



HAL
open science

Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature

Aisha Sheikh

► **To cite this version:**

Aisha Sheikh. Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02025143

HAL Id: dumas-02025143

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02025143v1>

Submitted on 19 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°097

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 décembre 2018

Par

Aisha SHEIKH

Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature

Dirigée par M. le Docteur Marc Baranes

JURY

Mme. le Professeur Marjolaine Gosset

Président

Mme le Docteur Hélène Chardin

Assesseur

M. le Docteur Jean-Pierre Attal

Assesseur

Mme le Docteur Radhia Benbelaïd

Assesseur

M. le Docteur Marc Baranes

Assesseur



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES		M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW
Mise à jour le 04 septembre 2018			

Remerciements

À Mme. le Professeur Marjolaine Gosset

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Pour vos enseignements durant ma formation initiale. Pour la transmission de votre savoir et votre bienveillance pendant mon externat. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon plus grand respect.

À Mme le Docteur Hélène Chardin

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Habilitée à Diriger des Recherches

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Pour vos enseignements durant ma formation initiale. Pour la transmission de votre savoir et l'initiation à la recherche lors de mon Master 2. Pour votre accompagnement précieux. Je vous exprime ma gratitude et mon plus grand respect.

À Monsieur le Docteur Jean-Pierre Attal

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Pour vos enseignements durant ma formation initiale. Pour la transmission de votre savoir, votre bienveillance et votre disponibilité pendant mon externat. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon plus grand respect.

À Mme le Docteur Radhia Benbelaïd

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris-Sud

Docteur en Sciences

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Pour vos enseignements durant ma formation initiale. Pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre bienveillance durant mon externat. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon plus grand respect.

À M. le Docteur Marc Baranes

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie orale

Ancien Assistant Hospitalo-universitaire, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse. Pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre disponibilité. Pour la transmission de votre savoir durant mon externat, au Centre Hospitalo-Universitaire comme au cabinet. Pour vos conseils et vos encouragements tout au long de ce travail. Je vous exprime ma gratitude et mon plus grand respect.

Enfin, je remercie toutes celles et ceux qui ont participé de près ou de loin à mon parcours jusqu'ici.

À ma famille,

À mes ami.e.s,

À tous mes proches camarades de la Faculté de Montrouge avec une mention et une affection toute particulière pour Adélaïde, Jérémie et Mina,

À toutes ces autres rencontres sur mon chemin.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LE TITANE ET SES ALLIAGES	4
1.1 COMPOSITION DU TITANE ET SES ALLIAGES	4
1.1.1. <i>Composition physique du titane</i>	4
1.1.2. <i>Composition chimique du titane</i>	5
1.2 LES ALLIAGES DU TITANE	5
1.2.1 <i>Les alliages alpha</i>	6
1.2.2 <i>Les alliages bêta</i>	6
1.3. PROPRIETES DU TITANE ET SES ALLIAGES	6
1.3.1 <i>Propriétés physiques du titane</i>	6
1.3.2 <i>Propriétés mécaniques du titane</i>	7
1.3.3 <i>Propriétés biochimiques du titane</i>	7
1.4. CORROSION DU TITANE	8
1.4.1 <i>Définition</i>	8
1.4.2 <i>Phénomène de passivation</i>	8
1.4.3 <i>Les différentes formes de corrosion affectant les implants en titane</i>	9
1.5. EFFETS CELLULAIRES DU TITANE.....	14
1.5.1 <i>Matériels et méthodes</i>	14
1.5.2 <i>La dissémination du titane</i>	14
1.5.3 <i>Réactions cellulaires au titane</i>	16
2 : LA REPONSE ALLERGIQUE A UN METAL OU A UN ALLIAGE	19
2.1. RAPPEL DES MECANISMES DE L'ALLERGIE	19
2.1.1 <i>Définition de l'hypersensibilité</i>	19
2.1.2. <i>Formes des hypersensibilités : classification de Gell et Coombs</i>	19
2.2 SPECIFICITES DES HYPERSENSIBILITES DANS LE CAS DES METAUX ET ALLIAGES DENTAIRE	24
2.2.1 <i>Facteurs en faveur d'une hypersensibilité moindre</i>	24
2.2.2 <i>Le rôle des alliages</i>	24
2.3. MANIFESTATIONS DE L'HYPERSENSIBILITE AUX METAUX ET LEURS ALLIAGES.....	25
2.3.1 <i>Manifestations orales</i>	26
2.3.2 <i>Manifestations extra-orales et systémiques</i>	28
3 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR L'ALLERGIE AUX IMPLANTS EN TITANE	30
3.1 MATERIELS ET METHODES.....	30

3.2. RESULTATS	31
3.2.1 Références aux implants orthopédiques.....	31
3.2.2 Références aux implants dentaires.....	32
3.3 DISCUSSION	43
3.4. DIAGNOSTIC DES HYPERSENSIBILITES AU TITANE.....	44
3.4.1 Matériels et méthodes.....	44
3.4.2 L'examen initial	44
3.4.3 Les examens complémentaires.....	45
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
TABLE DES FIGURES.....	57
TABLE DES TABLEAUX.....	58

Introduction

Le titane est à ce jour le matériau de référence de la majorité des systèmes implantaires en odontologie du fait de ses propriétés biomécaniques et son excellente biocompatibilité.

Il n'en reste pas moins un métal et il possède comme tous les métaux un potentiel allergène dépendant de facteurs généraux et locaux, pouvant engendrer diverses manifestations.

Bien que le lien entre l'utilisation des implants dentaires en titane et des réactions allergiques extra et intra-orales n'ait pas été clairement mis en évidence à ce jour, des cas de réactions relevant de l'allergie ont été décrits dans la littérature.

Cela éveille un intérêt dans la recherche scientifique sur l'étude de l'allergie au titane, encore très peu explorée dans le domaine de l'odontologie, ainsi que chez les fabricants de systèmes implantaires, illustré par l'émergence d'alternatives au titane tels que la zircone, la céramique ou de nouveaux alliages de titane tels que le titane-zircone.

L'objet de ce travail est d'étudier la littérature actuelle documentant la réaction allergique au titane et sa description dans le cas des implants dentaires afin de susciter l'intérêt dans l'étude et la prise en compte de ce phénomène encore méconnu.

1 : Le titane et ses alliages

1.1 Composition du titane et ses alliages ¹

Le titane et ses alliages ont connu un fort succès dans le domaine prothétique médical car ils allient biocompatibilité et des propriétés physiques et mécaniques très satisfaisantes. ^{2 3 4 5 6 7 8}

1.1.1. Composition physique du titane

Le titane est l'élément de symbole Ti et de numéro atomique 22 dans la classification périodique des éléments. Il appartient à la famille des métaux de transition, possédant une structure électronique insaturée, ce qui explique sa grande réactivité.

Le titane possède 2 formes allotropiques: alpha (α) et bêta (β).

Ce sont 2 structures qui se distinguent par la nature du réseau cristallin et elles varient en fonction de la température. La transition α - β est réversible et a lieu à une température qui se situe entre 882,5 °C et 890 °C.

A température ambiante, le titane présente une structure cristalline hexagonale compacte : forme α . C'est une structure stable et ordonnée autorisant le glissement des plans cristallins les uns sur les autres, permettant une bonne ductilité du titane qui peut ainsi absorber les contraintes mécaniques. Aux températures élevées et jusqu'au point de fusion, le titane présente une structure cristalline cubique centrée : forme β .

Cette variation de structure s'accompagne d'une variation dimensionnelle et de densité, la forme β étant plus légère que la forme α .

¹ Grégoire et al., « Alliages dentaires ».

² Akagawa et Abe, « Titanium ».

³ Frisken et al., « A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep ».

⁴ Smith et al., « Systemic metal ion levels in dental implant patients ».

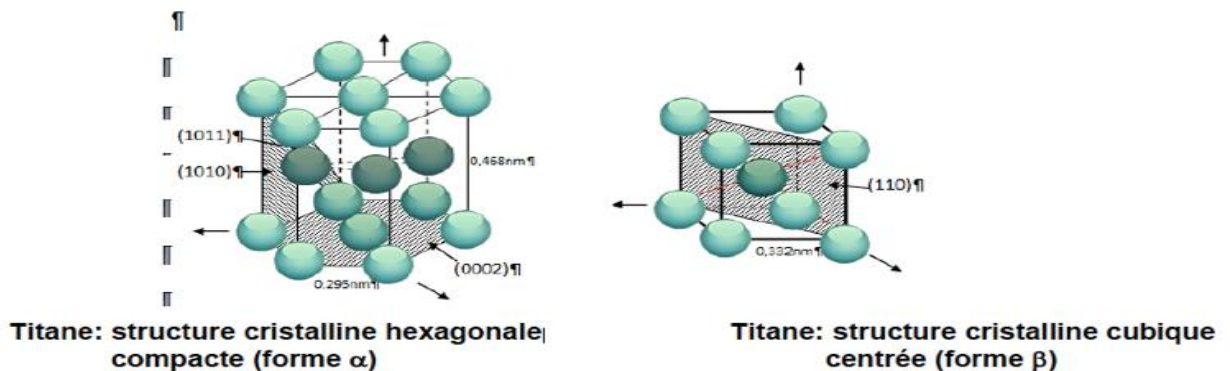
⁵ Sykaras et al., « Implant materials, designs, and surface topographies : their effect on osseointegration. A literature review ».

⁶ Powers et Sakagushi, « Dental implants. »

⁷ Sarmiento-González et al., « Titanium levels in the organs and blood of rats with a titanium implant, in the absence of wear, as determined by double-focusing ICP-MS ».

⁸ Nakagawa, Matsuya, et Udoh, « Corrosion behavior of pure titanium and titanium alloys in fluoride-containing solutions ».

Figure 1 : Représentation des principales mailles de la structure cristalline du titane sous ses formes alpha et béta



Source : Kamoun, « Le titane & ses alliages », 2013

1.1.2. Composition chimique du titane

Le titane « pur » précisément appelé « commercialement pur » (TiCp) présente des impuretés sous forme d'éléments incorporés que sont l'oxygène, le carbone, l'azote et l'hydrogène. Il existe 4 grades de pureté de TiCp qui se caractérisent principalement par leur concentration en oxygène.

Les propriétés mécaniques du titane varient en fonction de la concentration des éléments incorporés.

