on se voit moins, mais cela ne nous empêchera pas de continuer à rigoler ensemble !!! Tout comme avec Noomane j'espère que ces études ne sont que le début de notre amitié, et que notre trio continuera à se reformer pour des moments à la « very bad trip » !!!!  
Merci mon lapin.

A Polo, mon ami bourguignon au tempérament si trempé mais qui a vraiment le cœur sur la main. Tu as beau avoir un caractère et une carrure d'ours, moi je sais très bien qu'au fond tu es un véritable panda.....tu as toujours été là quand j'en ai eu besoin et tu es un ami fidèle comme on en fait plus. Une soirée avec toi est toujours mémorable, je sais d'avance que je me marrerai. Mais au-delà de ça, t'avoir connu pendant mes études (un peu plus longues pour toi.....) m'a rendu vraiment heureux. Merci polo.

A Bimbo, mon ami vosgien qui refuse ces origines... on ne t'a jamais appelé par ton prénom et en même temps c'est normal, « julien » ça ne te vas vraiment pas....tu es réellement un type formidable, drôle et gentil. Tu es quelqu'un de super et tu n'as pas intérêt à t'enfermer dans ton trou à rat car il est hors de question qu'on te perde de vue.

A Cynthia, je sais à quel point je peux être chiant avec toi mais comme on dit qui aime bien châtie bien....on s'est connu un peu tardivement et je trouve ça dommage car tu es vraiment quelqu'un de bien et même si tu es quelqu'un d'affreusement compliquée (comme toutes les femmes...) tu resteras une excellente amie. J'ai beaucoup rigolé avec toi et j'espère que ça continuera ainsi. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite.

A Nico, mon vieux pote !!! Tu es sincèrement une personne formidable !!! Le mec le plus gentil qui soit. La seule chose qui me désole c'est que tu aies trouvé une si jolie femme... non sérieusement, te connaître a été un véritable bonheur et malgré ta patte folle tu es le mec le plus dynamique que je connaisse et qui a toujours une petite idée pour mettre l'ambiance. Merci mon Nico.

A Thomas et Bertille, le plus vieux couple que je connaisse !!! Vous deux vous faite vraiment la paire.....j'ai passé les pires deux semaines de ma vie avec vous mais une chose est sûr je ne regrette rien car vous êtes des personnes attachantes qui méritent d'être heureuses. Je me suis toujours amusé avec vous deux et la remise en état de votre appartement m'aura quand même beaucoup fait rire. Et même si je me moque gentiment de toi Bertille, j'ai beaucoup de respect pour ce que tu fais car tu le fais bien, consciencieusement et je sais que nos petits bambins sont entre de bonnes mains avec toi. Thomas tu es tellement nonchalant que ça peut en devenir agaçant, mais tu es vraiment un mec super et la seule chose que j'ai envie de te dire c'est continue à être aussi sympa !!!

A Steph, une amie f.a.n.t.a.s.t.i.q.u.e. !!! Tu es une personne aux qualités indéniables qui mérite d'être connue car quand on sait qu'on va passer un moment avec toi on est sûr de s'amuser. En plus d'être jolie et drôle, tu es quelqu'un de très intéressante et durant ces quelques années on a bien rigolé ensemble et surtout au crit qui restera une fabuleuse semaine marqué par ta présence. Merci d'avoir été une bonne amie.

A Julien, j'ai eu le grand bonheur de te connaître grâce à Steph. Tu as sincèrement été l'une des plus belle rencontre que j'ai pu faire dans ma vie. Je t'ai connu vers la fin de mes études et c'est mon pire regret car j'aurai bien voulu faire mon cursus avec toi !!! Tu es un ami sensationnel, une personne G-É-N-I-A-L-E avec qui je passe des moments inoubliables. Pour couronner le tout tu m'as fait l'immense honneur de faire partie de mon jury, un très beau cadeau que tu m'as fait car tu n'es pas si mal en père spirituel..... Jul, du fond du cœur : MERCI.

A Delphine, ma petite vosgienne consanguine préférée !!! Je suis certain d'une chose, tu ne m'oublieras pas de sitôt après mes petites vacheries.....mais ce qui est sûr c'est que moi non plus car malgré tes petits airs timides, tu es une jeune femme exceptionnellement drôle ; à chaque fois que je discute avec toi je repars avec le sourire et ça c'est irremplaçable. Merci pour tous ces bons moments.

A monsieur l'interne niçois Adrien Paul, les soirées chez toi resteront inoubliables. Un mec comme toi malheureusement, on en fait pas deux. Tu as sans doute été l'une des personnes les plus généreuses que je connaisse et tu t'es peut être isolé au soleil mais même comme ça tu ne te débarrasseras pas de nous !!! Merci d'avoir été un aussi bon pote et pour tous les bons moments qu'on aura passés.

A Pauline, la petite amie de mon pote, tu es vraiment une fille super drôle, tu es toujours là pour me faire danser en soirée et surtout pour essayer de me faire tomber la chemise !!! Tu m'auras beaucoup amusé durant ces dernières années. Merci ma petite épicière.

A Steeve, le polak qui a un prénom de série d'adolescent... on ne se connaît que depuis peu, mais en si peu de temps j'ai pu voir à quel point tu étais un mec super drôle, gentil et sympa. Ton attirance pour KFC m'aura bien fait rire mais heureusement ta cure de désintox s'est bien passée... Merci mon Steeve pour m'avoir bien fait rire.

A Andrea, mon plus vieux pote !!!! On se connaît depuis tellement d'année que je ne vois pas comment t'oublier !!!! Tu es sûrement celui qui me connaît le mieux et durant ces 10 dernières années on a pu s'en raconter des conneries. Tu es un type fantastique, gentil comme tout, avec qui on passe toujours de bons moments. Tous tes changements de look (cheveux courts, queue de cheval, muscu....) m'auront vendu du rêve mais au moins tu as su rester class, c'est un peu ta marque de fabrique..... en tout cas mon pote merci d'être resté un si bon ami durant ces années et j'espère une seule chose c'est que ça continue encore longtemps.

A François, mon ex-coloc !!!! On aura partagé un appart pendant 3 ans et on aura bien rigolé !!!! Je pense que tu n'auras pas eu à te plaindre de ma cuisine et grâce à toi on peut dire que je me suis bien amélioré. Tu es un type fantastique et vraiment gentil, toujours prêt à rendre service et ça c'est irremplaçable. On se connaît depuis bien 10 ans et j'espère qu'on continuera de se voir au moins 10 ans encore. Merci ma poule pour tout.

Je tiens aussi à remercier toutes les autres personnes qui ont marqué mon parcours, qui m'auront soutenu, qui m'auront fait rire et auront laissé des souvenirs mémorables en moi. Merci à Clément, Gladys, Jean-Gui (ton petit crâne chauve aura marqué mes études !!!), Lisa (tu es vraiment une fille géniale qui a toujours un petit mot pour rire), Thomas et Matthieu Bertrand, Gyneste, Tim, Cathy, Céline, Marie-Elodie, Julie, Nicolas Wasmer (le stage de Bonsecours aura été exceptionnel grâce à toi !!!), Béa (la meilleur aide-soignante de la fac !!!), Liane (ma petite luxembourgeoise, tu m'auras bien fait rire et même si au début tu ne comprenais pas beaucoup mon humour lourd dingue tu t'y es vite habituée et on aura passé de bon moment à la fac) Olivier (mon ex binôme de D3, on pourra dire qu'on aura bien rigolé en clinique, en compagnie de Liane et les gosses se souviendront de nous ; mais même comme ça j'ai réussi à passer ma thèse avant toi).....

**Désolé pour tous ceux que je n'ai pas cités mais il est plus important que vous restiez dans ma tête et mon cœur que sur un bout de papier....**

**MISE AU POINT SUR L'ALLERGIE  
AU TITANE EN ODONTOLOGIE**

<b>Liste des illustrations et des tableaux .....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>19</b>
<b>1 L'allergie .....</b>	<b>20</b>
1.1 Définition et histoire de l'allergie .....	20
1.2 Quelques notions de base.....	21
1.2.1 Le soi et le non-soi.....	21
1.2.2 Immunité innée .....	21
1.2.3 Immunité spécifique.....	22
1.2.4 Mécanisme immunitaire simplifié .....	22
1.3 Les cellules engagées dans les réactions.....	25
Schéma 5 : origine de toutes les cellules immunitaires.....	25
1.3.1 Les cellules effectrices .....	26
1.3.1.1 Les mastocytes.....	26
1.3.1.2 Les basophiles .....	27
1.3.1.3 Les éosinophiles .....	28
1.3.1.4 Les plaquettes .....	29
1.3.1.5 Les lymphocytes T.....	29
1.3.1.5.1 Les corécepteurs.....	29
1.3.1.5.2 Interaction des lymphocytes T.....	30
1.3.2 Les cellules présentatrices de l'allergène .....	31
1.3.2.1 Les cellules dendritiques .....	31
1.3.2.2 Les macrophages.....	32
1.3.2.3 Les lymphocytes B.....	33
1.3.2.3.1 Développement et fonction.....	33
1.3.2.3.2 Les immunoglobulines .....	34
1.3.2.3.3 Activation.....	35
1.3.2.3.4 Activation des cellules grâce aux anticorps .....	35
1.4 Le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité dans la présentation antigénique .....	36
1.4.1 Les molécules de classe I .....	36
1.4.1.1 Description.....	36
1.4.1.2 Rôle des molécules de classe I .....	37
1.4.2 Les molécules de classe II .....	37
1.4.2.1 Description.....	37
1.4.2.2 Rôle des molécules de classe II .....	38
1.5 Les médiateurs chimiques impliqués dans l'allergie .....	38
1.5.1 L'histamine .....	38
1.5.2 Les leucotriènes.....	39
1.5.3 Le Platelet Activating Factor (PAF) .....	39
1.5.4 Les prostaglandines .....	40
1.5.5 Les cytokines.....	40
1.5.5.1 Les interleukines .....	40
1.5.5.2 Les interférons .....	41
1.5.5.3 Les facteurs hématopoïétiques.....	41
1.5.5.4 Les facteurs de nécrose tumorale.....	42
1.5.5.5 Les facteurs de croissance .....	42
1.5.5.6 Les molécules d'adhérence.....	42
1.5.5.6.1 Les sélectines .....	42
1.5.5.6.2 Les intégrines .....	43

1.5.5.6.3	Les immunoglobulines .....	43
1.5.5.7	Les chémokines .....	43
1.5.5.7.1	La famille $\alpha$ .....	44
1.5.5.7.2	La famille $\beta$ .....	44
1.6	Les différents types d'hypersensibilités .....	44
1.6.1	L'hypersensibilité de type I :.....	44
1.6.1.1	Production d'IgE.....	44
1.6.1.2	Mécanisme effecteur de la phase immédiate .....	45
1.6.1.3	Mécanismes effecteurs de la phase tardive .....	45
	Schéma 8 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 1 .....	46
1.6.2	L'hypersensibilité de type II.....	47
1.6.2.1	1. Le complément .....	47
1.6.2.2	2. Mécanisme des lésions .....	47
1.6.2.2.1	L'attache à la cellule cible .....	47
1.6.2.2.2	Destruction de la cible .....	48
1.6.2.2.3	Diagnostic différentiel de l'hypersensibilité de type II .....	48
1.6.2.2.4	Réaction corporelle typique.....	48
	Schéma 9 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 2 .....	49
1.6.3	3. L'hypersensibilité de type III.....	50
1.6.3.1	Présentation.....	50
1.6.3.2	Mécanismes inflammatoires.....	50
	Schéma 10 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 3 .....	51
1.6.4	L'hypersensibilité de type IV .....	52
1.6.4.1	Présentation.....	52
1.6.4.2	Forme clinique .....	52
1.6.4.2.1	Hypersensibilité de contact .....	52
1.6.4.2.1.1	L'induction.....	53
1.6.4.2.1.2	Le déclenchement.....	53
1.6.4.2.1.3	Médiateurs importants libérés au cours de la réaction .....	53
1.6.4.2.2	Hypersensibilité tuberculinique.....	55
1.6.4.2.2.1	Présentation.....	55
1.6.4.2.2.2	Mécanisme.....	55
1.6.4.2.3	L'hypersensibilité granulomateuse.....	55
1.6.4.2.3.1	Présentation.....	55
1.6.4.2.3.2	Cellules épithélioïdes .....	56
1.6.4.2.3.3	Description du granulome.....	56
1.6.4.2.3.4	Influence des médiateurs.....	56
1.7	Méthode diagnostic des allergies .....	57
1.7.1	L'anamnèse.....	57
1.7.2	L'examen clinique .....	58
1.7.3	Lésions muqueuses et cutanées dans les réactions allergiques.....	59
1.7.3.1	L'eczéma : .....	59
1.7.3.2	Erythème.....	60
1.7.3.3	Urticaire .....	61
1.7.3.4	Prurit .....	61
1.7.3.5	Œdème.....	61
1.7.3.6	Vésicules .....	62
1.7.3.7	Erosion et ulcération .....	62
1.7.3.8	Chéilite .....	63
1.7.3.9	Tableau 2 : récapitulatif des différentes lésions .....	64

1.7.4	Diagnostic in vivo.....	65
1.7.4.1	Conditions préalables .....	65
1.7.4.2	Réalisation du test .....	65
1.7.4.3	Les différents tests in vivo.....	65
1.7.4.3.1	Les tests de frottement.....	66
1.7.4.3.2	Test de scratch .....	66
1.7.4.3.3	Test de Prick.....	66
1.7.4.3.4	Test intradermique .....	67
1.7.4.3.5	Test de provocation .....	67
1.7.4.4	Diagnostic in vitro .....	67
1.7.4.4.1	Etude des anticorps .....	67
1.7.4.4.1.1	Définition .....	67
1.7.4.4.1.2	Méthode .....	68
1.7.4.4.1.3	Dosage des IgE totaux .....	68
1.7.4.4.1.4	Les multi tests à la bandelette de nitrocellulose .....	68
1.7.4.4.1.5	Dosage des IgE spécifiques .....	68
1.7.4.4.2	Etudes des autres éléments de sécrétion d'une réaction allergique.....	69
1.7.4.4.2.1	La protéine cationique éosinophile.....	69
1.7.4.4.2.2	La tryptase.....	69
1.7.4.4.2.3	Le test de dégranulation des basophiles.....	69
1.7.4.4.2.4	Le test de stimulation cellulaire .....	69
1.7.4.4.2.5	Le test d'immunodiffusion lors des allergies de type III.....	70
1.7.4.4.3	Le test de transformation lymphocytaire : un autre test allergologique utilisé .....	70
1.7.4.4.3.1	Définition .....	70
1.7.4.4.3.2	Principe .....	70
1.7.4.4.3.3	Protocole technique.....	70
1.7.4.4.3.4	Culture cellulaire .....	71
1.7.4.4.3.5	Isolement des cellules transformées .....	71
1.7.4.4.3.6	Intérêt du LTT.....	72
1.7.4.4.3.6.1	Cas clinique de Thomas et al (2006).....	72
1.7.4.4.3.6.2	Conclusion du cas.....	73
<b>2</b>	<b>Le titane.....</b>	<b>74</b>
2.1	Introduction .....	74
2.2	Composition et classification .....	75
2.2.1	Le titane commercialement pur .....	75
2.2.2	Les alliages de titane .....	75
2.2.2.1	Les alliages $\alpha$ .....	76
2.2.2.2	Les alliages $\beta$ .....	76
2.2.2.2.1	Les éléments bêta-isomorphes.....	77
2.2.2.2.2	Les éléments bêta-eutectoides.....	77
2.2.2.3	Les alliages mixtes $\alpha + \beta$ .....	77
2.2.2.4	Solutions solides d'insertion .....	78
2.2.2.5	Solutions solides de substitution .....	78
2.3	Propriétés physiques du titane .....	79
•	Densité ou Masse spécifique.....	79
•	Point de fusion du titane.....	79
•	Le point d'ébullition .....	79
•	Coefficient de dilatation thermique .....	79
•	Conductibilité thermique .....	80

• Magnétisme .....	80
• Corrosion .....	80
2.4 Propriétés biologiques .....	81
2.4.1 Biocompatibilité .....	81
2.4.2 Goût .....	81
2.5 Indications du titane en odontologie .....	81
2.5.1 En prothèse .....	82
2.5.1.1 En prothèse fixée .....	82
2.5.1.2 En prothèse amovible partielle .....	83
2.5.1.3 En prothèse amovible complète .....	83
2.5.1.4 En prothèse maxillo-faciale.....	84
2.5.2 En endodontie .....	84
2.5.3 En orthopédie dento-faciale.....	85
2.5.4 En implantologie.....	85
<b>3 Etudes médicales sur l'allergie au titane.....</b>	<b>87</b>
3.1 Etude de l'allergie au titane suite à la pose d'implant: étude d'Alberto Sicilia et al. (2008) .....	87
3.1.1 Objectif .....	87
3.1.2 Matériel et méthode .....	87
3.1.2.1 Caractéristiques des groupes étudiés .....	87
3.1.2.1.1 Le groupe ACRG (=allergy compatible response group*) .....	87
3.1.2.1.2 Le groupe PFG (=predisposing factors group*).....	88
3.1.2.1.3 Le groupe contrôle ou CG (=control group).....	88
3.1.2.2 Composition du groupe test et du groupe de contrôle .....	88
3.1.2.3 Etude clinique de l'allergie.....	89
3.1.3 Résultats .....	89
3.1.4 Analyse des données .....	90
3.1.4.1 Comparaison intergroupe .....	90
3.1.4.2 Comparaison des différents groupes selon les symptômes cliniques .....	90
3.1.4.3 Type d'allergie observée .....	91
3.1.4.4 Récapitulatif des résultats observés : .....	91
3.1.5 Comparaisons des résultats avec des études portant sur l'allergie au titane .....	92
3.1.6 Conclusion .....	93
3.2 Cas clinique illustrant l'allergie au titane au niveau dentaire .....	94
3.2.1 Cas clinique du docteur Egusa et al. (2008).....	94
3.2.1.1 Présentation du cas.....	94
3.2.1.2 Diagnostic et traitement .....	95
3.2.1.2.1 Diagnostic : test de transformation lymphoblastique .....	95
3.2.1.2.2 Traitement .....	96
3.2.1.3 Conclusion du cas.....	97
3.2.2 Cas clinique du docteur Barane et Barouhiel (2011).....	97
3.2.2.1 Présentation du cas.....	97
3.2.2.2 Diagnostic d'allergie.....	98
3.2.2.3 Résultat .....	98
3.2.2.4 Suite du traitement .....	99
3.2.3 Conclusion des études cliniques.....	100
3.3 Etude d'allergie suite à un traitement ODF : étude de Luciane Menezes et al. (2004) .....	100
3.3.1 Objectif et méthode .....	100
3.3.2 Résultats .....	101
3.3.3 Conclusion .....	102

3.4	Etudes sur l'allergie au titane en médecine .....	102
3.4.1	Etude sur prothèses de hanche de Donatella Granchi et al. (2006) .....	102
3.4.1.1	Matériel et méthode.....	102
3.4.1.1.1	Composition des groupes selon les critères cliniques .....	102
3.4.1.1.2	Test épicutané .....	103
3.4.1.2	Résultats.....	104
3.4.1.3	Conclusion.....	105
3.4.2	Etudes sur les stimulateurs cardiaques .....	106
3.4.2.1	Description du pacemaker .....	106
3.4.2.2	Tableau 16 : Rapports de cas associant l'allergie au titane après implantation d'un pacemaker	107
3.4.2.3	Description d'un cas clinique du Dr. S. Freeman (2006) .....	108
3.4.2.3.1	Présentation du cas .....	108
3.4.2.3.2	Résultats .....	108
3.4.2.4	Conclusion finale sur les pacemakers .....	108
3.5	Mécanismes favorisant l'allergie au titane .....	109
3.5.1	Dégradation et corrosion métallique .....	109
3.5.1.1	Définition .....	109
3.5.1.2	Etudes sur la dissémination du titane.....	111
3.5.1.2.1	Les modèles animaux.....	111
3.5.1.2.2	Cas cliniques.....	113
3.5.1.3	Cause du relargage des ions.....	115
3.5.2	Effet du titane sur les cellules.....	116
3.6	Facteurs limitant le développement d'allergie au titane en dentaire .....	119
3.6.1	La surface implantaire .....	119
3.6.2	Usinage du titane.....	119
3.6.3	Les tests allergologiques au titane .....	122

***Bibliographie..... 127***

# Liste des illustrations et des tableaux

Schéma 1 : Mécanisme de l'immunité.....	page 14
Schéma 2 : Récepteur FcεRI tiré d'immunologie .....	page 16
Schéma 3 : Structure générale d'une immunoglobuline.....	page 23
Schéma 4 : Forme des différentes immunoglobulines .....	page 23
Schéma 5 : Schéma de l'origine de toutes les cellules immunitaires.....	page 25
Schéma 6 : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.....	page 26
Schéma 7 : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II .....	page 27
Schéma 8 : Récapitulatif de l'hypersensibilité de type 1 .....	page 36
Schéma 9 : Récapitulatif de l'hypersensibilité de type 2 .....	page 39
Schéma 10 : Récapitulatif de l'hypersensibilité de type 2 .....	page 41
Schéma 11 : Récapitulatif de l'hypersensibilité de type 2 .....	page 44
Schéma 12 : Variété allotropique du titane .....	page 61
Schéma 13 : Principe de détection de la radioactivité intracellulaire.....	page 71
Image 1 : A : Mastocyte non stimulé, B : mastocyte en cours de dégranulation, vue en microscopie électronique.....	page 15
Image 2 : Coupe d'un basophile en microscopie électronique .....	Page 17
Image 3 : Granulocyte Eosinophile en microscopie électronique .....	page 17
Image 4 : Lymphocyte CD4+ en microscopie électronique .....	page 19
Image 5 : Lymphocyte T CD8+ attaquant une cellule tumorale.....	page 19
Image 6 : Cellule dendritique en microscopie électronique .....	page 20
Image 7 : Macrophage au microscope électronique.....	page 21
Image 8 : Lymphocyte B au microscope électronique .....	page 22
Image 9 : Patient souffrant d'un eczéma facial .....	page 48

Image 10: Plaque d'érythème allergique chez une patiente .....	page 49
Image 11: Oedème jugale suite à une réaction allergique .....	page 51
Image 12 : Patient présentant une chéilite .....	page 52
Image 13 : Pilier Procera titane sur implant Astra.....	page 72
Image 14 : Couronne céramo-titane .....	page 72
Image 15 : Appareil amovible partiel en titane .....	page 73
Image 16 : Prothèse amovible complète avec châssis en titane.....	page 74
Image 17 : Lime de rotation continue en nickel/titane.....	page 75
Image 18 : Arc orthodontique en nickel/titane .....	page 76
Image 19 : Bagues orthodontiques en nickel/titane.....	page 76
Image 20 : Implant dentaire en titane de chez Nobel Biocare.....	page 77
Image 21 : Patiente montrant son eczéma facial.....	page 85
Image 22 : Implants de la patiente avec visualisation de l'érythème.....	page 86
Image 23 : Patiente montrant l'exacerbation de son eczéma.....	page 87
Image 24 : Patiente après son rétablissement total.....	page 88
Image 25 : Radio panoramique dentaire du patient.....	page 89
Image 26 : Nodule du patient.....	page 108
Tableau 1 : Récapitulatif de la lésion eczémateuse.....	page 48
Tableau 2 : Récapitulatif des différentes lésions.....	page 53
Tableau 3 : Composition chimique des différents grades de titane (en % du poids).....	page 61
Tableau 4 : Coefficient de dilatation thermique du titane avec d'autres matériaux.....	page 66
Tableau 5 : Propriété mécaniques du titane.....	page 69
Tableau 6 : Le titane et ses utilisations selon ses propriétés.....	page 69
Tableau 7 : Propriétés physiques comparatives entre le titane et d'autres métaux.....	page 70

Tableau 8 : Comparaison des résultats des tests portant sur l'allergie au titane entre les patients avec des signes cliniques et les patients contrôles.....	page 82
Tableau 9: Comparaison des résultats selon les trois différents groupes.....	page 83
Tableau 10: Comparaison des résultats des tests allergiques chez les différents sous-groupes d'indicateurs cliniques et les patients contrôles.....	page 83
Tableaux 11 : Récapitulatif du test allergologique.....	page 90
Table 12. Résultats des patchs tests.....	page 92
Tableau 13 : Comparatif des résultats du LTT.....	page 97
Tableau 14 : Fréquence des patients ayant eu une réaction cutanée selon l'haptène suite au test.....	page 100
Tableau 15 : Fréquence des réactions cutanées positive suivant la composition de l'implant.....	page 100
Tableau 16 : Rapport de cas associant l'allergie au titane après implantation d'un pacemaker .....	page 102

# Introduction

Le titane est aujourd'hui très largement utilisé en odontologie. Ce métal est souvent rattaché au domaine de l'implantologie, or ce n'est pas sa seule sphère d'utilisation puisqu'on va notamment le retrouver en prothèse (amovible ou fixe), en endodontie (pour la préparation canalaire) et en orthodontie avec les fils ou les arcs par exemple.

Le titane présente de nombreux avantages dans notre métier par rapport aux autres métaux, grâce à ces propriétés physiques et chimiques qui lui ont ainsi permis de s'imposer dans l'arsenal technique et thérapeutique du dentiste. Hormis la haute résistance qu'on lui connaît ou sa grande légèreté qui lui ont permis une utilisation très importante dans l'industrie ou dans d'autres domaines de hautes technologies ; c'est son incroyable biocompatibilité qui est mise en avant dans le secteur médicale.

Ainsi le titane est le matériau de choix utilisé en implantologie comme le prouvent les nombreuses études cliniques sur son utilisation et sa biocompatibilité. Cependant, malgré ses qualités, le titane peut induire des réactions tissulaires de type allergique. Le but de cette thèse est d'évaluer les symptômes allergiques développés chez les patients et leur fréquence d'apparition. Pour ce faire, nous décrirons succinctement les réactions physiopathologiques conduisant aux différents types d'allergies. Après cette synthèse, les différents signes cliniques évocateurs d'hypersensibilité seront abordés ainsi que les différents tests à la disposition du praticien qui permettent de confirmer ce diagnostic.

Dans un deuxième temps, les propriétés physiques, chimiques et biologiques du titane et de ses alliages seront décrites et permettront de comprendre les raisons pour lesquelles ce matériau est un matériau de choix dans l'arsenal du chirurgien dentistes.

Enfin, la troisième partie s'attachera à décrypter les études et les preuves scientifiques démontrant l'existence de l'allergie au titane, puis montrera que ce phénomène n'intéresse pas seulement l'odontologie mais également le domaine de la chirurgie orthopédique grande utilisatrice de prothèses titane.

# 1 L'allergie

## 1.1 Définition et histoire de l'allergie

L'histoire de l'allergologie débute en 1902 avec une expérience de Charles Richet et Paul Portier, qui à la base était censée permettre à un animal, d'avoir une accoutumance progressive à certains poisons. Or ils observèrent que s'il y avait un certain délai entre deux injections, l'administration de la seconde produisait des phénomènes très violents aboutissant à la mort de l'animal. Ils créèrent alors le terme d'anaphylaxie qui signifie « le contraire de protection ». Ils décrivirent ensuite le fait que ce phénomène nécessitait trois conditions :

- Une première injection qui crée la sensibilisation
- Un délai pour que le corps prépare des anticorps
- Une seconde injection qui va déclencher la chaîne anaphylactique.

Quelques années après, en 1906, le terme d'allergie a été utilisé pour la première fois. C'est Clément Von Pirquet (médecin autrichien) et Bela Schik (médecin hongroise) qui l'utilisèrent afin de différencier les réactions utiles des réactions nocives au sein des différentes réponses immunes ; ils ont donc utilisé ce terme pour qualifier une « autre façon de réagir » du système immunitaire.

L'allergie se rapproche donc de l'anaphylaxie de Richet et Portier mais il y a une grande différence fondamentale : tout le monde peut faire un choc anaphylactique si certaines conditions sont respectées ; seuls certains sujets en revanche peuvent présenter une réaction allergique. Aujourd'hui le terme d'allergie est utilisé pour désigner une réaction immunitaire spécifique mais exagérée et nocive contre les substances exogènes (c'est-à-dire extérieur au corps) que l'on nomme alors : allergène.

La réaction spécifique et acquise du système immunitaire est nécessaire pour la réaction allergique : lors du contact avec un allergène potentiel, l'organisme se sensibilise, mais il n'y a pas encore de symptômes cliniques. Il y a formation de lymphocytes et d'anticorps spécifiques contre l'allergène en question. C'est seulement lors d'une réexposition à cet allergène que survient la réaction allergique. (Claude Molina (1995); Sabbah Alfred(1995))

## **1.2 Quelques notions de base**

### **1.2.1 Le soi et le non-soi**

La fonction de reconnaissance du soi et du non-soi est une propriété propre à tous les organismes pluricellulaires ; car ce sont les interactions entre les molécules membranaires de deux cellules adjacentes qui vont permettre l'organisation des cellules en tissus.

Cette fonction de reconnaissance du soi ou du non-soi est devenue de plus en plus complexe et finement régulée au fur et à mesure de l'évolution. Elle fait appel, dans le cadre de l'immunité naturelle, à des cellules spécialisées dans la capture et la dégradation des micro-organismes : les cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles notamment). Ces cellules sont capables d'interagir entre elles et avec la paroi des micro-organismes par des molécules membranaires et d'adhérence intercellulaires.

Mais malgré l'extraordinaire efficacité des mécanismes de l'immunité naturelle, de nombreux agents infectieux ont réussi à développer des stratégies leur permettant d'échapper à l'action du complément ou à la phagocytose. C'est alors qu'est apparue la fonction d'immunité adaptative ou spécifique qui est définie par l'émergence de trois catégories de molécules hautement diversifiées :

- Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (décrites par la suite)
- Les récepteurs des lymphocytes T ou TCR (décrit par la suite)
- Les récepteurs des lymphocytes B

Gerd-Rüdiger Burmester et al. (2000) ; Noëlle Genetet (2002)

### **1.2.2 Immunité innée**

On l'appelle aussi l'immunité non spécifique ou naturelle. Elle est non spécifique de l'agent infectieux et préexiste déjà avant son introduction. Elle intervient dès l'entrée de l'antigène dans l'organisme grâce à l'action de cellules telles que les phagocytes, les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages ; mais aussi grâce à l'action de molécules solubles du sang qui vont recouvrir le micro-organisme lors de son entrée et ainsi faciliter son élimination par les cellules phagocytaires. Ces mécanismes vont induire alors une inflammation précoce qui va permettre l'activation de la réponse immune spécifique.

Roitt Ivan et Rabson Arthur (2002)

### **1.2.3 Immunité spécifique**

Elle est également nommée immunité adaptative et à l'inverse de l'immunité innée elle requiert un premier contact avec l'antigène et la mise en route de ces mécanismes nécessite plus de temps. Elle permet, une fois activée, une réponse rapide, ciblée et efficace contre les micro-organismes lors d'une réexposition. Ceci implique donc une mémoire de l'antigène par l'organisme. Cette immunité fait préférentiellement intervenir les lymphocytes B et T qui vont aussi servir de cellules mémoires. Deux types de voies existent pour l'action de ces cellules :

L'immunité cellulaire : elle dépend des lymphocytes T et va permettre une défense de l'organisme contre les antigènes à travers des relations intercellulaires.

L'immunité humorale : elle dépend des lymphocytes B et va permettre une neutralisation des antigènes grâce à la production d'anticorps spécifiques.

Roitt Ivan et Rabson Arthur (2002)

### **1.2.4 Mécanisme immunitaire simplifié**

Il y a donc deux types d'immunités, mais elles sont étroitement liées pour permettre une réponse rapide et précise de l'organisme à toute agression de l'extérieur.

Tout commence lorsque les micro-organismes réussissent à franchir les barrières naturelles mécaniques et biologiques comme la peau, les muqueuses, le mucus... A ce moment l'organisme est directement exposé aux agressions extérieures, il faut donc une action du système immunitaire pour permettre sa défense.

Les cellules spécifiques de l'immunité peuvent détruire les agents extérieurs mais une collaboration intercellulaire est nécessaire pour cela. Toutes les cellules de l'organisme peuvent contribuer à une première réponse non spécifique, mais ce sont essentiellement les cellules exposées les premières à l'antigène (comme les kératinocytes, les cellules épithéliales...) qui vont relâcher des médiateurs qui vont attirer des cellules phagocytaires, qui ont la capacité, par la suite, de présenter des peptides antigéniques pour activer la réponse immune spécifique. Après passage par les voies lymphatiques, cette présentation a lieu dans les ganglions lymphatiques, lieux de stockage des lymphocytes.

Les lymphocytes spécifiques sont alors activés, ce qui leur permet de répondre à des facteurs de croissance, de quitter leur lieu de stockage et de sécréter eux même des médiateurs solubles. La principale tâche des lymphocytes T est la prolifération clonale de façon à ce qu'il y ait suffisamment de lymphocyte T pour l'élaboration d'une réponse

spécifique, mais ils ont aussi une interaction étroite au sein du conduit lymphatique avec les cellules B pour leur fournir les signaux aboutissant à la production d'immunoglobulines.

Les lymphocytes rejoignent alors le lieu de la lésion qui est caractérisé par une réponse inflammatoire, résultant de la réponse immune non spécifique, et qui va permettre alors une stimulation accrue des lymphocytes T, afin qu'ils produisent eux-mêmes des médiateurs pro-inflammatoires qui à leur tour permettront la sécrétion de facteurs agissant sur la destruction des pathogènes.

Donc en résumé, la réponse immune non spécifique est fortement renforcée par l'arrivée des cellules immunocompétentes permettant l'élimination de la substance pathogène.

P. Letonturier et al (2007) ; Noëlle Genetet et al (2002)

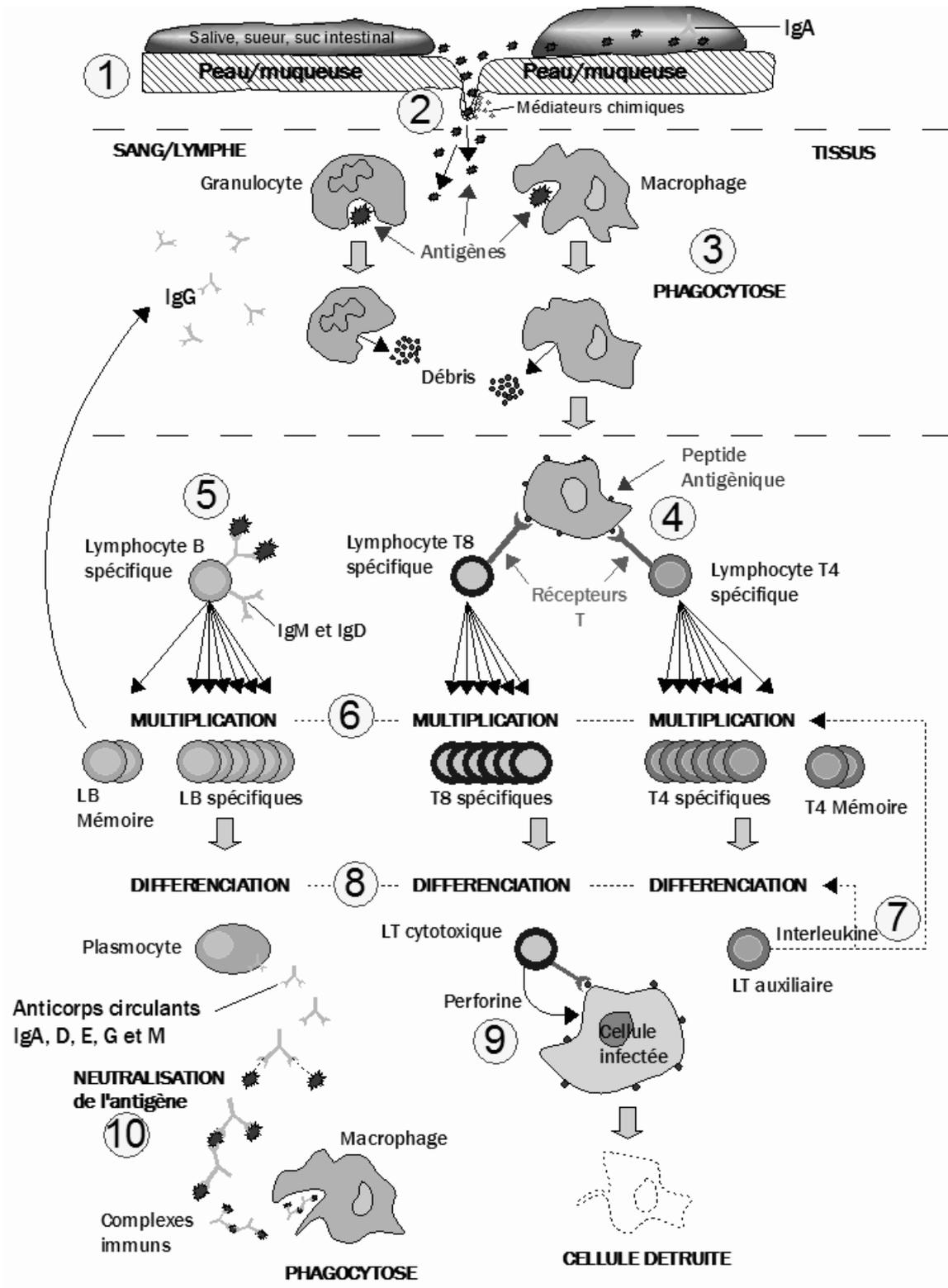
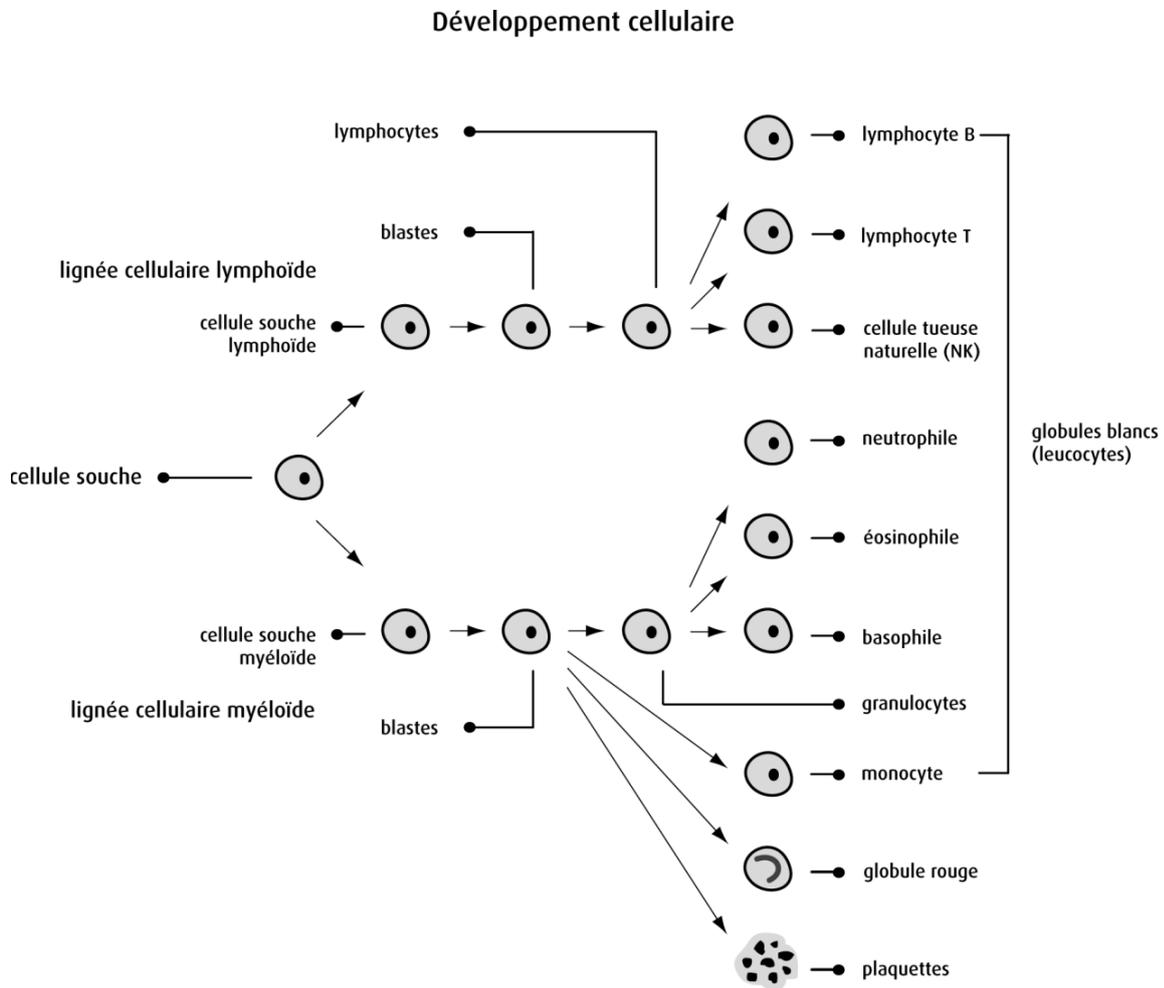


Schéma 1 : mécanisme de l'immunité (tiré du site <http://ateurope.org>)

### 1.3 Les cellules engagées dans les réactions

#### Schéma 5 : origine de toutes les cellules immunitaires



(source <http://info.cancer.ca>)

Comme on peut l'observer sur ce schéma, toutes les cellules immunitaires impliquées dans l'allergie vont dériver de la même cellule souche. En sachant qu'après on distinguera bien la lignée lymphoïde conduisant aux lymphocytes et la lignée myéloïde conduisant aux autres cellules immunitaires.

## 1.3.1 Les cellules effectrices

### 1.3.1.1 Les mastocytes

C'est une cellule du tissu conjonctif, fréquemment retrouvée dans l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, la peau, les organes lymphoïdes, ainsi qu'autour des vaisseaux, des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux.

Ce sont des cellules assez volumineuses (15 à 30  $\mu\text{m}$ ) provenant de la lignée myéloïde et avec une membrane cellulaire régulière, au noyau rond et de nombreux granules bourrant le cytoplasme. Ces derniers ayant une taille variable et un aspect quelque peu différent selon leur contenu. La dégranulation de ces cellules considérées comme responsable de la libération des médiateurs chimiques est précédée par le regroupement de ces granules vers la surface cellulaire afin de permettre l'extrusion des molécules médiatrices.

Ces cellules sont caractérisées par leur capacité à stocker de l'histamine et d'autres médiateurs de l'inflammation tels que des cytokines, des chémokines, des protéoglycane, des prostaglandines.... Mais elles possèdent également de nombreux récepteurs à leur surface dont les récepteurs aux IgE ( $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ ) qui joueront un rôle essentiel dans l'allergie.

Claude Molina (1995); Espinosa Eric et Chillet Pascal. Et al(2006)

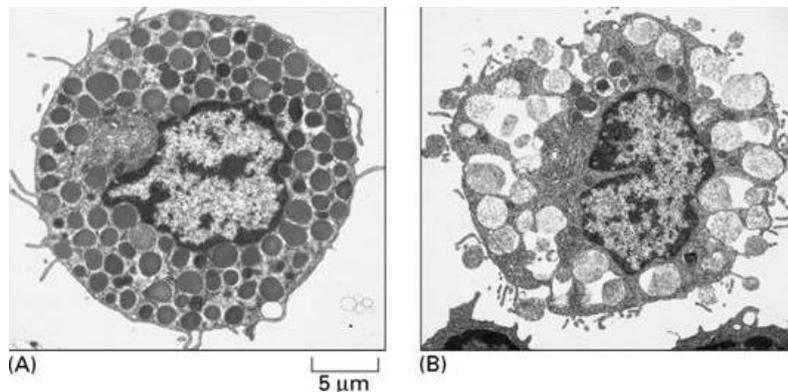


Figure 13-59. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Image 1 ; A mastocyte non stimulé en B mastocyte en cours de dégranulation, vue en microscopie électronique.

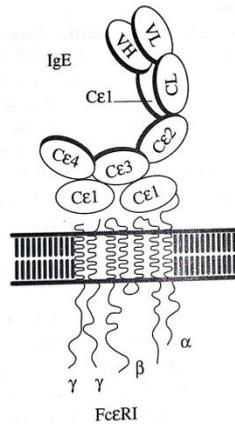


Schéma 2 : récepteur FcεRI

### 1.3.1.2 Les basophiles

Ce sont des cellules assez voisines des mastocytes car dérivées de la même lignée cellulaire. Ils présentent donc de nombreuses granulations contenant des médiateurs de l'inflammation et jouent donc un rôle relativement semblable.

La grande différence entre les deux cellules tient au fait que les basophiles sont des cellules circulant dans le milieu sanguin (moins de 1% des leucocytes circulants). Cependant, ces cellules présentent aussi un noyau polylobé réagissant fortement avec les colorants basiques tels que le bleu de toluidine, ce qui explique son nom.

Claude Molina 1995; Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

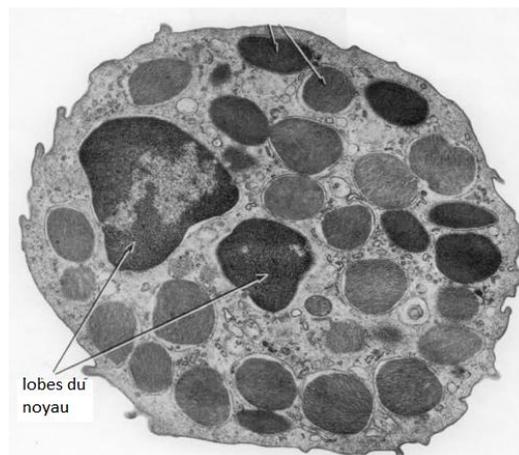


Image 2 : coupe d'un basophile en microscopie électronique.

### 1.3.1.3 Les éosinophiles

Ce sont des cellules dérivant de la moelle osseuse hématopoïétique. Les éosinophiles du sang ne représentent que moins de 1% des polynucléaires de l'organisme, mais on les trouve en plus grande quantité dans les tissus. Ils contiennent des granules qui ont une grande affinité pour les colorants acides tels que l'éosine, ce qui explique leur nom.

Ils ont un rôle important dans la lutte contre les parasites mais aussi dans les manifestations allergiques ; ainsi leur rôle comme cellule effectrice de ces réactions s'est surtout précisé depuis une dizaine d'années notamment grâce à la meilleure connaissance des médiateurs contenus dans leurs granules et qui interviennent dans l'amplification des phénomènes inflammatoires.

Les éosinophiles possèdent un grand nombre de récepteurs intervenant dans l'allergie, dont des récepteurs pour les immunoglobulines, les récepteurs pour les cytokines, ou encore des récepteurs pour les molécules d'adhérence qui vont favoriser l'adhésion à l'endothélium puis la pénétration à l'intérieur des tissus.

Ces cellules vont aussi permettre la libération de nombreux médiateurs dont on distingue deux classes :

- Les médiateurs provenant des protéines granulaires qui ont une action cytolytique puissante (y compris pour les cellules de l'organisme comme par exemple la major basic protein (MBP) qui est toxique pour l'épithélium trachéal, intestinal et pour l'épiderme)
- Les médiateurs néoformés qui proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique comme les prostaglandines ou les cytokines

Les éosinophiles occupent donc une place importante dans les réactions d'hypersensibilité car ils vont agir, grâce à la sécrétion de médiateurs et de protéines effectrices, comme amplificateur de la réaction allergique.

Claude Molina (1995); Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

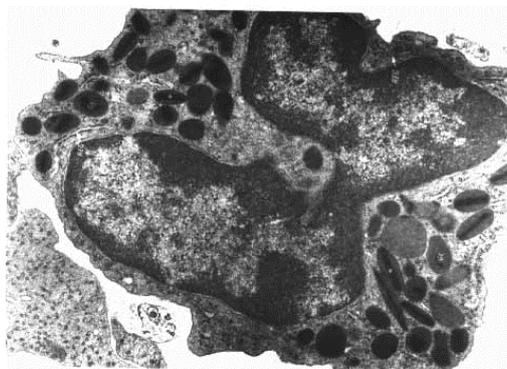


Image 3 : Granulocyte Eosinophile en microscopie électronique

### 1.3.1.4 Les plaquettes

Elles jouent un rôle accessoire dans la réaction immunitaire. Elles contiennent de la sérotonine et possèdent des récepteurs agissant dans l'hypersensibilité. Ainsi les plaquettes adhèrent à l'endothélium vasculaire, s'agrègent et libèrent des substances qui augmentent la perméabilité capillaire.

Claude Molina ( 1995); Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

### 1.3.1.5 Les lymphocytes T

Ils sont le lien central entre la réponse immune spécifique et la réponse immune non spécifique.

Ce sont des cellules dérivées de cellules souches originaires de la moelle osseuse, mais elles migrent ensuite vers le thymus (d'où leur nom) pour finir leur maturation et acquérir des récepteurs qui leur seront propres (on les appelle les TCR) et qui définiront ainsi l'unicité de l'antigène auquel ils sont sensibles.

Kindt Thomas J., Goldsby Richard (2008) ; David Male (2007),

#### 1.3.1.5.1 Les corécepteurs

Les lymphocytes T sont donc caractérisés par la présence sur leur surface de récepteurs T et on peut ainsi distinguer deux grands groupes :

- Les CD4<sup>+</sup> que l'on nomme aussi cellules T auxiliaires ou T « helper »

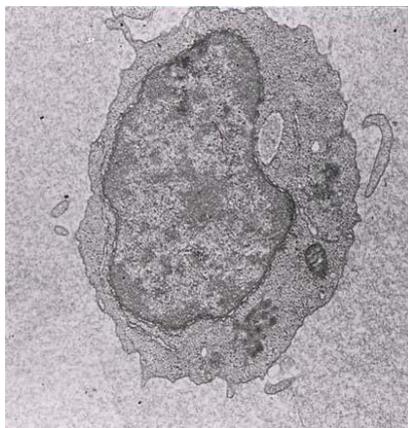


Image 4 : Lymphocyte CD4+ en microscopie électronique

- Les CD8<sup>+</sup> que l'on nomme aussi cellules T cytotoxiques

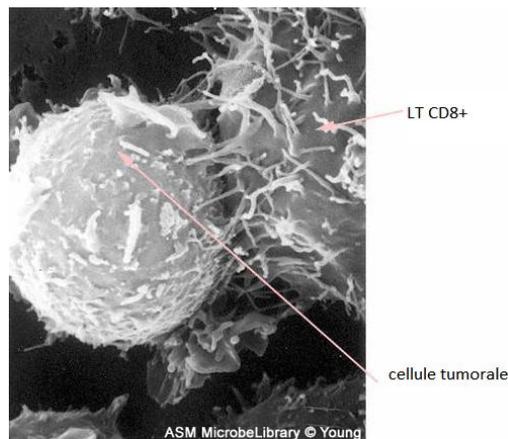


Image 5 : Lymphocyte T CD8<sup>+</sup> attaquant une cellule tumorale, en microscopie électronique

Les cellules T « helper » induisent, par l'intermédiaire de médiateurs chimiques, soit une réponse inflammatoire et immune spécifique d'un organe (on parle alors de réponse T<sub>H1</sub>) soit le freinage de cette réaction pour stimuler à la place la production d'IgE par le lymphocyte B (on parle de réponse T<sub>H2</sub>).

Le co-récepteur (CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup>) exprimé va ainsi déterminer l'interaction avec le type de molécule antigénique. Ainsi les lymphocytes T auxiliaires vont surtout réagir avec des antigènes exogènes comme les allergènes ; par contre les lymphocytes T cytotoxiques interagissent préférentiellement avec les antigènes endogènes tels que les peptides viraux ou tumoraux. Cette distinction est importante à connaître car les cellules présentatrices d'antigènes sont en générale les seules à exprimer les molécules allergènes.

### 1.3.1.5.2 Interaction des lymphocytes T

La stimulation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes va permettre une réponse immune spécifique. Avec la présentation antigénique, on observera la sécrétion de différents médiateurs chimiques permettant la différenciation et la croissance des cellules. De tous les lymphocytes T présents un seul peut reconnaître le peptide antigénique qui est présenté et il n'y a donc que lui qui est activé. Les lymphocytes CD4<sup>+</sup> vont alors activer les lymphocytes B spécifiques, permettant en conséquence la production immunoglobulines. Mais les lymphocytes T vont également activer d'autres cellules effectrices non spécifiques comme les macrophages, les monocytes ou les éosinophiles.

Kindt Thomas J. et Goldsby Richard A. (2008); David Male (2007)

## 1.3.2 Les cellules présentatrices de l'allergène

Au départ nous pensions que seuls les macrophages remplissaient ce rôle, puis les découvertes scientifiques ont montré que plusieurs types cellulaires pouvaient occuper cette fonction ; ainsi des cellules mononucléées, en particulier les lymphocytes B et certaines cellules épithéliales, se chargent de cela. C'est donc plus une notion de fonction que de morphologie.

### 1.3.2.1 Les cellules dendritiques

Ce sont celles qui ont la plus forte capacité de présentation antigénique. On les appelle aussi les cellules de Langerhans dans la peau et ce sont les cellules les plus mobiles de l'épiderme.

Elles sont issues de la lignée myélomonocytaire de la moelle, puis elles migrent dans l'épiderme où elles s'établissent près de la membrane basale. Leurs ramifications qui servent à la résorption d'antigènes, pénètrent loin dans la couche des kératinocytes et à priori, chaque cellule de Langerhans est au contact d'une vingtaine de kératinocytes.

Les cellules dendritiques exercent une surveillance extrêmement efficace et agissent comme de véritables sentinelles. Elles sont capables de stocker l'allergène et de le transporter directement aux nodules lymphoïdes régionaux où vont être réactivés les lymphocytes T à mémoire qui vont déclencher la réponse immune.

Claude Molina ( 1995); Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

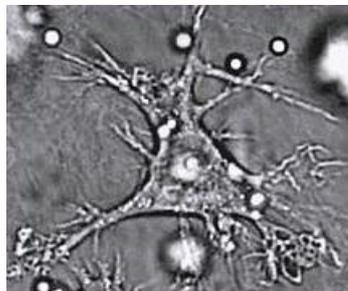


Image 6 : Cellule dendritique en microscopie électronique

### 1.3.2.2 Les macrophages

Ces cellules dérivent du promonocyte médullaire qui, après différenciation, s'installe dans les tissus sous forme de macrophage mature.

Ils sont présents dans l'ensemble du tissu conjonctif et autour de la membrane basale des petits vaisseaux sanguins ; ils sont particulièrement concentrés dans le poumon, le foie ; ils bordent les sinusoides spléniques et les sinus médullaires des ganglions lymphatiques, où ils occupent une position stratégique dans le filtrage du matériel étranger.

Ces cellules sont capables de phagocyter des antigènes dans une vacuole appelée endosome primaire. La fusion des endosomes avec les lysosomes permet la dégradation de l'antigène en peptides. Les phagolysosomes fusionnent avec la membrane plasmique, permettant ainsi l'expression des peptides antigéniques au niveau de sa membrane qui sera ensuite présenté aux lymphocytes. Après contact, le macrophage sécrète des interleukines et d'autres médiateurs qui vont permettre l'activation de la réponse immunitaire et une inflammation.

Claude Molina (1995); Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

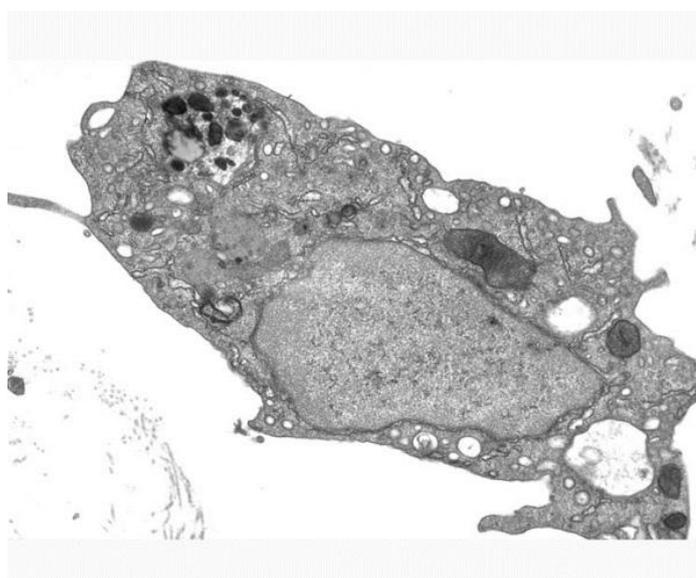


Image 7 : Macrophage au microscope électronique

### 1.3.2.3 Les lymphocytes B

#### 1.3.2.3.1 Développement et fonction

Les lymphocytes B se développent chez l'adulte uniquement à partir de la moelle hématopoïétique. Au cours de leur maturation, ils se spécialisent en cellules sécrétrices d'immunoglobulines. Ils assurent les fonctions essentielles d'identification de l'antigène participant avec les macrophages à la réaction immunitaire qui provoque la neutralisation et l'élimination des agents étrangers.

Ils interviennent en tant que cellules présentatrices d'antigènes dans la régulation de la réponse immune des cellules T, via leur capacité à présenter sur leur surface des molécules des antigènes et leur aptitude à sécréter des médiateurs influençant la réponse immunitaire.

La fonction principale des lymphocytes B est la production des immunoglobulines, appelées également anticorps.

Kindt Thomas J. et Goldsby Richard A. (2008); David Male.(2007),

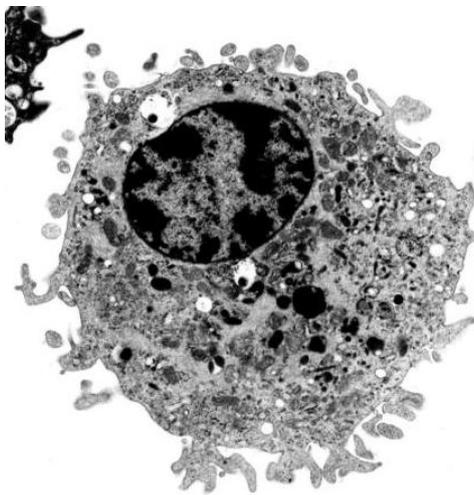


Image 8 : Lymphocyte B au microscope électronique

### 1.3.2.3.2 Les immunoglobulines

Elles sont composées d'une chaîne lourde (H) et d'une chaîne légère (L). Les deux chaînes étant composées d'un domaine variable et d'un domaine constant. La partie variable des deux chaînes se lie à l'antigène et détermine ainsi la spécificité. La partie terminale de la chaîne constante détermine l'isotype et ainsi la fonction des immunoglobulines. Chez l'Homme, on distingue plusieurs isotypes :

- IgD et IgM qui sont exprimés sur la surface native des lymphocytes B
- IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 qui représentent la plus grande partie des anticorps
- IgA, la deuxième en fréquence des anticorps et surtout présente dans les sécrétions
- IgE, qui est importante dans les allergies

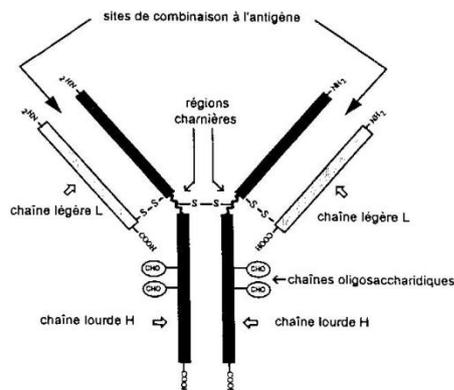
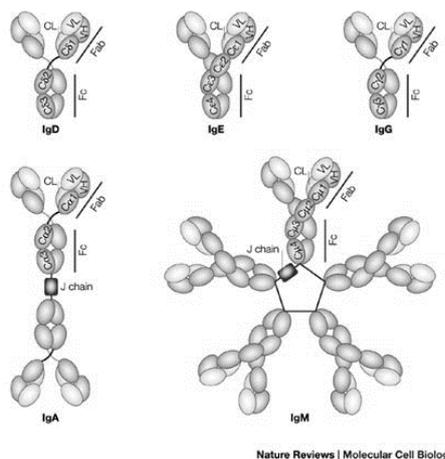


Schéma 3 : Structure générale d'une immunoglobuline



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Schéma 4 : Forme des différentes immunoglobulines

### **1.3.2.3.3 Activation**

La stimulation des lymphocytes B est nécessaire afin d'activer la fonction de production des immunoglobulines. Cette stimulation, qui en général a lieu dans les follicules ganglionnaires, nécessite en plus de l'antigène et d'une autre cellule présentatrice d'antigène, différents médiateurs comme des cytokines.

### **1.3.2.3.4 Activation des cellules grâce aux anticorps**

La fonction des immunoglobulines est déterminée par la chaîne constante. Un bon exemple est l'IgE qui lie soit :

- Des récepteurs de faible affinité (lymphocytes B, macrophages, éosinophile...)
- Des récepteurs de haute affinité (mastocytes, basophiles....)

Les cellules respectives reçoivent des signaux d'activation si un antigène se lie à deux récepteurs d'IgE. Un tel signal peut aboutir à une dégranulation des mastocytes, des basophiles... ce qui va déclencher les symptômes de l'allergie.

Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; David Male (2007)

## 1.4 Le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité dans la présentation antigénique

La présentation des antigènes aux cellules T est assurée par un groupe important de gènes codant pour des molécules regroupées sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Le CMH est spécifique à chaque espèce et celui de l'Homme est appelé HLA (Human Leukocyte Antigens). Les molécules qui sont appelées à jouer un rôle clé dans les processus de présentation sont rangées en deux classes : I et II. Elles diffèrent par leur structure, leur localisation et la façon dont elles interagissent avec l'antigène. Les molécules de classe I ont une distribution tissulaire pratiquement ubiquitaire, l'absence la plus notable étant la surface des hématies. Au contraire, l'expression des molécules de classe II est beaucoup plus restreinte, limitée aux cellules immunitaires dont les lymphocytes T et B, les macrophages et certaines cellules épithéliales. (Sabbah Alfred. (1995))

### 1.4.1 Les molécules de classe I

#### 1.4.1.1 Description

Les molécules de classe I sont sous le contrôle de gènes appartenant à trois séries alléliques A, B et C positionnées en aval du centromère sur le bras court du chromosome 6. La molécule HLA de classe I est un hétéro dimère composée d'une glycoprotéine transmembranaire : la chaîne lourde  $\alpha$  très polymorphe, qui est associée à une protéine transmembranaire codée par le chromosome 15, que l'on appelle  $\beta 2$  microglobuline et qui est indispensable à l'expression des molécules de classe I. (Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto (2000))

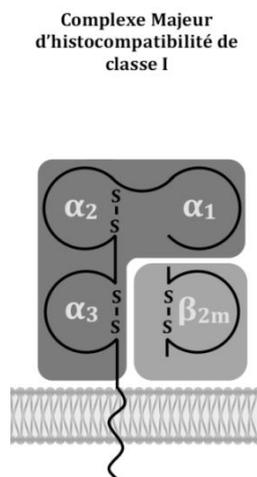


Schéma 6 : Tiré d'IMMUNOLOGIE d'Eric Espinosa, Ellipse édition 2010

### 1.4.1.2 Rôle des molécules de classe I

Les molécules de classe I présentent aux lymphocytes T cytotoxiques, les preuves de la présence du non-soi qui est représentée par exemple par les virus. A la différence des molécules de classe II qui présentent aux récepteurs T des peptides dérivant de protéines exogènes, les molécules de classe I présentent quant à elles des peptides endoantigènes (et non la protéine virale) dérivant du métabolisme cellulaire activée par la pénétration virale. Les lymphocytes cytotoxiques ne reconnaissent ainsi qu'un marqueur métabolique ou un peptide issu du virus lui-même et non la protéine virale entière.

Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto (2000)

## 1.4.2 Les molécules de classe II

### 1.4.2.1 Description

Les molécules de classe II sont aussi très polymorphes mais elles ne sont présentes qu'à la surface de certaines cellules qui ont en commun le fait qu'elles sont nécessaires à la présentation de l'antigène aux récepteurs lymphocytaires. On va donc retrouver les molécules de classe II au niveau des monocytes, macrophages, cellules de Langerhans, cellules dendritiques, les cellules myéloïdes, les cellules épithéliales.... Ces molécules sont constituées par deux sous-unités : une chaîne lourde  $\alpha$  et une chaîne légère  $\beta$ , qui sont des glycoprotéines transmembranaires comportant une partie extracellulaire longue et une partie terminale plus courte.

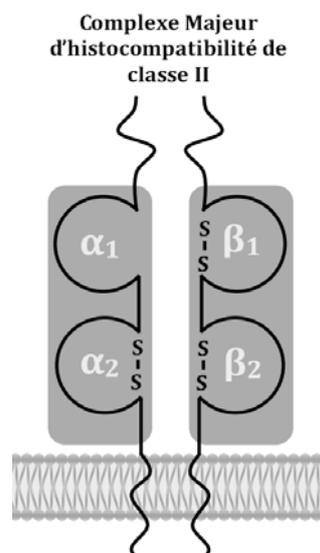


Schéma 7 : Tiré d'IMMUNOLOGIE d'Eric Espinosa, Ellipse édition 2010

### **1.4.2.2 Rôle des molécules de classe II**

Les cellules dotées de structure de classe II sont essentiellement les cellules présentatrices d'antigène. La reconnaissance par le récepteur T du peptide antigénique requiert la synergie de fonctionnement de différentes molécules.

La dégradation des antigènes se fait à l'intérieur des compartiments intracellulaires et la liaison avec les molécules d'histocompatibilité se fait à ce niveau. La protéine du CMH agirait comme un récepteur primaire de l'antigène modifié et le complexe CMH-peptide antigénique se fixerait sur le récepteur spécifique du lymphocyte T. Ce mécanisme explique à la fois les mécanismes de reconnaissance des lymphocytes T pour les antigènes et les molécules du CMH.

Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto (2000)

## **1.5 Les médiateurs chimiques impliqués dans l'allergie**

### **1.5.1 L'histamine**

C'est le plus important des médiateurs intervenant dans les réactions allergiques. Elle est présente en quantité importante dans les mastocytes (5 à 12 picogrammes par cellule). Lorsqu'elle est libérée par la réaction allergique, elle diffuse rapidement dans les tissus et entraîne plusieurs conséquences fondamentales :

- Augmentation de la perméabilité des veinules aboutissant à la formation de l'œdème
- Contraction des fibres musculaires lisses, bronchiques en particulier
- Production de leucotriènes et de prostaglandines
- Irritation bronchique
- Augmentation de la sécrétion de mucus

On estime ainsi que l'histamine est par exemple responsable à elle seule de 50% des effets sur les voies aériennes lors d'une allergie.

Les effets de l'histamine sont produits par la stimulation de récepteurs spécifiques dont on en a décrit deux types différents :

– Les récepteurs H1

Ces récepteurs sont responsables de l'hyperperméabilité veineuse, du spasme des muscles lisses bronchiques, de la production de mucus, du prurit et de la production de prostaglandines entre autre. On va donc les retrouver dans les poumons, l'intestin, le cœur, les artères, le système nerveux central, la peau...

– Les récepteurs H2

Ces récepteurs vont s'occuper de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire, de l'hypersécrétion de mucus, de la sécrétion d'acide gastrique et de l'inhibition de la dégranulation des basophiles. On va surtout les retrouver dans l'estomac et au niveau des artères et la peau. (Claude Molina ( 1995))

### **1.5.2 Les leucotriènes**

Ils résultent du métabolisme de l'acide arachidonique de la membrane, qui va suivre la voie enzymatique de la 5-lipo-oxygénase afin d'être transformé en leucotriènes.

Les leucotriènes regroupent donc une importante famille désignée par l'abréviation LT. On peut par exemple citer le LTC-4, le LTD-4 ou le LTE-4 qui agissent sur un récepteur commun pour avoir un effet broncho constricteur 100 à 1000 fois plus puissant que l'histamine. Ils sont aussi de puissants stimulateurs de sécrétion de mucus et entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Enfin nous pouvons parler du LTB-4 qui est un excellent facteur du chimiotactisme des éosinophiles.

### **1.5.3 Le Platelet Activating Factor (PAF)**

Ce médiateur a été découvert en 1966, on a constaté qu'il était libéré par de nombreuses cellules inflammatoires (macrophages, éosinophiles, plaquettes....) qui jouent surtout un rôle dans la pathogénie de l'asthme. Il provient du métabolisme des lysophospholipides et son action augmente la perméabilité vasculaire aux protéines plasmatiques entraînant la formation d'œdème. Un autre de ses rôles est l'activité chimiotactique et activatrice pour les éosinophiles qui ont un rôle important dans les réactions allergiques. Ensuite ce facteur va également augmenter la sécrétion de mucus et entraîner une hyperréactivité bronchique. Enfin une action importante, c'est son activité de modulation de l'expression des récepteurs de faible affinité pour les IgE.