Tableau 1 : Composition chimique du TiCp et du titane de grade 5 selon la norme DIN 17850 (avec les pourcentages relatifs des éléments incorporés)

	N	C	H	Fe	O	Al	V	Ti
cpTi, Grade 1	0-03	0-10	0-015	0-02	0-18	—	—	balance
cpTi, Grade 2	0-03	0-10	0-015	0-03	0-25	—	—	balance
cpTi, Grade 3	0-05	0-10	0-015	0-03	0-35	—	—	balance
cpTi, Grade 4	0-05	0-10	0-015	0-05	0-40	—	—	balance
Ti6Al4V	0-05	0-08	0-012	0-25	0-13	5-5 – 6-5	3-5 – 4-5	balance

Source : Kamoun, « Le titane & ses alliages », 2013

1.2 Les alliages du titane⁹

Selon la nature des éléments d'addition, il existe 3 catégories d'alliages de Ti.

Ces éléments d'addition peuvent se retrouver dans la structure du métal, en insertion, pour les éléments non métalliques de petite taille, ou en substitution, pour les éléments métalliques de rayon atomique voisin de celui du titane.

⁹ Grégoire et al., « Alliages dentaires ».

1.2.1 Les alliages alpha

Dans ces alliages, les éléments d'addition du Ti sont des stabilisants alpha : ils élèvent la température de transition α - β et sont solubles dans la phase α .

Leur rayon atomique est faible. Ils peuvent être métalliques : l'aluminium (Al) et l'étain (Sn) ou non métalliques : l'oxygène (O), l'azote (N) ou le carbone (C).

Leur insertion diminue la ductilité à température ambiante. Les alliages alpha sont résistants et possèdent une bonne aptitude à la coulée. Un alliage alpha notable est le TA5E (5 % Al et 2 % Sn).

1.2.2 Les alliages bêta

Dans ces alliages, les éléments d'addition du Ti sont des stabilisants β .

Ils abaissent la température de transition permettant l'existence de la structure β à température ambiante. Leur rayon atomique est proche de celui du Ti et leur miscibilité avec le Ti est complète à température élevée.

Ce sont le vanadium (V), le niobium (Nb), le tantale (Ta) et le molybdène (Mo).

Ces additions ont pour but d'améliorer le comportement mécanique et la ductilité, mais ils peuvent affecter la résistance à l'oxydation et augmenter la corrosion du titane.

Un alliage bêta notable est le TV13CA (13 % Vanadium, 11 % Chrome et 3 % d'Aluminium).

1.3. Propriétés du titane et ses alliages ¹⁰

1.3.1 Propriétés physiques du titane

La densité du titane est de 4,5. Il s'agit de la plus faible des métaux utilisés en odontologie (deux fois plus faible que les alliages chrome-cobalt ou nickel-chrome et quatre fois plus faible que les alliages d'or) présentant ainsi un confort au vu de sa légèreté.

La conductivité thermique du titane est de 18W/mK. Elle représente une valeur intermédiaire comparativement aux autres alliages métalliques. Cela confère un avantage surtout pour les restaurations sur dents vivantes car elle prévient les sensibilités thermiques au chaud et au froid.

Le coefficient de dilatation thermique du titane est de $9,6 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. Il est proche de celui de la dentine ($8,4 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$) et inférieur à celui de la céramique feldspathique ($14 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$). Sa conséquence directe est la nécessité d'une céramique adaptée pour la réalisation de couronne céramo-métallique sur les chapes en titane.

¹⁰ Grégoire et al.

La température de fusion du titane est de 1720°C. Il s'agit d'une valeur élevée qui classe le titane dans les métaux réfractaires, entraînant des difficultés lors de la mise en forme par coulée et nécessitant des systèmes de pression-aspiration. De même, la transformation allotropique à 882°C nécessite le recours à des céramiques basse-fusion.

1.3.2 Propriétés mécaniques du titane

Elles varient en fonction de la teneur en impuretés.

Le module d'élasticité est faible comparativement aux alliages non précieux. Cela présente notamment un inconvénient pour les bridges de longue portée nécessitant d'augmenter l'épaisseur de la travée pour obtenir une rigidité suffisante. Les bridges collés qui ont des préparations *a minima* sont donc contre-indiqués avec le titane.

La limite élastique élevée est comprise entre 350MPa et 1000MPa. Elle présente un avantage en endodontie et en prothèse amovible partielle, par son aptitude à retrouver sa forme initiale après contrainte.

L'allongement à la rupture (10% pour le TiCp et 14 % pour le TA6V) est comparable avec les alliages précieux et rend le titane malléable.

La dureté de Vickers qui varie de 210 à 465 HV est caractéristique de la pureté du titane car elle dépend respectivement de la teneur en oxygène, en azote et en carbone. Ces éléments alphas diminuent sa ductilité, durcissent le métal, augmentent sa limite élastique et sa résistance à la traction.

1.3.3 Propriétés biochimiques du titane ¹¹

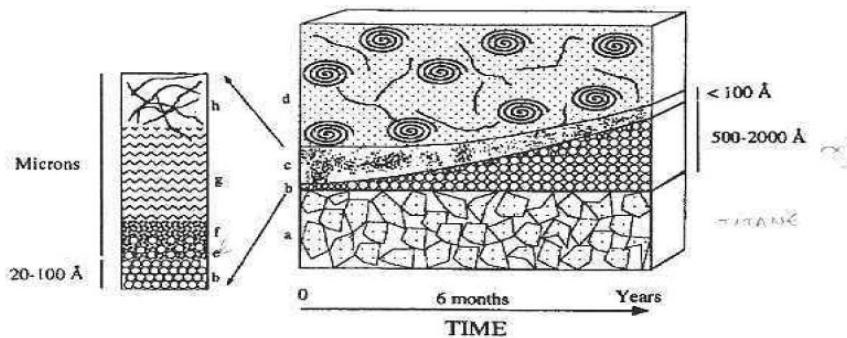
Le titane exposé à l'air ou l'eau forme instantanément une couche d'oxyde.

Celle-ci est composée de l'extérieur vers l'intérieur par une couche de dioxyde de titane TiO₂, une couche d'oxyde de titane TiO et une couche de Ti₂O₃. Cette couche d'une épaisseur de 10 à 20 nm explique à la fois les propriétés électrochimiques du titane et sa biocompatibilité. En effet, elle paramètre le phénomène d'ostéointégration de l'implant endo-osseux.

L'épaisseur de cette couche étant supérieure au champ d'activité des interactions chimiques des molécules biologiques avec le titane, l'os n'est pas directement en relation avec le métal mais sa couche d'oxyde TiO₂. Cette couche peut facilement adsorber en milieux aqueux les protéines sériques via les groupements hydroxy (OH) et les glycosaminoglycanes chondroïtine-4-sulfate via les ions calcium Ca²⁺. Cette adsorption constitue la matrice pour la liaison ultérieure des fibres de collagènes.

¹¹ Wataha, « Materials for endosseous dental implants ».

Figure 2 : Schématisation de l'interface os-titane au cours du temps



Wataha JC (1996) . Materials for endosseous dental implants. J Oral Rehabilitation. 23: 79-90.
 a : titane
 b: oxyde de titane
 c: hiatus
 d: os
 e: oxyde hydraté
 f: couche d'eau
 g: couche de glycosaminoglycans
 h: couche de fibres de collagène

Source : Wataha, « Materials for endosseous dental implants », 1996

1.4. Corrosion du titane ^{12 13 14}

1.4.1 Définition

La corrosion est une réaction chimique ou électrochimique entre un matériau et son environnement qui entraîne une dégradation du matériau.

En milieu aqueux, l'oxydation du métal est une réaction électrochimique avec transfert d'électrons cédés par le métal (réaction anodique) et captés par l'agent oxydant (réaction cathodique).

Elle peut avoir un effet bénéfique lorsque la formation du produit de corrosion à la surface du matériau a un rôle protecteur contre une dégradation future. Cependant, le plus souvent, elle est nuisible et entraîne une détérioration du matériau et de ses propriétés.

De plus, les ions issus de ces métaux corrodés sont amenés à diffuser au niveau des tissus adjacents, mous et durs, pouvant provoquer des réactions locales.

1.4.2 Phénomène de passivation

Le phénomène de passivation apparaît lorsque la surface du métal est recouverte d'une couche d'oxyde ou hydroxyde et que cette couche protège le métal d'une réaction ultérieure : on parle de passivité du métal.

¹² Cohen, « Current concepts review. Corrosion of metal orthopaedic implants ».

¹³ Strietzel et al., « In vitro corrosion of titanium ».

¹⁴ Chaturvedi, « An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). »

Le potentiel standard du titane est très bas ($E^\circ = -1,64V/ENH$), ce qui indique une forte tendance naturelle à l'oxydation. Cependant, il possède la capacité à développer une couche de passivation très isolante du point de vue électrochimique et chimique. Cette couche de 10 à 20 nm est constituée principalement de dioxyde de titane TiO_2 .

Le titane et ses alliages sont comparativement très résistants à la corrosion en solution saline ou acide.¹⁵ Cai et al.¹⁶ ont montré que le TiCp, Ti-6Al-4V, Ti-20Cu, Ti-15V et Ti-30Pd présentent une couche de passivation importante et sont résistants à la corrosion en milieu buccal. D'autres études¹⁷ ont montré que le relargage d'ions Ti^{4+} d'un TiCp est très faible en salive artificielle à des températures physiologiques.

1.4.3 Les différentes formes de corrosion affectant les implants en titane

1.4.3.1 Influence du milieu mécanique

1.4.3.1.1 La corrosion localisée par piqûre : *pitting corrosion*

Elle provient d'une rupture localisée du film de passivation. L'initiation de piqûres se fait par rupture mécanique (chocs, rayures) ou chimique (solution contenant des chlorures). Il se forme alors une corrosion de surface métallique confinée à un point ou à une zone très réduite et qui prend la forme d'une cavité de quelques dizaines de micromètres. Ces cavités sont produites par des anions sur les métaux protégés par une couche d'oxyde, notamment l'acier inoxydable et le titane. Leur formation peut être très rapide.¹⁸

La propagation de la piqûre est entretenue par le pH au fond de la cavité. Certains ions du milieu (ions chlorures par exemple) favorisent la croissance de la piqûre. La réduction de l'agent oxydant produit des ions hydrogènes H^+ , ce qui entraîne une diminution locale du pH (jusqu'à 1,3-1,5) et la libération d'ions métalliques.¹⁹

¹⁵ Chaturvedi, « An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys) ».

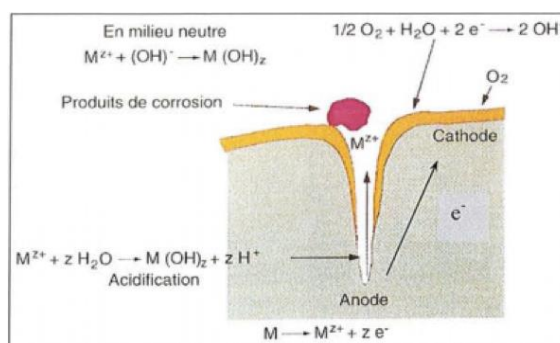
¹⁶ Cai et al., « Electrochemical characterization of cast titanium alloys ».

¹⁷ Bilhan et al., « The effect of mucine, IgA, urea, and lysozyme on the corrosion behavior of various non-precious dental alloys and pure titanium in artificial saliva ».

¹⁸ Toumelin-Chemla, Rouelle, et Burdairon, « Corrosive properties of fluoride-containing odontologic gels against titanium ».

¹⁹ Akagawa et Abe, « Titanium ».

Figure 3 : Schématisation de la corrosion par piqûre en milieu acide



Source : Toumelin-Chemla et al, « Corrosive properties of fluoride-containing odontologie gels against titanium », 1996

1.4.3.1.2 La corrosion par frottement : *fretting corrosion*

Elle a lieu lorsque deux surfaces métalliques opposées frottent l'une contre l'autre de manière continue dans un fluide biologique. Outre le phénomène de corrosion, on retrouve des quantités de métal non négligeables dans les tissus adjacents. Ce phénomène est particulièrement rencontré dans les cas d'implants orthopédiques articulaires. Il est bien documenté dans la littérature et systématiquement associé à des échecs implantaires ou à des réactions d'hypersensibilités chez les patients.²⁰

1.4.3.1.3 La corrosion cavernreuse : *cervic corrosion*

Elle s'apparente aux phénomènes d'aération différentielle. Elle est due à une différence d'accessibilité de l'oxygène entre deux parties d'une structure, on observe une attaque du métal dans les fentes et endroits peu accessibles à l'oxygène.

1.4.3.2 Influence de l'environnement péri-prothétique

1.4.3.2.1 Influence de l'état de surface implantaire

Cai et al.²¹ observent des différences de résistance à la corrosion en salive artificielle selon l'état de surface des échantillons quelle que soit la nature de l'alliage de titane. Elles montrent qu'après une immersion de 4 semaines en milieu aqueux et acide, des échantillons de titane polis libèrent environ trois fois moins d'ions que les échantillons non polis. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre la quantité d'ions libérés par du titane coulé et du titane usiné par procédé CAO.

²⁰ Raison-Peyron, « Implants et prothèses (hors dentisterie) et allergie aux métaux ».

²¹ Cai et al., « Electrochemical characterization of cast titanium alloys ».

Cabrini et al.²² ont montré que les traitements de surfaces implantaire par sablage, projection de plasma ou d'hydroxyapatite engendrent une augmentation de la corrosion comparativement aux surfaces implantaires lisses. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'augmentation des valeurs de corrosion peut être due à une plus grande surface de contact développé par les implants rugueux.

Simon et al.²³ confirment que le traitement de surface implantaire par projection de plasma diminue la résistance à la corrosion du titane. En revanche, ils trouvent des valeurs de résistance, sans différence significative, pour les traitements de 62 surfaces implantaires rugueuses avec titane poreux, surface sablée à l'oxyde d'alumine et mordancée, surface sablée à l'hydroxyapatite et mordancée.

Ces études révèlent l'influence de l'état et du traitement de surface sur la corrosion du titane.

1.4.3.1.4 La corrosion galvanique

C'est une réaction électrochimique entre des métaux ou alliages hétérogènes immergés dans un électrolyte corrosif. Ces métaux vont présenter des potentiels électriques différents qui conduisent à la formation d'un courant électrique de très basse tension et à la libération d'ions métalliques.

Elle est retrouvée dans la cavité buccale car le polymétallisme y est fréquent. Plus l'écart entre les potentiels respectifs des métaux en présence est grand, plus la corrosion est amplifiée, à la fois dans la cinétique de dégradation et dans la génération d'ions dans le milieu.

Ce phénomène peut se produire sur deux métaux différents (amalgame et couronne en alliage de métaux précieux) ou sur deux parties d'un même métal qui ne sont plus au même potentiel à cause d'une hétérogénéité ou d'un âge différent.

Le phénomène d'ostéointégration ne semble pas être affecté par le polymétallisme d'après les résultats *in vivo* chez le singe²⁴. En effet, il n'y a pas de différence significative d'ostéointégration entre les implants recouverts d'une suprastructure en titane et ceux avec une suprastructure en alliage précieux.

Cependant, des ions métalliques sont retrouvés dans l'os autour des implants supportant les suprastructures en alliage précieux. En effet, Guindy et al.²⁵ ont analysé les surfaces métalliques et l'os autour de six implants déposés après ostéointégration, pour des échecs dus à la corrosion de la suprastructure. Ils observent des signes de corrosion par crevasses sur la surface de l'implant et dans la partie cervicale de l'intrados des couronnes céramo-métalliques supra-implantaires. De plus, ils notent des taux élevés d'ions métalliques dans l'os péri-implantaire comparativement à l'os normal.

²² Cabrini et al., « Effect of different surface finishing and of hydroxyapatite coatings on passive and corrosion current of ti6al4v alloy in simulated physiological solution ».

²³ Simon et al., « Corrosion resistance and biocompatibility of a new porous surface for titanium implants ».

²⁴ Foti et al., « Polymetallism and osseointegration in oral implantology ».

²⁵ Guindy et al., « Corrosion at the marginal gap of implant-supported suprastructures and implant failure ».

Les auteurs émettent l'hypothèse que les phénomènes de corrosion ont accéléré la perte des implants comparativement à un échec par surcharge occlusale ou péri-implantite.

Les auteurs suggèrent que les effets néfastes de la corrosion pourraient être évités par des précautions dont le scellement hermétique du joint implant-suprastructure pour éviter la colonisation bactérienne qui contribue à la réduction locale du pH, initiant ou accélérant le processus de corrosion, la mise en place d'implants non enfouis avec des connexions supra-gingivales pour éviter un espace marginal et juxta-osseux entre l'implant et sa suprastructure, et enfin, l'utilisation de matériaux biocompatibles pour la suprastructure (titane, niobium, céramiques pures ou alliages à base d'or) et en évitant l'indium, le cobalt et le gallium.

1.4.3.3 Influence du milieu et comportement du titane en milieu acide

Le titane libère peu d'ions en milieu aqueux par rapport aux autres métaux et alliages utilisés en odontologie même en présence d'acides forts comme HCl ou H₂SO₄.

L'étude de Schiff et al.²⁶ montre que la couche de passivation du titane pur a un rôle protecteur dans une salive artificielle acidifiée à un pH de 2,5.

Cependant, la présence d'acides organiques et inorganiques entraînent des variations de pH qui influencent la dissolution du titane *in vivo*^{27 28}.

Un milieu acide contenant des fluorures, diminue significativement la résistance à la corrosion du titane. Cela s'explique par la formation d'acide fluorhydrique et l'incorporation d'ions fluorures dans la couche d'oxyde. Cela augmente la proportion de composés oxyfluorés non protecteurs dans la couche d'oxyde et amoindrit la résistance à la corrosion.²⁹

1.4.3.4 Influence de la flore bactérienne

Les études qui s'intéressent à la corrosion bactérienne montrent que les micro-organismes ne s'attaquent pas directement aux métaux. Ils modifient par leur métabolisme la physico-chimie à l'interface matériau-environnement, créant des conditions pouvant initier ou accélérer la corrosion.

C'est l'hypothèse qu'émettent Shibli et al.³⁰ dans leur étude, où ils analysent, en microscopie électronique, la surface d'implants ayant subi des échecs précoces (avant mise en charge) et tardifs (après mise en charge) dus à un manque d'ostéointégration et caractérisés par une mobilité implantaire. Les spectres d'analyses d'énergie dispersive montrent différents degrés de résidus

²⁶ Schiff et al., « Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys ».

²⁷ Bayramoğlu et al., « The effect of pH on the corrosion of dental metal alloys ».

²⁸ Strietzel et al., « In vitro corrosion of titanium ».

²⁹ Toumelin-Chemla, Rouelle, et Burdairon, « Corrosive properties of fluoride-containing odontologic gels against titanium ».

³⁰ Shibli et al., « Analysis of failed commercially pure titanium dental implants: a scanning electron microscopy and energy-dispersive spectrometer x-ray study ».

organiques à la surface des implants déposés et des éléments contaminants (O, N, Na, Ca, Al, P, Si) qu'on ne retrouve pas à la surface des implants témoins.

Ces contaminants proviennent à la fois du matériau lui-même et des fluides organiques et inorganiques. Or, certains de ces éléments peuvent favoriser la corrosion à la surface de l'implant après rupture du film passif, tels que le calcium ou le silicium.

Enfin, les produits issus des micro-organismes comme les pathogènes parodontaux peuvent participer à la corrosion par l'acidification du milieu.

Le titane et ses alliages présente des propriétés physiques, mécaniques et chimiques satisfaisantes qui justifie leur utilisation pour la réalisation des implants endo-osseux et leur ostéointégration.

Cela dit, plusieurs facteurs influencent la biocompatibilité du titane et ses alliages utilisés en implantologie notamment la composition des implants, la nature des éléments d'additions présents aussi bien dans le TiCp que dans les alliages, et le phénomène de corrosion. En effet, la rupture du film de passivation est possible et un risque de corrosion accrue du titane est montré dans certaines conditions liées à l'acidité du milieu, la présence de fluorures, l'état et le traitement de surface, et le couplage galvanique³¹. Elles diminuent la résistance à la corrosion du titane et entraînent un relargage d'ions métalliques amenés à diffuser au niveau des tissus adjacents ³². Dans toutes les conditions favorisant la corrosion, des particules de titane et des ions titane sont relargués^{33 34}. On peut donc se poser la question des interactions biochimiques dues au relargage des particules et d'ions titane sur le plan local et général.

³¹ Williams, « Titanium ».

³² Holgers et al., « Immunohistochemical study of the soft tissue around long-term skin-penetrating titanium implants ».