Espinosa Eric et Chillet Pascal (2006)

## 1.5.4 Les prostaglandines

Elles dérivent du métabolisme de l'acide arachidonique comme les leucotriènes mais utilisent une autre voie enzymatique, celle de la cyclo-oxygénase. De cette réaction découle la formation de nombreuses prostaglandines (désignées par l'abréviation PG) qui interviennent dans les réactions allergiques ; par exemple nous pouvons citer la PGD<sub>2</sub> qui est la plus importante des prostaglandines générées par les mastocytes et qui entraîne une vasodilatation.

Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008)

## 1.5.5 Les cytokines

On désigne sous ce nom, un grand groupe de facteurs solubles qui permettent une communication entre les cellules. Ces cytokines interviennent dans de nombreuses réactions comme l'inflammation, l'immunité... Elles sont produites par plusieurs types cellulaires comme les lymphocytes, où elles prennent le nom de lymphokines, ou encore par les macrophages et monocytes, où elles prennent le nom de monokines. Elles agissent sur plusieurs types cellulaires et ont des fonctions multiples : activation, prolifération, différenciation cellulaire. Mais dans l'ensemble, ces substances ont une courte durée de vie. Au sein de ce groupe on va ainsi distinguer :

- Les interleukines
- Les interférons
- Les facteurs hématopoïétiques
- Les facteurs nécrosants des tumeurs
- Les facteurs de croissance
- Les molécules d'adhérence
- Les chémokines

### 1.5.5.1 Les interleukines

Il existe un très grand nombre d'interleukines mais ici nous nous intéresserons uniquement à celles qui ont un lien avec l'allergie.

IL-1 : elle a surtout une fonction pyrogène ; elle est synthétisée par toutes les cellules présentatrices d'antigènes, elle pourrait jouer un rôle dans l'expansion des cellules T et elle stimule la production d'IL-2.

IL-2 : appelée autrefois T cell growth factor, elle entraîne la prolifération des lymphocytes T et stimule la production de cytokines.

IL-3 : elle stimule la croissance et la différenciation des cellules souches des lignées hématopoïétiques. Mais elle joue aussi le rôle de facteur de croissance pour les basophiles et d'activateur accessoire pour les éosinophiles.

IL-4 : c'est l'interleukine clé des réactions allergiques pour la prolifération des lymphocytes B. Elle est responsable de la commutation vers la production d'IgE et elle induit aussi l'expression du récepteur de faible affinité pour les IgE sur les cellules dendritiques. Il faut aussi savoir que son action est renforcée par IL-5 et IL-6, par contre elle est inhibée par l'interféron  $\gamma$ .

IL-5 : elle est spécifique des éosinophiles et c'est un agent chimiotactique. Elle stimule leurs propriétés cytotoxiques et prolonge leur survie. Secondairement, elle stimule aussi la production d'histamine et de leucotriènes par les basophiles.

IL-6 : elle stimulerait la production d'immunoglobulines, surtout d'IgA, par les lymphocytes B activés.

IL-7 : elle serait cytotoxique

IL-8 : elle serait chimiotactique pour les éosinophiles et inhiberait la synthèse d'IgE.

Espinosa Eric et Chillet Pascal. (2006)

### **1.5.5.2 Les interférons**

C'est une vaste famille de cytokines mais dans les réactions d'hypersensibilité, nous retiendrons surtout l'interféron  $\gamma$  qui a une action inhibitrice sur la production d'IgE en plus de son activité antivirale.

Espinosa Eric et Chillet Pascal. (2006)

### **1.5.5.3 Les facteurs hématopoïétiques**

Nous nous intéresserons surtout au GM-CSF (granulocyte macrophage- colony stimulating factor), qui intervient dans la différenciation, l'activation et le chimiotactisme des éosinophiles.

#### **1.5.5.4 Les facteurs de nécrose tumorale**

Ici c'est essentiellement le TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor), d'origine monocytaire mais aussi sécrété par les mastocytes et les éosinophiles, qui nous intéressera grâce à son action inflammatoire et protéolytique.

#### **1.5.5.5 Les facteurs de croissance**

Parmi tous les facteurs de croissance existant, seul quelques un vont nous intéresser ; mais nous nous intéresserons surtout au TGF $\beta$  (transforming growth factor) qui induit la prolifération de fibroblastes et qui inhibe aussi les cytokines libérées par les lymphocytes de la réponse T<sub>H2</sub>.

#### **1.5.5.6 Les molécules d'adhérence**

Le recrutement des populations cellulaires qui migrent du sang vers les tissus nécessite une série d'interactions entre l'endothélium vasculaire, les surfaces leucocytaires et les protéines de la matrice tissulaire. Ces phénomènes étant précédés par l'intervention des médiateurs chimiques qui augmentent la perméabilité vasculaire. C'est donc l'interaction équilibrée entre tous ces composants qui maintient les tissus dans leur intégrité. Ces molécules qui sont à la surface des cellules peuvent être classées en trois groupes :

- Les sélectines
- Les intégrines
- Les immunoglobulines

Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008)

##### **1.5.5.6.1 Les sélectines**

Les P-sélectines : elles se trouvent notamment à la surface des plaquettes et sont responsables de l'attachement de ces cellules, ainsi que celui des neutrophiles, aux surfaces endothéliales

Les L-sélectines : elles sont impliquées dans l'adhérence des lymphocytes aux cellules endothéliales (exemple : LECAM-1)

Les E-sélectines : elles sont retrouvées dans les cellules endothéliales activées. On peut citer par exemple l'ELAM (endothelial leucocyte adhesion molecules). Leur union avec les L-sélectines renforce la margination cellulaire.

### **1.5.5.6.2 Les intégrines**

Les intégrines ensuite pour renforcer l'adhérence. Elles sont constituées d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  ; en sachant que les différentes chaînes  $\beta$  vont permettre de définir les différentes familles d'intégrines. Nous pouvons par exemple mentionner le VLA-4 (very late activation antigen) qui joue un rôle important dans l'adhérence des cellules aux protéines de la matrice extracellulaire. C'est ainsi que le VLA-4 et la  $4\beta 1$  intégrine, qui sont exprimés sur les éosinophiles, vont permettre leur migration.

### **1.5.5.6.3 Les immunoglobulines**

C'est une très vaste famille qui a de nombreux rôles dans l'immunité mais l'action de ces molécules ne s'arrête pas là ; puisque certaines d'entre elles jouent une fonction d'adhérence. On peut notamment s'intéresser à ICAM-1, 2, 3 (intercellular adhesion molecule) et VCAM (vascular cell adhesion molecule). VCAM-1 avec l'aide de VLA-4 est notamment responsable de la migration des éosinophiles et ICAM-1 joue un rôle considérable dans l'asthme et dans l'adhésion d'autres cellules impliquées dans les réactions d'hypersensibilité.

Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008)

### **1.5.5.7 Les chémokines**

Il s'agit de substances chimiques qui ont des propriétés chimiotactiques sur les polynucléaires éosinophiles, basophiles et monocytes. On les assimile aux facteurs de libération de l'histamine car elles sont susceptibles de la libérer indépendamment des autres mécanismes.

Les chémokines sont séparées en deux familles  $\alpha$  et  $\beta$ .

### **1.5.5.7.1 La famille $\alpha$**

Elle regroupe les chémokines ayant deux cystéines séparées par un acide aminé : les C-X-C chémokines comme par exemple le PF4, la  $\beta$ -thromboglobuline, le MIP2 (macrophage inflammatory protein) et surtout l'IL-8. Ce sont de puissants facteurs d'attraction des éosinophiles.

### **1.5.5.7.2 La famille $\beta$**

Elle est caractérisée par deux cystéines adjacentes : les C-C chémokines. Les substances qui nous intéressent sont le RANTES (=Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted), qui est un facteur chimiotactique pour les basophiles et les éosinophiles dont il peut induire la libération de médiateurs chimiques, et les MCP (monocyte chemotactic proteins), qui sont des substances chimiotactiques pour les mononucléaires mais aussi des facteurs de libération d'histamine. Mais tandis que RANTES est peu libérateur de médiateurs chimiques, MCP3 au contraire favorise fortement cette libération.

Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008)

## **1.6 Les différents types d'hypersensibilités**

### **1.6.1 L'hypersensibilité de type I :**

#### **1.6.1.1 Production d'IgE**

Tout commence par la pénétration de l'antigène à travers la peau et les muqueuses en sachant que cette pénétration est facilitée par les propriétés irritatives ou enzymatiques de l'antigène responsable d'une diminution de l'étanchéité tissulaire. Une fois arrivé, ils sont phagocytés et apprêtés par les cellules présentatrices d'antigènes.

Les fragments allergènes ainsi préparés sont alors présentés aux lymphocytes  $T_H$  qui vont se différencier en  $T_{H2}$  (voir 5.1) sous l'action de l'interleukine IL-4. Les  $T_{H2}$  ainsi activés vont alors induire la différenciation des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines IgE en produisant des interleukines (surtout IL-4 et IL-5), mais aussi en ayant un contact direct via des récepteurs membranaires.

Un renforcement de la production d'anticorps est obtenu grâce à la libération d'IgE ; puisque ces derniers vont se coupler aux récepteurs membranaires des basophiles et des mastocytes, qui vont ainsi libérer de l'IL-4 augmentant par la même occasion la production d'IgE. On a donc une boucle de production d'anticorps qui s'accompagne, lors de la réintroduction de l'antigène, d'une libération de médiateurs de l'inflammation par ces mêmes cellules. Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto. Atlas de poche d'immunologie. Flammarion Médecine-Sciences (2000), 293p; Espinosa Eric et Chillet Pascal. Immunologie, Ellipses Marketing (2006), 432p

### **1.6.1.2 Mécanisme effecteur de la phase immédiate**

Ainsi le couplage de l'IgE sur les récepteurs membranaires des basophiles et mastocytes induit une production d'interleukines ; mais elle engendre également la libération des substances contenus dans les vacuoles comme l'histamine, ainsi que la synthèse de médiateurs lipidiques comme les prostaglandines (tel que PGD<sub>2</sub>) ou les leucotriènes (tel que LTC<sub>4</sub>). Tout ceci va alors conduire à des réactions corporelles typiques :

- Au niveau de la peau : on va observer une vasodilatation avec passage de liquide, formant ainsi des papules ou même un œdème de Quincke. Il pourra aussi y avoir un érythème induit par l'histamine.
- Au niveau systémique : des symptômes de chute de tension peuvent apparaître ainsi qu'un choc anaphylactique dans les cas extrêmes.
- Au niveau du nez : les médiateurs vont induire une obstruction nasale provoquant des éternuements et un écoulement.
- Au niveau de l'arbre bronchique : les médiateurs induisent une bronchoconstriction, un œdème de la paroi des voies respiratoires et une augmentation de la sécrétion des muqueuses.

David Male. (2007); Noëlle Genetet (2002) ; Male David. (2005)

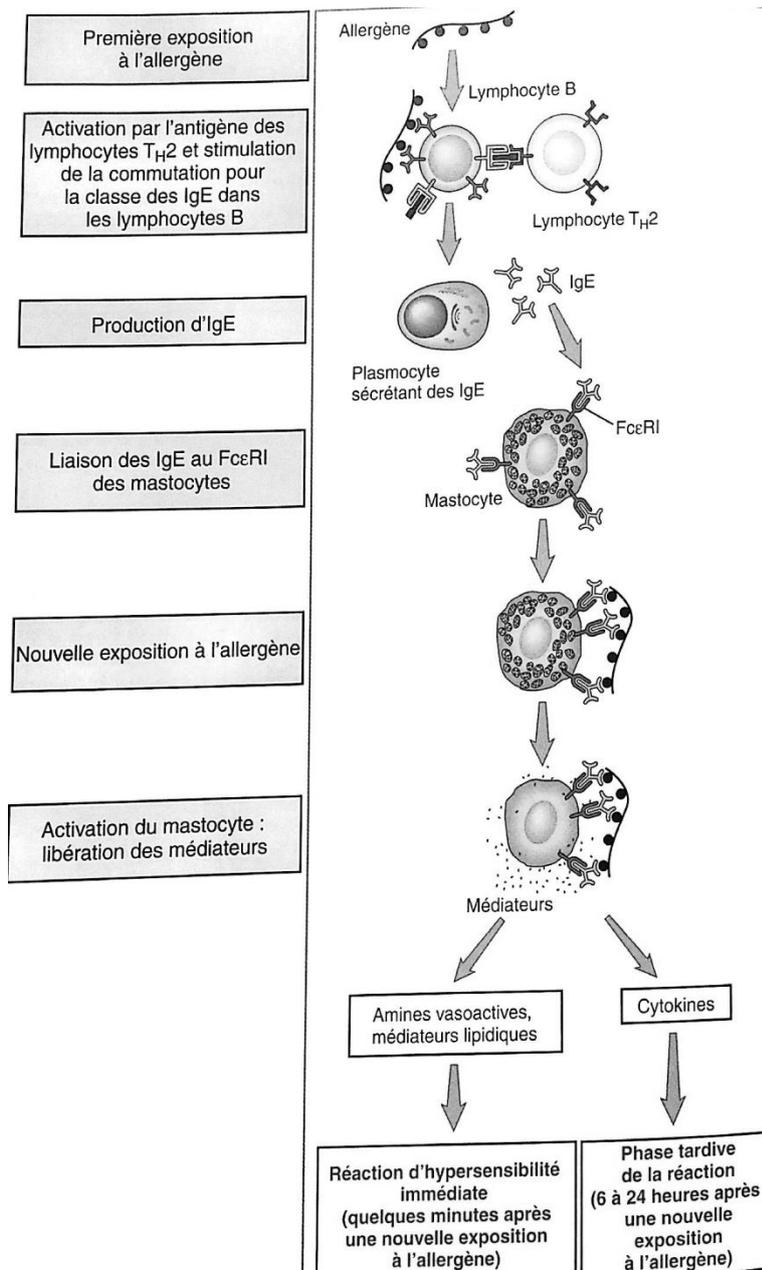
### **1.6.1.3 Mécanismes effecteurs de la phase tardive**

L'activation des basophiles et des mastocytes peut aboutir à des intensités différentes des mécanismes de l'inflammation allergique prolongée. C'est-à-dire que l'expression des molécules d'adhésion vasculaires est renforcée par l'action de l'histamine, des leucotriènes et des interleukines. Ceci permettra la constitution d'un infiltrat inflammatoire à cause de l'attraction de phagocytes qui en résulte.

Plus tard, l'activation des éosinophiles aboutit à une augmentation de cette réaction, par la libération de médiateurs renforçant la production d'IgE et donc en renforçant la réaction inflammatoire.

David Male (2007); Noëlle Genetet (2002) ; Male David. (2005)

### Schéma 8 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 1



(Masson 2009)

## **1.6.2 L'hypersensibilité de type II**

### **1.6.2.1 1. Le complément**

Il se compose d'une série de protéines susceptibles de réagir les unes avec les autres et qui se trouvent sous forme inactives dans la circulation. Les différents facteurs de ce système sont appelés C1, C2, C3, ..... , C9. L'activation de la voie complémentaire produit différents effets biologiques qui vont conduire à la lyse de la cellule ou de la bactérie cible.

Les différents facteurs doivent être activés dans un ordre précis pour que la réaction puisse se faire. Ainsi l'activation a pour conséquence la mise en jeu successive des différentes fractions, par une suite de réactions de type enzymatique ; chaque réaction aboutissant à un dérivé agissant sur la fraction suivante. Lorsque le système arrive jusqu'à C9, il en résulte la lyse de la cible suite à la formation de complexe majeure d'attaque.

Roitt Ivan, Rabson Arthur. (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; P. Letonturier (2007)

### **1.6.2.2 2. Mécanisme des lésions**

#### **1.6.2.2.1 L'attache à la cellule cible**

Dans ce type d'hypersensibilité, les anticorps, qui sont surtout les IgG, sont dirigés contre les antigènes membranaires de cellules ou de tissus de l'hôte, mais d'origine exogène.

Lorsque les anticorps sont fixés à la surface de la cible, ils peuvent activer la composante C1 du complément qui va permettre par une suite de réaction :

- à l'attraction des macrophages et des polynucléaires
- à la stimulation des mastocytes et des basophiles qui vont relâcher des chémokines qui vont attirer d'autres cellules effectrices
- à la production de complexe d'attaque qui s'insère dans la membrane de la cible
- à la création d'autres fractions du complément qui vont servir d'attache aux cellules effectrices (c'est-à-dire macrophages, neutrophiles, éosinophiles)

### **1.6.2.2 Destruction de la cible**

Les mécanismes par lesquels les neutrophiles et les macrophages détruisent leur cible dans l'hypersensibilité de type II sont un reflet de leur fonction physiologique. Les pathogènes sont phagocytés et soumis à une série de systèmes bactéricide ; mais si la cible est trop grosse, le contenu des granules est excrété à proximité. C'est là que l'attache des macrophages et des neutrophiles aux IgG et aux fractions du complément va être importante car cela va activer la phagocytose des éléments résultant de la dégradation de la cellule cible ; ce qui déclenche ensuite la production de prostaglandines et de leucotriènes.

Mais dans certaine situation, l'exocytose des granules est néfaste si elle est dirigée contre les cellules tissulaires de l'hôte, sensibilisées par la présence d'anticorps.

Roitt Ivan, Rabson Arthur. (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A (2008); P. Letonturier . (2007),

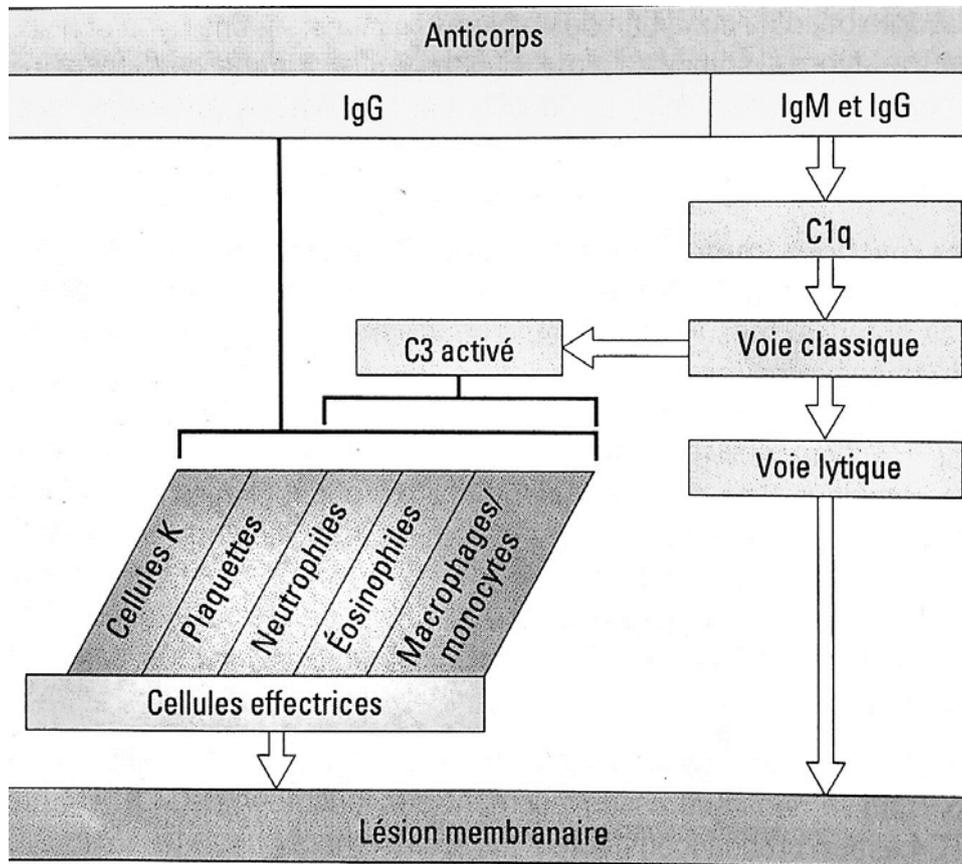
### **1.6.2.3 Diagnostic différentiel de l'hypersensibilité de type II**

L'allergie de type II ressemble beaucoup aux maladies auto-immunes ; cependant les anticorps ne sont pas dirigés contre des auto-antigènes mais contre des antigènes d'origines exogènes qui sont soit stockés soit exprimé au niveau de la cellule cible.

### **1.6.2.4 Réaction corporelle typique**

Les réactions de type II touchent souvent des cellules sanguines et il en résulte alors une thrombocytopénie caractéristique. Cliniquement cela s'observe par un purpura au niveau de la peau et des muqueuses. C'est-à-dire qu'on note des taches rouges de la taille d'une tête d'épingle qui ne s'effacent pas à la vitro-pression.

## Schéma 9 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 2



(Masson 2009)

## 1.6.3 3. L'hypersensibilité de type III

### 1.6.3.1 Présentation

Lorsqu'un anticorps rencontre l'antigène contre lequel il est dirigé, il forme des complexes immuns qui sont en général éliminés par les cellules du système phagocytaire. Parfois les complexes immuns peuvent persister et finir par se déposer dans différents organes. Ces dépôts entraînent des réactions corporelles typiques qui feront penser immédiatement à une hypersensibilité de types III.

Roitt Ivan, Rabson Arthur (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A.(2008) ; P. Letonturier . (2007)

### 1.6.3.2 Mécanismes inflammatoires

De nombreux processus inflammatoires sont déclenchés par les complexes immuns :

- ils interagissent avec les basophiles et les plaquettes ce qui entraîne la libération de médiateurs comme l'histamine
- ils stimulent les macrophages qui libèrent des cytokines en particulier le TNF $\alpha$  et l'IL-1 qui jouent un rôle important dans l'inflammation
- ils peuvent fixer le complément, ce qui entraîne la production d'anaphylatoxines issues de certaines fractions du complément qui vont permettre l'attraction de mastocytes, de basophiles, d'éosinophiles et de neutrophiles.

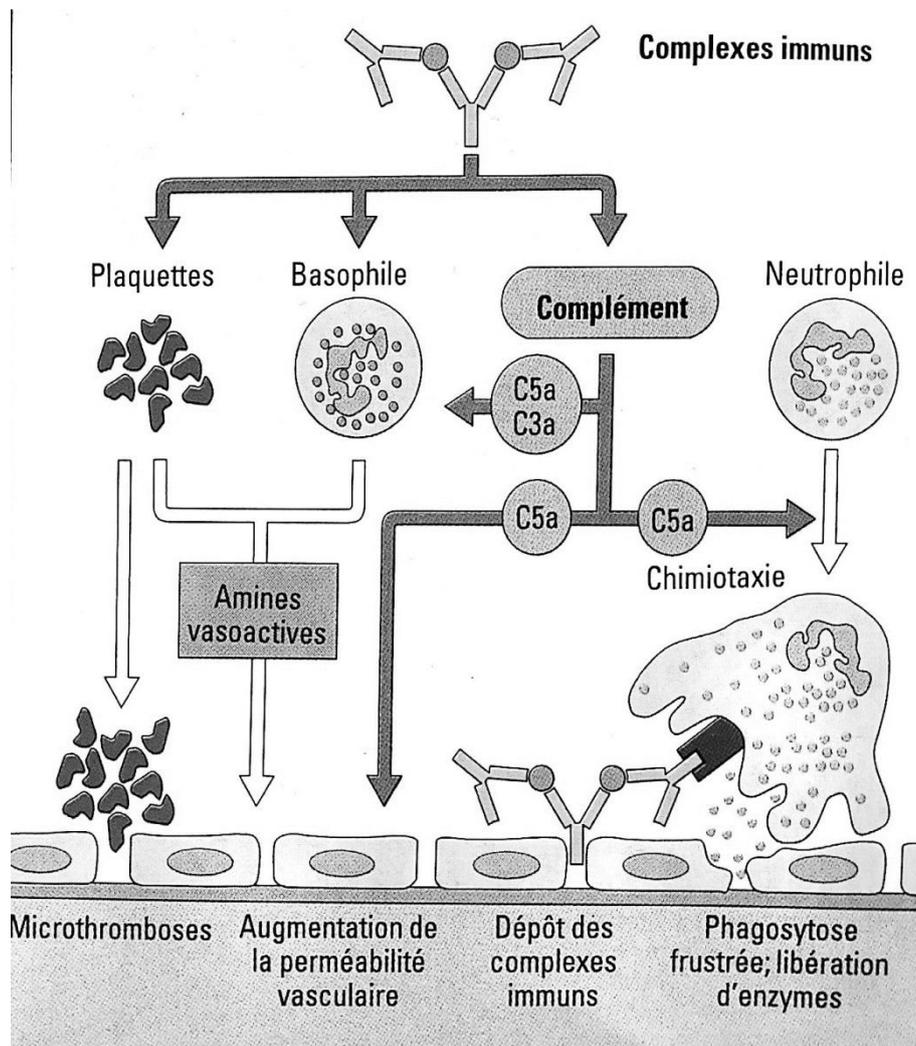
Les amines libérées par les plaquettes, les basophiles et les mastocytes provoquent la vasodilatation des vaisseaux grâce à la rétraction des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui favorise la dépose de complexes immuns sur la paroi des vaisseaux.

Les plaquettes agrégées au contact des complexes immuns forment des micros thrombus et continuent à produire des médiateurs et à stimuler la production d'anaphylatoxines, ce qui permet à la réaction de perdurer.

Des polynucléaires sont également attirés par l'activité chimiotactique des anaphylatoxines. Ils essaient en vain de phagocyter les complexes et libèrent des enzymes lysosomiales au site des dépôts. Lorsque ces dernières sont libérées dans le sang ou le liquide interstitiel, elles sont rapidement neutralisées mais si le phagocyte est étroitement lié au complexe immun dans les tissus, les enzymes ne sont pas neutralisées et dégradent les

tissus sous-jacents. Roitt Ivan, Rabson Arthur (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; P. Letonturier (2007)

### Schéma 10 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 3



(Male, 1995)

## **1.6.4 L'hypersensibilité de type IV**

### **1.6.4.1 Présentation**

On appelle cette réaction : hypersensibilité à médiation cellulaire, hypersensibilité de contact ou hypersensibilité retardée. Cette dénomination est justifiée par le fait que la réponse immune dans cette réaction n'est pas médiée par les anticorps mais par les cellules mêmes. On distingue plusieurs formes qui ont besoin de 1 à 3 jours pour atteindre l'expression maximale de la réaction qui est avant tout médiée par les lymphocytes T. On va ainsi différencier trois groupes de réaction retardée :

- hypersensibilité de contact (c'est surtout celle-ci qui nous intéresse)
- hypersensibilité de type tuberculique
- hypersensibilité de type granulomateuse

Roitt Ivan, Rabson Arthur (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; P. Letonturier . (2007)

### **1.6.4.2 Forme clinique**

L'allergie de type IV se dirige toujours contre des antigènes qui ne circulent pas dans le sang mais sont présentés à la surface des cellules.

#### **1.6.4.2.1 Hypersensibilité de contact**

Elle est caractérisée cliniquement par un eczéma au site de contact avec l'allergène.

Les parties immunologiques actives sont appelées haptènes ; c'est-à-dire que ce sont des molécules de trop petite taille pour être immunogènes. Elles pénètrent dans l'épiderme et se lient ensuite à des protéines de l'organisme.

Roitt Ivan, Rabson Arthur. (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; P. Letonturier . (2007)

#### **1.6.4.2.1.1 L'induction**

Tout commence par l'action des kératinocytes qui vont sécréter des médiateurs agissant sur les cellules de Langerhans ; on peut par exemple citer les interleukines comme IL-3 et GM-CSF qui vont les activer, ou on peut prendre IL-1 et le TNF qui vont permettre la maturation de ces cellules et leur migration vers les ganglions où sont stockés les lymphocytes après avoir capter les protéines porteuses de l'antigène.

En même temps, les kératinocytes recrutent des mastocytes grâce à l'IL-3 pour commencer la réaction de défense. Ainsi l'haptène est amené jusqu'aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, ce qui induit la formation de cellules mémoires qui interviendront lors du second contact. (Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto (2000); Espinosa Eric et Chillet Pascal. (2006); David Male. (2007))

#### **1.6.4.2.1.2 Le déclenchement**

Lors de la seconde application de l'allergène, on observe une légère diminution du nombre de cellules de Langerhans dans l'épiderme. Puis celles-ci présentent cet allergène aux cellules T dans la peau et surtout dans les ganglions. Le TNF $\alpha$  et l'IL-1, produit notamment par les macrophages, vont être au cours de cette action de puissants inducteurs de l'expression de molécules d'adhérence (comme ICAM-1, VLA-4, les sélectines...) par les cellules endothéliales.

Le changement histologique le plus le plus précoce, constaté après 4-8 heures, est l'infiltration de cellules mononucléaires autour des annexes cutanés et des vaisseaux sanguins, puis dans tout l'épiderme. Après 48 heures les macrophages ont envahi le derme et l'épiderme.

#### **1.6.4.2.1.3 Médiateurs importants libérés au cours de la réaction**

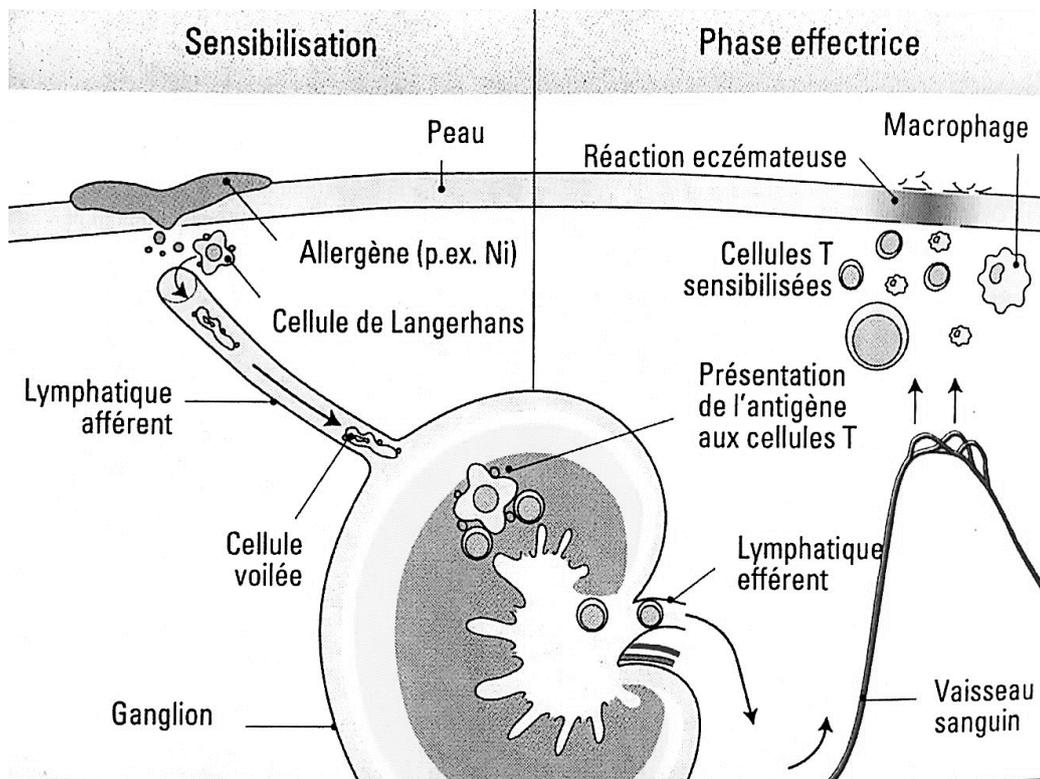
Du TNF $\alpha$ , de l'IFN  $\gamma$  et du GM-CSF peuvent être détectés dans les cellules de Langerhans dans les 30 minutes suivant l'application d'un antigène ou d'un irritant et le taux de ces substances augmente de dix fois en 2-4 heures.

L'application sur l'épiderme de substance chimique peut aussi induire l'expression de molécules d'adhérence comme ELAM-1 (=Endothelial leucocyte adhesion molecule-1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) ou ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) ; cela permettra aux cellules de défense de pouvoir arriver sur la zone cible.

Des cytokines chimiotactiques secrétées par les cellules de Langerhans vont attirer les cellules  $T_{H1}$ , en sachant que les T mémoire résident aussi dans les capillaires du derme où elle peuvent déclencher la réaction et recruter d'autres cellules.

Roitt Ivan, Rabson Arthur. (2002); Kindt Thomas J., Goldsby Richard A. (2008) ; P. Letonturier . (2007)

### Schéma 11 : récapitulatif de l'hypersensibilité de type 4



(Male David (2005))

## **1.6.4.2.2 Hypersensibilité tuberculinique**

### **1.6.4.2.2.1 Présentation**

Cette forme d'hypersensibilité a été décrite suite à une simple expérience : l'injection sous-cutanée de tuberculine (c'est-à-dire un filtrat contenant des antigènes dérivés de la tuberculose) chez les tuberculeux provoquait une réaction fébrile et un malaise général ; ceci s'accompagnant également d'une tuméfaction et d'une induration au site d'injection. Cette forme d'hypersensibilité peut aussi être induite par des antigènes non microbiens comme le béryllium ou le zirconium.

### **1.6.4.2.2.2 Mécanisme**

Après entrée de l'antigène dans l'organisme chez un sujet sensibilisé, des cellules T spécifiques sont activées et sécrètent de l'IFN  $\gamma$  qui active les macrophages et leur fait sécréter le TNF $\alpha$  et l'IL-1. Ceci va permettre par la suite, l'expression de molécules d'adhérences, comme la sélectine E, l'ICAM-1 et la VCAM-1, qui vont se lier à des récepteurs des leucocytes qui seront alors attirés dans le site de la réaction. L'infiltrat qui découlera de tout ceci contiendra des lymphocytes CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> (en sachant qu'il y aura deux fois plus de CD4<sup>+</sup> que de CD8<sup>+</sup>) mais surtout des monocytes qui représenteront 90% des cellules.

Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto. (2000); Espinosa Eric et Chillet Pascal. (2006); David Male. (2007)

## **1.6.4.2.3 L'hypersensibilité granulomateuse**

### **1.6.4.2.3.1 Présentation**

Elle résulte en général de la persistance, dans les macrophages, de micro-organismes ou de particules que la cellule est incapable de détruire. Ce processus aboutit à la formation de granulomes à cellules épithélioïde. L'aspect histologique est très différent des réactions de type tuberculinique mais les mêmes antigènes microbiens ou non microbiens (comme le béryllium ou le zirconium) peuvent être retrouvés dans les deux formes.

#### **1.6.4.2.3.2 Cellules épithélioïdes**

Ce sont de grandes cellules aplaties avec un cytoplasme très développé et leur rassemblement va constituer le granulome observable sur le plan clinique. Elles dérivent des macrophages qui sont activés en permanence par des cytokines et qui continuent à sécréter du TNF, entretenant ainsi l'inflammation. La fusion de plusieurs de ces cellules est possible, conduisant alors à la formation de cellules géantes multi nucléées.