³³ Black et al., « Metallosis associated with a stable titanium-alloy femoral component in total hip replacement. A case report ».

³⁴ Tschernitschek, Borchers, et Geurtsen, « Nonalloyed titanium as a bioinert metal ».

1.5. Effets cellulaires du titane

1.5.1 Matériels et méthodes

Les recherches sont effectuées dans les bases de données PUBMED et EMBASE avec les mots-clés établis sur CISMEF : « IMPLANT TITANIUM RELEASE EFFECT », « TITANIUM ALLERGY DENTAL IMPLANT », « TITANIUM HYPERSENSITIVITY DENTAL IMPLANT », ce qui donne 61 publications sur les 10 dernières années, dont 19 publications qui correspondent à la question de recherche.

1.5.2 La dissémination du titane

1.5.2.1 Études de la dissémination du titane sur les modèles pré-cliniques

Il a été démontré sur les modèles animaux une libération des particules de titane dans les tissus péri-implantaires, les ganglions lymphatiques régionaux et certains organes (pulmonaires et digestifs), pendant ou après la mise en place d'implant.^{35 36}

Le mécanisme de la libération des particules reste peu connu mais la corrosion et le biofilm à la surface implantaire sont les facteurs probables de libération particulaire³⁷. La libération iatrogène reste à être étudiée. Le torque à la mise en implant ne semble pas *a priori* responsable d'une abrasion de titane. Sur une simulation d'insertion implantaire, en 2016, Sridhar et al. n'ont pu mettre en évidence des particules de titane même à des valeurs de torque élevées (>60 cm) alors que dans une autre étude, les mêmes auteurs ont noté *in vitro*, aux valeurs de torques conventionnelles, l'endommagement de la surface implantaire et la libération de particules de 10 µm à 20 µm sur le site.

1.5.2.2 Biopsies des tissus mous chez l'homme

Des concentrations entre 100 ppm et 300 ppm ont été retrouvées dans les tissus péri-implantaires, accompagnées de dyschromies souvent sans incidence^{38 39} ou par des réactions d'hypersensibilité de type IV avec la présence de particules de titane dans les lysosomes macrophagiques.^{40 41 42}

³⁵ Schliephake et al., « Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible ».

³⁶ Bianco, Ducheyne, et Cuckler, « Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear ».

³⁷ Sridhar et al., « In vitro evaluation of titanium exfoliation during simulated surgical insertion of dental implants ».

³⁸ Matthew et Frame, « Allergic responses to titanium ».

³⁹ Mitchell, Synnott, et VanDercreek, « Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments : a clinical report ».

⁴⁰ Lalor et al., « Sensitivity to titanium. A cause of implant failure ? »

⁴¹ Revell et Lalor, « Massive exposition to titanium, but without sensitization ».

⁴² Frisken et al., « A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep ».

En 2013, Olmedo et al.⁴³ ont observé des particules *metal-like* dans des échantillons de muqueuses péri-implantaires affectées et non affectées par des péri-implantites avec une concentration plus élevée dans sur les sites avec péri-implantite. Cependant, il n'y a pas de lien établi entre la quantité de particules et des réactions immunitaires spécifiques.

À la suite de biopsies de tissus mous péri-implantaires⁴⁴ de sites sains et de sites avec des atteintes de mucosite ou péri-implantite, on note une concentration de titane plus élevée sur les sites atteints en spectrométrie de masse. Cependant, l'analyse ne conclut pas à un lien entre la libération particulaire, la quantité de particules de titane et l'inflammation péri-implantaire.

Dans une autre étude sur l'échec implantaire⁴⁵ deux implants furent exfoliés spontanément sans aucun signe d'infection. Chez ce patient en particulier, on a noté la présence de titane à un taux plus élevé que la moyenne : 2,2 à 3,8 fois plus élevé dans les poumons et 7,0 à 9,4 plus élevé dans les ganglions lymphatiques.

1.5.2.3 Modélisation in vitro sur les tissus durs

Kwon et al.⁴⁶ ont démontré à la suite de l'incubation d'ostéoblastes dans un milieu avec des particules de TiCp de 5µm, la contamination des ostéoblastes par les particules de TiCp retrouvées dans le cytoplasme. Fretwurst et al.⁴⁷ confirment ces résultats. De plus ils utilisent des cellules mésenchymateuses incubées avec des particules de TiCp et montrent une diminution de l'expression des gènes de la *bone sialoprotein* (BSP) résultant en une diminution de la prolifération des ostéoblastes et une inhibition de la minéralisation de la matrice extracellulaire dont la sécrétion de collagène de type I.

Ils encouragent ainsi la poursuite d'études sur l'effet des particules de Ti sur l'ostéointégration implantaire. Comparativement, dans leur étude, l'exposition à l'oxyde de zircon (ZrO₂) n'a pas altéré l'expression des gènes ostéoblastiques et a été associée à une diminution modérée de la prolifération cellulaire. Il est à noter que ces études ont été réalisées sur des tissus osseux crâniens et fémoraux dans l'étude d'implants orthopédiques.

⁴³ Olmedo et al., « Exfoliative cytology and titanium dental implants ».

⁴⁴ Fretwurst et al., « Is metal particle release associated with peri-implant bone destruction ? ».

⁴⁵ Frisken et al., « A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep ».

⁴⁶ Kwon et al., « Titanium particles inhibit osteoblast adhesion to fibronectin-coated substrates ».

⁴⁷ Fretwurst et al., « Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study ».

1.5.3 Réactions cellulaires au titane

1.5.3.1 La réaction inflammatoire

Il est rapporté que les nanoparticules de titane activent les macrophages, soit directement ou après sa phagocytose.

In vitro, la phagocytose des nanoparticules de Ti par les macrophages a été montrée dans l'étude de Müller et al.⁴⁸ et Nakashima et al.⁴⁹ Ils ont trouvé que les particules d'alliages de titane augmentent l'expression des cytokines macrophagiques *in vitro* en fonction de la quantité de Ti et du temps. De plus, dans des cultures de macrophages exposés aux particules d'alliages de Ti, l'expression d'ARNm de certaines cytokines ont un taux plus élevé et la migration monocyttaire est stimulée.

Deux modèles *in vitro*^{50 51} ont observé que des particules de titane libérées par un débridement ultrasoniques de surfaces sablées et mordancées (grade 4 et 5) peuvent activer une réponse inflammatoire, résultant en une augmentation de la sécrétion IL-1, IL-6, et TNF- α dans des cultures de macrophages.

1.5.3.2. La réaction allergique ou d'hypersensibilité

Tous les métaux de transition, dont le titane, possèdent un potentiel allergénique. Les ions et particules métalliques (nano ou micro) présentent la capacité de se comporter comme des haptènes et d'être immunisants. Ils se complexent à des protéines, acides nucléiques ou carbohydrates, possédant alors un fort potentiel allergénique à l'origine de réactions d'hypersensibilité⁵².

La porte d'entrée de l'allergène métallique est sous forme ionique et peut être cutanéomuqueuse (par contact), digestive (par ingestion de particules) ou respiratoire (par inhalation de particules).

Les ions métalliques (haptènes) libérés lors de la dégradation de surface se couplent par haute affinité à des protéines endogènes pour former des molécules antigéniques. Dans le cas des ions titane, la liaison avec l'albumine et les transferrines leur confèrent une fonction antigénique⁵³. Ce phénomène est à l'origine de la réaction d'hypersensibilité de type IV lors d'un contact ultérieur avec la peau ou les muqueuses.⁵⁴

⁴⁸ Müller et Valentine-Thon, « Hypersensitivity to titanium ».

⁴⁹ Nakashima et al., « Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris *in vitro* ».

⁵⁰ Eger et al., « Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis ».

⁵¹ Pettersson et al., « Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages ».

⁵² Chaturvedi, « Allergy related to dental implant and its clinical significance ».

⁵³ Højl et al., « Novel nanoparticulate and ionic titanium antigens for hypersensitivity testing ».

⁵⁴ Chaturvedi, « Allergy related to dental implant and its clinical significance ».

L'analyse tissulaire de 5 patients ayant eu un remplacement de prothèse de hanche avec des implants en TiCp a montré les caractéristiques d'une hypersensibilité de type IV avec la présence de macrophages, une diminution de lymphocytes T et l'absence de plasmocytes et de lymphocytes B.⁵⁵

Dans l'étude de Larsen et al.⁵⁶, des souris ont été immunisées *via* des injections intrapéritonéales d'ovalbumine (OVA), OVA + TiO₂ ou OVA + AlOH₃, et des aérosols d'ovalbumine.

Ils ont montré que les nanoparticules de TiO₂ participent à l'activation d'une réponse immune associée à des taux élevés d'IgE et d'IgG1 dans le sérum et dans les fluides broncho-alvéolaires.

D'autre part, on note des réactions liées à une action directe. Yazdi et al.⁵⁷ ont montré que les nanoparticules de TiO₂ activent une réponse inflammatoire par la libération d'interleukines IL-1 β et stimulent la production d'IL-1 α , sans l'intervention de mécanismes de phagocytose, sur une barrière dysfonctionnelle.

Yanagisawa et al.⁵⁸ notent également une action par augmentation significative des taux IgE et de l'histamine aboutissant à l'exacerbation de dermatites existantes sur des peaux de souris.

En ce qui concerne la sensibilisation au titane, Kulak et Arikan⁵⁹ ne concluent pas que les alliages de métaux augmentent la sensibilisation. Dans une étude expérimentale de 2011 sur des kératinocytes animaux, Park et al.⁶⁰ trouvent que les nanoparticules de TiO₂ n'induisent pas de sensibilisation dermique. Ils concluent que les nanoparticules de Ti et de TiO₂ peuvent exacerber des réactions allergiques et des réponses inflammatoires, cependant il n'y a pas de preuve de la sensibilisation par exposition dermique. Ces événements restent à être étudiés, en particulier sur le modèle humain.

1.5.3.3 La réaction cytotoxique

Des cultures de cellules incubées avec des nanoparticules de TiO₂ ont montré une diminution du volume cellulaire, de la prolifération, de la mobilité et de la capacité de contraction du collagène.⁶¹

L'exposition de cellules gingivales aux nanoparticules de TiO₂ (entre 5ppm et 9ppm) a montré une augmentation de l'expression de récepteurs membranaires (TLR-4) et des molécules d'adhésion (ICAM-1), alors qu'une exposition à plus de 13 ppm de TiO₂ induit une nécrose de ces cellules⁶².

Les auteurs suggèrent un effet cytotoxique et inflammatoire des ions titane.

⁵⁵ Holgers et al., « Immunohistochemical study of the soft tissue around long-term skin-penetrating titanium implants ».

⁵⁶ Larsen et al., « Nano titanium dioxide particles promote allergic sensitization and lung inflammation in mice ».

⁵⁷ Yazdi et al., « Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 α and IL-1 β ».

⁵⁸ Yanagisawa et al., « Titanium dioxide nanoparticles aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice ».

⁵⁹ Kulak et Arikan, « Effect of dental base metal alloys on IgE levels and some blood parameters ».

⁶⁰ Park et al., « Analysis for the potential of polystyrene and TiO₂ nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity, and sensitization ».

⁶¹ Pan et al., « Adverse effects of titanium dioxide nanoparticles on human dermal fibroblasts and how to protect cells ».

⁶² Makihira et al., « Titanium ion induces necrosis and sensitivity to lipopolysaccharide in gingival epithelial-like cells ».

En 2017, Suárez-López et al. ⁶³ ont fraisé des surfaces implantaires avec différents traitements de surface (enrichies en phosphate TiUnite Nobel[®], modifiées en fluorures Astra Biomet[®] et sablées MTX Zimmer[®]) avec une fraise en zircone simulant une implantoplastie. Ils ont montré que des particules de TiO dérivées peuvent activer une cascade de signalisation de réparation de l'ADN de l'épithélium oral, faisant état du potentiel cytotoxique des particules de TiO.

Toutes ces données indiquent que les nanoparticules de Ti et les ions Ti peuvent être impliqués dans l'inflammation, l'hypersensibilité et la cytotoxicité. Bien qu'il soit démontré que les débris de particules de Ti, TiO et TiO₂ entraînent des réactions néfastes sur les tissus et cultures cellulaires, les mécanismes de ces réactions doivent encore être explorés.

⁶³ Suárez-López Del Amo et al., « Titanium activates the dna damage response pathway in oral epithelial cells : a pilot study ».

2 : La réponse allergique à un métal ou à un alliage

2.1. Rappel des mécanismes de l'allergie ^{64 65 66}

2.1.1 Définition de l'hypersensibilité

Le terme « allergie » ou « hypersensibilité » définit, d'une façon large, un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse immunitaire spécifique excessive et/ou inadaptée, et ne survenant que chez un nombre limité d'individus. Elle est liée à une réponse anormale de l'organisme à l'introduction d'un antigène dit allergène, substance non toxique provoquant une réponse immunitaire spécifique.

Les réactions d'hypersensibilité sont induites par des interactions cellulaires à l'origine de la libération de médiateurs chimiques et aboutissent à des lésions tissulaires.

L'hypersensibilité ne s'exprime pas lors du premier contact avec l'allergène, mais lors des contacts ultérieurs. Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité sont variables et sont à l'origine d'une classification réalisée par Gell et Coombs.

2.1.2. Formes des hypersensibilités : classification de Gell et Coombs

Les hypersensibilités regroupent de nombreux mécanismes parfois fondamentalement différents mais qui dans leur ensemble se manifestent par des altérations tissulaires consécutives à des formes diverses de réactions inflammatoires.

Les réactions d'hypersensibilité ont été classées par Gell et Coombs en fonction de la vitesse de réaction et du mécanisme impliqué. Cette classification n'implique pas que ces différentes formes de réactions interviennent indépendamment les unes des autres. Par ailleurs, des manifestations différentes peuvent être incluses dans le même type d'hypersensibilité.

2.1.2.1 L'hypersensibilité de type I (immédiate)

2.1.2.1.1 Physiopathologie

C'est une réaction à médiation humorale. Elle est médiée par des anticorps, en particulier les immunoglobulines E (IgE). C'est la réaction observée dans les réactions aux pneumo-allergènes (pollens, poussières, acariens) intervenant dans l'asthme, le rhume des foins et certains types

⁶⁴ Male et al., *Immunologie*.

⁶⁵ Chardin, Barsotti, et Bonnaure-Mallet, *Microbiologie en odonto-stomatologie*.

⁶⁶ Amsler, « Allergie et stomatologie ».

d'eczéma, à certains venins d'insectes, certaines protéines végétales dont le latex, ou encore à certains médicaments dont la famille des pénicillines.

Les mécanismes immunitaires de l'hypersensibilité immédiate se mettent en place en 2 temps.

Le premier temps a lieu en réponse à un premier contact avec l'allergène. Ce temps, dit de sensibilisation, aboutit à la synthèse d'IgE se fixant sur les récepteurs des membranes des cellules effectrices : les mastocytes et les polynucléaires basophiles.

Le deuxième temps a lieu lors des expositions ultérieures à l'allergène. Celui-ci se fixe sur les IgE activant ainsi les cellules effectrices et induisant l'extrusion de granulations intra-cytoplasmiques et la synthèse et sécrétion de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires.

La première phase dite de sensibilisation est asymptomatique. Après son entrée dans l'organisme pour la première fois, l'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces cellules migrent dans les organes lymphoïdes afférents et deviennent matures. L'allergène est alors apprêté sous forme de peptides et présenté aux lymphocytes T (LT) naïfs. Les LT naïfs s'activent puis interagissent par coopération avec les lymphocytes B (LB) grâce à l'association des récepteurs membranaires CD40/CD40L.

Les LT engagés sont des lymphocytes auxiliaires ou *helpers* (Th) qui se caractérisent notamment par leur profil de production des cytokines. Dans ce cas précis, ils ont une réponse pro-Th2. Ils secrètent des cytokines telles que les interleukines IL-4 et IL-13 qui permettent la commutation isotopique des LB activés vers des LBe induisant la synthèse d'IgE libres. Les IgE libres se fixent par le biais de leur fragment Fc à des récepteurs de haute affinité RFc ϵ I situés constitutivement à la surface des mastocytes (tissulaires) et basophiles (circulants dans le sang), ainsi qu'à des récepteurs d'affinité plus faible, RFc ϵ II, inductibles à la surface des autres cellules sanguines (plaquettes, macrophages, éosinophiles, lymphocytes).

La seconde phase dite d'expression est symptomatique. Lors de la réintroduction de l'allergène, celui-ci se fixe sur les IgE spécifiques se trouvant sur les cellules effectrices.

Le pontage des IgE entraîne une cascade de signalisation par 3 voies aboutissant respectivement à :

- la dégranulation et la libération des médiateurs préformés dont l'histamine
- la libération de médiateurs d'origine lipidique : prostaglandines et leucotriènes
- la transcription de médiateurs sécrétés (cytokines, facteurs de croissance, facteurs pro-inflammatoires).

2.1.2.1.2 Manifestations cliniques de l'hypersensibilité immédiate

La phase d'expression est responsable de la symptomatologie de la réaction allergique.

La symptomatologie se développe en deux temps :

-la phase précoce, de survenue rapide, quelques minutes seulement après l'exposition, durant laquelle ont lieu des phénomènes vasculaires (érythème, exsudation et œdème) et une contraction des fibres musculaires lisses.

-la phase tardive, durant les heures suivant l'exposition, durant laquelle se développe une réaction inflammatoire tissulaire lente.

L'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère de l'hypersensibilité immédiate. Elle survient quelques instants après l'entrée dans le corps d'un allergène auquel le corps a été sensibilisé. La dilatation des artérioles entraîne une chute de la pression artérielle et une augmentation de la perméabilité capillaire ; en résultent des difficultés respiratoires et l'accélération du pouls. Ainsi dans un court laps de temps, l'asphyxie et le choc circulatoire peuvent être fatal à l'individu.

Au niveau oro-facial, on retrouve des manifestations telles que l'urticaire ou l'angio-œdème. La réaction est en général rapide. Elle persiste de 1 à 3 jours puis disparaît spontanément. Elle est indolore, mais elle peut être à l'origine de démangeaisons et de brûlures.

2.1.2.2 L'hypersensibilité de type IV (retardée)

2.1.2.2.1. Spécificités

L'hypersensibilité de type IV se dirige contre des antigènes qui ne circulent pas dans le sang mais qui sont présentés à la surface des cellules. C'est une réaction à médiation cellulaire car elle est dépendante des cellules T sensibilisées par l'antigène. Elle est dite retardée car elle survient plus de 24 heures après la rencontre de l'antigène.

Les principales affections allergologiques relevant d'une hypersensibilité retardée sont les dermatites de contact, elles comprennent notamment les eczémas de contact ou par ingestion. D'autres affections (urticaires chroniques, allergies microbiennes) pourraient également relever, au moins en partie, d'une hypersensibilité retardée.

L'hypersensibilité retardée joue également un rôle important dans certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes, dans les mécanismes de défense anti-infectieuse en réponse à certains pathogènes persistants et dans les processus de défense anti tumorale.

Au moins 3 types de réactions d'hypersensibilité retardée ont été décrits mais toutes peuvent intervenir simultanément ou séquentiellement au cours de la réponse à un antigène. Par exemple, si un stimulus antigénique persiste, une réaction de contact peut se transformer en réaction granulomateuse. Nous nous intéresserons à l'hypersensibilité de contact qui intervient en réponse à un sensibilisant exogène.

2.1.2.2.2 Physiopathologie

Lors de la première phase dite phase de sensibilisation, le produit sensibilisant exogène est le plus souvent un haptène, c'est-à-dire une substance de petite taille non immunogène par elle-même. L'haptène est une molécule de petite taille (moins de 1000 daltons), électrophile, capable de franchir la barrière naturelle.

L'haptène possède des fonctions chimiquement réactives, de manière primaire ou après son métabolisme. L'haptène peut se fixer de façon covalente sur certains acides aminés ou former des complexes stables non covalents. De nombreux haptènes sont lipophiles et peuvent être transloqués dans le cytoplasme, d'autres peuvent se lier aux molécules membranaires des cellules de Langerhans et être internalisés.

Dans la peau, l'haptène se fixe sur les protéines épidermiques de grande taille en se liant aux acides aminés, telle que l'albumine. Cela conduira à la formation d'une protéine hapténisée qui pourra être présentée aux cellules immunitaires.