#### **1.6.4.2.3.3 Description du granulome**

Ce type de lésion est composée sur des cellules épithélioïdes et des macrophages, avec quelques fois des cellules géantes. Ce noyau de cellules est entouré de lymphocytes et quelquefois d'une fibrose très importante.

#### **1.6.4.2.3.4 Influence des médiateurs**

Dans ce type d'hypersensibilité, une fois l'antigène présenté, par les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T synthétisent des cytokines (comme l'IFN $\gamma$ , l'IL-3, et le GM-CSF) pour attirer les macrophages et les activer. Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto. (2000); Espinosa Eric et Chillet Pascal. (2006); David Male (2007)

## Résumé

Hypersensibilité	I : immédiate	II : anticorps cytotoxiques	III : complexes immuns	IV : retardée
Cellules impliquées	Mastocytes basophiles éosinophiles	Macrophages lymphocytes	Polynucléaires Plaquettes lymphocytes	Macrophages Epithéloïdes lymphocytes
Immunoglobulines	IgE	IgE, IgM	IgG	
Expression clinique cutanée	Urticaire Œdème de Quincke	Pemphigoïde Pemphigus dermatose	Vascularite Erythème	dermatite
Expression clinique systémique	Asthme Rhinite Conjonctivite		Lupus Polyarthrite Maladie sérique	Rejet de greffe sarcoïdose
exploration	Prick test IgE sérique	immunofluorescence	Immunofluorescence Complexes immuns circulants VS élevée	Patch test LTT Cytotoxicité à médiation cellulaire

## 1.7 Méthode diagnostic des allergies

### 1.7.1 L'anamnèse

Le diagnostic d'une probable allergie passe toujours par une anamnèse qui consiste à savoir si le patient a des facteurs de risque pour développer des allergies.

Ainsi on va s'intéresser à plusieurs critères, comme l'anamnèse familiale, pour savoir si des maladies allergiques sont déjà apparues dans la famille.

Ensuite on va s'occuper de l'anamnèse du patient ; c'est-à-dire qu'on va demander à la personne concernée si elle souffre déjà de maladies atopiques ou si elle présente d'autres allergies connues. Ces dernières sont importantes à prendre à compte car il existe des allergies croisées. On va également s'attacher au passé médicale du patient pour savoir si une sensibilisation à déjà pu avoir lieu (pose de matériel médical à base de titane, utilisation d'instrument en titane...) ou si la personne a déjà eu un contact avec l'allergène en question (ici le titane).

Enfin on va prendre en compte l'anamnèse actuelle, c'est-à-dire que l'on va observer les symptômes, voir dans quel contexte ils sont apparus et les situations d'exposition dans la vie privée ou professionnelle.

### 1.7.2 L'examen clinique

Avant de penser à l'allergie, il faut exclure la possibilité de maladies non allergiques et il faut connaître l'état général du patient. Un examen physique sommaire est donc indispensable après l'anamnèse.

On va par conséquent s'intéresser, déjà à l'impression générale ; c'est-à-dire : que ressent le patient (démangeaison, sensation de brûlure.....). Après on considère l'étendue de la lésion et la répercussion des symptômes sur l'état de santé général du patient ; c'est-à-dire : est-ce que la pression artérielle est touchée, la fréquence cardiaque ou respiratoire est-elle influencée ou la température corporelle est-elle normale.

L'examen physique porte aussi sur tout ce que l'on peut voir directement sur le patient. Ainsi on va regarder la peau et voir si on ne trouve pas des signes typiques de l'allergie comme :

- la sébostase, c'est-à-dire la sécheresse cutanée
- l'accentuation des lignes cutanées (comme au niveau des commissures)
- des excoriations qui sont des signes de grattages ou de prurit
- des tâches rouges ou brunes qui peuvent être un signe de mastocytose
- des nodules
- des papules

Après on peut effectuer un examen endo-buccale qui va s'intéresser à l'évaluation :

- des amygdales : taille, état inflammatoire...
- de la langue : enflure, érosion...
- Des muqueuses : érosions, œdème....

## 1.7.3 Lésions muqueuses et cutanées dans les réactions allergiques

### 1.7.3.1 L'eczéma :

On va surtout s'intéresser à l'eczéma de contact qui est une dermatose très fréquente due à une sensibilisation à certaines substances, ici le titane en l'occurrence. Le diagnostic positif repose sur l'observation de la lésion qui va évoluer en quatre stades :

- Phase érythémateuse que l'on nomme aussi placard érythémateux
- La phase vésiculeuse qui correspond à des vésicules remplies de liquide clair
- La phase suintante qui correspond à la rupture des vésicules
- La phase desquamative suivie d'une guérison sans cicatrice.

Il est aussi important de noter que la plupart du temps ces lésions sont très prurigineuses.

La topographie initiale de la lésion se situe au niveau de la zone de contact mais par la suite on va observer une diffusion de ce phénomène.

	<b>Eczéma de contact</b>
Lésion cutanées	Bord émiétés
Topographie	Peut déborder de la zone de contact
Symptomatologie	Prurit intense
Histologie	Spongiose*, exocytose**

Tableau 1 : récapitulatif de la lésion eczémateuse.

\* : spongiose= Mécanisme entraînant la dissociation des cellules de l'épiderme et s'accompagnant d'une production de liquide qui forme des vésicules et qui s'écoule en dehors après rupture de celle-ci, cette affection transforme le tissu affecté pour lui donner les caractéristiques physiques d'une éponge

\*\* : exocytose = processus au cours duquel les substances contenues dans le cytoplasme d'une cellule sont enveloppées par la membrane de cette cellule, pour être ensuite rejetées vers l'extérieur.



Image 9 : Photo d'une patiente souffrant d'un eczéma facial

### 1.7.3.2 Erythème

Il s'agit d'une rougeur transitoire de la peau due à une vasodilatation des vaisseaux cutanés superficiels. Cette vasodilatation peut s'accompagner d'une exsudation lui donnant un caractère plus ou moins papuleux.

Lorsqu'il touche les muqueuses il prend le nom d'énanthème. Dans la cavité buccale, il s'agit d'une coloration plus rouge que la zone avoisinante mais parfois difficile à objectiver.

Au niveau de l'aspect clinique, on va distinguer :

- la forme homogène qui correspond à une plaque uniformément érythémateuse, lisse ou avec une texture veloutée.
- Les formes ponctuées qui prennent un aspect moucheté, granulé, irrégulier avec alternance de parties saines.
- Les formes tachetées

Habituellement les lésions sont asymptomatiques et découvertes lors de l'examen. La coloration va du rouge très pâle au bleu-rouge foncé ; ceci pouvant s'expliquer par la disparition de la surface normale ortho ou parakératosique et par une dilatation des capillaires.



Image 10: plaque d'érythème allergique chez une patiente

### **1.7.3.3 Urticaire**

C'est une dermatose inflammatoire fréquente, son diagnostic est en général facile car il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. L'urticaire correspond à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à un afflux de médiateurs inflammatoires (histamine, prostaglandine, cytokines....).

Le diagnostic repose sur des papules ou plaques érythémateuses ou rosées, œdémateuses à bords nets. Elles sont fugaces, migratrices et les lésions de grattage sont rares.

Les lésions sont parfois absentes au moment de la consultation mais l'interrogatoire retrouve ces caractéristiques cliniques.

### **1.7.3.4 Prurit**

Ce symptôme correspond à une sensation cutanée anormale qui provoque le besoin de se gratter. Il est particulier à la peau et aux semi-muqueuses. Il peut être localisé, diffus ou généralisé selon l'infection ou la lésion. Le grattage le fait disparaître complètement mais temporairement.

Son diagnostic est uniquement clinique, c'est un signe fonctionnel et donc une donnée d'interrogatoire. Le patient le décrit selon son importance et la gêne physique ou psychique qu'il provoque.

Son diagnostic peut être aidé par la présence de lésions cutanées induites par le grattage ou encore par l'usure des ongles qui sont polis et brillants.

### **1.7.3.5 Œdème**

Il est défini par une augmentation anormale des liquides interstitiels. Ils s'opposent donc aux augmentations de volume cellulaires (tumeurs par exemple). On dit qu'il y a œdème si la marque du doigt reste imprimée dans la peau lorsqu'on appuie dessus avec le doigt.



Image 21: œdème jugale suite à une réaction allergique

### **1.7.3.6 Vésicules**

Elles réalisent un soulèvement circonscrit de l'épithélium buccal de petite taille (1 à 2 mm et ne dépassant pas 5 mm de diamètre). Les vésicules sont rapidement rompues au niveau de la muqueuse buccale, donc on pourra penser à ce type de lésion lorsqu'on observera des ulcérations, des érosions, des lésions ulcérées ou crouteuses.

### **1.7.3.7 Erosion et ulcération**

C'est une destruction plus ou moins importante en surface et en profondeur de l'épithélium buccal pour les érosions, incluant aussi le chorion sous-jacent pour les ulcérations.

Pour les érosions, les pertes de substances restent très superficielles sans nécrose des tissus sous-jacents.

Elles sont douloureuses, le fond de la lésion garde une coloration plus ou moins rouge avec un bord relevé voire éversé, des contours plus ou moins réguliers et des limites plus ou moins nette.

Sur la langue l'aspect est une abrasion des papilles avec un fond d'aspect grisâtre parfois irrégulier ou recouvert d'un enduit blanchâtre ou sanieux

### 1.7.3.8 Chéilite

La chéilite est une réaction inflammatoire des lèvres, associée ou non à une atteinte de la peau bordant les lèvres. Il s'agit le plus souvent d'un eczéma ancien, qui dure depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois, avec une lèvre épaissie, fissurée, plus ou moins recouverte de « petites peaux » et de croûtelles, avec en général, une rougeur sur la peau qui borde les lèvres.

Plus rarement, les chéilites peuvent être de survenue violente avec un gonflement des lèvres qui sont rouges recouvertes de petites vésicules.

Il existe de fortes démangeaisons.

Plus tard elles sont recouvertes de croûtes jaunâtres et sont parcourues de fissures très douloureuses avec une sensation de brûlure.



Image 12 : patient présentant une chéilite

**1.7.3.9 Tableau 2 : récapitulatif des différentes lésions**

Type de lésion	Couleur	forme	aspect	Description sdiverses
érythème	rouge très pâle au bleu-rouge foncé	homogène  ponctuées	lisse ou avec une texture veloutée  aspect moucheté, irrégulier	lésions asymptomatiques
urticaire prurit	Rouge, rosée	papules ou plaques	œdémateux à bords nets	besoin de se gratter
Œdème			Gonflement des tissus	augmentation anormale des liquides interstitiels, marque du doigt reste imprimée
vésicule		soulèvement circonscrit de petite taille		rapidement rompues
Erosion ulcération	coloration plus ou moins rouge  fond d'aspect grisâtre parfois recouvert d'un enduit blanchâtre		bord relevé voire éversé, des contours plus ou moins réguliers et des limites plus ou moins nette  parfois irrégulier	
chéilite	rougeur sur la peau qui borde les lèvres		lèvre épaissie, fissurée, plus ou moins recouverte de « petites peaux » et de croûtelles	gonflement des lèvres recouvertes de petites vésicules, fortes démangeaisons sensation de brûlure

P. Letonturier . (2007); Sabbah Alfred. ( 1995) ; Pindborg J.J. (1994) ; Cawson R.A et E.W Odell (2008)

## **1.7.4 Diagnostic in vivo**

### **1.7.4.1 Conditions préalables**

Pour effectuer des tests in vivo, il faut déjà l'accord du patient et sa collaboration pour que tout se passe au mieux après lui avoir expliqué tout le déroulement.

Ensuite il faut choisir la zone du test ; c'est-à-dire qu'il ne faut pas tester la peau où il existe une réactivité accrue comme avec de l'eczéma.

Ensuite il ne faut pas de contres indications comme :

- Une grossesse
- Une maladie systémique sévère ou allergique car elles peuvent fausser les résultats
- Une prise de médicaments pouvant fausser les résultats comme les antihistaminiques, les psychotropes car ils diminuent les réactions allergiques
- Le risque de survenue d'une réaction d'hyper-sensibilité non contrôlable
- Infection au niveau de la zone cible

### **1.7.4.2 Réalisation du test**

La méthode de test doit être bien standardisée pour pouvoir éliminer le maximum de biais possible et ainsi obtenir des résultats probant en éliminant le maximum de faux positifs et faux négatifs.

Tout test de réaction allergique doit être réalisé par un professionnel qui a à sa portée des médicaments d'urgence car pour certains allergènes le risque de choc anaphylactique n'est pas à exclure.

### **1.7.4.3 Les différents tests in vivo**

Selon le type de réaction allergique, on disposera de plusieurs choix pour confirmer ou infirmer une allergie. On pourra ainsi réaliser :

- Des tests de frottement
- Des tests de scratch
- Des tests de Prick

- Des tests intradermiques
- Des tests de provocation

P. Letonturier (2007),; Sabbah Alfred. (1995) ; Pindborg J.J. (1994) ; Cawson R.A et E.W Odell (2008); Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto. (2000)

#### **1.7.4.3.1 Les tests de frottement**

Ceci est un test peu risqué qui peut être utilisé lors d'une forte réactivité. La méthode consiste au frottement circulaire du possible allergène sur la face inférieure de l'avant-bras. Cependant avant toute réalisation, le contact préalable de l'avant-bras avec une solution physiologique de NaCl 0.9% est nécessaire pour éliminer tout risque de réaction non spécifique. La lecture a lieu après 20 minutes et considère que le test est positif s'il y a apparition d'érythème ou de papules.

#### **1.7.4.3.2 Test de scratch**

Ici, on incise la face intérieure de l'avant-bras sur 1 cm sans provoquer de saignement et on applique la substance. La lecture se fait à 20 minutes puis à 6 et 24h en sachant que l'on considère la positivité lorsqu'il y a apparition de papules ou d'érythème.

#### **1.7.4.3.3 Test de Prick**

C'est le test le plus utilisé pour le diagnostic des allergies. La méthode consiste en l'application de gouttes standardisées, contenant un extrait de l'allergène, sur la face intérieure de l'avant-bras ou sur le dos, et ensuite on pique à l'aide d'une languette de Prick ou de pointes de micropuncture à travers la goutte mais sans faire saigner. Avant l'application, un test de contrôle est réalisé avec une solution de NaCl 0.9%. Le test est considéré comme positif s'il y a apparition de papules ou d'érythème 20 minutes après l'application ; en sachant qu'un contrôle à 6 et 48h est réalisé.

#### **1.7.4.3.4 Test intradermique**

Ce test est pratiqué si on désire augmenter la sensibilité du test ou pour déterminer le seuil de réactivité. Ils sont aussi utilisés pour évaluer des réactions retardées à médiation cellulaire. Si l'injection a été convenablement effectuée, une papule de 2-3 mm apparaît, en rapport avec le volume injecté. On utilise des solutions plus diluées des ceux du test de Prick ; mais malgré ces précautions des réactions irritatives importantes peuvent apparaître. La lecture du test se fait au bout de 20 min, puis à 6h et enfin au bout de 2-4 jours.

#### **1.7.4.3.5 Test de provocation**

Il est utilisé lorsque les autres tests cutanés n'aboutissent pas à un diagnostic clair d'allergie. On utilise des substances administrées par voie sous-cutanée et on ne peut pas se servir d'allergènes trop dilués dans du NaCl car la réaction ne serait pas suffisante. Il existe de nombreux test de provocation comme :

- La provocation conjonctivale : l'allergène est appliqué dans le sac conjonctival
- La provocation nasale : on enregistre le débit d'air du patient avant et après l'application de l'allergène
- La provocation intestinale : l'allergène st appliqué par coloscopie
- La provocation orale : l'allergène est administré au patient sur une très longue période (plus de 4 semaines) et ce dernier doit noter les signes.

#### **1.7.4.4 Diagnostic in vitro**

##### **1.7.4.4.1 Etude des anticorps**

###### **1.7.4.4.1.1 Définition**

Avec cette méthode, on analyse différents liquides corporels comme le sang ou les sécrétions nasales qui peuvent contenir des anticorps....mais ces tests sont surtout utilisés comme examens complémentaires des tests cutanés, ou lorsqu'il y a contre-indication de ces derniers. Il existe de nombreux test comme celui de la bandelette à la nitrocellulose, le test RAST (Radio Allergo Sorbent Test) ou le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

#### **1.7.4.4.1.2 Méthode**

Le principe, quel que soit le test utilisé, reste le même : l'anticorps dirigé contre l'allergène dont il est spécifique est lié sur une bandelette ou une plaquette. Lors de l'incubation du support, il va y avoir formation de complexes qui après lavage sont rendus visibles grâce à un chromogène, une substance radioactive ou fluorescente.

#### **1.7.4.4.1.3 Dosage des IgE totaux**

Ce dosage n'a pas de réel but de diagnostic mais il donne une valeur d'orientation. La concentration normale est de 17 à 450 nano grammes/mL, mais au-delà de 168 nano grammes on peut penser à une allergie en sachant que certains patients peuvent présenter des concentrations dépassant les 24000 nano grammes /mL. Cependant ce test a de nombreux biais car les résultats peuvent être faussés en cas de parasitose, d'immunodéficience, de prise d'immunosuppresseurs.... Ce dosage étant surtout effectué par la méthode du test ELISA.

#### **1.7.4.4.1.4 Les multi tests à la bandelette de nitrocellulose**

C'est un système où on utilise un mélange d'allergènes qui sont fixés sur une plaque ou une bandelette. C'est relativement bon marché et en cas de résultat négatif, inutile de faire d'autres tests. Mais l'erreur reste possible car la précision est plus basse du fait qu'il y ait moins d'allergène sur la bandelette.

#### **1.7.4.4.1.5 Dosage des IgE spécifiques**

On utilise le système RAST qui permet notamment le test de 500 allergènes différents. On a besoin pour cela d'à peine 50 microlitres de sérum ou de sécrétions. Comme valeur de référence, il existe des sérums standardisés de patients allergiques afin d'établir la valeur des IgE.

## **1.7.4.4.2 Etudes des autres éléments de sécrétion d'une réaction allergique**

### **1.7.4.4.2.1 La protéine cationique éosinophile**

Elle est libérée par les leucocytes éosinophiles via le mécanisme de dégranulation. Elle ne se trouve pas sous forme libre dans le sang. Elle est dosée dans le sérum après coagulation du sang. Ce n'est qu'un marqueur de l'activation des éosinophiles qui confirme la réaction allergique ; mais elle est retrouvée dans d'autres circonstances comme la parasitose, le syndrome éosinophile non allergique... donc les résultats sont à prendre avec prudence.

### **1.7.4.4.2.2 La tryptase**

Elle est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et permet donc de connaître leur activité. Elle est utilisée car elle est beaucoup plus stable que l'histamine qui est difficilement dosable.

### **1.7.4.4.2.3 Le test de dégranulation des basophiles**

Il est aussi appelé test de libération de l'histamine. La méthode consiste à mettre en contact un basophile issu du sang du sujet cible avec un allergène pendant 30 minutes. Ensuite on dose le taux d'histamine dans la solution. Comme référence on prend un patient dont l'allergie est avérée et comme contrôle négatif on prend un patient non allergique.

### **1.7.4.4.2.4 Le test de stimulation cellulaire**

Dans ce test on mesure le taux de leucotriènes libérés lors de la dégranulation des basophiles après contact avec l'antigène. Ces derniers sont synthétisés après le contact avec l'antigène donc on diminue ainsi le risque de réaction non spécifique. Ce système a un meilleur rendement que le dosage des IgE donc on s'en sert pour la mise en évidence des réactions ou pour diagnostic des allergies de type I.

#### **1.7.4.4.2.5 Le test d'immunodiffusion lors des allergies de type III**

C'est une méthode inventé par Ouchterlony et qui consiste à déposer au centre d'une gélose d'une boîte de Pétri, le sérum du, et tout autours des solutions contenant des antigènes. On laisse les substances diffuser les unes vers les autres grâce à la couche de cellulose et on observe si des lignes de précipitation se forment entre les différentes solutions. Ceci est le signe de la présence d'anticorps spécifiques.

#### **1.7.4.4.3 Le test de transformation lymphocytaire : un autre test allergologique utilisé**

##### **1.7.4.4.3.1 Définition**

Le test de transformation lymphocytaire est un test biologique qui explore une hypersensibilité de type retardée ; c'est-à-dire médiée par les lymphocytes T mémoires que l'on retrouve dans les réactions allergiques de type IV.

##### **1.7.4.4.3.2 Principe**

Ce test est basé sur le fait que les lymphocytes (cellules T mémoires) sensibilisés par un antigène, se transforment et prolifèrent lors d'une nouvelle exposition à l'antigène. Au cours de cette transformation cellulaire, de nombreux mécanismes biologiques s'observent comme la synthèse de protéines ou la synthèse d'ARN suite à une synthèse accrue d'ADN. Ce test mesure en fait cette réplication d'ADN induite par l'allergène, et est mise en évidence par l'incorporation d'un marqueur radioactif, la thymidine tritiée.

##### **1.7.4.4.3.3 Protocole technique**

On réalise un prélèvement de 30 mL de sang dans le tube héparinate de lithium et on le place ensuite dans un container spécifique pour analyse, par le laboratoire dans les 24 à 30 heures après le prélèvement et en évitant de les exposer à des températures extrêmes.

#### 1.7.4.4.3.4 Culture cellulaire

Les cellules mononucléées sont isolées à partir d'un prélèvement sanguin par centrifugation, puis mise dans un milieu de culture approprié, supplémenté en sérum humain et antibiotiques. Les cellules sont comptées puis mise en présence de l'allergène présumé à plusieurs concentrations, dans une microplaque de 96 puits pendant 4 à 7 jours à 37°C et sous une atmosphère à 5% de CO<sub>2</sub>. 5 à 12 heures avant l'arrêt de la culture, la thymidine tritiée est ajoutée pour qu'elle soit incorporée à la prolifération lymphocytaire.

#### 1.7.4.4.3.5 Isolement des cellules transformées

Les cellules sont ensuite filtrées sur papier spécial puis lavées pour l'élimination de la radioactivité libre. Le spot de papier obtenu est découpé puis placé au compteur à scintillation liquide pour la détection de la radioactivité intracellulaire.

Des témoins positifs sont réalisés en utilisant des mitogènes qui stimulent de façon non spécifique les lymphocytes, pour être témoins de la réactivité cellulaire ; et des témoins négatifs sont aussi effectués en utilisant les lymphocytes seuls sans antigène.

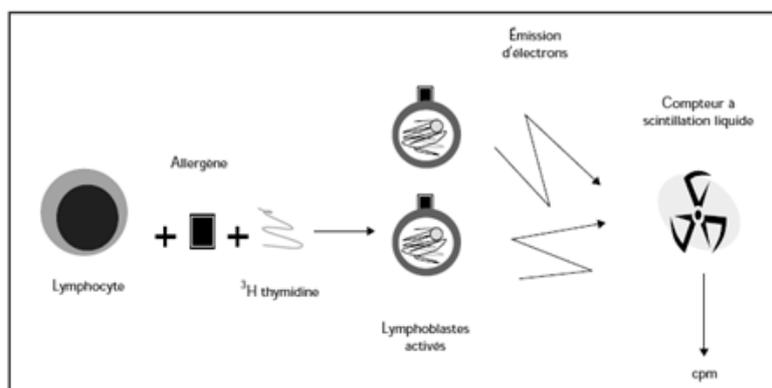


Schéma 13 : Principe de détection de la radioactivité intracellulaire

### 1.7.4.4.3.6 Intérêt du LTT

L'étude de la réactivité des lymphocytes permet un diagnostic plus précis des réactions allergiques car le TTL est plus sensible que les tests cutanés, via l'utilisation des patchs tests. Nous illustrerons par un exemple clinique (Thomas et al, 2006) ce propos.

#### 1.7.4.4.3.6.1 Cas clinique de Thomas et al (2006)

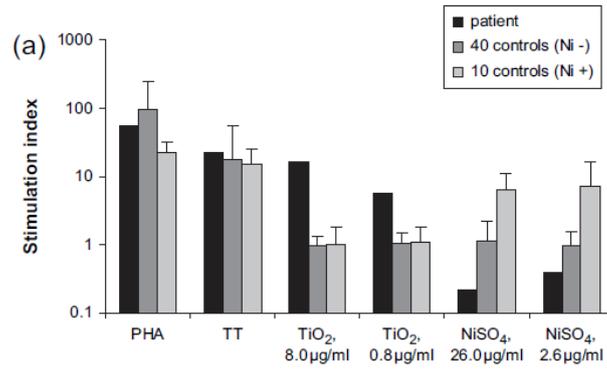
Un homme de 35 ans, ayant reçu une plaque d'ostéosynthèse en titane suite à une fracture de la main droite, présente :

- Un eczéma sur les mains
- Une absence de guérison de sa fracture

L'eczéma est apparu rapidement après la mise en place de la plaque (prurite, érythème avec éruption vésiculo papulaire). Au cours des semaines suivantes, les lésions se sont étendues aussi à la main gauche et au niveau des deux avant-bras.

Le diagnostic de dermatite de contact a été posé suivi d'une application d'une crème à base de corticoïde. Différents tests allergologiques ont été réalisés :

- Tests cutanés
  - TTL
- 
- Les patchs cutanés ne se sont pas avérés positifs alors que le TTL a montré une augmentation de prolifération lymphocytaire vis-à-vis du TiO<sub>2</sub>. La spécificité de la réaction a été confirmée par l'étude du sang de 20 personnes contrôles dont 10 présentaient une allergie au nickel. Le patient présentait une prolifération lymphocytaire bien supérieure aux contrôles et ceci même après la dépose de la plaque d'ostéosynthèse. Le TT était positif au nickel, en revanche aucune hyperactivité lymphocytaire au titane n'a été observé chez les 10 contrôles avec une allergie au nickel, montrant bien la spécificité du test et l'absence dans cet exemple de réaction croisée aux allergènes testés.



**Tableau 13 : comparatif des résultats du LTT**

#### 1.7.4.4.3.6.2 Conclusion du cas

Les résultats du patient montrent bien une réactivité des lymphocytes alors que les patchs tests sont négatifs ; ce qui montre que ce test peut être bien plus sensible que les tests cutanés. Mais de nombreux aspects de ce test comme son accessibilité et son coût par exemple limitent son utilisation.

## 2 Le titane

### 2.1 Introduction

Ce métal a été découvert en 1790 par le Révérend William Gregor sur les côtes de Cornouailles. Au début il lui donna le nom de ménachanite ; mais en 1799, l'allemand Klaporth l'étudia de manière plus approfondie et lui conféra le nom de titane, du latin titane, dérivé de titan. Ce nouveau métal parut très difficile à isoler mais l'américain Hunter utilisa une réduction de chlorure de titane pour obtenir du titane pur en 1910. Il faudra cependant attendre 30 ans pour que Kroll, chimiste luxembourgeois, crée le procédé de production industrielle.

Aujourd'hui nous savons que le titane est l'un des métaux les plus abondants sur la Terre (4000g/tonne) après l'aluminium, le fer et le magnésium.

Depuis les années 50, le marché du titane et de ces alliages s'est considérablement étendu. Il existe ainsi toute une gamme de titanes « commercialement pur » et d'alliages qui mettent à profit les différentes structures et les propriétés physiques et chimiques de ce matériau. Ainsi on peut le retrouver dans différents secteurs comme l'énergie, la chimie, l'aéronautique, le sport, le bâtiment, la lunetterie, l'horlogerie et bien sûr en médecine. Dans ce dernier domaine, de grandes avancées ont été faites grâce aux travaux de Bränemark et ses collaborateurs qui ont fait de ce matériau le premier métal implantable à bénéficier de plus de 25 ans de recul et d'une utilisation clinique continue et répertoriée. Il s'agit d'un métal présentant de bonnes propriétés mécaniques et une résistance élevée à la corrosion ce qui est important pour une utilisation médicale sur le long terme.

ASSOCIATION TITANE, (2001) ; Recueil de conférences ; Brunette DM, T.P., Textor M, Thomsen P. Titanium in medicine ; Brunski, J.B., Puleo, D.A. et Nanci, A. (2000)

## 2.2 Composition et classification

### 2.2.1 Le titane commercialement pur

Il existe deux types principaux de titane employé dans le milieu médical, soit le « pur » soit « l'allié ». Le titane dit « pur » ou « non-allié » est plus connu sous le nom de « titane commercialement pur » (Ti-cp) ; il présente sur le plan chimique des éléments incorporés tels que l'oxygène, le fer, le carbone, l'azote et l'hydrogène. Ainsi en fonction du pourcentage de ces différents éléments, on distingue 4 principaux types de Ti-cp en sachant que le titane le plus pur est le titane de grade 1.

	Fer max	Oxygène max	Azote max	Carbone max	Hydrogène max	Titane
Grade 1	0.15	0.12	0.05	0.06	0.013	reste
Grade 2	0.20	0.18	0.05	0.06	0.013	reste
Grade 3	0.25	0.25	0.05	0.06	0.013	reste
Grade 4	0.30	0.35	0.05	0.06	0.013	reste

Ensuite nous avons les alliages de titane qui comportent d'autres éléments tels que l'aluminium, le vanadium, le palladium, le nickel ou même le cuivre et qui sont ajoutés au titane, en quantité plus ou moins importante, pour optimiser les propriétés mécaniques ou chimiques.

GIGOU V, (1999) ; MEYER JM, (1999) ; QUINQUIS P., BATIFOUYE-CELHAY c., COLAT-PARROS J(1999) ; Titane dans ces applications médicales actuelles (2001)

### 2.2.2 Les alliages de titane

Le titane peut exister sous deux formes qui se différencient par la nature du réseau cristallin. Ainsi le titane peut se cristalliser soit dans un système hexagonal compact ou pseudo-compact ; c'est la forme la plus stable à température ambiante, ce que l'on appelle la forme  $\alpha$ . Il peut également cristalliser dans un système cubique centré, qui est la forme qui existe aux températures élevées : la forme  $\beta$ . (Voir schéma 12 ci-dessous)

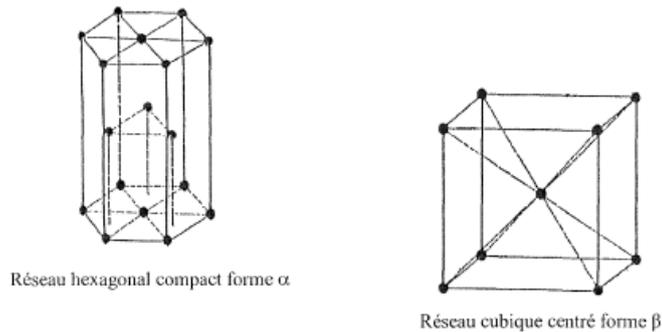


Figure 1 – Variétés allotropiques du titane [QUINQUIS, 1993]

La température de transformation entre les deux formes, qui est appelée transus  $\beta$  ( $T_\beta$ ), retenue par Lehr en 1977 est de  $882.5^\circ\text{C}$  ; mais elle peut varier entre  $882^\circ\text{C}$  et  $890^\circ\text{C}$  en fonction de la méthode d'obtention du titane et de la présence d'éléments d'addition. Ainsi sous  $882.5^\circ\text{C}$ , on va retrouver la forme stable  $\alpha$  et au-dessus de cette température on aura surtout de la forme  $\beta$ .

Les alliages de titane peuvent être constitués soit que par de la phase  $\alpha$ , soit que par de la phase  $\beta$  ou encore, le plus souvent, par un mélange des deux. On peut donc les classer en trois grandes familles :

- Les alliages  $\alpha$  (100 %  $\alpha$  à  $20^\circ\text{C}$ )
- les alliages  $\beta$  (100 %  $\beta$  à  $20^\circ\text{C}$ ) :
- les alliages mixtes  $\alpha + \beta$

Tous ces éléments d'addition influencent à la fois les propriétés de résistance à la corrosion, mais aussi les propriétés mécaniques soit par modification de la morphologie soit par le biais de solutions solides d'insertion ou de substitution.

### 2.2.2.1 Les alliages $\alpha$

Les éléments stabilisant  $\alpha$  ou alphagènes élèvent la température de transformation comme l'aluminium, l'oxygène, le carbone et l'azote. Ils sont résistants et ont bonne aptitude à la coulée.

### 2.2.2.2 Les alliages $\beta$

Les éléments stabilisant  $\beta$  ou bétagènes diminuent le transus. Ils sont sensibles aux traitements thermiques, ils se soudent et s'usent facilement. Le renforcement s'obtient

soit par solution solide des éléments bêtagènes, soit par la précipitation d'une seconde phase de petit volume. L'utilisation d'alliages a pour but d'améliorer le comportement mécanique, mais pas au détriment de la résistance à la corrosion, de l'allongement ou de la coulabilité.

Parmi ceux-ci on distingue deux familles :

#### **2.2.2.2.1 Les éléments bêta-isomorphes**

Ce sont des éléments métalliques comme le vanadium, le niobium, le molybdène, le tantale. Ils sont totalement miscibles au titane à haute température et ils abaissent le point de transformation sans réaction annexe. Si la teneur en élément d'addition est suffisamment élevée, la phase  $\beta$  peut être stabilisée à température ambiante.

#### **2.2.2.2.2 Les éléments bêta-eutectoides**

Ce sont par exemple le fer, le nickel, le cobalt, le cuivre, le silicium, le manganèse, l'argent, l'or ou le chrome. Ces éléments abaissent la température de transformation, on obtient ainsi des composés définis ou précipités.

#### **2.2.2.3 Les alliages mixtes $\alpha + \beta$**

Dans ce cas les éléments d'addition appartiennent aux deux familles de stabilisants. Ces alliages présentent un compromis entre les propriétés des deux structures. Ils se caractérisent par une structure d'équilibre à deux phases.

Ces alliages mixtes sont les plus résistants mécaniquement. L'un des plus importants et le plus couramment utilisé (plus de 50% du tonnage mondial d'alliages à base de titane) est le TiA16V4 (alliage qui contient 6% d'aluminium comme stabilisant alpha, 4% de vanadium comme stabilisant bêta); c'est l'alliage le plus couramment utilisé en implantologie, mais également dans d'autres domaines industriels comme l'aérospatial et les prothèses médicales (hanche, genou, épaule, mâchoires, doigts ... ). En effet ses performances sont améliorées par rapport au métal pur. Le TiA16V4 possède en effet un faible module d'élasticité et des qualités de résistance à la traction et à la fatigue très intéressantes dans le domaine biomédical. Cet alliage est biocompatible mais des recherches sont en cours pour trouver des alliages à base de titane avec une biocompatibilité améliorée par l'absence de vanadium.