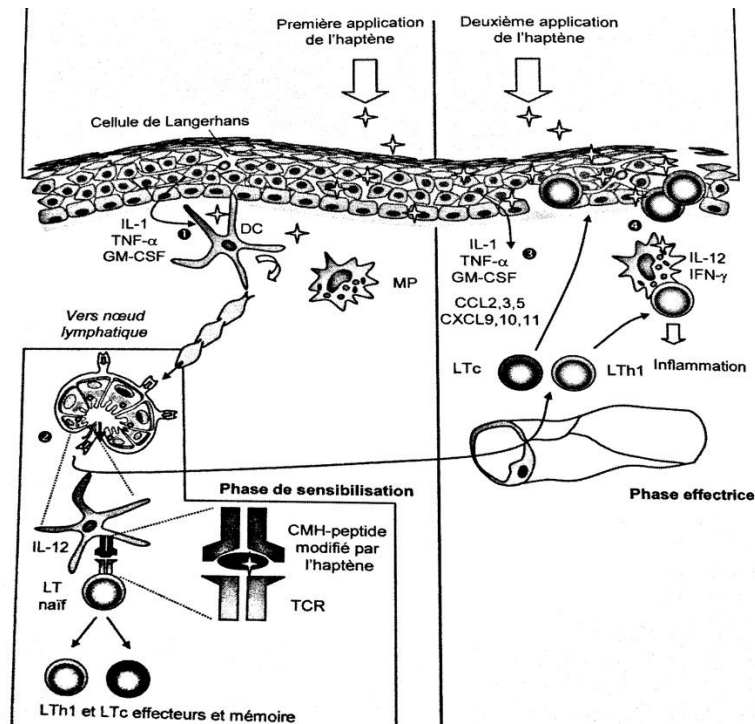
À l'entrée de l'haptène au niveau des kératinocytes, ceux-ci sécrètent des cytokines tels que les interleukines IL-1 β , le TNF α et le GM-CSF, qui activent les cellules de Langerhans. Elles captent les peptides hapténisés et les présentent aux lymphocytes T (CD8 et CD4) dans les organes lymphoïdes régionaux. Des lymphocytes T effecteurs Tc (cytotoxiques) et Th1 (auxiliaires) sont produits, ainsi que des lymphocytes mémoires. Cette première phase est cliniquement asymptomatique. Elle peut durer quelques jours à plusieurs années.

La phase de révélation survient chez un sujet déjà sensibilisé, 24 à 48 heures après un nouveau contact avec l'allergène. L'activation des kératinocytes par l'haptène induit la production de chimiokines qui entraînent la migration des lymphocytes T sensibilisés vers le site cutané.

Les principaux effecteurs sont les lymphocytes Tc qui éliminent les cellules présentant l'haptène (kératinocytes et fibroblastes). La lyse cellulaire est principalement assurée par la voie perforine-granzyme. Les lymphocytes Th1, quant à eux, sécrètent des cytokines qui activent les LTc, recrutent et activent les monocytes et les macrophages.

Au cours de cette action, les médiateurs, tels que le TNF α et l'IL-1, induisent l'expression de molécules d'adhérence (ICAM et sélectines) par les cellules endothéliales. Cela favorise la migration et l'activation de cellules T. Les cellules mononuclées infiltrant progressivement le derme, puis l'épiderme autour des annexes cutanées et des vaisseaux sanguins.

Figure 4 : Schéma des mécanismes effecteurs de l'hypersensibilité de contact



Source : Espinosa et Chillet, « Immunologie », 2006

2.1.2.2.3 Manifestations de l'hypersensibilité retardée de contact

La phase de révélation est responsable de la symptomatologie de la réaction allergique. Le recrutement des cellules mononucléées inflammatoires entraîne la réaction clinique et histologique d'eczéma (spongiose et exocytose épidermiques).

L'examen immuno-histologique des lésions révèle l'accumulation de monocytes et de lymphocytes T. La réaction clinique commence par une inflammation et se poursuit par une atteinte locale avec destruction partielle de l'épiderme et l'apparition d'un érythème avec un œdème et un prurit.

La réaction cutanée est maximale 48 heures après le contact avec l'allergène.

2.2 Spécificités des hypersensibilités dans le cas des métaux et alliages dentaires

2.2.1 Facteurs en faveur d'une hypersensibilité moindre

Les manifestations orales d'allergies aux métaux sont de diagnostic difficile et plus rares que les réactions cutanées, notamment du fait d'une moindre susceptibilité à former des antigènes ou allergènes après couplage avec un ion métallique.

Ceci s'explique par le fait qu'en général, les muqueuses orales sont plus résistantes et moins réactives que la peau à une irritation primaire et ne sont pas aussi facilement sensibilisées à cause des effets irrigant et tampon de la salive et à des contenus plus faibles de protéines porteuses des allergènes. Par ailleurs, les cellules de Langerhans sont moins nombreuses que dans la peau.

Des concentrations plus fortes d'allergènes seraient nécessaires dans la cavité buccale pour montrer des manifestations allergiques : il faut par exemple 5 à 12 fois plus de nickel en bouche qu'en contact avec la peau.

De plus, les produits relargués des matériaux dentaires sont dissous dans la salive, relargués dans une forme inactive ou avalés avant de réagir ou être absorbés. Une irrigation de la muqueuse orale abondante permet aussi une absorption rapide et un auto-nettoyage des allergènes.

Selon Esposito et al.⁶⁷ ainsi que Clarke et al.⁶⁸, le faible taux d'allergie au titane dans le domaine dentaire par comparaison aux implants orthopédiques est imputable à la faible surface implantaire en contact avec l'organisme. Ce qui a pour conséquence un relargage des particules moins importante induisant des réactions plus lentes à se développer.

Enfin, les formes métalliques sensibilisantes et cytotoxiques sont principalement les formes particulières ioniques inactives, ce qui va l'encontre du cahier des charges des biomatériaux qui doivent présenter une bonne résistance à la dégradation⁶⁹.

2.2.2 Le rôle des alliages

Il existe un phénomène de poly-sensibilisation aux métaux. Celle au nickel, cobalt et chrome est fréquente. Les alliages de titane sont préférés en implantologie orale au TiCp du fait de leur meilleure résistance mécanique. Cependant, les quantités de ces métaux alliés et de petites quantités d'impuretés contribuent à initier ou intensifier une réaction allergique. Les auteurs rapportent une

⁶⁷ Esposito, « Titanium for dental application (I) ».

⁶⁸ Clarke et al., « Levels of metal ions after small- and large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty ».

⁶⁹ Bilhan et al., « The effect of mucine, IgA, urea, and lysozyme on the corrosion behavior of various non-precious dental alloys and pure titanium in artificial saliva ».

réaction allergique au nickel provoquée par une infime quantité de nickel dans un implant dentaire en titane⁷⁰. Harloff et al⁷¹ ont utilisé la spectrométrie afin d'investiguer différents alliages de titane. Les résultats de leur étude ont montré que les alliages contiennent de faibles quantités d'éléments additionnels comme le béryllium, le cobalt, le chrome, le cuivre, le fer, le nickel et le palladium.

2.3. Manifestations de l'hypersensibilité aux métaux et leurs alliages

Nous détaillerons ici dans un premier temps des manifestations retrouvées en général dans les cas d'hypersensibilité aux métaux et leurs alliages utilisés en odontologie, avant de spécifier celles retrouvées dans le cas précis des implants en titane.

Les manifestations orales d'allergie aux métaux et leurs alliages restent rares et de diagnostic difficile car peu spécifiques. Les signes subjectifs (douleurs, prurit, sensation de brûlures, de picotements, dysesthésies ou paresthésies de la muqueuse buccale labiale ou linguale) sont souvent plus importants que les signes objectifs.

La région orofaciale est associée à des hypersensibilités de types I, III et IV.

L'hypersensibilité de type I peut apparaître cliniquement dans la sphère orofaciale, sous une forme aigue comme un œdème à progression rapide pouvant atteindre l'appareil respiratoire supérieur, et engager le pronostic vital du patient. Dans des formes sévères d'allergies de type I, on peut également retrouver une urticaire prurigineuse ou non, confinée à une partie de la cavité orale ou pharyngée. [SEP]

La plus communément trouvée est l'hypersensibilité de type IV dans laquelle les signes peuvent être observés de quelques jours à quelques années après le contact avec l'allergène.^{72 73 74 75}

L'allergie dans la cavité orale se manifeste par des érythèmes de la muqueuse orale, œdème labial, plaques de purpura au palais, ulcères buccaux, gingivite hyperplasique, dépapillation de la langue, chéilite angulaire, éruption eczémateuse péri-orale, réactions lichénoïdes. Garhammer et al. ont rapportés divers symptômes tels que la gingivite, l'inflammation palatine, la langue plissée et géographique ainsi que des lésions lichénoïdes de la muqueuse orale. [SEP]

La manifestation la plus commune des réactions allergiques orales est l'allergie de contact : la stomatite allergique avec réactions érythémateuses, œdémateuses, vésiculaires, érosives, bulleuses

⁷⁰ Mitchell, Synnott, et VanDercreek, « Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments : a clinical report ».

⁷¹ Harloff et al., « Titanium allergy or not ? "Impurity" of titanium implant materials ».

⁷² Gawkrödger, « Investigation of reactions to dental materials ».

⁷³ Vamnes, Lygre, Grønningsæter, et al., « Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials ».

⁷⁴ Garhammer et al., « Patients with local adverse effects from dental alloys ».

⁷⁵ Evrard, Waroquier, et Parent, « Allergies to dental metals. Titanium: a new allergen ».

ou ulcérées. L'allergie au titane se manifeste par des signes d'urticaire, d'eczéma, œdème, rougeur et prurit de la peau ou des muqueuses orales, localisée ou généralisée.^{76 77}

Dans certains cas spécifiques, les réactions allergiques ont été associées avec des problèmes plus sévères tels que la dermatite atopique, la cicatrisation incomplète de fractures osseuses, des douleurs, des nécroses ainsi que la fragilisation implantaire et des phénomènes de tolérance.

Concernant les implants oraux, l'apparition d'érythèmes faciaux et de tissus hyperplasiques œdématiés et non-kératinisés ont également été décrits.⁷⁸

2.3.1 Manifestations orales

2.3.1.1 Stomatite de contact^{79 80 81}

Elle est similaire à la dermatite de contact encore appelée eczéma de contact, qui a lieu au niveau de l'épiderme et du derme. Les lésions évoluent en quatre stades. Elles débutent par des plaques érythémateuses suivies d'une phase vésiculeuse qui correspond à la formation de vésicules remplies de liquide clair. Ces vésicules se rompent lors de la phase suintante faisant place à des érosions ou des ulcérations. Enfin, la phase desquamative correspond à la disparition des lésions avec ou sans cicatrices. La plupart du temps, il s'agit de lésions très prurigineuses.

Leur localisation initiale se situe au niveau de la zone de contact avec l'allergène mais on peut observer une diffusion de l'atteinte des muqueuses vers la peau. Ainsi une chéilite et une atteinte péri-orale peuvent être associées.

2.3.1.2 La chéilite^{82 83 84 85 86}

Dans les chéilitis allergiques de contact on retrouve les signes classiques des lésions eczématiformes avec prurit, érythème, œdème et vésicules. Les formes chroniques peuvent être croûteuses et fissuraires. Les atteintes peuvent être généralisées ou localisées aux commissures.

⁷⁶ Hensten-Pettersen, « Casting alloys ».

⁷⁷ Lhotka et al., « Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing ? »

⁷⁸ Matthew et Frame, « Allergic responses to titanium ».

⁷⁹ Alanko et al., « Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series ».

⁸⁰ Scalf et al., « Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions ».

⁸¹ Vamnes, Lygre, Grønningsaeter, et al., « Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials ».

⁸² Pigatto et al., « Photoletter to the editor ».

⁸³ Pigatto, Zerboni, et Guzzi, « Local and systemic allergic contact dermatitis due to dental alloys ».

⁸⁴ Gawkrödger, « Investigation of reactions to dental materials ».

⁸⁵ Axéll, « Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology ».

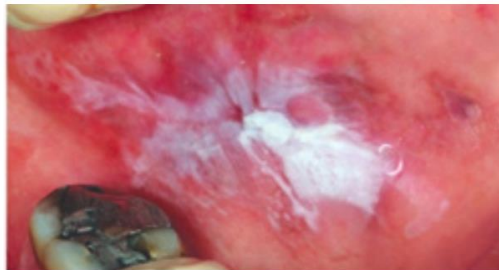
⁸⁶ Grevers et al., *Atlas de poche d'allergologie*.

2.3.1.3 Les lésions lichénoïdes ^{87 88 89 90}

Cliniquement et à l'examen histologique, le lichen plan buccal ne peut pas toujours être différencié d'une lésion lichénoïde buccale. Cela dit, on note que les lésions lichénoïdes buccales se caractérisent par une répartition asymétrique et une proximité immédiate avec les substances déclenchantes. Les lésions se présentent sous forme de papules ou de plaques, avec parfois des stries blanchâtres caractéristiques. En outre, des lésions érythémateuses, érosives et bulleuses peuvent survenir, souvent réparties de façon symétrique.

Les lésions orales sont localisées principalement sur la muqueuse buccale, la langue, la gencive, le palais et les lèvres.

Figure 5 : Exemple de réaction lichénoïde en rapport avec une restauration à l'amalgame



Source : McParland et Warnakulasuriya, « Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam », 2012

2.3.1.4 *Burning mouth syndrom* et stomatodynies ^{91 92}

Ce sont des douleurs buccales sans manifestation visible. Dans la littérature, ce syndrome a pu être rattaché à des étiologies diverses. Dans la littérature, chez les patients atteints de stomatodynie, les tests allergologiques ont peu d'intérêt, car ils ne sont pas différents de ceux retrouvés dans la population générale. Pour le *burning mouth syndrom*, l'enquête allergologique se justifie seulement pour les douleurs aiguës intermittentes.

⁸⁷ Gawkrödger, « Investigation of reactions to dental materials ».

⁸⁸ Axéll, « Hypersensitivity of the oral mucosa : clinics and pathology ».

⁸⁹ Grevers et al., *Atlas de poche d'allergologie*.

⁹⁰ Ahlgren et al., « Contact allergies to potential allergens in patients with oral lichen lesions ».

⁹¹ Garhammer et al., « Patients with local adverse effects from dental alloys ».

⁹² Evrard, Waroquier, et Parent, « Allergies to dental metals. Titanium : a new allergen ».

2.3.2 Manifestations extra-orales et systémiques

Les manifestations de l'allergie aux alliages peuvent apparaître à distance des métaux intra-oraux : elles sont plus fréquentes et parfois concomitantes.

Les principales sont des réactions cutanées : dermatite, dermatite, urticaire, eczéma (ulcération possible), sensibilités, œdème des paupières, lèvres fissurées, eczéma chronique des joues et paumes des mains, urticaires de contact et plaques érythémateuses voire œdémateuses. Des exacerbations d'eczéma préexistants sont également décrites.

Des urticaires de la muqueuse buccales ou généralisées ainsi que des angio-œdèmes sont également rapportés. Enfin des réactions respiratoires (rhinites, laryngite, bronchites, asthme), gastroentérologiques (œsophagites, gastro-entérites) ou ophtalmologiques (conjonctivites) peuvent apparaître.

2.3.2.1 L'urticaire

L'urticaire est une éruption cutanée prurigineuse circonscrite pouvant migrer et se manifester sur n'importe quelle partie de l'organisme. Les lésions sont multiples et occasionnellement coalescentes, d'une taille de quelques millimètres à plusieurs centimètres. L'examen microscopique révèle un engorgement et une dilatation des petits vaisseaux capillaires et lymphatiques dans le derme superficiel. L'urticaire dans sa forme aiguë est le plus souvent lié à une origine allergique.

2.3.2.2 L'angio-œdème

L'angio-œdème, aigu ou chronique, n'est pas une manifestation prurigineuse. De résolution lente, il affecte le plus souvent les lèvres, les paupières, la langue, la muqueuse buccale et les extrémités. Dans les cas sévères, la muqueuse laryngée et celle du tractus respiratoire peuvent être atteintes. Quand l'œdème siège au niveau de la glotte (œdème de Quincke), il se traduit par une dyspnée laryngée avec bradypnée inspiratoire bruyante et tirage au cours de la ventilation. Il est objectivé par la dépression des parties molles du cou et du creux sus-sternal à la suite de la contraction des muscles respiratoires accessoires. Il se manifeste aussi par un œdème sans prurit des bras, des jambes, des lèvres, des yeux, de la langue ou de la gorge, une obstruction aérienne et des douleurs abdominales.

2.3.2.3 Induction de rhinites et asthme ^{93 94 95}

⁹³ Bork, « Flieschnupfent durch metallteile von zahnprothesen. »

⁹⁴ Hildebrand et al., « Les conséquences biologiques de la présence d'ions métalliques dans la cavité buccale. »

⁹⁵ Scuri et al., « Effects of titanium dioxide nanoparticle exposure on neuroimmune responses in rat airways ».

Elles ont été décrites pour le nickel par Bork et Hildebrand. Pour le titane, une étude de Scuri et al. sur les rats montre qu'une exposition aux nanoparticules de TiO₂ sur des rats nouveaux nés influence l'expression de neurotrophines pulmonaires, éléments régulateurs du développement des voies respiratoires. L'exposition est associée à une hyperactivité des voies respiratoires et une inflammation modérée chez les rats de 2 semaines. En revanche, l'exposition n'a pas de conséquences chez les rats adultes.

2.3.2.4 Dermatoses ⁹⁶

La dissémination des débris métalliques chez des personnes sensibilisées peut entraîner l'apparition de dermatose ou exacerber certaines dermatoses préexistantes : dermatite des mains, lichen plan, pustulose palmaire et plantaire.

⁹⁶ Raison-Peyron, « Implants et prothèses (hors dentisterie) et allergie aux métaux ».

3 : Revue de la littérature sur l'allergie aux implants en titane

3.1 Matériels et méthodes

Dans un premier temps, les recherches sont conduites dans les bases de données PUBMED, MEDLINE et EMBASE avec comme mots-clés établis sur CISMEF : « TITANIUM ALLERGY DENTAL IMPLANT » ce qui donne 45 résultats. Puis les termes soumis sont « TITANIUM HYPERSENSITIVITY DENTAL IMPLANT » ce qui a abouti à 33 résultats.

L'ensemble des résultats de la recherche avec le terme « HYPERSENSITIVITY » étant inclus dans ceux avec « ALLERGY », les 45 résultats de la recherche initiale sont gardés.

Dans un deuxième temps, les articles sont sélectionnés à partir des critères PICO en rapport avec la problématique dans le titre et l'abstract.

Ainsi 26 articles ont été sélectionnés.

Tableau 2 : Équation de recherche et résultats

Base de données				
Mots-clés « TITANIUM ALLERGY DENTAL IMPLANT » « TITANIUM HYPERSENSITIVITY DENTAL IMPLANT »				
45 publications				
Critères PICO				
26 publications				
Répartition des résultats				
Étude prospective	Revue de littérature	Enquête clinique	Cas cliniques	Autres (Études des mécanismes, lettres aux éditeurs, études comparatives)
1	9	1	5	10

Source : Auteur, 2018

3.2. Résultats

Aucun chiffre sur la prévalence de l'allergie au titane dans la population générale n'a pu être mis en évidence. La plupart des données publiées sur le thème de l'allergie au titane implantaire concerne principalement les implants orthopédiques et dentaires, et sont des rapports de cas.

Les allergies retrouvées des hypersensibilités de type IV.

3.2.1 Références aux implants orthopédiques

Le premier cas d'allergie au titane concerne un implant cardiaque. Il a été rapporté par Peters et al.⁹⁷ et concerne un pacemaker en TiCp. Progressivement on a observé des rapports sur des implants orthopédiques et plus rarement des implants dentaires.

Dans ce cas le diagnostic a été posé par un examen clinique suite à l'apparition d'une réaction locale granulomateuse, retrouvé dans les hypersensibilités de type IV et une réaction modérée à un patch-test au titane métallique.

En revanche, Brun et Hunziker⁹⁸, et Viraben et al.⁹⁹, ayant observé une dermatite granulomateuse suite à des implantations de pacemakers, n'ont pas pu confirmer le diagnostic d'allergie par le patch-test. En effet, ils n'ont observé aucune réaction positive, ni au titane sous forme métallique ni au TiO₂. Ce n'est qu'un peu plus tard, en orthopédie, lors d'un échec inexplicable de prothèse de hanche par Lalor et al.¹⁰⁰, et de cicatrisation osseuse partielle à la pose de plaques d'ostéosynthèse, que Thomas et al.¹⁰¹, poussent les investigations plus loin. Leurs échecs s'accompagnent d'apparition de lésions dermiques eczémateuses malgré des patch-tests au TiO₂ négatifs. Ils décident donc de conduire des tests de transformations lymphocytaires (TTL) (cf § 3.4.3.2). Ceux-ci se révèlent positifs au titane. Dans tous les cas cités, la dépose de l'implant accompagne la disparition des signes cliniques.