#### 2.2.2.4 Solutions solides d'insertion

Les solutions solides d'insertion mettent en jeu des atomes de petit diamètre qui viennent occuper un certain nombre de sites du réseau cristallin. Ces petits atomes se déplacent facilement le long des canaux formés par l'alignement des sites interstitiels vacants dans le cristal.

- L'oxygène, élément alphagène majeur, occupe les sites interstitiels du réseau hexagonal compact du titane et entraîne une modification des paramètres de la maille cristalline. Il en résulte une diminution de la ductilité à température ambiante.
- Le carbone et l'azote, éléments alphagènes ont une influence identique à celle de l'oxygène. La présence de ces éléments conduit à la formation de carbures et de nitrures qui peuvent être à l'origine de phénomène d'écaillage.
- L'hydrogène, élément bêtagène se dissout principalement dans la phase  $\beta$  conduisant même pour des faibles teneurs, à la formation d'hydrures lors du refroidissement. Ceci peut conduire à des fragilités. Une teneur en hydrogène de l'ordre de la centaine de ppm entraîne une diminution de la résistance aux chocs du titane. C'est pourquoi toute manipulation nécessitant la fusion du métal (coulée, soudures) doit se faire sous vide ou sous argon, pour ne pas entraîner de fragilisation importante du titane.

GIGOU V, (1999) ;MEYER JM, (1999);QUINQUIS P., BATIFOUYE-CELHAY c., COLAT-PARROS J(1999) ;Titane dans ces applications médicales actuelles (2001)

#### 2.2.2.5 Solutions solides de substitution

Dans le cas des solutions solides de substitution, les atomes ou les molécules des substances dissoutes occupent un ou plusieurs sites du réseau cristallin. Le mouvement d'une espèce dissoute est alors accompagné du déplacement d'un atome ou d'une molécule du solvant. Les processus de diffusion sont beaucoup moins rapides que précédemment car ce mécanisme de diffusion met en jeu les lacunes présentes dans le réseau cristallin.

- L'aluminium, élément alphagène, durcit la phase  $\alpha$ ; on constate une augmentation de la résistance et une baisse de la ductilité; la résistance au fluage est améliorée. On limite à 7% (en poids) sa concentration dans les alliages.

- Le molybdène, améliore la résistance, la ductilité et le fluage à moyenne température. Il augmente aussi la tenue à l'oxydation.
- Le vanadium, élément bêtagène isomorphe, améliore la ductilité, mais baisse la résistance à l'oxydation.
- Le fer, élément bêtagène eutectoïde, améliore le compromis résistance-ductilité-fluage à moyenne température; il baisse considérablement transus et permet de travailler à température plus basse.

GIGOU V, (1999) ;MEYER JM, (1999);QUINQUIS P., BATIFOUYE-CELHAY c., COLAT-PARROS J(1999) ;Titane dans ces applications médicales actuelles (2001)

## 2.3 Propriétés physiques du titane

- **Densité ou Masse spécifique**

La densité du titane est de  $4,5 \text{ g/cm}^3$ , ce qui est une des valeurs les plus basses des métaux employés en dentisterie. Elle est deux fois plus faible que celle des alliages chrome-cobalt. A volume égal, la masse des éléments prothétiques en titane est pratiquement deux fois moindre que ceux réalisés en alliage nickel-chrome ou chrome-cobalt et environ quatre fois moindre que ceux réalisés en alliage base or.

- **Point de fusion du titane**

Les valeurs de point de fusion du titane s'étendent de  $1660^\circ\text{C}$  à  $1720^\circ\text{C}$ , selon le degré de pureté du titane. Ce point de fusion élevé implique des méthodes de fusion rapide sous vide ou en atmosphère neutre.

- **Le point d'ébullition**

La température d'ébullition du titane s'élève à  $3620^\circ\text{C}$ .

- **Coefficient de dilatation thermique**

Il correspond au changement relatif de volume d'un matériau lorsque l'on fait varier la température.

Pour le titane, il est particulièrement faible:  $9,7 \cdot 10^{-6} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ . Ce coefficient est très proche de celui de la dentine, un des tissus constituant la racine en contact avec l'os comme l'est l'implant en titane. Il est à prendre en compte pour la réalisation de céramiques sur armature en titane. En effet, son coefficient de dilatation thermique est inférieur à celui des

céramiques traditionnelles d'où des problèmes de liaison métal-céramique. Cette particularité impose l'utilisation de céramiques particulières à basse température de fusion.

Matériaux	Coefficient de dilatation thermique ( $10^{-6} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ )
Or	14.3
Dentine	8.4
Email	11.2
Titane commercialement pur	9.7

Tableau 4 : Coefficient de dilatation thermique du titane avec d'autres matériaux

- **Conductibilité thermique**

Elle est de  $0,045 \text{ cal/cm}^2/^\circ\text{C/cm}$ , ce qui représente une valeur assez faible comparativement aux autres métaux purs. Cette dernière valeur est inférieure à celle des alliages d'or mais supérieure à celle des alliages Co-Cr et Ni-Cr, utilisés en prothèse. Face aux variations de température buccale, le titane a donc un bon comportement et rend le port des prothèses confortable pour les patients.

- **Magnétisme**

La susceptibilité magnétique du titane est si faible qu'il est considéré comme un métal amagnétique, ce qui a pour avantage de ne pas provoquer d'artéfact lors d'un examen d'imagerie par résonance magnétique.

- **Corrosion**

La tenue du titane à la corrosion est très satisfaisante en milieu biologique, toutefois la présence de fluorures en milieu acide diminue cette résistance. On pourrait donc penser à l'effet du dentifrice sur le titane, mais les études de Reclaru et Meyer ont montré que les solutions de fluorure, à des concentrations équivalente au dentifrice, n'entraînent pas de corrosion du titane avec un pH compris entre 6.15 et 3.5. Par contre si le pH descend sous les 3.5 on peut avoir un relargage d'ions titane.

Le comportement vis-à-vis de la corrosion du titane, commercialement pur, coulé, semble être similaire à celui des pièces usinées. En revanche, la rugosité affecte de manière significative son comportement ; car une pièce rugueuse offrira une surface plus grande en contact avec le milieu acide, augmentant ainsi le relargage ionique.

## **2.4 Propriétés biologiques**

### **2.4.1 Biocompatibilité**

Le titane est l'un des métaux les plus biocompatibles, avec l'or et le platine, c'est-à-dire qu'il résiste très bien aux fluides corporels grâce à sa couche d'oxyde. En effet, il confère au titane une grande qualité dans ses rapports avec les tissus vivants adjacents et notamment une très bonne hémocompatibilité.

De plus, il possède une haute résistance mécanique et un module d'élasticité très bas, ce qui le rend compatible avec les structures osseuses.

Enfin, la faible conductivité thermique du titane protège plus longtemps les éléments internes d'une élévation de température.

### **2.4.2 Goût**

En 1982 une étude de Belov et Williams montra que le titane a la particularité de ne pas avoir de goût ce qui est important notamment lors de port de prothèse amovible avec une armature en titane.

## **2.5 Indications du titane en odontologie**

La grande résistance du titane, sa légèreté, sa biocompatibilité élevée, le recul clinique important...assurent à ce métal une place importante pour son utilisation dans le domaine médical. Mais son coût élevé, son affinité pour l'oxygène à haute température, sa difficulté de manipulation dû à ses propriétés physiques, représentent des obstacles importants pour une utilisation exclusive de ce matériau par rapport aux autres alliages dentaires traditionnels.

GIGOU V, (1999) ;MEYER JM, (1999);QUINQUIS P., BATIFOUYE-CELHAY c., COLAT-PARROS J(1999) ;Titane dans ces applications médicales actuelles (2001)

## 2.5.1 En prothèse

Aujourd'hui la confection d'éléments prothétiques en titane est principalement réalisée par le biais de deux techniques: le titane coulé et le titane usiné par procédé CFAO.

### 2.5.1.1 En prothèse fixée

A l'heure actuelle, la réalisation d'éléments de prothèse fixée en titane ou en alliage de titane permet l'obtention de résultats très intéressants et comparables aux autres types d'alliages dentaires. Les exigences cliniques pour les restaurations en titane comprennent principalement le respect des dimensions du modèle et l'aptitude au recouvrement par un matériau esthétique, de préférence céramique.

L'utilisation de tenons radiculaires en titane et leur incorporation dans les faux moignons constitue un point d'intérêt spécifique. Mais l'une des grandes applications du titane en prothèse fixée réside dans les supra structures implantaire sur implants étant donné que les implants sont eux-mêmes en titane, ce qui permet de réaliser des restaurations en évitant les risques de corrosion galvanique. La rigueur de la réalisation de ces supra structures sera plus que jamais indispensable car l'adaptation de ces pièces sur les implants doit être irréprochable.



Image 13 : Pilier Procera titane sur implant Astra



Image 14 : Couronne céramo-titane

### **2.5.1.2 En prothèse amovible partielle**

Concernant la réalisation de châssis de prothèse partielle amovible, les problèmes à résoudre sont ceux liés à la coulabilité et à l'apparition de porosités. La grande dimension des châssis et la variation dans l'épaisseur des divers éléments de ce châssis sont autant d'obstacles à un écoulement du métal en fusion. Une attention particulière doit être apportée au modelage de la cire et à la disposition des tiges et événements de coulée. Les propriétés mécaniques sont similaires aux alliages nobles mais les variations dimensionnelles ne sont pas uniformes dans les plans horizontal et vertical.

Etant donné les propriétés d'élasticité du titane et de ses alliages, les forces de rétentions des crochets sont du même ordre de grandeur que pour les alliages précieux, mais seulement la moitié de celles obtenues avec les alliages Co-Cr.



**Image 15 : Appareil amovible partiel en titane**

### **2.5.1.3 En prothèse amovible complète**

Le titane peut être utilisé pour la confection de plaques-bases de prothèse amovible complète au maxillaire. La résistance et la légèreté du titane apportent au patient un confort important et le met en compétition avec la résine qui nécessite des épaisseurs de plaque assez importante pour pallier à leur fragilité.

La neutralité au goût du titane favorise l'intégration de la prothèse par le patient. Ce confort s'associerait en plus à une meilleure perception des écarts thermiques des aliments, grâce à la faible conductibilité du titane.

La présence de la couche d'oxydation superficielle du titane lui confère une excellente résistance à la corrosion. Cette stabilité est un avantage face à la biodégradation des résines.

Ainsi le titane présente un certain nombre d'avantages pour la prothèse amovible complète mais la précision de l'opérateur, et la santé des tissus mous lors de l'empreinte, est

de rigueur car une prothèse en titane est nettement plus difficile à retoucher qu'une prothèse en résine et moins adaptable car elle ne permet pas de rebasage.



**Image 16 : Prothèse amovible complète avec châssis en titane**

#### **2.5.1.4 En prothèse maxillo-faciale**

Les procédés mis en œuvre dans ce domaine dépendent de la présence ou non de dents résiduelles, de l'étendue de la perte de substance en tissus durs et mous.

Lorsque des dents naturelles sont conservables, la réalisation de prothèses à châssis métallique trouve son indication. Le titane peut alors être utilisé pour sa légèreté. En effet les armatures en titane sont environ 40% plus légères que les armatures en chrome-cobalt, et 60% plus légères que celles en nickel-chrome. Il s'agit plus particulièrement de la réalisation d'obturateurs palatins, généralement volumineux et donc lourd. Le faible poids d'obturateurs en titane minimise le phénomène de bascule de la prothèse, facilite les réglages et offre plus de confort aux patients.

#### **2.5.2 En endodontie**

Les instruments endodontiques en Nickel/Titane sont composés d'un alliage d'environ 44% de titane et de 56% de nickel. Dans certains alliages Nickel/Titane, un petit pourcentage de nickel (2%) peut être remplacé par du cobalt.

Le module élastique de l'alliage Nickel/Titane est quatre fois inférieur à celui de l'acier inoxydable, classiquement utilisé en endodontie. Les instruments endodontiques en Nickel/Titane sont donc quatre fois plus flexibles que les instruments en acier.



Image 17 : Lime de rotation continue en nickel/titane

### 2.5.3 En orthopédie dento-faciale

Autrefois le seul alliage couramment employé en orthopédie dento-faciale était l'acier. La variation des forces transmises aux dents était réalisée par la variation de section du fil orthodontique. L'apparition des alliages comportant du titane a révolutionné la discipline en permettant une orthodontie « à module d'élasticité variable », c'est-à-dire qu'il existe désormais une plus grande possibilité de choix d'élasticité pour un fil de même section.

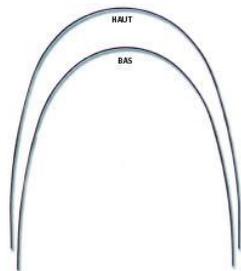


Image 18 : Arcs orthodontique en nickel/titane



Image 19 : Bagues orthodontiques en nickel/titane

### 2.5.4 En implantologie

La majeure partie des implants est actuellement réalisée en titane commercialement pur: un matériau de choix pour l'implantologie du fait de son excellente biocompatibilité et de ses qualités mécaniques suffisantes pour résister aux contraintes imposées par la fonction.

Certaines firmes, pour obtenir une résistance mécanique plus élevée, utilisent le titane allié (TiAl6V4) mais la libération de certains ions métalliques toxiques (Al, V) ne peut

être totalement exclue. De plus il est démontré que des impuretés tel le nickel subsistent lors de leur fabrication. Les céramiques bio-inertes sont également utilisées en implantologie et présentent l'avantage de ne pas libérer d'ions métalliques; cependant leur relative fragilité demeure un inconvénient. La zircone, apparue plus récemment, remplace progressivement l'alumine en raison d'une résistance mécanique considérablement augmentée.



**Image 20 : Implant dentaire en titane de chez Nobel Biocare**

## **3 Etudes médicales sur l'allergie au titane**

### **3.1 Etude de l'allergie au titane suite à la pose d'implant: étude d'Alberto Sicilia et al. (2008)**

#### **3.1.1 Objectif**

Cette étude évalue l'apparition d'une allergie au titane suite à la pose d'implant. Pour cela, les auteurs ont collecté des informations concernant l'anamnèse, les paramètres cliniques et ont utilisé des tests allergologiques, sur des patients traités ou en attente d'implant.

#### **3.1.2 Matériel et méthode**

L'étude globale a regroupé 1465 patients en tout ; mais sur cette cohorte seuls 35 sujets, du groupe initial de patients traités ou examinés entre 2002 et 2004, ont été sélectionnés pour l'analyse de l'allergie au titane. Nous pouvons être étonnés du si petit nombre de patient sélectionné mais le but est d'avoir le minimum de biais possible. Donc seuls les patients ayant le maximum de points communs et répondant à des critères très précis (décrits par la suite) ont été sélectionnés.

##### **3.1.2.1 Caractéristiques des groupes étudiés**

Les patients ont été divisés en deux groupes selon différents critères :

###### **3.1.2.1.1 Le groupe ACRG (=allergy compatible response group\*)**

\* (= groupe compatible avec la réponse allergique)

Ce groupe comprend 16 patients qui ont présenté des symptômes d'allergie ou qui ont subi une perte inexplicée d'implant.

On a utilisé comme critère clinique dans ce groupe le fait que les patients aient en commun, la présence de symptôme d'allergie après la mise en place d'implant (symptôme intra ou extra oral et local ou général) comme des rougeurs, de l'urticaire, du prurit, de l'eczéma ou encore des zones de desquamation épithéliales et des lésions hyperplasiques au niveau des tissus mous.

### **3.1.2.1.2 Le groupe PFG (=predisposing factors group\*)**

\* (groupe avec des facteurs prédisposant)

Ce groupe comporte 19 patients qui présentent la particularité d'avoir déjà plusieurs allergies. Ils doivent en outre, être allergiques à deux éléments ou plus, ou avoir eu une réaction allergique sévère comme un œdème de Quincke, ou un choc anaphylactique.

Ici le but et surtout de voir si un terrain allergique n'influence pas l'apparition d'une allergie au titane ou une réaction favorisant la perte inexplicée d'implant.

Pour être retenus dans ce groupe, les personnes doivent avoir eu une exposition interne au titane (c'est-à-dire pose d'implants dentaires ou autre type d'implant, présence d'un pacemaker...) en sachant qu'en plus des chirurgies implantaires, on compte aussi les traitements pour péri-implantite ou de dépose d'implant qui vont être responsables de relargage de particules de titane dans les fluides et donc dans l'organisme.

### **3.1.2.1.3 Le groupe contrôle ou CG (=control group)**

Pour valider l'étude il est nécessaire d'avoir un groupe de contrôle, donc 35 patients ont été choisis aléatoirement dans les centres allergologiques et qui ne semblaient pas pouvoir entrer dans un des groupes (ACRG ou PFG). Ces patients ont été choisis dans des centres allergologiques et servent de contrôles pour les tests étant donné qu'ils n'ont pas eu d'antécédent de réaction allergique au titane.

### **3.1.2.2 Composition du groupe test et du groupe de contrôle**

Les 35 patients faisant partie des groupes ACRG et PFG se répartissent en 10 hommes et 25 femmes, âgés entre 21 et 68 ans avec une moyenne de 50,2 ans.

Pour le groupe de contrôle on compte 16 hommes et 18 femmes âgés entre 21 et 70 ans avec une moyenne de 47,69 ans.

### 3.1.2.3 Etude clinique de l'allergie

Pour cette étude, différents tests sont utilisés pour évaluer les différents types de réactions allergiques :

- Les tests cutanés utilisés sont issus de la technique du Prick test, avec une lecture à 10, 20 et 30 min pour observer les réactions immédiates de type 1.

Pour le test, on s'est servi d'oxyde de titane à 0.1% comme allergène. Le bras du patient a été divisé en plusieurs zones pour tester la réactivité des différents éléments utilisés. L'allergène a été mis au contact de l'épiderme à l'aide d'une lancette d'acupuncture. Ainsi sur la zone n°1 il a été déposé de l'oxyde de titane, sur la zone n°2 de la vaseline à 5%, sur la zone n°3 un mélange des deux et enfin sur la zone n°4 un mélange d'oxyde de titane et de solution aqueuse.

Il est aussi important de savoir qu'un test préliminaire est effectué à l'aide d'une solution à 0,1% d'histamine pour servir de contrôle positif à la réaction.

- Les tests épicutanés permettent de mettre en évidence les hypersensibilités de type 4, et ont subi une lecture à 24, 48 et 72h après application.

Dans ce cas de figure, les substances allergènes, cités précédemment, ont été déposées sur le dos du patient et recouvertes par un patch résistant à l'eau.

Il est nécessaire de noter qu'afin de diminuer le biais de cette expérience, le protocole utilisé est identique pour chaque patient, et mis en œuvre par le même praticien.

### 3.1.3 Résultats

9 patients sur les 1465 ont montré une réaction positive au test d'allergie au titane soit 0.6% ; en sachant que 8 étaient dans le groupe d'ACRG soit 50%, 1 dans le groupe PFG soit 5.3% et 0 dans le groupe de contrôle. De plus, 5 cas positifs ont eu des échecs inexplicables d'implants ce qui représente 5 patients sur les 8 du groupe ACRG.

A noter aussi que les tests allergologiques ont été négatifs sur tous les sujets contrôles, qu'aucune réaction d'irritation n'a été observée et que tous les sujets qui ont eu des tests positifs faisaient partie des patients présélectionnés (soit 25,7% des patients sélectionnés).

Dans cette étude, il est à noter qu'un patient a tout de même souffert d'un œdème de la glotte, ce qui a mené à son admission dans le Service des urgences, tandis que deux autres patients ont montré des signes d'exfoliations rapides et spontanées ; tous faisant partie du groupe ACRG.

### **3.1.4 Analyse des données**

#### **3.1.4.1 Comparaison intergroupe**

Il a été remarqué que la présence de sujet avec une allergie au titane était 10 fois plus grande dans le groupe ACRG que dans le groupe PFG (8 cas soit 50% pour le premier groupe, pour un cas soit 5.3% pour le second groupe).

Et si on analyse la relation entre les trois groupes (ACRG, PFG et contrôle), nous trouvons que la proportion de patients avec une réponse positive à l'allergie au titane est beaucoup plus importante dans le groupe ACRG que dans la réunion des groupes PFG et contrôle.

#### **3.1.4.2 Comparaison des différents groupes selon les symptômes cliniques**

Il est intéressant de noter que si on compare les résultats des tests avec les critères sélectionnés pour la formation des groupes, on a une concordance des résultats puisque tous les patients allergiques ont été retrouvés dans les groupes suspectés d'allergie. (ACRG et PFG)

L'analyse des résultats selon les symptômes cliniques ont montré des résultats intéressants quand on les compare avec le groupe témoin :

- 6 patients ont montré des signes d'allergies après la chirurgie implantaire (érythème, urticaire, prurit...) avec 3 cas positifs d'allergie avérée au titane dans ce sous-groupe.
- 8 cas ont été inclus pour échec inexplicé d'implant dont 5 cas étaient positifs aux tests allergologiques.
- Juste un des patients avec un passé d'allergies multiples a été trouvé positif aux tests allergologiques
- aucun des sous-groupes choisis pour tous les autres indicateurs (exposition interne au titane, desquamation épithéliale et des lésions hyperplasique au niveau des tissus mous...) n'est sorti positif aux tests allergologiques.

### 3.1.4.3 Type d'allergie observée

Dans 7 cas, les patients ont présenté simultanément des réactions de type 1 et 4 mais une prévalence plus forte pour le type 1 (6 patients sur 7 ou 85.7%).

Seulement 2 cas d'allergie de type 4 ont été détectés ; deux hommes dont l'un était âgé et présentait des conditions immunes affectées par un traitement oncologique complexe.

De plus aucun des deux hommes, ne souffraient d'allergies multiples alors que pour les 7 cas précédents, des allergies à d'autres composants avaient été décrites : Chrome et Nickel dans tous les cas, mais aussi allergie à la pénicilline, spiramycine, anti-inflammatoire....

Ces résultats sont intéressants car dans la littérature peu d'auteurs décrivent des réactions allergiques de type 1 (Thomas 2000; Yamauchi et al. 2000), la majorité des études sur l'allergie au titane ont cherché à détecter des hypersensibilités de type 4 (Lalor et al. 1991; Lhotka et al. 1998; Okamura et al. 1999.....)

### 3.1.4.4 Récapitulatif des résultats observés :

Tableau 8 : Comparaison des résultats des tests portant sur l'allergie au titane entre les patients ayant des signes cliniques et les patients contrôles

	Nombre de patients	Test allergique positif	Test allergique négatif
Patient du groupe testé (ACRG et PFG)	35	9 (=25,7%)	26 (=74,3%)
Patient du groupe contrôle (CG)	35	0 (=0%)	35 (=100%)

On peut donc observer une prévalence beaucoup plus importante de positivité au test allergique chez les patients présentant des signes cliniques que chez les patients contrôles.

Tableau 9: Comparaison des résultats selon les trois différents groupes concernant l'allergie au titane

	Total	Test allergique positif	Test allergique négatif
Groupe ACRG	16	8 (=50%)	8
Groupe PFG	19	1 (=5,3%)	18
Groupe contrôle (CG)	35	0 (=0%)	35

Les tests allergiques sont majoritairement positifs dans le groupe ACRG.

Tableau 10: Comparaison des résultats des tests allergiques au titane chez les différents sous-groupes d'indicateurs cliniques et les patients contrôles

Indicateurs cliniques	Total	Test allergique positif	Test allergique négatif
Symptômes d'allergie juste après la pose d'implant	6	3 (=50%)	3
Présence de lésions hyperplasiques	2	0 (=0%)	2
Echec implantaire non expliqué	8	5 (=62.5%)	3
Présence d'allergies multiples	10	1 (=10%)	9
Ancienne exposition au titane durant des opérations chirurgicales	6	0 (=0%)	6
Echec implantaire expliqué	3	0 (=0%)	3
Groupe contrôle	35	0 (=0%)	35

On observe que la prévalence de l'allergie chez les patients ayant eu des symptômes d'allergie juste après la pose d'implant et les patients ayant eu un échec implantaire non expliqué, est beaucoup plus élevée que dans les autres groupes.

### 3.1.5 Comparaisons des résultats avec des études portant sur l'allergie au titane

Les études exécutées avec des tests d'épicutanés montrent un pourcentage d'individus sensible au titane entre 1 % et 3 %. Cela étant visible grâce aux études de Lhotka et al. (1998) avec une étude portant sur 185 patients d'une clinique orthopédique; dans cette étude, l'équipe de recherche s'est concentré sur le taux d'allergie des patients par rapport aux éléments composant les instruments chirurgicaux. Donc en plus du nickel, du chrome, du cobalt, le titane fut testé, et des résultats il en a été conclu une prévalence

d'environ 3% pour la sensibilité au titane ; ce qui se rapproche des résultats obtenus par l'équipe du docteur Sicilia.

En plus de cette étude, nous pouvons aussi comparer ces conclusions à celles obtenus par le docteur Okamura et al. (1999), qui quant à eux, ont obtenu leurs résultats en testant un groupe de 145 patients qui souffre d'une allergie métallique et ils prirent aussi 50 sujets de contrôle sains; de leur travail il en résulte une prévalence pour le titane proche de celle du docteur Sicilia et al. (2008).

Ces résultats montrent bien que malgré le fait que les études sur l'allergie au titane soit peu nombreuses, il est nécessaire de remarquer que les résultats sur la prévalence de cette allergie concorde dans de nombreux cas.

### **3.1.6 Conclusion**

L'allergie au titane peut être détectée chez les patients avec des implants, bien que sa prévalence soit faible (0.6%). Mais un risque significativement plus important a été trouvé chez les patients ACRG chez lesquels on pourrait recommander des tests allergiques avant toute pose d'implant ou pour confirmer l'allergie si on retrouve des signes analogues avec ce groupe.

La conclusion de cette étude peut être mise en relation avec les résultats d'une étude orthopédique qui a montré qu'une concentration plus grande de titane dans le sang a été décrite chez des patients avec des prothèses de hanche qui ont échoué (Jacobs et al. 1991; Witt et Swann en 1991). A partir de là, plusieurs autres études ont alors montré qu'on retrouvait une réactivité au titane plus grande chez des patients avec une prothèse orthopédique en titane qui a échoué, que chez ceux avec des prothèses réussies (Cook et al. 1991; Lalor et al. 1991) ; ce qui coïncide avec des découvertes faites sur des études de cohorte classiques chez des patients avec des dispositifs en métal implantés : la fréquence de l'allergie aux métaux est six fois plus grandes chez des patients avec une prothèse orthopédique qui a échoué que chez la population générale (Hallab et al. 2001)

L'évaluation de l'allergie au titane, chez un grand nombre de patients ne justifie pas des tests allergologiques chez tous, du fait de sa faible prévalence. Une évaluation des patients à risque semble plus logique. Une identification des patients potentiellement allergiques pourra se faire par l'examen du dossier médical, des signes et des symptômes associés à l'allergie au titane et par la présence d'échecs implantaires non expliqués.

## **3.2 Cas clinique illustrant l'allergie au titane au niveau dentaire**

### **3.2.1 Cas clinique du docteur Egusa et al. (2008)**

#### **3.2.1.1 Présentation du cas**

Ce rapport clinique démontre l'apparition d'un eczéma facial en lien avec des implants dentaire en titane, placés pour soutenir une prothèse complète mandibulaire.

En mai 1998, une femme japonaise de 50 ans a été auscultée à la Clinique Dentaire Ko, d'Osaka, au Japon, pour la présence de lésions cutanées inflammatoires sur son visage depuis 2 ans.

Un examen physique a révélé des éruptions cutanées persistantes caractérisées par des tâches extrêmement rouges, qui démangent et qui sont disséminées sur son visage; cliniquement, les signes étaient typiques d'un eczéma.

Une prise de sang est demandée dans un laboratoire pour une numération globulaire complète mais les résultats se situaient dans les limites « normales ». Elle n'avait ni maladies systémiques, ni antécédents d'eczéma atopique, ni réactions d'hypersensibilité aux métaux. Elle était sans dents et portait une prothèse amovible complète au maxillaire et une prothèse amovible complète à la mandibule soutenue par 2 implants. Après anamnèse, il apparaît que la patiente aie reçu ces deux implants dentaire (Osseotite Implant Système; Biomet 3i) 2 ans plus tôt.

(Egusa, H., Ko, N., Shimazu, T. et Yatani, H. (2008))



Photo 21 : patiente montrant son eczéma facial

### 3.2.1.2 Diagnostic et traitement

#### 3.2.1.2.1 Diagnostic : test de transformation lymphoblastique

L'exposition métallique chronique peut, de temps en temps, aboutir à la sensibilisation métallique et permettre donc l'apparition d'effets indésirables.

D'après le fabricant, l'implant utilisé contenait du titane pur à 99.64 %, donc étant la substance prépondérante et la seule substance étrangère en contact avec les tissus de l'organisme, une relation possible entre l'eczéma et une allergie au titane induite par l'implant a été soupçonnée.

Une semaine après la mise en place des implants, les éruptions cutanées sont apparues au niveau de la face puis se sont progressivement disséminées sur son visage entier. Bien que les tests d'urine et sanguin en laboratoire soient normaux et que la patiente n'ait montré aucun autre symptôme, l'eczéma a persisté ; donc un lien avec une réaction allergique a été évoqué.



Photo 22 : implants de la patiente avec visualisation de l'érythème

Les patients qui sont affectés par des allergènes métalliques sont généralement diagnostiqués en utilisant des patchs-tests. Cependant, un tel test peut induire des faux-positifs et peut en plus renforcer des symptômes; en sachant cela le patient n'a pas désiré le subir.

L'équipe de recherche a donc utilisé de manière alternative, le test de transformation des lymphocytes (LTT), qui a été validé pour l'analyse de sensibilité métallique, y compris le test sur l'hypersensibilité de titane. Le LTT a été exécuté comme décrit en détail dans la partie 1 pour détecter la sensibilité métallique.

Le test de transformation des lymphocytes a montré une grande réactivité des lymphocytes de la patiente vis-à-vis du titane ou de ces dérivés (trichlorure de titane, dioxyde de titane....)

En se basant sur l'histoire clinique et l'indice positif du LTT pour le titane, l'équipe en a conclu que l'eczéma du patient a été induit par une allergie au titane.

### 3.2.1.2.2 Traitement

Les implants ont été déposés en juillet 1998 avec le consentement de la patiente. Une semaine plus tard, les symptômes d'eczéma ont temporairement empiré, ceci étant certainement dû à la diffusion de particules de titane, lors de la chirurgie de dépose de l'implant.



Photo 23 : patiente montrant l'exacerbation de son eczéma

Cependant, les symptômes se sont ensuite progressivement améliorés, sans exiger la prescription de médicaments ; la résolution complète a été réalisée en 10 mois. La patiente n'a pas désiré remplacer ces implants. Bien que la rétention et la stabilité de la prothèse aient été réduites, elle a depuis été rebasée et son maintien en bouche est acceptable jusqu'à présent. Quand la patiente a été revue en avril 2008, elle ne présentait plus aucun signe.



Photo 24 : patiente après son rétablissement total

### 3.2.1.3 Conclusion du cas

La rémission complète des symptômes cliniques a été obtenue suite à la dépose du matériel en titane. Ce rapport clinique soulève la question d'une possible allergie au titane dans certaines circonstances rares.

## 3.2.2 Cas clinique du docteur Barane et Barouhiel (2011)

Ce cas n'a pas officiellement été publié dans une revue dentaire, mais il sert à montrer que n'importe quel praticien peut détecter une allergie au titane si les protocoles de tests sont bien respectés. Ici, ce sont les Docteur Jacques BARANES et Docteur Gérard BAROUHIEL (ancien assistants à l'université de Paris) qui présentèrent ce cas suite à la découverte d'une allergie au titane après qu'un patient se soit plaint de symptômes allergiques quelques temps après la pose d'un implant.

### 3.2.2.1 Présentation du cas

Un patient d'une quarantaine d'année consulte pour le placement d'un implant en 35. Les dents bordant l'édentement (34 et 36) sont porteuses d'inlay-core en or et de prothèses fixées céramo-métalliques.



Image 25 : Radio panoramique dentaire du patient

Suite aux différentes propositions il est décidé avec l'accord du patient de placer un implant en titane en 35.

Le patient est ensuite vu 3 mois après pour la réalisation prothétique et vérification de l'ostéointégration ; mais il signale alors des symptômes allergiques comme une gêne, une irritation et une sensibilité récurrente localisée au niveau de l'implant, survenue quelques temps après l'implantation.

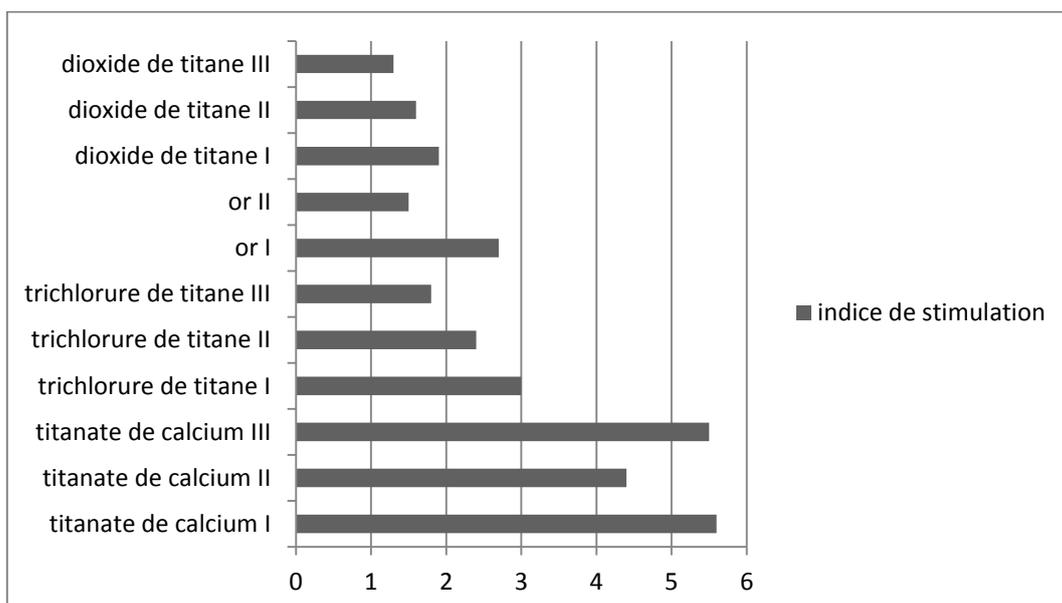
Mais l'ostéointégration n'est cependant pas remise en cause, l'implant n'est pas mobile et au niveau radiologique aucun signe d'infection ou de non intégration n'est perceptible. Il est alors décidé d'attendre et de surveiller le site.

### 3.2.2.2 Diagnostic d'allergie

Le patient est revu 1 mois après mais les symptômes n'ont pas disparu et ont même empiré. Une réponse allergique du patient est alors évoquée ; Après interrogatoire médical, la réalisation d'un test allergologique a été décidée. Du fait des problèmes de faux négatifs avec les tests épicutanés permettant la mise en évidence de l'allergie au Titane, le test MELISA (test LTT), plus précis pour diagnostiquer cette allergie, a été utilisé.

### 3.2.2.3 Résultat

Après les prélèvements sanguins nécessaires au test et analyse, les résultats confirment que le patient présente des lymphocytes très réactifs au calcium titanate et au trichlorure de titane qui sont des composants des implants ; les résultats nous le montrent bien car l'indice de stimulation des lymphocytes sur ces substances est égal ou supérieur à trois, donc le patient est donc considéré comme étant allergique au titane.



code	substance	Indice de stimulation	commentaires
CaTi	Titanate de calcium I	5.6	Positif
	Titanate de calcium II	4.4	Positif
	Titanate de calcium III	5.5	Positif
TiCl3	Trichlorure de titane I	3.0	Positif
	Trichlorure de titane II	2.4	Faiblement positif
	Trichlorure de titane III	1.8	
Au	Or I	2.7	Faiblement positif
	Or II	1.5	
TiO2	Dioxyde de titane I	1.9	
	Dioxyde de titane II	1.6	
	Dioxyde de titane III	1.3	

Tableaux 11 : récapitulatif du test allergologique

### 3.2.2.4 Suite du traitement

Pour remédier à ces symptômes, il est donc nécessaire de procéder à la dépose de l'implant à l'aide de forêts d'explantation, dépose qui a induit des dégâts osseux conséquents, surtout au niveau vestibulaire, montrant bien que l'ostéointégration n'était pas déficiente.

Suite à cette dépose, au cours des consultations de contrôle de la cicatrisation osseuse, on a pu observer la disparition des symptômes allergiques. Finalement un implant monobloc en zircone a été ultérieurement mis en place. Le suivi de cet implant n'a pas montré, comme avec le titane, de signes allergiques. Il ne peut être écarté dans ce cas clinique, l'existence de plusieurs problèmes concomitants : la présence d'une allergie au titane, mais aussi un problème lié à l'interaction entre différents métaux en présence (Titane, nickel chrome, or) qui pourrait être à l'origine de cette gêne....

### **3.2.3 Conclusion des études cliniques**

Ces deux rapports de cas semblent bien mettre en évidence l'existence d'une allergie au titane. Cependant, l'étude de Sicilia et al. (2008), montre que ce phénomène est sporadique et présente une faible prévalence. Du fait de l'excellente biocompatibilité du titane, l'orientation du diagnostic vers une allergie à celui-ci est tardive. Le cas de la patiente japonaise en est l'exemple flagrant, il a fallu deux ans avant de penser à faire des tests allergologiques sur le titane. L'étude de Sicilia et al. ne présente pas de réelle méthode diagnostic pour cibler à l'avance les patients allergiques ; elle met surtout en avant l'existence de l'allergie au titane sans pour autant nous donner les moyens de la prédire à l'avance.

Malgré une biocompatibilité au titane internationalement reconnue, lors d'apparition de symptômes cutanés, ou gêne/ douleur, il est important de rechercher après avoir écartées toutes les autres causes telles que contamination microbiennes, virales, fongiques, et allergie à d'autres métaux ou matériaux, une éventuelle allergie au titane... sans pour autant devenir une procédure systématique étant donné la très faible prévalence de ce phénomène. Les tests devront être préconisés uniquement sur les sujets qui ont des facteurs prédisposant ; c'est-à-dire surtout les patients qui ont déjà des implants pour lesquels il y a des symptômes inexplicables.

## **3.3 Etude d'allergie suite à un traitement ODF : étude de Luciane Menezes et al. (2004)**

### **3.3.1 Objectif et méthode**

Dans cette étude, le but a été d'évaluer l'allergie aux métaux utilisés en orthopédie dento-faciale. Pour cela, 55 patients qui nécessitaient des soins orthodontiques ont été choisis dans un premier temps pour une évaluation concernant 8 antigènes (cobalt, cuivre, chrome, fer, manganèse, molybdène, nickel et titane) ; mais finalement seuls 38 patients ont été sélectionnés.

Ensuite, on évalue une hypothétique allergie à ces métaux par la mise en place de patch test sur le dos des patients. Une première lecture est réalisée 48h après la pose, puis une

deuxième lecture, 30 min après l'enlèvement du sparadrap, afin de diminuer le risque d'un biais dû à l'irritation provoquée par le retrait.

(Menezes LM, Campos LC, Quintão CC, Bolognese AM.( 2004)

### 3.3.2 Résultats

Les résultats obtenus ont alors montré que 7,9% des patients montraient des signes d'allergie au manganèse, que 21,1% des patients montraient des signes d'allergie au chrome, que 21,1% montraient des signes d'allergie au nickel et qu'enfin 5,3% des patients montraient des signes d'allergie au titane.

Table 12 : Résultats des patchs tests

Substance	Score	
	Négatif	Positif
Cobalt	38	0
Cuivre	38	0
Chrome	30	8
fer	38	0
Manganèse	35	3
Molybdène	38	0
Nickel	30	8
Titane	36	2

### **3.3.3 Conclusion**

Les résultats montrent donc bien que 2 patients sur les 38 soit 5,3% montrent des signes d'allergie au titane suite aux tests allergologiques. Mais ce pourcentage est relativement faible comparé aux autres métaux tel que le nickel, le chrome ou le manganèse. C'est cette faible prévalence qui a donc conduit l'équipe à ne pas poursuivre l'étude sur l'existence de cette allergie.

Cette étude met en évidence la présence d'allergie au titane qui n'est que trop rarement diagnostiqué du fait de sa faible prévalence. Mais cette étude indique qu'il y a tout de même quelques patients qui sont sensibles au titane, donc malgré ce faible taux, il n'est pas de zéro non plus et il faudra y penser quand toutes les autres allergies auront été éliminées.

## **3.4 Etudes sur l'allergie au titane en médecine**

### **3.4.1 Etude sur prothèses de hanche de Donatella Granchi et al. (2006)**

#### **3.4.1.1 Matériel et méthode**

##### **3.4.1.1.1 Composition des groupes selon les critères cliniques**

Sur la période de janvier 2001 à mai 2004, 223 individus de type Caucasien ont été analysés dans cette étude de cas qui visait à trouver une relation entre l'échec d'une prothèse de hanche et la sensibilisation aux métaux des patients.

Un historique médical de chaque patient a été réalisé. Celui-ci comprend les indications qui ont amené à la pose d'une prothèse de hanche, la présence d'autres prothèses implantés, les symptômes précédents la dermatite de contact, les détails de la chirurgie orthopédique et la prise de médicaments.

Trois groupes de patients ont été ainsi formés et évalués :

- le groupe A a inclus 66 patients qui ont déjà été évalués pour la sensibilité aux métaux
- le groupe B a inclus 53 patients avec une prothèse stable (suivi de minimum de 12 mois)
- le groupe C a inclus 104 patients qui avaient une preuve clinique et radiologique d'échec de la prothèse.

L'ostéo-arthrite était l'indication la plus fréquente pour la dépose et le remplacement de la prothèse de hanche (65.5 %), suivis par la dysplasie congénitale de hanche (18.4 %) et les fractures (10.8 %). Quarante - quatre patients (19.7 %) avaient un implant osseux en commun ou supplémentaire dans un autre site. Trente-trois patients (14.8 %) avaient des antécédents médicaux d'hypersensibilité métallique, 185 (83 %) ont dit ne pas avoir d'allergie aux métaux et 5 (2.2 %) ont rapporté des symptômes non spécifiques. On a aussi connu le type d'implant de 70.2 % des patients, ce qui a permis d'observer d'après leur composition que les patients ont été exposés à beaucoup d'allergènes dont le cobalt (CrCoMo) ou le titane (TiAlV) par exemple.

(Granchi D, Cenni E, Trisolino G, et al. ( 2006)

#### **3.4.1.1.2 Test épicutané**

Les tests épicutanés ont été effectués par trois observateurs différents. L'hypersensibilité aux métaux a été évaluée en utilisant les haptènes que l'on retrouve dans la composition des implants posés :

- sulfate de nickel à 5 %
- chlorure de cobalt à 1 %
- trichlorure de chrome à 2 %
- dichromate de potassium à 0.5 %
- chlorure de fer à 2 %
- chlorure de molybdène à 2 %
- chlorure de manganèse à 2 %
- trichlorure de vanadium à 2 %
- chlorure d'aluminium à 1 %
- dioxyde de titane à 2 %

On peut observer que tous les allergènes sont sous forme de sel, hormis le titane qui est sous forme d'oxyde ; ceci s'explique par le fait que lorsqu'on introduit un élément en titane

dans le corps, il se forme à sa surface une couche d'oxyde qui est nécessaire notamment à sa biocompatibilité et c'est donc sous cette forme qu'il pourra interagir avec l'organisme.

La vaseline, qui sert de base pour le mélange dans le test, a été testée comme contrôle négatif. On a ensuite enduit une goutte de chaque haptène sur le dos du patient. Après 48-72 h, les réactions cutanées ont été évaluées et graduées selon leur intensité :

- aucune réaction
- érythème douteux
- érythème avec œdème couvrant au moins 50 % du site de test
- érythème et papules couvrant au moins 50 % du site de test
- vésicules ou bulle couvrant au moins 50 % du site de test

### 3.4.1.2 Résultats

**Tableau 14 : Fréquence (en%) des patients ayant eu une réaction cutanée selon l'haptène suite au test**

	Groupe A (n=66)	Groupe B (n=53)	Groupe C (n=104=)
Allergie à au moins un haptène	39.4	50.9	38.5
Nickel	22.7	30.2	15.4
Chrome	12.1	9.4	6.7
Cobalt	15.2	15.1	12.5
Fer	0	1.9	1
Molybdène	1.5	5.7	1.9
Manganèse	10.8	1.9	3.8
Titane	1.5	0	1.9
Aluminium	0	1.9	0
vanadium	9.1	17.0	15.4

Ensuite on a étudié les résultats, selon la composition métallique de l'implant, on a ainsi considéré quatre groupes : implant avec seulement du CoCrMo, ceux avec seulement du TiAlV, ceux avec les deux alliages (CoCrMo/TiAlV) et ceux avec des matériaux inconnus. Dans chaque groupe, la fréquence de réactions cutanée positive aux métaux a été recalculée.

**Tableau 15 : Fréquence (en%) des réactions cutanées positive suivant la composition de l'implant**

	Groupe A (n=66)	Groupe B (n=53)		Groupe C (n=104)			
		TiAlV (n=24)	CoCrMo/TiAlV (n=27)	CoCrMo (n=31)	TiAlV (n=22)	CoCrMo/TiAlV (n=25)	Inconnu (n=26)
Allergie à au moins un haptène	39.4	41.7	55.6	32.3	68.2	28.0	30.8
Nickel	22.7	33.3	25.9	12.9	27.3	8.0	15.4
Chrome	12.1	8.3	11.1	3.2	9.1	8.0	7.7
cobalt	15.2	8.3	14.8	12.9	22.7	8.0	7.7
molybdène	1.5	4.2	7.4	3.2	4.5	0	0
Titane	1.5	0	0	0	4.5	0	3.8
Aluminium	0	0	0	0	0	3.7	0
Vanadium	9.1	8.3	25.9	3.2	45.5	23.0	0

### 3.4.1.3 Conclusion

Ces résultats montrent que l'allergie au titane demeure faible mais pas inexistante. La proportion de patients ayant eu une réaction positive s'élève jusqu'à 4,5 % chez les patients du groupe C. malgré une faible prévalence, cette étude montre que le risque d'échec lié à une hypersensibilité au titane n'est pas nul.

## **3.4.2 Etudes sur les stimulateurs cardiaques**

### **3.4.2.1 Description du pacemaker**

En médecine cardiovasculaire, la thérapie anti-arythmique par pose d'un dispositif implantable est un domaine en pleine évolution. Au début l'enveloppe était composée de résine d'époxy, puis elle a été remplacée par du titane.

Les pacemakers sont faits de 2 composants implantables : le générateur et les connecteurs. Les générateurs sont pour la plupart couverts d'une capsule de titane; les connecteurs sont attachés à la capsule par la tête du stimulateur cardiaque. La plupart des têtes sont composés de 2 composants principaux : le poly-méthylméthacrylate (aussi utilisé pour des verres de contact dur et verre pare-balles) et le polydiméthylsiloxane. Quelques têtes sont entièrement en silastic, un caoutchouc de silicone inerte flexible.

Les cas rapportés d'allergie et d'autres réactions associées aux stimulateurs cardiaques sont principalement des rapports de douleur localisée et/ou des syndromes de dermatite arrivant dans les 2 jours à 24 mois après l'implantation et quelques cas de prurit généralisé ou de dermatite qui ont été résolus après la dépose du stimulateur cardiaque.

Le titane a généralement une biocompatibilité excellente, et est rarement associé à une hypersensibilité à médiation cellulaire : le diagnostic d'allergie au titane est donc rare. Les méthodes alternatives pour examiner l'allergie au titane existent comme les tests de prolifération de lymphocyte.

La pose d'un stimulateur cardiaque peut induire l'apparition d'une dermatite locale qui sera traitée par des corticoïdes et par le remplacement du dispositif par un autre pacemakers ne contenant pas l'allergène responsable de la réaction cutanée.

### 3.4.2.2 Tableau 16 : Rapports de cas associant l'allergie au titane après implantation d'un pacemaker

Référence	Type de réaction	Résultats des tests cutanés	Autres commentaires
Peters and al.	Dermatite	Réaction importante au titane et légère au nickel	
Abdalah et al.	Dermatite et vésicules	Réaction au titane et au polyuréthane	
Viraben et al.	Dermatite et granulome	négatif	Des tests analysant la réactivité lymphocytaires ont ensuite montré une réaction vis-à-vis de cette haptène
Yamauchi et al.	Erythème	Négatif	Des tests intra cutanés ont ensuite été réalisés montrant une réaction au titane
Ishii et al.	Dermatite	Réaction au titane	Le pacemaker a été enveloppé dans une coque de poly- tétra-fluoro-éthylène et les symptômes ont disparu
Freemann	Erythème et érosion	Réaction au titane quel que soit la concentration	La coque en titane a été remplacée par de l'or et les symptôme ont disparu

D'autres études étayent ces exemples d'allergie au titane, Verbov et al. (1985) a décrit de multiples retards de cicatrisation chez un patient après chacune des 4 insertions consécutives d'un stimulateur cardiaque. L'histologie a montré une réaction granulomateuse, mais aucun test épicutané au titane n'a été exécuté. La dermatite en rapport avec un stimulateur cardiaque contenant du titane a été aussi observée par Brun et Hunziker (1980), Akaki et Dekio (2002) et par Buchet et al. (1992). Ces auteurs ont interprété leur présence de dermatite suite à la pose d'un stimulateur cardiaque comme un granulome dû à une hyperréactivité au titane.

### **3.4.2.3 Description d'un cas clinique du Dr. S. Freeman (2006)**

#### **3.4.2.3.1 Présentation du cas**

Une femme de 40 ans s'est fait implanter un stimulateur cardiaque dans l'abdomen à 16 ans pour une anomalie cardiaque congénitale. Jusqu'à l'âge de 24 ans elle a eu un total de cinq stimulateurs cardiaques insérés.

Lors d'une visite de contrôle, un examen dermatologique a été réalisé et a mis en évidence la présence d'une zone d'érosion et d'un érythème dans la zone supérieure gauche de la poitrine exactement en face du pacemaker. La réaction avait précédemment été diagnostiquée comme une infection et traitée sans succès par des antibiotiques.

Une réaction allergique a été évoquée. L'équipe de recherche a utilisé des patchs tests comprenant comme allergène du dioxyde de titane à 10 % et à 50 % dans de la paraffine blanche douce.

(Freeman, S. (2006))

#### **3.4.2.3.2 Résultats**

Les deux patchs-tests à 10 % et à 50 % ont été positifs. Un diagnostic d'allergie au titane avec un stimulateur cardiaque a été donc fait. Le pacemaker a été remplacé par un stimulateur cardiaque en d'or (fourni par Medtronic) et il n'y a eu ensuite aucune répétition de la dermatite.

Dix sujets contrôles ont également été testés avec les mêmes allergènes pour servir de contrôle négatif, mais tous les résultats sont revenus négatifs.

#### **3.4.2.4 Conclusion finale sur les pacemakers**

Tous ces rapports de cas montrent l'existence d'une allergie au titane suite à l'implantation d'un pacemaker dans les traitements de chirurgie cardiaque. Cette allergie est diagnostiquée et fait l'objet d'une prise en charge du fait des risques encourus par le patient. Cependant la prévalence de ces allergies ne représente qu'un infime pourcentage de l'ensemble des pacemakers implantés.

## 3.5 Mécanismes favorisant l'allergie au titane

### 3.5.1 Dégradation et corrosion métallique

#### 3.5.1.1 Définition

On désigne sous le terme de corrosion, la destruction d'un matériau provoquée par le milieu avec lequel il est en contact.

Dans les milieux liquides, les implants chirurgicaux sont exposés à la corrosion aqueuse. Celle-ci va entraîner une modification de l'aspect des implants ainsi que de leurs propriétés mécaniques (fragilisation), et libérer des produits de corrosion susceptibles d'avoir une action sur l'organisme.

La composition des métaux et alliages normalisés utilisables en orthopédie a été établie en grande partie afin de permettre un traitement de passivation de l'implant après sa fabrication, pour minimiser les risques de corrosion. La passivation forme une couche superficielle adhérente, isolante et très résistante à la corrosion, constituée en général par un oxyde.

Pour les aciers inoxydables et les alliages à base de cobalt, l'élément responsable de la passivation est le chrome, par formation d'oxyde de chrome  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ . Pour les alliages à base de titane, l'élément responsable est le titane, par formation d'une couche d'oxyde de titane  $\text{TiO}_2$  qui se produit spontanément au contact de l'air.

Divers types de corrosion sont susceptibles de détériorer les implants.

#### Corrosion galvanique

C'est la corrosion la plus courante. Elle se produit quand deux métaux et alliages différents, plongés dans une solution saline, sont au contact l'un de l'autre. Un des deux métaux forme une anode et va être soumis à la corrosion. Ce métal va soit former une couche superficielle de passivation, soit être rongé. L'autre métal forme une cathode. Il ne sera pas sujet à la corrosion galvanique, nous le qualifierons de noble par rapport au premier métal.

Deux métaux ou alliages mis en contact dans une solution saline formeront une pile. La corrosion se fera aux dépens du métal le moins noble.

Il est donc essentiel d'éviter l'emploi d'alliages différents au cours d'une ostéosynthèse. Par exemple, une plaque en acier inoxydable ne doit pas être utilisée avec des vis en alliage chrome cobalt et inversement.

Cortada et al. (2000) étudièrent précisément ce phénomène de corrosion galvanique du titane en milieu buccal et après plusieurs analyses du potentiel électrique dégagé entre le titane et différents métaux ou alliages utilisés en dentaire, ils en conclurent que même si le titane est relativement résistant, il n'en reste pas moins sujet à la corrosion galvanique en

contact avec la salive et ce phénomène s'observent aussi si le pilier en titane est en contact avec un élément en titane de grade différent.

### Corrosion par aération différentielle

Elle est provoquée par des différences de concentration en oxygène dissous. Les zones pauvres en oxygène se comportent comme des anodes et sont soumises aux phénomènes de corrosion. C'est ce qui se produit dans les zones difficiles d'accès par exemple sous les têtes de vis et les plaques lisses. Lors de l'ablation des plaques d'ostéosynthèse, il existe dans la quasi-totalité des cas un certain degré de corrosion entre plaque et vis et entre plaque et os. Pour illustrer ceci, Yokoyama et al (2002) étudièrent la corrosion de piliers implantaires et s'aperçurent qu'une fracture retardée d'un implant pouvait avoir lieu si celui-ci absorbait dans un milieu biologique plus d'hydrogène (relâché par les bactéries par exemple) que d'oxygène.

### Corrosion sous tension

Elle est provoquée par la déformation plastique excessive d'un implant. Le matériau situé dans la partie de l'implant soumise à cette déformation plastique, va subir un changement de phase et devenir localement plus sensible à la corrosion. (Il se comporte en fait comme une anode par rapport au reste de l'implant). Au bout d'un certain temps, une fissure va apparaître à ce niveau et se propager dans l'implant. La vis fissurée va se rompre bien avant d'avoir atteint sa charge de rupture ou sa limite de fatigue. Grenn et al. (2002) ont ainsi présenté le cas d'une fracture d'implant ayant eu lieu 4 ans après sa pose. Après de nombreux tests ils eurent la confirmation que la fracture provenait des forces engendrées par la couronne mise en place et qui provoqua sur le long terme une fatigue de l'implant qui se fractura.

### Corrosion par piqûre

Elle est provoquée par la rupture localisée du film de passivation. Les zones où le film de passivation a été enlevé se comportent comme des anodes par rapport au reste de l'implant et sont donc sujettes à corrosion.

Cette rupture du film de passivation peut être due à des rayures accidentelles faites par exemple par des daviers ou des instruments de modelage, lors de la mise en place de l'implant.

La corrosion des alliages de titane, de même que leur usure, entraînent une coloration noire des tissus environnants. La différence essentielle avec les produits de corrosion des autres alliages est que ceux-ci ont une coloration brunâtre qui se confond avec les tissus voisins. L'étude des tissus environnant un implant en alliage de titane touché par la corrosion montre des débris de titane, mais l'absence complète de vanadium et d'aluminium. Les études animales ont montré que le vanadium est très soluble et rapidement éliminé par les reins, alors que le titane, insoluble, reste dans les tissus. L'aluminium est relativement soluble et peut être emporté loin du site d'implantation. (Meyrueis et al. (1995))

### **3.5.1.2 Etudes sur la dissémination du titane**

La présence des ions titanés à l'intérieur des tissus péri-implantaires a été démontrée dans de nombreuses études, qu'elles soient animales ou humaines.

#### **3.5.1.2.1 Les modèles animaux**

Brune et al. (1986) ont utilisé des cochons, pour étudier la dissémination des ions métalliques dans l'organisme suite à la mise en place de restaurations métalliques (amalgame, couronne, implant...). Ainsi des ions titane, qui ont été apportés par la mise en place d'implant, ont été retrouvés dans les tissus péri-implantaires et au niveau des ganglions locaux. Le même modèle a été utilisé par Schliephake et al. (1993) pour des résultats identiques. Quelques années plus tard, Weingart et al. (1994) utilisèrent des chiens beagle pour étudier la possible dispersion des ions titane au sein de l'organisme. Ils placèrent donc des implants sur 19 chiens et 5 autres servirent de contrôle. Ils attendirent 9 mois avant de les sacrifier pour examiner plusieurs ganglions lymphatiques situés dans des zones différentes de l'organisme ; de leurs examens ils purent observer la présence de particules de titane dans de nombreux ganglions sans pour autant que ces derniers présentent une inflammation quelconque. Par comparaison avec les sujets tests, ces auteurs ont en déduits que ces particules étaient issues des implants pour ensuite être transportées par les macrophages par l'intermédiaire de la lymphe. Ce modèle animal a aussi été repris par Matthew et Frame (1998) pour l'étude de la dispersion des ions métalliques au sein des tissus proches du site d'implantation. Eux aussi observèrent sur le beagle une présence d'ions titane dans les tissus péri-implantaires suite à la mise en place d'une plaque et de vis en titane au niveau osseux, favorisant par la même occasion une coloration grisâtre non pathologique de la zone.

Plus tard, Frisken et al. (2002) présentèrent leurs résultats sur la dissémination des ions titane dans l'organisme en utilisant le mouton comme modèle animal. Pour leur expérience, 12 moutons ont reçu des implants au niveau de leur mandibule et 4 autres servirent de témoins. Parmi les animaux étudiés, 2 présentèrent un échec implantaire. A la fin, 4 moutons furent sacrifiés et plusieurs ganglions ainsi que différents organes furent analysés. Ces analyses montrèrent la présence de particules de titane, mais en faible quantité au sein des ganglions et des organes chez les animaux sans d'échec implantaire. Ces résultats n'ont pas été considérés comme probants pour prouver une dissémination de titane dans l'organisme par comparaison aux sujets tests. Par contre, les deux moutons présentant une implantation échouée montrèrent des taux de particules de titane 2.2 et 3.8 fois plus importante dans les ganglions que chez les sujets sains, et une concentration 7 et

9.4 fois plus élevé dans les organes (foie, poumon) que les sujets sains. Ils émirent alors l'hypothèse qu'une réaction de rejet a pu avoir lieu, déclenchant une stimulation du système immunitaire vis à vis des implants et permettant donc une dispersion du titane dans le corps grâce aux macrophages, donnant lieu alors à une possible sensibilisation à cette substance.

Deux ans plus tard, Wennerberg et al (2004) confortèrent ces résultats avec d'autres tests sur des lapins cette fois-ci. Les chercheurs ont ainsi pu retrouver des ions titane autour des tissus mous et durs entourant les mini implants placés au sein de la mandibule de lapins. Les analyses se sont poursuivies aux ganglions loco-régionaux et aux organes à distance comme les poumons. Ils ont alors retrouvé des particules de titane à distance des sites d'implantations, montrant ainsi que leur dissémination était possible grâce au transport sanguin et lymphatique, mais sans pour autant provoquer de réaction allergique ou d'inflammation.

Plusieurs de ces auteurs observèrent une absence d'inflammation dans les ganglions cependant plusieurs d'entre eux présentaient tout de même une hypertrophie non expliquée avec une présence de titane en leur sein.

D'autres auteurs se sont aussi surtout intéressés à la dissémination à distance du titane dans l'organisme en utilisant toujours des modèles animaux. Ainsi Ferguson et al (1962) placèrent des fibres de titane chez le lapin. Après implantation de ces fibres dans le tibia de l'animal, l'urine et le sang de celui-ci furent analysés après la période de cicatrisation. Les chercheurs trouvèrent des valeurs relativement élevées d'ions titane. Enfin l'animal fut sacrifié, ses organes furent analysés et des valeurs élevées de titane furent trouvées. Cependant plus tard Bianco et al (1996) réalisèrent la même expérience, sur le même modèle en plaçant cette fois des implants et non pas des fibres. Ils utilisèrent plusieurs lapins tests ainsi que des contrôles. Ils purent alors observer des résultats très différents puisque leurs valeurs étaient beaucoup moins élevées. Ils expliquèrent les résultats de Ferguson par le fait qu'il avait implanté des fibres et non un implant. Cependant, il est aussi important de noter que la présence de titane a été retrouvée dans les urines des animaux implantés par rapport aux sujets contrôles, un an après l'opération même si ces taux étaient faibles. Ces résultats confortent l'idée d'une dissémination continue du titane dans l'organisme.

### 3.5.1.2.2 Cas cliniques

Après tous ces modèles animaux, les chercheurs se sont penchés sur des cas cliniques.

Il a été ainsi confirmé que les ions de titane se concentrent aussi dans des tissus entourant les implants dentaires et orthopédiques chez l'Homme. On a par exemple découvert des concentrations allant de 100 ppm à 300 ppm dans des tissus péri-implantaires, souvent accompagnées par des décolorations, souvent bien tolérées. De plus des études portant sur les réactions d'hypersensibilité de type IV ont montré que l'on pouvait observer des particules de titane à l'intérieur des lysosomes des macrophages. Pour conforter ces données plusieurs études ont été menées :

Mitchell et al (1990) étudièrent le cas de 5 patients qui présentaient une hyperplasie gingivale suite à la pose d'implant. Ils commencèrent donc par la mise en place de mesures d'hygiène drastiques et par une désinfection minutieuse de la zone car l'ostéo-intégration de l'implant n'était pas mise en cause. Chez trois patients ceci suffit à faire disparaître les symptômes par contre deux autres continuèrent à présenter cette hyperplasie. Une chirurgie muco-gingivale a donc été décidée pour tenter de résoudre le problème mais sans effet. L'équipe décida de remplacer les piliers en titane en contact avec la cavité buccale par des piliers en or sur mesure. Dès lors les symptômes ont totalement disparu chez les deux patients. Cette hyperplasie a donc été imputée à une hypersensibilité de type IV au titane.

Lalor et al. (1991) étudièrent le cas de 5 patients suivi pour la perte de leur prothèse de hanche contenant des éléments en titane. Pendant l'opération, une biopsie de la capsule et des éléments osseux entourant la prothèse a été réalisée et analysée en laboratoire. Puis différents patchs tests ont été mis en place chez ces patients pour déceler une éventuelle allergie au titane. L'analyse des échantillons montra qu'on avait une forte infiltration de macrophages et de lymphocytes T mais une absence de lymphocytes B, ce qui leur permis de poser l'hypothèse d'une réaction allergique de type IV. Puis une analyse des composants intracellulaires des cellules immunitaires fut réalisée. Les chercheurs mirent en évidence la présence dans ces cellules de particules de titane dans les lysosomes, laissant ainsi penser qu'une réaction d'hypersensibilité de type IV envers le titane s'était produite. Par la suite des patchs tests furent réalisés avec de faibles concentrations de salicylate de titane, tannate de titane, dioxyde de titane et peroxyde de titane mais aucun des patients ne semblaient montrer de réaction allergique. Alors l'utilisation de métanium, un mélange plus concentré en différents éléments de titane, a été utilisé et là deux patients sur les quatre testés (un patient ne fut pas testé pour servir de contrôle) montrèrent l'apparition d'un eczéma, de vésicules et d'un œdème, confirmant ainsi l'allergie au titane.

Abdallah et al (1994) présentèrent le cas d'une patiente portant un pacemaker qui lui induisait « une gêne ». Après vérification qu'aucune cause bactérienne ou virale n'était en cause, des tests allergologiques aux composants du pacemaker furent effectués. Une sensibilité au titane et à la résine époxy fut mise en évidence. Par la suite une biopsie de la zone montra une concentration d'ions titane de 100 ppm pouvant expliquer la présence de zones grisâtres au niveau du pacemaker.

Torgensen et al. (1995) a également réalisé deux études sur la dispersion d'éléments en titane au niveau des tissus proche des sites d'implantation. Ainsi dans une première étude regroupant 5 patients traités pour des fractures diverses à l'aide de plaques et de vis en titane, il réalisa des biopsies des tissus durs et mous au niveau des sites d'implantation. Puis dans sa deuxième étude, il réalisa des biopsies identiques sur 19 patients traités pour des fractures de la mâchoire. Il procéda alors à l'analyse des échantillons et observa que tous contenaient des particules de titane dont certaines étaient internalisées dans les cellules immunitaires, ceci l'amena à émettre l'hypothèse que ces particules pouvaient très bien se retrouver au niveau des ganglions loco-régionaux étant donné l'action de présentation des cellules immunitaires dans ces régions.

Katou et al (1996) étudièrent chez l'Homme la dissémination proche du titane dans l'organisme. Pour cela ils se sont concentrés sur les sujets qui étaient traités pour des fractures mandibulaires par la mise en place de plaques et de vis en titane. Ainsi 17 biopsies différentes ont été réalisées chez 12 patients, au niveau des sites d'implantation des éléments en titane. Après analyse spectroscopique et microscopique, il a été observé une présence au sein des cellules immunitaires notamment, comme les macrophages ou les lymphocytes, des particules de titane au niveau des lysosomes ; sans pour autant qu'il soit noté de réaction allergique accrue, mais les chercheurs n'ont pas exclu que ce phénomène pourrait induire des hypersensibilités de type IV. Ils ont également pu observer un très grand nombre de particules métalliques autour du site d'implantation au sein des tissus durs et mous. Ces résultats restent donc conformes au modèle animal.

Merritt et Rodrigo (1996) réalisèrent quant à eux une expérience sur 22 sujets qui avaient subi une perte inexplicée de leur prothèse de hanche. Après une série de patchs pour trouver d'éventuelles allergies aux composants de la prothèse, les sujets ont subi une prise de sang ; les résultats ont alors montré la présence de particules métalliques au niveau de certaines cellules, cause possible de réaction d'hypersensibilité responsable de la perte de la prothèse. Ces données sont confortées par Engh et al. (1997) qui mettent en évidence la présence de particules de titane dans les macrophages ou ostéoclastes de la moelle osseuse de la crête iliaque suite à la mise en place de prothèse de hanche en titane.

Lhotka et al. (1998) ont réalisé une étude sur les réactions allergiques chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale, en analysant les composés des instruments chirurgicaux utilisés. Ainsi 184 patients, présentant certains symptômes d'une réaction allergique suite à l'intervention ont été testés par des patchs tests et une biopsie du site opératoire a été réalisée. Les résultats ont donc montré que la plupart des patients avaient une allergie au nickel ou au chrome, mais un faible pourcentage présentait une allergie au titane. Ce qu'il est important de noter, c'est que l'examen montrait chez tous les patients allergiques, la présence de particules métalliques au sein des cellules immunitaires.

Huber et al. (2009) ont examiné des cas de perte de prothèses orthopédiques en titane. L'analyse des tissus péri-prothétiques a mis en évidence la présence de dépôts solides inhabituels qui après analyse microscopique se sont révélés être des produits de la corrosion et de la réaction tissulaire d'hypersensibilité développée après la pose de la prothèse, indiquant ainsi une relation possible entre le développement de la corrosion et l'hypersensibilité. Ces particules d'usure issues de l'implant semblent amorcer une réaction inflammatoire le long des interfaces osseuses, aboutissant alors à la perte osseuse et la perte aseptique de la prothèse.

### **3.5.1.3 Cause du relargage des ions**

La cause du relargage d'ions à partir du titane n'est pas pleinement élucidée, tout comme ces effets sur les tissus humains (même si des hypothèses sont suggérées). De possibles interactions avec les tissus ont été étudiées en orthopédie, dermatologie, et chirurgie maxillo-faciale (Black et al. 1990; Schliephake et al. 1993; Bianco et al. 1997; Frisken et al. 2002). De ces études on peut retenir que les débris de titane libérés peuvent se combiner avec des protéines et former des complexes protéino-métalliques qui deviennent immunogènes et déclenchent une réponse de type IV. Cela peut expliquer l'apparition d'une douleur récurrente, des éruptions cutanées désagréables, l'eczéma ou une dermatite, une cicatrisation incomplète au niveau du site implanté..... (Hallab et al. 2001; Thomas 2003). Afin d'étudier ce phénomène, Griem et Gleichmann et al. (1995) ont montré par des expériences animales que l'exposition aux ions métalliques peut activer des cellules T et B auto-réactives. Ces auteurs considèrent cette immuno-stimulation métallo-induite comme un facteur important dans le développement de lésions aseptiques associées aux implants chez des patients avec une prothèse ; ces expériences furent peu de temps après complétées par Wang et al. (1996) qui eux utilisèrent des lapins sur lesquels ils implantèrent des implants en titane dans leur tibia afin d'étudier les échanges protéiques au niveau de l'interface titane/os. Ils purent ainsi observer que certaines protéines osseuses ont pu

incorporer des ions titane en leur sein. Enfin ces études peuvent être complétées par celle du docteur Olmedo et al. qui ont réalisé en 2002 et 2008, deux travaux sur les rats qui ont permis de montrer que des ions de titane et d'autres métaux issus des implants pouvaient être retrouvés dans les tissus et les organes longtemps après leur administration. Ainsi au cours de leur expérience ils injectèrent aux rats des solutions contenant des ions métalliques et 5 mois après, l'analyse des différents organes (foie, poumons....) montrait une présence importante d'ions métalliques dont le titane.

Donc comme on peut le voir, il semblerait que les ions de titane puissent diffuser loin du lieu d'implantation grâce à un couplage avec les protéines et rester longtemps dans l'organisme, ce qui contribue à sa dissémination et à la possibilité d'une présentation du titane comme antigène aux lymphocytes susceptibles d'induire une réaction immune.

### **3.5.2 Effet du titane sur les cellules**

Pioletti et al. (1999) dans une étude in vitro a examiné l'effet cytotoxique de différentes concentrations de particules de titane commercialement pures sur les ostéoblastes. Ils ont tout d'abord observé que l'ingestion de particules de titane était très importante dans les 24 premières heures provoquant une déformation de la cellule et ce phénomène était d'autant plus important si on augmentait la concentration en particules. De plus ils montrèrent qu'une concentration haute d'ions titane influence la viabilité des ostéoblastes qui synthétisent alors des produits cytotoxiques induisant une apoptose précoce de la cellule. Enfin ils ont montré que le titane avait des effets indirects sur les ostéoblastes car même si ces cellules contenaient des particules, cela ne les empêchaient pas de se multiplier ; or les cellules qui en résultaient avait une durée de vie inférieure. Ils émirent alors l'hypothèse que c'est ce phénomène qui pouvait expliquer certaines pertes osseuses autour de l'implant.

Cette étude est confortée (2005) par Moon G. Choi et al. qui réalisèrent une expérience sur un modèle cellulaire impliquant des ostéoblastes en contact avec des particules de titane de différentes tailles. Ils ont alors observé qu'au-delà de 10  $\mu\text{m}$  les particules n'étaient plus internalisées par les cellules qui ne présentèrent donc aucun changement par rapport au groupe contrôle. Par contre trois autres groupes de cellules en contact avec des particules plus fines (en deçà des 10  $\mu\text{m}$ ) ont tous présenté des particules à l'intérieur de leur cytoplasme et la comparaison au groupe contrôle a aussi montré une diminution de la prolifération cellulaire et de la viabilité cellulaire. Cependant les chercheurs ont tout de même mis en avant que la viabilité cellulaire restait importante. Cette étude met donc le point sur des effets encore peu étudiés du titane et qui pourraient toutefois jouer un rôle dans le domaine allergique car les cellules immunitaires peuvent se retourner vers les cellules peu viables et si celle-ci contiennent un élément particulier (dans notre cas du titane) on pourrait avoir une sensibilisation envers cette élément.

Plus tard Li Y. et al (2010) ont étudié l'effet de différentes poudres de matériau (molybdène, titane, niobium et silice) sur les ostéoblastes. Ils ont ainsi pu observer que la

plupart de ces éléments pouvaient être considérés comme cytotoxiques car une diminution de la viabilité cellulaire était observée. Mais leur expérience se consacra aussi à la détermination de la concentration cytotoxique. Ainsi il leur est apparu qu'au-delà de 15.5 µg/mL les cellules subissaient des effets irréversibles sur leur viabilité. Cette information est importante pour nous car elle doit être mise en relation avec la taille des éléments que l'on met en bouche ; en effet comparé à une prothèse orthopédique, la dose de titane que l'on apporte est beaucoup plus faible donc le temps pour atteindre la concentration de cytotoxicité est bien plus important.

En 2011 Marie-Charlotte Bernier et al ont également étudié l'effet des particules de titane sur les fibroblastes et les ostéoblastes. De leurs expériences ils purent observer que les particules influençaient les deux lignés cellulaires. Ainsi sur le long terme une diminution de la taille cellulaire était observée mais cependant cela n'avait aucun effet sur le potentiel d'adhésion des cellules au titane. De plus ils montrèrent que selon la concentration en ions titane, la durée de vie des cellules variait : plus la concentration était élevée plus la durée de vie de la cellule était courte. Enfin l'équipe mis en avant que les cellules provenant d'ostéoblastes contaminés par du titane avaient une tendance à sécréter des cytokines pro-inflammatoires tel que IL-6 induisant ainsi un recrutement des cellules inflammatoires (comme on l'observe dans l'allergie) ainsi que des ostéoclastes, ce qui conduisait à une destruction plus importante de l'os.

En utilisant les études précédentes, on peut se rendre compte que deux paramètres importants sont à prendre en compte : la taille des particules et leur concentration. Ainsi, l'état de surface des implants et le nombre d'éléments en titane que l'on apporte dans la cavité buccale va beaucoup influencer le comportement du matériau envers les cellules.

Kwon et al. 2000 et Wang et al. 2002 ont ensuite étudié l'effet des ostéoblastes contaminés par les particules de titane et ils ont alors émis l'hypothèse qu'il peut en résulter une possible suppression de l'expression de certains gènes extracellulaires réduisant la production de protéines osseuse-matricielle. De plus il a été observé une diminution de la viabilité et de la prolifération des ostéoblastes et une inhibition de la minéralisation de la matrice extra-cellulaire. Tous ces essais ont été examinés après une exposition prolongée aux particules de titane commercialement pur. Ce phénomène est illustré par l'étude de Lalor et al. (1991). Ces auteurs ont mis en évidence de grandes quantités de particules de titane dans les tissus péri-implantaires de cinq patients qui avaient subi une chirurgie de révision pour des remplacements de prothèse de hanche qui avaient échoués. Ils ont attribué ces échecs à une réponse allergique à l'alliage de titane. En plus de la réaction des macrophages aux débris de titane, il y avait aussi une réponse des lymphocytes T qui a suggéré une réaction immunologique de Type IV (Lalor et al. 1991). Dans ce processus inflammatoire non-infectieux, les lymphocytes T s'assemblent autour de l'implant et induisent une ostéolyse en absence de toute contamination bactérienne. Witt et Swann en 1991 ont décrit 13 cas de remplacements de hanche totaux qui ont échoué et ont émis l'hypothèse que la réaction tissulaire en réponse aux débris d'usure métallique, peut avoir contribué au premier échec.

L'étude de Lalor peut être confortée par un cas clinique de Preez et al. (2007) montrant un échec implantaire dû à une réaction d'hypersensibilité au titane. Après examen, une réaction tissulaire sévère a été localisée au site de l'implant. L'examen histologique a ensuite révélé une réaction inflammatoire chronique avec une fibrose concomitante ; un autre rapport similaire ayant abouti aux mêmes conclusions, a associé l'allergie au titane un eczéma facial suite à un traitement implantaire (Egusa et al. 2008). Dans les deux cas, la dépose des éléments a permis un retour à la normalité. Ce type de réaction tissulaire atypique, la fibrose, suite au contact avec un élément en titane peut être observé dans d'autres parties du corps.

Un cas clinique a été étudié par l'équipe du Docteur Whitney du département de dermatologie, de l'université du Colorado à Denver (2006). Un homme de 68 ans se présente avec 4 nodules fermes, colorés, légèrement érythémateux au niveau du lobe de chaque oreille. Ces nodules se sont développés après le piercing avec des boucles en titane 10 ans plus tôt. Des lésions chéloïdes (des cicatrices riches en collagène) ont été d'abord suggérées et infirmé par l'examen anatomopathologie qui a objectivé un granulome infiltré de macrophages, de lymphocytes et de cellules plasmiques mais aucunement de présence exacerbée de collagène.



photo 26 : nodule du patient

Un examen plus approfondi a révélé la présence de particules de titane d'aluminium et de vanadium dans les macrophages et ont infirmé la présence de nickel composant fortement allergène.

Un rapprochement a été fait avec la nature allergique de la lésion car dans la littérature, il a été rapporté de rare cas où les alliages de titane utilisés dans les piercings pouvaient engendrer une dermatite granulomateuse (Armstrong, Walsh et al. (1997) ; Aoshima et al. (1988))

Des réactions tissulaires d'origine allergique semblables suite au perçage d'oreilles avec un bijou en or, ainsi qu'avec un bijou de palladium ont été détaillées dans la littérature dermatologique (Blum et al. (2003) ; Stirn et al. (2003))

Ce type de fibrose, observée suite à la pose de piercing en titane, peut être mis en parallèle avec certains échecs d'ostéointégration implantaire, où cette même réaction tissulaire autour de l'implant peut être observée. Il est alors probable que ce genre de réaction puisse dans certains cas être rapproché à une réaction allergique atypique comme c'est le cas du patient précédemment décrit. Malheureusement en implantologie buccale,

aucun examen histologique n'est jamais réalisé qui permettrait de confirmer cette hypothèse d'allergie.

## **3.6 Facteurs limitant le développement d'allergie au titane en dentaire**

### **3.6.1 La surface implantaire**

Il est important de noter que la plupart des allergies au titane ont été annoncées en médecine orthopédique ou cardiovasculaire et peu de cas ont vraiment été décrits en chirurgie dentaire. En effet, peu de recherches allergiques sont menées dans ce domaine. Une absence d'ostéointégration chez un patient aboutit la plupart du temps au retrait de l'implant et à la décision de ne pas poursuivre la thérapie implantaire. Ainsi Clarke et al (2003) ont cherché à expliquer le faible taux d'allergie au titane dans le domaine dentaire par comparaison aux implants orthopédiques. Ces auteurs ont expliqué ce phénomène par la faible surface implantaire en contact avec l'organisme. Les implants utilisés en dentaire ont une surface en contact avec le corps qui est beaucoup moins importante qu'une prothèse orthopédique par exemple ; ceci a pour conséquence un relargage des particules qui est beaucoup moins importante induisant une réaction allergique plus lente à se développer. De plus Esposito et al (2001) reprirent cette même idée pour expliquer que l'on retrouve moins de particules de titane au niveau d'une zone d'implantation dentaire qu'au niveau d'une zone d'implantation orthopédique. Cela peut être une des raisons expliquant les cas rares d'allergie au titane en dentaires ainsi que les réactions tissulaires plus limitées.

### **3.6.2 Usinage du titane**

Les matériels en titane « purs » utilisés pour des alliages implantaires peuvent contenir du nickel dû au procès de production. Ainsi Schuh et al. (2005) ont réalisé des tests sur des disques en titane utilisés pour la fabrication d'implant et fournis par cinq sociétés différentes. De leurs analyses, il en résulte que sur tous les échantillons on pouvait retrouver des concentrations en nickel par exemple allant de 0.002% à 0.034% du poids de l'échantillon ; or les éléments sont dit en titane pur.

A Nancy, une études sur la composition des implants dit en titane pur a été menée par le docteur Pongas au sein du laboratoire du Professeur Christophe RAPIN de l'Institut Jean Lamour, UMR 7198, Université de Lorraine, Nancy. Ainsi divers implants ont été

analysés et les résultats ont montrés que tous n'étaient pas en titane pur même si le fabricant le prétendait.

Par exemple, l'implant de chez Biohorizon, HA synthèse contenait 5.59% d'aluminium et 94.41% de titane. L'implant du même fabricant LL synthèse était formé à 94.37% de titane et 5.63% d'aluminium. Un autre implant du nom de direct synthèse se composait de 94.15% d'aluminium et 5.85% d'aluminium. Seul le Bränemark MKIII, le Straumann SLA synthèse et Active comportaient 100% de titane.

	Pourcentage de titane	Pourcentage d'aluminium
Biohorizon, HA synthèse	94.41	5.59
Biohorizon, LL synthèse	94.37	5.63
Direct synthèse	94.15	5.85
Bränemark MKIII	100	0

Pourcentage d'éléments retrouvés au sein de différents implants

Donc on peut observer que malgré les données fabricant mentionnant 100% de titane on retrouve d'autres éléments non désirés.

Dohan Ehrenfest et al. (2011) ont analysé la surface de 14 implants différents afin de connaître la composition précise des implants et de permettre ainsi aux praticiens de faire un choix raisonné du matériel implantaire utilisé. Plusieurs types d'examen, microscopie, spectroscopie et autres protocoles d'analyse atomique ont permis d'objectiver la présence de nombreuses particules au niveau de la surface implantaire. Ainsi les traces d'aluminium étaient très fréquentes, mais la plupart du temps leur présence était notifiée dans le processus de leur fabrication. D'autres polluants superficiels ont été mis en évidence comme le zinc, le phosphore, le fer, des traces de silicones, de chlorure de sodium, de soufre.... Enfin toutes les analyses ont montrées bien évidemment la présence de particules de titane à la surface des implants, qui étant données leur taille avait la possibilité d'être libérées au cours de la pose ou internalisées par la suite par les cellules immunitaires.

Les procédés de fabrication des implants peuvent laisser en surface d'autres éléments que le titane rendant le diagnostic de l'allergie au titane beaucoup plus difficile. Cette étude, a permis de mettre en évidence, grâce aux études en microscopie à balayage, la présence d'un nombre important de particules à la surface qui sont capables de se détacher lors de la mise en place des implants ou encore d'être englobée par les cellules immunitaires et ainsi être transportées à distance des sites implantés notamment dans les ganglions lymphatiques. Ces observations expliquent en partie la présence d'ions titane à l'intérieur de diverses cellules, pouvant être responsable du développement de réaction de type IV.

Comme pour les implants, de nombreux objets tant dans le domaine médical que dans la vie courante qui sont dits en titane pur, ne sont pas toujours de composition bien identifiée. Ainsi Thomas P., Thomas M. et al. ont ainsi eu le cas d'une patiente de 59 ans

présentant un important eczéma au niveau de la cheville suite à la mise en place d'une plaque et de vis d'ostéosynthèse dit en titane pur par l'entreprise afin de traiter une fracture complexe des os de la cheville. A la base l'équipe médicale pensa à une réaction à l'opération mais les symptômes (eczéma, rougeur....) perdurèrent sans aucun signe d'infection, c'est alors qu'une allergie au titane fut évoquée.

9 mois après l'opération, lorsque la fracture fut consolidée, la plaque et les vis furent déposées et l'équipe en profita pour réaliser une prise de sang au niveau du site d'implantation afin de réaliser des tests allergologiques. Ainsi après mise en contact du sang avec différents allergènes métalliques (nickel, cobalt et titane) un test de prolifération lymphocytaire fut réalisé et en parallèle des patchs-tests pour le nickel, le cobalt et le titane furent effectués. La patiente précisa alors qui lui arrivait d'avoir certaines rougeurs cutanées après contact avec des boutons métalliques.

Les résultats des tests montrèrent une forte réaction lymphocytaire au niveau du nickel mais pas de réaction exacerbée pour le cobalt ou le titane et les patchs-tests présentèrent une réaction positive importante au nickel, légère au cobalt mais négative au titane. L'équipe a donc décidé de tester la plaque et les vis de cicatrisation afin de vérifier la composition en titane pur comme l'indique le fabricant. Après mise en contact de la plaque et des vis de cicatrisation avec de l'eau distillée, cette dernière est analysée pour en discerner les constituants. C'est alors que des traces de nickel furent découvertes.

Les tests allergologiques (patchs-tests et prolifération lymphocytaire) positifs au nickel et les traces de ce même élément dans la plaque et les vis de cicatrisation montrent bien l'allergie au nickel de la patiente. Mais cela prouve aussi que les éléments implantés n'étaient pas en titane pur comme l'annonçait le fabricant ; ce qui montre bien la difficulté pour le diagnostic de cette patiente étant donné la présence d'impuretés allergènes au sein du titane qui n'étaient pas prévu au départ.

Ce cas clinique peut être conforté par Bicher et al (2001) qui nous expose le cas d'une femme de 66 ans nécessitant l'implantation d'un dispositif orthopédique qui semblait présenter une allergie de contact au titane. En effet, cette patiente ayant développait une dermatite de contact suite au port de lunette avec une monture en titane et avait des antécédents d'allergie de contact avec des objets métalliques (bijoux....).

Les patchs test ont mis en évidence une allergie à différents métaux tel que nickel, cobalt, palladium mais pas au titane. Une analyse radiographique de la branche des lunettes de la patiente a montré la présence de nickel, de palladium et d'or, avec des traces de cobalt et de titane.

Ce cas clinique nous montre que la composition des objets en titane est donc très rarement en titane pur, rendant le diagnostic d'allergie à ce métal d'autant plus difficile. Finalement, cette patiente n'était pas allergique au titane mais à presque tous les autres composants, soulignant que l'allergie au titane est un phénomène plus rare.

Toute allergie au titane annoncée par un patient, si elle n'est pas pleinement documentée (tests patch, TTL,...) est à considérer avec prudence.

Pigatto et al (2011) ont également eu le cas d'une patiente qui a développé une chéilite sévère une semaine après la pose d'un implant au niveau de la canine maxillaire. L'hypothèse qui c'est de suite posée est une allergie au titane. Mais les tests allergologiques ont réfuté cette hypothèse et démontré une allergie au nickel, chrome, or, palladium. Les recherches sur ce cas ont alors montré que la chéilite s'est développée par l'introduction de ces éléments dans le corps suite lors de la chirurgie implantaire de mise en place de l'implant ; de plus ces différents métaux ne provenaient pas de l'implant mais des amalgames présents dans la bouche de la patiente et qui ont ainsi permis sa sensibilisation aux différents métaux cités. Donc en conclusion de ce cas, on observe qu'il ne faut pas trop vite se projeter sur une allergie au titane car les conditions opératoires sont aussi très importantes et elles peuvent favoriser l'apparition de symptômes compliquant le diagnostic.

### **3.6.3 Les tests allergologiques au titane**

Des réactions soupçonnées d'hypersensibilité retardée au titane ont d'abord été rapportées, en décrivant une dermatite au niveau du stimulateur cardiaque, mais leur existence est toujours mise en question en raison de problèmes techniques d'élaboration des tests allergologiques et de patch test de spécificité insuffisante.

En 1984, Peters et al. ont décrit le cas d'un patient à qui on avait implanté, à plusieurs reprises, des stimulateurs cardiaques qui ont tous été déposés suite à l'apparition d'un prurit intense. La rougeur et le gonflement de la peau étaient situés en regard du stimulateur cardiaque et se sont développés durant les semaines après l'insertion. Ces réactions ont été interprétées comme une sensibilité de contact au stimulateur cardiaque en titane pur, du fait de l'apparition d'une réaction positive suite à un test allergologique de contact, d'une pièce de titane métallique sur le patient. Mais par la suite, une réaction positive au nickel a été trouvée chez ce même patient donc il n'est pas non plus à exclure que la réaction allergique ne se dirigeait pas spécifiquement contre cette allergène.

Du fait du manque de spécificité des patchs test testant l'allergie au titane, Yamauchi et des collègues ont choisi une approche différente pour évaluer la dermatite provoquée par un stimulateur cardiaque de titane. Un éluat de « l'emballage » en titane a été préparé et incubé avec le sérum du patient puis ils ont observé si une réaction intra cutanée se produisait après injection dans l'avant-bras du patient. Une réaction à J+2 avec une hyperréactivité des lymphocytes in vitro à l'éluat, a été interprétée comme une hypersensibilité au titane.

Ces rapports de cas reflètent la difficulté d'évaluer l'hypersensibilité soupçonnée au titane, du fait de l'absence d'un consensus sur la préparation de test normalisée. Les impuretés de nickel peuvent aussi agir comme une alternative à cette hypersensibilité.

Ensuite nous pouvons faire un corolaire avec une étude utilisant les leucocytes (le LMI test =Leucocyte migration inhibition test) dont la sensibilité au titane atteint 4 % (Merritt et Rodrigo 1996b), tandis que le test de MELISA (=Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay) présente une sensibilité à ce métal fluctuant entre 1.5 % et 28 % ; avec des auteurs indiquant que les études les plus récentes ont montré une que le nombre de personnes sensible au titane serait en augmentation du fait que ce matériau est de plus en plus courant dans la vie quotidienne (Valentine-Thon et Schiwara (2003)). Ces études montrent une grande variabilité de la sensibilité des tests rendant le diagnostic d'allergie d'autant plus difficile.

La prévalence réelle de la sensibilisation au titane chez les patients porteurs d'implants dentaires est sans doute sous-estimée, dans la mesure où les " patch-tests " cutanés utilisés actuellement pour le diagnostic d'une allergie au titane demeurent peu sensibles, et que l'allergène le plus approprié pour les " patch-tests " au titane est encore inconnu et ceci est illustré par l'étude de Fischer et al (2008).

## **Comparaison des tests**

Le test cutané est un test in vivo tandis que le test de transformation des lymphocytes (LTT) est un test in vitro. Le LTT mesure la prolifération lymphocytaire dans le sang périphérique en présence et en l'absence d'un allergène potentiel après incubation de 7 jours. Le résultat correspond à un indice de stimulation.

Cette méthode est proposée comme une alternative aux tests épicutanés. Le LTT ne peut remplacer complètement les tests standards, du fait du nombre limité d'allergènes sont évalués, de la disponibilité limitée et de la dégénérescence rapide des cellules T.

Les résultats des tests d'épicutanés sont considérés comme acceptables comme preuve de sensibilité à un allergène spécifique (La Basse et al. 1993). On considère ceci comme une procédure standard (Thomas 2000) et ils sont donc largement utilisés pour évaluer les réactions d'hypersensibilité de type IV au titane (Lalor et al. 1991; Lhotka et al. 1998; Okamura et al. 1999; Yamauchi et al. 2000; Bircher et Arrière 2001; Kusy 2004; Thomas al. 2006).

Le LTT peut être utile dans des cas litigieux et permettre de confirmer une réaction d'hypersensibilité à un ou plusieurs allergènes potentiels. Cependant, le LTT explore

seulement les réactions impliquant les lymphocytes circulants et pas ceux spécifiquement ciblés à la peau donc il ne permet pas une bonne évaluation des réactions localisées.

Muller et Valentine (2006) ont annoncé une étude qui portait sur 56 patients ayant des symptômes cliniques après avoir reçu des implants à base de titane (eczéma, prurit, vésicules...). Ces derniers ont été examinés en utilisant un procédé optimisé de LTT appelé MELISA ainsi que l'utilisation de tests épicutanés. Les patients présentaient une réponse négatives concernant les tests épicutanés ; et positives au test MELISA.:

- 21 (37.5 %) étaient positifs à l'allergène titane
- 16 (28.6 %) étaient ambigus
- 19 (33.9 %) étaient négatifs au titane

Il est aussi très important de noter qu'après la dépose implantaire, les 54 patients ont montré l'amélioration clinique de leurs symptômes allergiques. Cependant, que le test de MELISA n'est pas sans controverse.

Le test de transformation lymphocytaire ne peut être considéré comme une alternative au test cutané car il a une sensibilité très importante ; qui peut conduire aussi à détecter des faux positifs. Cependant on peut l'utiliser comme test complémentaire lorsque les résultats des autres tests semblent contradictoires voire ambigus. Etant donné qu'il permet de tester très peu d'allergène à la fois il permet donc de cibler plus précisément l'allergène.

## Conclusion

Ce travail nous a permis de mettre en évidence l'existence de l'allergie au titane. Cette dernière reste rarement détecté car son diagnostic est difficile, d'une part dû à des problèmes de spécificité des tests allergologiques et des allergènes testés et d'autre part du fait de symptômes parfois atypiques. La littérature n'aboutit pas à un consensus sur une méthode permettant de diagnostiquer efficacement une hypersensibilité à ce métal.

Cette réaction allergique, quand elle existe est presque toujours découverte suite à la pose du matériau. Il est donc important de connaître les signes évocateurs d'une allergie et le protocole à suivre pour la diagnostiquer, même si les tests actuellement sur le marché ne sont pas pleinement satisfaisants.

Les tests permettant le diagnostic sont loin d'être harmonisés car l'haptène contenant du titane, permettant sa détection, n'a pas encore été élaboré. Mais aujourd'hui le test de transformation lymphoblastique nous offre de nouvelles perspectives pour une détection plus fiable de cette allergie.

Cependant l'allergie au titane ne reste pas sans controverse, car ce matériau à une excellente biocompatibilité et une part des allergies soupçonnées est souvent réfutée par la suite ; du fait de la présence d'impuretés dans les implants, surtout au niveau de la surface implantaire. Son existence a pourtant bien été démontrée par de nombreux cas clinique de part des réactions tissulaires et des tests allergologiques positifs au titane, suite à la pose d'implant. Les études ont ainsi démontré que l'allergie au titane était bien particulière car comme l'a établi le docteur Sicilia et son équipe les personnes ayant des allergies aux autres métaux ne présentaient pas plus d'allergie au titane que les autres, donc il semblerait que cette allergie ne présente pas d'effets croisés avec d'autres métaux.

Heureusement malgré le faible taux de patient sensible, il existe des alternatives au titane. Les implants en zircone pouvant être une possibilité de substitution aux implants titane.

Ce travail montre toutes les difficultés de détection de cette allergie qui peuvent expliquer sa très faible prévalence (0.6%) au niveau dentaire ; mais le domaine de l'orthopédie nous montre des résultats pourtant plus élevés de son côté. Cette différence, peu étudiée pour le moment commence pourtant à intéresser les équipes de recherche qui élaborent des théories sur ce phénomène. Ainsi la surface implantaire en contact avec le corps semble jouer une grande importance ; de plus en orthopédie les surfaces molles en contact avec les prothèses en titane sont plus importantes qu'en dentaire où seul une petite partie de l'implant est en contact avec la muqueuse buccale, donc les échanges avec les fluides corporelles et le phénomène de corrosion semble moins intense ce qui semble une théorie pour expliquer la plus faible réactivité au niveau dentaire.

Un autre point évident est la différence des symptômes observés entre une allergie au niveau dentaire et une allergie au niveau orthopédique ou cardiaque : les symptômes sont plus atypiques en dentaire et plus localisés, ce qui pourrait expliquer une plus faible détection de ce phénomène. Des théories ont été alors émises pour expliquer que l'allergie se caractérise de manière différente ; et il semblerait que se soit le contact osseux prédominant et non un contact avec des tissus mous bien plus irrigués qui produise des réactions différentes avec ce qui peut être habituellement visible dans les autres domaines médicaux. Donc comme on peut le voir l'allergie au titane demande encore à être étudiée au niveau dentaire du fait de ses particularités et des réactions atypiques qu'elle produit.

# Bibliographie

- Abdallah, H.I., Balsara, R.K. & O'Riordan, A.C. (1994) Pacemaker contact sensitivity: clinical recognition and management. *Annals of Thoracic Surgery* 57: 1017–1018.
- ADF, Les Alliages dentaires: la corrosion ; Dossier ADF, 2004b, 63p.
- ADF, Les Alliages dentaires: les alliages de titane ; Dossier ADF, 2004a, 63p.
- Agins, H.J., Alcock, N.W., Bansal, M., Salvati, E.A., Wilson, P.D. Jr, Pellicci, P.M. & Bullough, P.G. (1988) Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements: a histological and quantitative analysis. *Journal of Bone & Joint Surgery* 70: 347–356.
- Akagawa, Y. & Abe, Y. (2003) Titanium: the ultimate solution or an evolutionary step? *International Journal of Prosthodontics* 16 (Suppl.): 28–29; discussion 47–51.
- Akaki, T. & Dekio, S. (2002) Pacemaker dermatitis: report of a case. *Environmental Dermatology* 9: 153–157.
- Albrektsson, T. (1981) Microangiographic representation of the microvascular system in bone tissue: a vital microscopic evaluation in the rabbit. *Clinical Orthopaedic Related Research* 159: 286–293.
- Allergologie et immunologie Clinique, d'Alfred Sabbah; édition EM inter 1994
- Alvim-Pereira, F., Montes, C.C., Thome', G., Olandoski, M. & Trevilatto, P.C. (2008) Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss. *Clinical Oral Implants Research* 19: 786–795.
- Artzi, Z., Carmeli, G. & Kozlovsky, A. (2006) A distinguishable observation between survival and success rate outcome of hydroxyapatite-coated implants in 5–10 years in function. *Clinical Oral Implants Research* 17: 85–93.
- Association titane, La mise en œuvre du Titane ; Recueil de conférences, octobre 1995, 145 p.
- Atlas de la muqueuse buccale, de J.J Pindborg ; édition Masson
- Atlas de poche d'immunologie, de Gerd-Rüdiger Burmester et Antonio Pezzutto ; édition Flammarion
- Bain, C.A., Peter, K. & Moy, P.K. (1993) The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 8: 609–615.
- Bartram, F., Donate, H.P., Muller, K.E., Buchendorf, C.H., Ohnsorge, P., Huber, W. & von Baehr, V. (2006) Significance of the patch test and the lymphocyte transformation test in the diagnosis of type IV sensitization. Statement of the German Professional Association for Environmental Medicine. *Journal of Laboratory Medicine* 30: 101–106.
- Basketter D, Menne T. Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 1.
- Basketter, D.A., Whittle, E. & Monk, B. (2000) Possible allergy to complex titanium salt. *Contact Dermatitis* 42: 310–311.
- Basko-Plluska J L, Thyssen J P, Schalock P C. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants – an update. *Dermatitis* 2011; 22: 65–79.
- Bass, J.K., Fine, H. & Cisneros, G.J. (1993) Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 103: 280–285.
- Bayramoglu G., Alemdaroglu T., Kedici S., aksüt a., The effect of pH on the COITosion of dental metal alloys; 1. *Oral Rehabil.*, 2000, 27, 563-575
- Beecker, J., Gordon, J. & Pratt, M. (2009) An interesting case of joint prosthesis allergy. *Dermatitis* 20: E4–E9.
- Bianco, P.D., Ducheyne, P. & Cuckler, J.M. (1996) Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. *Journal of Biomedical Materials Research* 31: 227–234.
- Bianco, P.D., Ducheyne, P.M. & Cuckler, J.M. (1997) Systemic titanium levels in rabbits with a titanium implant in the absence of wear. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 8: 525–529.
- Bircher, A.J. & Stern, W.B. (2001) Allergic contact dermatitis from 'titanium' spectacle frames. *Contact Dermatitis* 45: 244–245.
- Black, J., Sherk, H., Bonini, J., Rostoker, R., Schajowicz, F. & Galante, J.O. (1990) Metallosis associated with a stable titanium alloy femoral component in total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery* 72A: 126–130.
- Black J. Allergic foreign body response. In: *Biological Performance of Materials – Fundamentals of Biocompatibility*, 3rd edition, New York and Basel, Marcel Dekker, 1999: 215–232.
- Botham, P.A., Basketter, D.A., Maurer, T., Mueller, D., Potokar, M. & Bontinck, W.J. (1991) Skin sensitization – a critical review of predictive test methods in animals and man. *Food and Chemical Toxicology* 29: 275–286.
- Breton, J.L., Louis, J.M. & Garnier, G. (1992) Asthma caused by hard metals: responsibility of titanium. *Presse Médicale* 21: 997.
- Brun R, Hunziker N. Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 212–213.
- Brune, D. (1986) Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 7: 163–175.
- Brunette DM, T.P., Textor M, Thomsen P. Titanium in medicine. in Springer Verlag; Berlin, New York : Springer, 2001. 1019p

- Brunski, J.B., Puleo, D.A. & Nanci, A. (2000) Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 15: 15–46.
- Bruze M. Thoughts on implants and contact allergy. *Arch Dermatol* 2008; **144**: 1042–1044.
- Buchet, S., Blanc, D., Humbert, P., Girardin, P., Vigan, M., Anguenot, T. & Agache, P. (1992) Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis* 26: 46–47.
- Büdinge, L. & Hertl, M. (2000) Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 55: 108–115.
- Bukata, S.V., Gelinas, J., Wei, X., Rosier, R.N., Puzas, J.E., Zhang, X., Schwarz, E.M., Song, X.Y., Griswold, D.E. & O'Keefe, R.J. (2004) PGE2 and IL-6 production by fibroblasts in response to titanium wear debris particles is mediated through a Cox-2 dependent pathway. *Journal of Orthopedic Research* 22: 6–12.
- Burdairon g., attal jp., moulin p., Le titane et ses alliages en prothèse ; Cah. Proth., 1993,81, 91-102
- Cadosch D, Chan E, Gautschi O P, Filgueira L. Bio-corrosion of stainless steel by osteoclasts – in vitro evidence. *J Orthop Res* 2009; **27**: 841–846.
- Cadosch D, Chan E, Gautschi O P, Filgueira L. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening – current concepts. *J Biomed Mater Res A* 2009; **91**: 1252–1262.
- Cadosch D, Al-Mushaiqri M S, Gautschi O P, Meagher J, Simmen H P, Filgueira L. Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts. *J Biomed Mater Res A* 2010; **95**: 1004–1010.
- Cadosch D, Gautschi O P, Chan E, Simmen H P, Filgueira L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J Biomed Mater Res A* 2010; **92**: 475–483.
- Campbell P, Ebramzadeh E, Nelson S et al. Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res* 2010; **468**: 2321–2327
- Cancilleri F, De Giorgis P, Verdoia C, Parrini L, Lodi A, Crosti C. Allergy to components of total hip arthroplasty before and after surgery. *Ital J Orthop Traumatol* 1992; **18**:407– 410.
- Carando, S., Cannas, M., Rossi, P. & Portigliatti- Barbos, M. (1985) The lymphocytic transformation test (L.T.T.) in the evaluation of intolerance in prosthetic implants. *Italian Journal of Orthopaedics and Traumatology* 11: 475–481.
- Carrol, K.G. & Tullis, J.L. (1968) Observations in the presence of titanium and zinc in human leukocytes. *Nature* 217: 1172–1173.
- Case, C.P., Langkamer, V.G., James, C., Palmer, M.R., Kemp, A.J., Heap, P.F. & Solomon, L. (1994) Widespread dissemination of metal debris from implants. *Journal of Bone and Joint Surgery – British Volume* 76: 701–712.
- Cederbrant, K., Hultman, P., Marcusson, J.A. & Tibbling, L. (1997) In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel. *International Archives of Allergy and Immunology* 112: 212–217.
- Chaturvedi, TP. (2009) An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). *Indian Journal of Dental Research* 20: 91–98.
- Conde-Salazar-Go´mez, L. (2000) Dermatoses profesionales por metales. In: Conde-Salazar-Go´mez, L., ed. *Dermatoses Profesionales*, 79–88. Madrid: Signament Ediciones SL.
- Clarke, M.T., Lee, P.T., Arora, A. & Villar, R.N. (2003) Levels of metal ions after small and large diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery: British* 85-B: 913–917.
- Cohen f., chemla m., burdairon g, Corrosion du titane en milieu acide fluoré: effet iatrogénique des gels topiques au fluor ; J. Biomater. Dent., 1992,1, 15-23
- Coen, N., Kadhim, M.A., Wright, E.G., Case, P. & Mothersill, C.E. (2003) Particulate debris from a titanium metal prosthesis induces genomic instability in primary human fibroblast cells. *British Journal of Cancer* 24: 548–552
- Cook, S.D., McCluskey, L.C., Martin, P.C. & Haddad, R.J. Jr (1991) Inflammatory response in retrieved noncemented porous-coated implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 264: 209–222.
- Deas, D.E., Mikotowicz, J.J., Mackey, S.A. & Moritz, A.J. (2002) Implant failure with spontaneous rapid exfoliation: case reports. *Implant Dentistry* 11: 235–242.
- Dennis, R. (2001) Skin tests in comparison to other diagnostic methods. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 21: 355–367.
- Dery J P, Gilbert M, O'Hara G et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 863–865
- Descotes J. Importance of immunotoxicity in safety assessment: A medical toxicologist's perspective. *Toxicol Lett* 2004; **149**: 103–108. SENSITIZATION TO IMPLANT COMPONENTS 263
- Dorr L D, Bloebaum R, Emmanuel J, Meldrum R. Histologic, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990; **261**: 82–95.
- Dotterud L K, Falk E S. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 1994; **31**: 308–313
- Dowell, S., Oates, T.W. & Robinson, M. (2007) Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *Journal of American Dental Association* 2007 **138**: 355–361.
- Du Preez, L. A., K. W. Butow, et al. (2007). "Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy?--Report of a case." *SADJ* 62(1): 22, 24-25.
- Eben, R., R. Walk, et al. (2009). "[Implant allergy register--a first report]." *Orthopade* 38(6): 557-562.
- Egusa, H., Ko, N., Shimazu, T. & Yatani, H. (2008) Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report. *Journal Prosthetic Dentistry* 100: 344–347.

- El Salam El Askary, A. (2003) *Reconstructive Aesthetic Implant Surgery*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
- Elves, M.W., Wilson, J.N., Scales, J.T. & Kemp, H.B. (1975) Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. *British Medical Journal* 4: 376–378.
- Engh, C.A. Jr, Moore, K.D., Vinh, T.N. & Engh, G.A. (1997) Titanium prosthetic wear debris in remote bone marrow. A report of two cases. *Journal of Bone and Joint Surgery* 79-A: 1721–1725.
- Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U. & Thomsen, P. (1998a) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences* 106: 527–551.
- Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U. & Thomsen, P. (1998b) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences* 106: 721–764.
- Esposito, M., Hirsch, J., Lekholm, U. & Thomsen, P. (1999) Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 14: 473–490.
- Esposito, M., Lausmaa, J., Hirsch, J.M. & Thomsen, P. (1999b) Surface analysis of failed oral titanium implants. *Journal of Biomedical Materials Research* 48: 559–568.
- Esposito, M., Thomsen, P., Ericson, L.E. & Lekholm, U. (1999c) Histopathologic observations on early oral implant failures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 14: 798–810.
- Esposito, M. (2001) *Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications*. 1st edition. Germany: Springer, 848pp.
- Evrard, L., D. Waroquier, et al. (2010). "[Allergies to dental metals. Titanium: a new allergen]." *Rev Med Brux* 31(1): 44-49.
- Ferguson, A.B., Laing, P.G. & Hodge, E.S. (1960) The ionization of metal implants in living tissues. *Journal of Bone and Joint Surgery* 42: 77–90.
- Ferguson, A.B., Yoshihiko, A., Laing, P.G. & Hodge, E.S. (1962) Tracemetal ion concentration in the liver, kidney, spleen, and lung of normal rabbits. *Journal of Bone and Joint Surgery: British* 44: 317–322.
- Fischer T, Rystedt I. False-positive, follicular and irritant patch test reactions to metal salts. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 93–98.
- Flatebo, R. S., A. C. Johannessen, et al. (2006). "Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model." *J Periodontol* 77(7): 1201-1210.
- Foussereau, J. & Laugier, P. (1966) Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Transactions of the St. Johns Hospital Dermatological Society* 52: 220–225.
- Franchi, M., Orsini, E., Martini, D., Ottani, V., Finib, M., Giavaresib, G., Giardinob, R. & Ruggeria, A. (2007) Destination of titanium particles detached from titanium plasma sprayed implants. *Micron* 38: 618–625.
- Freeman, S. (2006) Allergic contact dermatitis to titanium in a pacemaker. *Contact Dermatitis* 55 (Suppl. 1-Poster): 41.
- Friberg, B., Jemt, T. & Lekholm, U. (1991) Early failures in 4,641 consecutively placed Bra°nemark dental implants, a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 6: 142–146.
- Friskén, K.W., Dandie, G.W., Lugowski, S. & Jordan, G. (2002) A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Australian Dental Journal* 47: 214–217.
- Gawkrodder DJ, Lewis FM, Shah M. Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:31–36.
- GIGOU V, Le titane en odontologie, ses applications en prothèse ; Th: Odonto : Nantes: 2003. -123f ;
- Gillespie, W.J., Frampton, C.M.A., Henderson, R.J. & Ryan, P.M. (1988) The incidence of cancer following total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery* 70-B: 539–542.
- Gillespie, W.J., Henry, D.A., O'Connell, D.L., Kendrick, S., Juszcak, E., McInnery, K. & Derby, L. (1996) Development of hematopoietic cancers after implantation of total joint replacement. *Clinical Orthopaedics* 329S: S290–S296.
- Granchi D, Ciapetti G, Savarino L, Cavedagna D, Donati ME, Pizzoferrato A. Assessment of metal extract toxicity on human lymphocytes cultured in vitro. *J Biomed Mater Res* 1996;31: 183–191.
- Granchi D, Savarino L, Ciapetti G, Cenni E, Rotini R, Mieti M, Baldini N, Giunti A. Immunological changes in patients with primary osteoarthritis of the hip after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:758 –764.
- Granchi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N. Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 77: 257–264.
- Granstrom, G., Tjellstro°m, A., Bra°nemark, P.I. & Fornander, J. (1993) Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 108: 334–343.
- Griem, P. & Gleichmann, E. (1995) Metal ion induced autoimmunity. *Current Opinion in Immunology* 7: 831–838.
- Hallab N J, Jacobs J J. Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67: 182–188.
- Hallab N J, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs J J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2008; 3: 6.
- Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2005;23:384 –391.
- Hallab, N., Jacobs, J.J. & Black, J. (2000) Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays. *Biomaterials* 21: 1301–1314.

- Hallab, N., Merritt, K. & Jacobs, J.J. (2001) Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *Journal of Bone and Joint Surgery – American Volume* 83A: 428–436.
- Hallab N J, Epstein R, McAllister K, Jacobs J J. In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 667–682.
- Hallab NJ, Mikecz K, Jacobs JJ. A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed-type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty. *J Biomed Mater Res* 2000;53:480–489.
- Hallab N J, Anderson S, Caicedo M, Skipor A, Campbell P, Jacobs J J. Immune responses correlate with serum-metal in metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19: 88–93.
- Harloff, T., Hoñle, W., Holzwarth, U., Bader, R., Thomas, P. & Schuh, A. (2010) Titanium allergy or not? “Impurity” of titanium implant materials. *Health* 2: 306–310.
- Harmsen, A.G., Muggenburg, B.A., Snipes, M.B. & Bice, D.E. (1985) The role of macrophages in particle translocation from lungs to lymph nodes. *Science* 230: 1277–1280.
- Haug, R.H. (1996) Retention of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 54: 611–617.
- Heck, D.A., Nakajima, I., Kelly, P.J. & Chad, E.Y. (1986) The effect of load alteration on the biological and biomechanical performance of a titanium fibermetal segmental prosthesis. *Journal of Bone and Joint Surgery* 68A: 118–126.
- Hensten-Pettersen, A. (1992) Casting alloys: side effects. *Advances in Dental Research* 6: 38–43.
- Hicks, D.G., Judkins, A.R., Sickel, J.Z., Rosier, R.N., Puzas, J.E. & O’Keefe, R.J. (1996) Granular histiocytosis of pelvic lymph nodes following total hip arthroplasty. The presence of wear debris, cytokine production, and immunologically activated macrophages. *Journal of Bone and Joint Surgery* 78-A: 482–496.
- Holgers K M, Thompson P, Tjellstrom A. Persistent irritation of the soft tissue around an osteointegrated titanium implant. *Scand Reconstr Hand* 1994; 28: 225–230.
- Honari G, Ellis S G, Wilkoff B L, Aronica M A, Svensson L G, Taylor J S. Hypersensitivity reactions associated with endovascular devices. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 7–22.
- Huang H H, Chiu Y H, Lee T H, Wu S C, Yang H W, Su K H, Hsu C C. Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. *Biomaterials* 2003; 24: 3585–3592.
- Huber, M., Reinisch, G., Trettenhahn, G., Zwegmuñler, K. & Lintner, F. (2009) Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces. *Acta Biomaterialia* 5: 172–180.
- Ikarashi Y, Momma J, Tsuchiya T, Nakamura A. Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea-pigs and mice. *Biomaterials* 1996; 17: 2103–2108.
- Immunologie, d’Eric Espinosa et Pascal Chillet; édition ellipse 2010
- Immunologie, de David Male ; édition Elsevier
- Immunologie 4<sup>ème</sup> édition, de Noëlle Genetet ; édition EM inter
- Immunologie aide-mémoire illustré, MALE, 3<sup>ème</sup> édition par Paul Fonteneau, édition De Boeck université
- Immunologie générale, de P. Letonturier ; édition Masson
- Immunologie le cours de Janis Kuby, édition Dunod 2001
- Immunologie médicale l’essentiel ; édition Maloine
- Ishii, K., Kodani, E., Miyamoto, S., Miyamoto, S., Otsuka, O., Mosone, M., Ogata, K., Sato, W., Matsumoto, S. & Tadera, T. et al (2006) Pacemaker contact dermatitis: the effective use of a polytetrafluoroethylene sheet. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 29: 1299–1302.
- J Am Dent Assoc, (2003). "Titanium applications in dentistry"; 134(3): 347-349.
- Jacobs, J.J., Skipor, A.K., Black, J., Urban, R. & Galante, J.O. (1991) Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy. *Journal of Bone and Joint Surgery – American Volume* 73: 1475–1486.
- Jacobs J J, Skipor A K, Patterson L M et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1447–1458.
- Javed, F., K. Al-Hezaimi, et al. (2011). "Is Titanium Sensitivity Associated with Allergic Reactions in Patients with Dental Implants? A Systematic Review." *Clin Implant Dent Relat Res*.
- Johansson, C.B., Hansson, H.A. & Albrektsson, T. (1990) Qualitative interfacial study between bone and tantalum, niobium or commercially pure titanium. *Biomaterials* 11: 277–280.
- Kamachi Mudali, U., Sridhar, TM. & Raj, B. (2003) Corrosion of bio implants. *Sadhana* 28: 601–637.
- Kasemo, B. (1983) Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *Journal of Prosthetic Dentistry* 49: 832–837.
- Katou, F., Andoh, N., Motegi, K. & Nagura, H. (1996) Immuno-inflammatory responses in the tissue adjacent to titanium miniplates used in the treatment of mandibular fractures. *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery* 24: 155–162.
- Kim, Y.K., Yeo, H.H. & Lim, S.C. (1997) Tissue response to titanium plates: a transmission electron microscopy study. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 55: 322–326.

- Kohal, R.J., Weng, D., Bachle, M. & Strub, J.R. (2004) Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *Journal of Periodontology* 75: 1262–1268.
- Konttinen, Y.T., Zhao, D., Beklen, A., Ma, G., Takagi, M., Kivela-Rajamaaki, M., Ashammakhi, N. & Santavirta, S. (2005) The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clinical Orthopaedic Related Research* 430: 28–38.
- Kruger, J. (1979) Fundamental aspects of corrosion of metallic implants. In: Syrett, BC & Acharya, BC, eds. *Corrosion and Degradation of Implant Materials*, ASTM STP 684, 107–113. Baltimore: American Society for Testing and Materials, Library of Congress.
- Kumazawa R, Watari F, Takashi N, Tanimura Y, Uo M, Totsuka Y. Effects of Ti ions and particles on neutrophil function and morphology. *Biomaterials* 2002; **23**: 3757–3764.
- Kusy, R.P. (2004) Clinical response to allergies in patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 125: 544–547.
- Kwon, S.Y., Takei, H., Pioletti, D.P., Lin, T., Ma, Q.J., Akeson, W.H., Wood, D.J. & Sung, K.L. (2000) Titanium particles inhibit osteoblast adhesion to fibronectin-coated substrates. *Journal of Orthopaedic Research* 18: 202–211.
- Lalor, P.A., Revell, P.A., Gray, A.B., Wright, S., Railton, G.T. & Freeman, M.A. (1991) Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *Journal of Bone and Joint Surgery – British Volume* 73: 25–28.
- L'allergie à l'aube du 3<sup>ème</sup> millénaire, de Claude Molina; édition Jonh Libbey eurotext
- La muqueuse buccale de la Clinique au traitement, de Roger Kuffèr et autres; edition medcom
- Langford, R.J. & Frame, J.W. (2002) Tissue changes adjacent to titanium plates in patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 30: 103–107.
- Le Guehennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P. & Amouriq, Y. (2007) Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials* 23: 844–854.
- Le système immunitaire ou l'immunité 100 ans après Pasteur, de Marc Daëron et autres ; édition inserm nathan 1995
- Lhotka, C.G., Szekeres, T., Fritzer-Szekeres, M., Schwarz, G., Steffan, I., Maschke, M., Dubsy, G., Kremser, M. & Zweymuller, K. (1998) Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing? *American Journal of Surgery* 176: 320–323.
- Marciel, K. (2004) National Institute of Health Consensus Development Program Conference on Total Knee Replacement – December 8–10, 2003. *Journal of Bone & Joint Surgery, American* 86: 1328–1335.
- Mardinger, O., Oubaid, S., Manor, Y., Nissan, J. & Chaushu, G. (2008) Factors affecting the decision to replace failed implants: a retrospective study. *Journal of Periodontology* 79: 2262–2266.
- Matsuno, H., Yokoyama, A., Watari, F., Uo, M. & Kawasaki, T. (2001) Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium. *Biomaterials* 22: 1253–1262.
- Matthew, I. & Frame, J.W. (1998) Allergic responses to titanium. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56: 1466–1467.
- Matthew, I.R., Frame, J.W., Browne, R.M. & Millar, B.G. (1996) In vivo analysis of titanium and stainless steel miniplates and screws. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 25: 463–468.
- Matthew, I.R. & Frame, J.W. (1998b) Ultrastructural analysis of metal particles released from stainless steel and titanium miniplate components in an animal model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56: 45–50.
- Mausli, P.A., Simpson, J.P., Burri, G. & Steinemann, S.G. (1988) Constitution of oxides on titanium alloys for surgical implants. In: de Putter, C., de Lange, C.L., de Groot, K. & Lee, A.J.C., eds. *Implant*
- Meningaud, J.P., Poupon, J., Bertrand, J.C., Chenevier, M., Galliot-Guilley, M. & Guilbert, F. (2001) Dynamic study about metal release from titanium miniplates in maxillofacial surgery. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 30: 185–188.
- Merritt, K. & Brown, S.A. (1996) Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clinical Orthopaedics and Related Research* S264: S233–S243.
- Merritt, K. & Rodrigo, J.J. (1996b) Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 326: 71–79.
- MEYER JM, Le titane en dentisterie: quels développements à ce jour ?; 1. de Biomater. Dent., 1993, 5-30
- Mine, Y., Makihira, S., Nikawa, H., Murata, H., Hosokawa, R., Hiyama, A. & Mimura, S. (2010) Impact of titanium ions on osteoblast, osteoclast and gingival epithelial-like cells. *Journal of Prosthodontic Research* 54: 1–6.
- Mitchell, D.L., Synnott, S.A. & VanDercreek, J.A. (1990) Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments: a clinical report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 5: 79–84.
- Moberg, L.E., Nordenram, A. & Kjellman, O. (1989) Metal release from plates used in jaw fracture treatment: a pilot study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 18: 311–314.
- Montes, C.C., Pereira, F.A., Thome, G., Alves, E.D.M., Rogéria Vieira, A., de Jose Renato, S., Cláudia Moreira, M.A. & Cristina, M.P. (2007) Failing factors associated with osseointegrated dental implant loss. *Implant Dentistry* 16: 404–412.
- Mosges, R. (2002) The increasing prevalence of allergy: a challenge for the physician. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2: 13–17.
- Moy, P.K., Medina, D., Shetty, V. & Aghaloo, T.L. (2005) Dental implant failure rates and associated risk factors. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 20: 569–577.
- Mu, Y., Kobayashi, T., Tsuji, K., Sumita, M. & Hanawa, T. (2002) Causes of titanium release from plate and screws implanted in rabbits. *Journal of Material Science Material Medicine* 13: 583–588.

- Mu Y, Kobayashi T, Sumita M, Yamamoto A, Hanawa T. Metal ion release from titanium with active oxygen species generated by rat macrophages in vitro. *J Biomed Mater Res* 2000; 49: 238–243.
- Müller, K.E. & Valentine-Thon, E. (2006) Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinology Letters* 27 (Suppl. 1): 31–35.
- Nakajima, K. (2007). "[Study on patch test reagent for titanium]." *Kokubyo Gakkai Zasshi* 74(2): 92-98.
- Nasser, S. (2007) Orthopedic metal immune hypersensitivity. *Orthopedics* 30 (Suppl.): 89–91.
- Nemery, B. (1990) Metal toxicity and the respiratory tract. *European Respiratory Journal* 3: 202–219.
- Niki Y, Matsumoto H, Otani T et al. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials* 2006; 26: 1019–1026.
- Okamura, T., Morimoto, M., Fukushima, D. & Yamane, G. (1999) A Skin Patch Test for the Diagnosis of Titanium Allergy. *Journal of Dental Research* 78: 1135.
- Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T, Kobayashi K. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials* 2004; 25: 5913–5920.
- Oliva, X., J. Oliva, et al. (2010). "Full-mouth oral rehabilitation in a titanium allergy patient using zirconium oxide dental implants and zirconium oxide restorations. A case report from an ongoing clinical study." *Eur J Esthet Dent* 5(2): 190-203.
- Olmedo, D.G., Cabrini, R.L., Duffo, G. & Guglielmotti, M.B. (2008) Local effect of titanium corrosion: an experimental study in rats. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37: 1032–1038.
- Olmedo, D.G., Guglielmotti, M.B. & Cabrini, R.L. (2002) An experimental study of the dissemination of Titanium and Zirconium in the body. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 13: 793–796.
- Olmedo, D.G., Paparella, M.L., Brandizzi, D. & Cabrini, R.L. (2010) Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: a report of 2 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39: 503–507.
- Onodera, K., Ooya, K.O. & Kawamura, H. (1993) Titanium lymph node pigmentation in the reconstruction plate system of a mandibular defect. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 75: 495–497.
- Oral pathology and oral medicine, de R.A Cawson et E.W Odell; edition Elsevier
- Parr, G.R., Gardner, L.K. & Toth, R.W. (1985) Titanium: the mystery metal of implant dentistry. *Dental materials aspects. Journal of Prosthetic Dentistry* 54: 410–414.
- Peters, M.S., Schroeter, A.L., van Hale, H.M. & Broadbent, J.C. (1984) Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 11: 214–218.
- Piattelli, A., Scarano, A. & Piattelli, M. (1998) Histologic observations of 230 retrieved dental implants: 8 years experience (1989–1996). *Journal of Periodontology* 69: 178–184.
- Pigatto, P. D., G. Guzzi, et al. (2009). "Titanium allergy associated with dental implant failure." *Clin Oral Implants Res* 20(8): 857.
- Pioletti, D.P., Takei, H., Kwon, S.Y., Wood, D. & Sung, K.L. (1999) The cytotoxic effect of titanium particles phagocytosed by osteoblasts. *Journal of Biomedical Material Research* 5: 399–407.
- Pizzoferrato A, Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Savarino L, Stea S. Inflammatory response to metals and ceramics. In: Barbucci R, editor. *Integrated Biomaterials Science*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. p 735–791.
- Poggio, C.E. (2007) Plasmacytoma of the mandible associated with a dental implant failure: a clinical report. *Clinical Oral Implants Research* 18: 540–543.
- Preez, L.A., Bu`tow, K.W. & Swart, T.J. (2007) Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy? Report of a case. *Journal of the South African Dental Association* 62: 24–25.
- Quinquis p., batifouye-celhay c., colat-parros J, Le titane: un matériau de choix? *J. Biomatér. Dentaires*, 1993, 8., 31-48
- Raque, C. & Goldschmidt, H. (1970) Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker. *Archives of Dermatology* 102: 646–649.
- Ravnholt, G. (1988) Corrosion current and pH rise around titanium coupled to dental alloys. *Scand Journal of Dental Research* 96: 466–472.
- Redline, S., Barna, B.P., Tomaszewski, J.F. Jr & Abraham, J.L. (1986) Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *British Journal of Industrial Medicine* 43: 652–656.
- Revell, P.A. & Lalor, P.A. (1995) Massive exposition to titanium, but without sensitization. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 66: 484. Roitt, I.M. & Delves, P.J. (2001) *Essential Immunology*. 10th edition. London: Blackwell Science Ltd.
- Romaguera C, Grimalt F. Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 333.
- Rosenberg, A., Graetz, K.W. & Sailer, H.F. (1993) Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 22: 185–188.
- Sakkas LI, Scanzello C, Johanson N, Burkholder J, Mitra A, Salgame P, Katsetos CD, Platsoucas CD. T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:430–437.
- Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, Stea S, Donati ME, Zinghi G, Fontanesi G, Rotini R, Montanaro L. Effects of metal ions on white blood cells of patients with failed total joint arthroplasties. *J Biomed Mater Res* 1999;47:543–550.
- Savarino L, Granchi D, Ciapetti G et al. Ion release in patients with metal-on-metal hip bearings in total joint replacement: a comparison with metal-on-polyethylene bearings. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 467–474.
- Schedle, A., Örtengren, U., Eidler, N., Gabauer, M. & Hensten, A. (2007) Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? *Clinical Oral Implants Research* 18: 232–256.

- Schliephake, H., Lehmann, H., Kunz, U. & Schmelzeisen, R. (1993) Ultrastructural findings in soft tissues adjacent to titanium plates used in jaw fracture treatment. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 22: 20–25.
- Schliephake, H., Reiss, G., Urban, R., Neukam, F.W. & Guckel, S. (1993) Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible: an experimental study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 8: 502–511.
- Schmalz, G. & Garhammer, P. (2002) Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Dental Materials* 18: 396–406.
- Schramm, M. & Pitto, R.P. (2000) Clinical relevance of allergological tests in total hip joint replacement. In: Willmann, G. & Zweymüller, K., eds. *Bioceramics in Hip Joint Replacement*, 101–106. Thieme, New York, USA.
- Schuh, A., Thomas, P., Kachler, W., Götsche, J., Wagner, L., Holzwarth, U. & Forst, R. (2005) Allergic potential of titanium implants. *Der Orthopäde* 34: 327–333.
- Schwartz-Arad, D., Mardinger, O., Levin, L., Kozlovsky, A. & Hirshberg, A. (2005) Marginal bone loss pattern around hydroxyapatite-coated versus commercially pure titanium implants after up to 12 years of follow-up. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 20: 238–244.
- Sennerby, L., Dasmah, A., Larsson, B. & Iverhed, M. (2005) Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: a histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 7 (Suppl. 1): S13–S20.
- Shirakawa, T., Kusaka, Y., Fujimura, N., Goto, S., Kato, M., Heki, S. & Morimoto, K. (1989) Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 95: 29–37.
- Sicilia, A., Cuesta, S., Coma, G., Arregui, I., Guisasaola, C., Ruiz, E. & Maestro, A. (2008) Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clinical Oral Implants Research* 19: 823–835.
- Siddiqi, A., A. G. Payne, et al. (2011). "Titanium allergy: could it affect dental implant integration?" *Clin Oral Implants Res* 22(7): 673–680.
- Simunek, A., Kopecka, D., Cierny, M. & Krulichova, I. (2005) A six-year study of hydroxyapatite-coated root-form dental implants. *West Indian Medical Journal* 54: 393–397.
- Smith, D.C., Lugowski, S., McHugh, A., Deporter, D., Watson, P.A. & Chipman, M. (1997) Systemic metal ion levels in dental implant patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 12: 828–834.
- Smith, R.A., Berger, R. & Dodson, T.B. (1992) Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 7: 367–372.
- Stainless Steel World. Le titane dans les applications médicales, 2008 [en ligne] ; Disponible sur : "www.stainless-steel-world.net".
- Strietzel r., hosch a., kalbfleisch h., buch d, In vitro corrosion of titanium; *Biomaterials*, 1998, 12, 1495-1499
- Suhonen, R. & Kanerva, L. (2001) Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames. *Contact Dermatitis* 44: 257–258.
- Summer B, Sander C A, Przybilla B, Thomas P. Molecular analysis of T-cell clonality with concomitant specific T-cell proliferation in vitro in nickel-allergic individuals. *Allergy* 2001; 56: 767–770.
- Sykaras, N., Iacopino, A.M., Marker, V.A., Triplett, R.G. & Woody, R.D. (2000) Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 15: 675–690.
- Syrett, B.C. & Wing, S.S. (1978) An electrochemical investigation of fretting corrosion of surgical implant materials. *Corrosion* 11: 379–386.
- Tamai, K., Mitsumori, M., Fujishiro, S., Kokubo, M., Ooya, N., Nagata, Y., Sasai, K., Hiraoka, M. & Inamoto, T. (2001) A case of allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast-conserving therapy. *Breast Cancer* 8: 90–92.
- Tamenishi, A., Usui, A., Oshima, H. & Ueda, Y. (2008) Entirely polytetrafluoroethylene coating for pacemaker system contact dermatitis. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery* 7: 275–277.
- Tezer M, Kuzgun U, Hamzaoglu A, Ozturk C, Kabukcuoglu F, Sirvanci M. Intraspinale metalloma resulting in late paraparesis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 417–421
- Thewes, M., Kretschmer, R., Gfesser, M., Rakoski, J., Nerlich, M., Borelli, S. & Ring, J. (2001) Immunohistochemical characterization of the perivascular infiltrate cells in tissues adjacent to stainless steel implants compared with titanium implants. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 121: 223–226.
- Thomas, P. (2000) Allergological aspects of implant biocompatibility. In: Willmann, K.Z.G., ed. *Bioceramics in Hip Joint Replacement*, 117–121. Thieme, New York, USA.
- Thomas, P. (2003) Allergic reactions to implant materials. *Orthopaede* 32: 60–64.
- Thomas, P., Bandl, W.D., Maier, S., Summer, B. & Przybilla, B. (2006) Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 55: 199–202.
- Thomas, P., Braathen, L.R., Dogrue, M., Aubock, J., Nestle, T., Werfel, T. & Willert, H.G. (2009) Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy* 64: 1157–1165.
- Thomas, P. and M. Thomsen (2010). "[Implant allergies]." *Hautarzt* 61(3): 255–262; quiz 263–254.
- Thomas P, Summer B, Sander C A, Przybilla B, Thomas M, Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy* 2000; 55: 969–972.
- Thyssen J P, Johansen J D, Menné T, Lidén C, Bruze M, White I R. Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. *Br J Dermatol* 2010; 162: 235–236.
- Thyssen J P, Menné T, Schalock P C, Taylor J S, Maibach H I. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011; 164: 473–478.

Titane: dent, implant, parodonte; volume 7 numéro 1

Titane et biocompatibilité ; 1999

Titane dans ces applications médicales actuelles ; 2001

Tonetti, M.S. (1998) Risk factors for osseointegration. *Periodontology* 2000 17: 55–62.

Tonetti, M.S. & Schmid, J. (1994) Pathogenesis of implant failures. *Periodontology* 2000 3: 127–138.

Torgersen, S., Gilhuus-Moe, O.T. & Gjerdet, N.R. (1993) Immune response to nickel and some clinical observations after stainless steel miniplate osteosynthesis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 22: 246–250.

Torgersen, S., Gjerdet, N.R., Erichsen, E.S. & Bang, G. (1995) Metal particles and tissue changes adjacent to miniplates. A retrieval study. *Acta Odontologica Scandinavica* 53: 65–71.

Torgersen, S., Moe, G. & Jonsson, R. (1995b) Immunocompetent cells adjacent to stainless steel and titanium miniplates and screws. *European Journal of Oral Sciences* 103: 46–54.

Thyssen J P, Engkilde Menné K, Johansen T, Hansen J D, Gislason P R, G H No association between metal allergy and cardiac in-stent restenosis in patients with dermatitis – results from a linkage study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 138–141.

Urban, R.M., Jacobs, J.J., Tomlinson, M.J., Gavrilovic, J., Black, J. & Peoc'h, M. (2000) Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery American* 82: 457–477.

Valentine-Thon, E. & Schiwara, H.W. (2003) Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinology Letters* 24: 57–64. van Steenberghe, D. (2003) The use of oral implants in compromised patients. *Periodontology* 2000 33: 9–11.

Van der Valk PGM, Devos SA, Coenraads PJ. Evidence-based diagnosis in patch testing. *Contact Dermatitis* 2003;48:121–125.

Van Steenberghe, D., Quirynen, M. & Molly, L. (2003b) Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontology* 2000 33: 163–171.

Verbov, J. (1985) Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 12: 173.

Vilaplana, J., Espiell, F. & Miranda-Romero, A. (1999) Dermatitis de contacto por metales. In: Camarasa, J.M., ed. *Dermatitis de Contacto*, 157–182. Madrid: Aula Medica.

Viraben, R., Boulinguez, S. & Alba, C. (1995) Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pacemaker. *Contact Dermatitis* 33: 437.

Vocanson M, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas J F. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2009; 64: 1699–1714.

Wang, J.Y., Wicklund, B.H. & Gustilo, R.B., et al. (1996) Titanium, chromium and cobalt ions modulate the release of bone associated cytokines by human monocytes/macrophages in vitro. *Biomaterials* 17: 2233–2240.

Wang, M.L., Nesti, L.J., Tuli, R., Lazatin, J., Danielson, K.G., Sharkey, P.F. & Tuan, R.S. (2002) Titanium particles suppress expression of osteoblastic phenotype in human mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research* 26: 932–936.

Weinans, H., Huijskes, R. & Grootenboer, H.J. (1993) Quantitative analysis of bone reactions to relative motions at implant-bone interfaces. *Journal of Biomechanics* 26: 1271–1281.

Weingart, D., Steinemann, S., Schilli, W., Strub, J.R., Hellerich, U., Assenmacher, J. & Simpson, J. (1994) Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 23: 450–452.

Wennerberg, A., Ide-Ektessabi, A., Hatkamata, S., Sawase, T., Johansson, C., Albrektsson, T., Martinelli, A., Sodervall, U. & Odellius, H. (2004) Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clinical Oral Implants Research* 15: 505–512.

Wennerberg, A. & Albrektsson, T. (2009) Effects of titanium surface topography on bone integration: a systemic review. *Clinical Oral Implants Research* 20 (Suppl. 4): 172–184.

Wever, D. J., A. G. Veldhuizen, et al. (1997). "Cytotoxic, allergic and genotoxic activity of a nickel-titanium alloy." *Biomaterials* 18(16): 1115-1120.

Williams, D.F. (1994) Titanium: epitome of biocompatibility or cause for concern (Editorials). *The Journal Of Bone and Joint Surgery* 7-B: 348–349.

WIRZ J., Periodontal injury through dental materials - Clinical manifestations and causes of metal Intolerance ; *Zahnärztl. Welt*, 1993, 102, 146-162

Witt, J.D. & Swann, M. (1991) Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *Journal of Bone and Joint Surgery- British Volume* 73: 559–563. Yamauchi, R., Morita, A. & Tsuji, T. (2000) Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis* 42: 52–53.

Yamauchi, R., Morita, A. & Tsuji, T. (2000) Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis* 42: 52–53.

Zarb, G.A. & Albrektsson, T. (1991) Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 11: 88–91.

# ARGIBAIA Cédric : Mise au point sur l'allergie au titane en odontologie

21 septembre 2012 n°4032

Mots clés : allergie – titane – hypersensibilité - implant

L'allergie en dentaire est un phénomène relativement courant qui implique la plupart des matériaux et produits utilisés par les praticiens (nickel, latex, antibiotiques....) ; mais il y a une allergie qui reste relativement méconnue, qui est celle au titane. En effet ce métal est connu pour son excellente biocompatibilité et beaucoup pensent qu'il n'est pas responsable d'un déclenchement de réaction d'hypersensibilité.

Le but de ce travail n'est aucunement de remettre en cause les très bonnes caractéristiques de ce matériau, mais de mettre en avant un phénomène qui peut se produire chez certains patients lors de l'utilisation de ce métal et notamment dans le domaine implantaire.

Nous pouvons ainsi voir que cette allergie est bien sous-estimée dans notre discipline par rapport au domaine orthopédique ou cardiaque, où nous retrouvons bien plus de cas cliniques ou d'études portant sur ce sujet. Le travail de recherche a donc en partie consisté à rechercher les hypothèses pouvant expliquer cette différence entre les domaines médicaux mais il recense aussi certains cas cliniques dentaires montrant que cette allergie existe et qu'il faut la prendre en considération lorsque des échecs successifs d'implants ont lieu ou que des symptômes atypiques post-op apparaissent.

Et bien que l'existence de l'allergie au titane ne soit plus à réfuter, elle reste bien peu étudiée en dentaire, dévoilant que ce sujet risque de beaucoup évoluer avec le temps car nombre de réactions allergiques atypiques au titane ont été décrites ces derniers temps montrant la particularité de ce phénomène.

Monsieur P. AMBROSINI  
Madame C. BISSON  
Monsieur J.L'HERITIER  
Monsieur D. JOSEPH

Professeur des Universités  
Maître de conférence  
Attaché hospitalier universitaire  
Assistant hospitalier universitaire

Président  
Juge  
Juge  
Juge