En orthopédie, il a été montré que les patients souffrant d'allergies multiples¹⁰² et les patients ayant des antécédents d'allergies aux métaux présentent un risque plus important de développer une réaction allergique au titane implantaire¹⁰³.

Hallab et al. établissent la prévalence de l'hypersensibilité aux métaux entre 10% à 15% dans la population générale tandis qu'elle est à 25% chez un patient avec un implant fonctionnel. Ils

⁹⁷ Peters et al., « Pacemaker contact sensitivity ».

⁹⁸ Brun et Hunziker, « Pacemaker dermatitis ».

⁹⁹ Viraben, Boulinguez, et Alba, « Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pacemaker. »

¹⁰⁰ Lalor et al., « Sensitivity to titanium. A cause of implant failure ? »

¹⁰¹ Thomas et al., « Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature ».

¹⁰² Forte, Petrucci, et Bocca, « Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention ».

¹⁰³ Hallab, Merritt, et Jacobs, « Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants ».

établissent une fréquence de l'allergie aux métaux six fois plus grande chez des patients avec un échec de prothèse orthopédique que dans la population générale.

Thomas et al.¹⁰⁴ étudient une cohorte de 16 patients suivi après arthroplastie. Après réalisation de TTL, ils notent une prévalence de l'hypersensibilité à 81 % à tous les métaux testés dont le Ti sous forme de poudre de titane. Dans leur conclusion, ils préconisent d'inclure l'allergie aux métaux dans le diagnostic différentiel de l'échec implantaire.

En 2011, Thyssen et al.¹⁰⁵ établissent une check-list de 10 points cliniques pour l'aide au diagnostic et la conduite à tenir face à une allergie aux métaux à un implant orthopédique post-opératoire. Le signe principal étant une dermatite apparue quelques semaines à quelques mois après la pose de l'implant, dans la zone de la peau recouvrant l'implant et explorée par un patch-test associé à au moins un test *in vitro* TTL ou MELISA (cf § 3.4.3.2).

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats à l'odontologie, même si des références aux implants dentaires en titane sont systématiquement incluses dans la littérature relative aux implants cardiaques et orthopédiques, et vice-versa.

3.2.2 Références aux implants dentaires

Dans le domaine odontologie, et plus particulièrement à l'allergie aux implants dentaires en titane, on trouve deux études cliniques et cinq cas cliniques.

Tableau 3 : Cas cliniques issus de la recherche PUBMED relatifs aux implants dentaires

Auteur	Année	Antécédents	Exposition	Signes cliniques	Test d'hypersensibilité pratiqué	Délai d'apparition de la symptomatologie	Prise en charge et résultats
Mitchell et al.	1990	NR	Implants dentaires en TiCp de grade NR	Hyperplasie gingivale sur 2 patients	NR	NR	Résolution complète des signes après remplacement avec un implant en or
du Preez et al.	2007	NR	Implants dentaires en TiCp de grade IV x6	Réponse inflammatoire chronique locale et fibrose autour des implants, réaction à cellules géantes autour de 2 implants	NR	NR	Résolution complète des signes après dépose des implants
Egusa et al.	2008	NON	Implants dentaires en TiCp de grade I x2	Dermatite faciale chronique	LTT positif au TiCl3	1 semaine	Résolution complète des signes après dépose des implants
Ko et al.	2014	NR	Couronnes dentoportées en TiCp de grade II	Dermatite cervicale	LST pré-implantation négatif. LST post-implantation positif	9 mois	Résolution complète des signes après dépose des implants
Hosoki et al.	2015	Rhinite, cuir	Implants dentaires en TiCp de grade 4 x2	Réaction eczémateuse hypogastrique	Patch-test au Ti et TiO2	2 ans	Résolution complète des signes après dépose des implants

Source : Auteur, 2018

¹⁰⁴ Thomas et al., « Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature ».

¹⁰⁵ Fage et al., « Titanium : a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity ».

Pour la discussion, nous développerons dans un premier temps une étude clinique prospective comprenant le plus grand nombre de patients à notre disposition, puis nous analyserons deux cas cliniques rapportés ayant fait l'objet d'une publication dans les bases de données.

3.2.2.1 Étude clinique sur l'allergie au titane : Alberto Sicilia et al. (2008) ¹⁰⁶*Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients.*

3.2.2.1.1 Objectif

Cette étude évalue la présence d'allergie au titane chez des patients déjà traités ou en attente d'être traités par des implants dentaires.

3.2.2.1.2 Matériel et méthode

Un groupe de 1500 patients nécessitant des implants ou une chirurgie péri-implantaire ont été examinés dans la clinique Sicilia entre 2002 et 2004.

L'évaluation de la présence ou l'absence d'allergie au titane a été faite en deux phases :

- phase de sélection reposant sur l'anamnèse et l'examen clinique
- phase de tests reposant sur la réalisation de tests allergologiques épicutanés et cutanés

3.2.2.1.3 Critères d'inclusion et schéma de la sélection

Tableau 4 : Critères d'inclusion de l'étude

ÉCHANTILLON INITIAL	1500 patients (2002-2004)
PHASE DE SÉLECTION CLINIQUE (INDICATEURS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Symptômes allergiques après pose de l'implant 2. Lésions hyperplasiques des tissus mous 3. Échec(s) implantaire(s) inexplicé(s) 4. Antécédents de deux allergies ou plus 5. Forte exposition au Ti pendant la chirurgie implantaire 6. Multiples échecs implantaires expliqués
ÉCHANTILLON SÉLECTIONNÉ	35 patients
PHASE DE TESTS	Réalisation de tests allergologiques épicutanés et cutanés

Source : Auteur, 2018

¹⁰⁶ Sicilia et al., « Titanium allergy in dental implant patients : a clinical study on 1500 consecutive patients ».

Dans la phase de sélection, les critères d'inclusion retenus permettent de dégager 2 groupes de patients inclus selon les critères relevant d'une symptomatologie allergique ou d'une prédisposition à l'allergie.

Le premier groupe ACRG (Groupe Compatible avec la Réponse Allergique) est composé de 16 patients présentant une symptomatologie pouvant s'apparenter à une réponse allergique telle qu'elle est décrite sur le plan anatomopathologique. On y trouve des symptômes de réaction allergique après la mise en place d'implant (érythème intra/extra oral et locale/général, urticaire, prurit, eczéma, rash, dermatite, et lésions de forme eczémateuse), des lésions hyperplasiques dékératinisées sur les tissus mous péri-implantaires et enfin des échecs implantaires inexplicables incluant la perte implantaire prématurée spontanée.

Le second groupe PFG (Groupe avec des Facteurs Prédisposants) comporte 19 patients qui présenteraient des prédispositions au développement d'une allergie au titane par le biais d'un terrain génétique favorable ou d'une exposition préalable.

On y trouve les antécédents d'allergies connues que les auteurs ont définis comme la présence d'allergies à deux éléments ou plus, un antécédent de réaction allergique sévère tel que l'œdème de Quincke, ou le choc anaphylactique. De plus, on y inclut une exposition interne au titane par le biais de chirurgies invasives. Les auteurs ont retenu pour cela trois antécédents de chirurgies implantaires pouvant être générales (orthopédiques, cardiaques) et orales (traitement de péri-implantite ou dépose d'implant).

Le groupe CG (Groupe Contrôle) est le groupe contrôle ou témoin est composé de 35 patients, choisis aléatoirement sur un échantillon de 800 patients ne répondant pas aux critères d'inclusion.

3.2.2.1.3 L'étude clinique de l'allergie

Elle repose sur les tests épicutanés et cutanés respectant les normes en vigueur par l'*International Contact Dermatitis Research Group* et la Standardisation Européenne Modifiée ¹⁰⁷ (Suhonen et Kanerva, 2001). Les allergènes testés sont l'oxyde de titane et la poudre de titane métallique à des dilutions à 0,1% et 0,5%. Le contrôle positif est réalisé avec une solution à 0,1% d'histamine et sera le témoin comparatif pour l'interprétation des résultats.

Le protocole est mis en oeuvre par le même praticien et uniformisé pour chaque groupe de patients. La lecture des résultats est faite par comparaison de l'intensité des réactions (qualitative et quantitative en surface) suivant le code : * superficielle ; **modérée ; *** significative à forte ; ****sévère (intense).

¹⁰⁷ Suhonen et Kanerva, « Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames ».

L'analyse statistique établit la prévalence estimée de l'allergie au titane. Elle est exprimée en pourcentage avec un intervalle de confiance CR de 95%. La correction est réalisée avec le Chi2 (test de Yates) et test exact de Fisher.

3.2.2.1.4 Résultats et analyses

On constate que 9 patients ont montré une réaction positive au patch-test au titane soit 0.6% dont 8 patients du groupe ACRG soit 50%, 1 patient du groupe PFG soit 5.3%.

On constate que les tests allergologiques ont été négatifs sur tous les sujets contrôles.

Tableau 5 : Résultats des patch-tests au titane sur les deux groupes

	Patients	+	-	+ 95% CR
Test group (TG)	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)	11.2-40.2
Control group (CG)	35	0 (0%)	35 (100%)	

Source : Sicilia et al., Titanium allergy in dental implant patients : a clinical study on 1500 consecutive patients, 2008.

Par comparaison intergroupe, on note la réponse allergique positive au titane 10 fois plus élevée dans le groupe ACRG que dans le groupe PFG : 8 cas (50%) dans ACRG pour 1 cas (5.3%) dans PFG.

Tableau 6 : Comparaison des résultats des patch-tests selon les indicateurs cliniques lors de l'inclusion

Clinical Indicators	Total	+	-	+ 95%CR
Allergy symptoms after implant placement	6	3** (50%)	3	(10-90)
Soft tissue hyperplastic lesions	2	0 (0%)	2	
Unexplained implant failures	8	5* (62.5%)	3	(29-96)
History of several allergies	10	1 (10%)	9	(0-7.2)
Heavily Ti-exposed during implant surgeries	6	0 (0%)	6	
Explained implant failures	3	0 (0%)	3	
Control group	35	0	35	

Source : Sicilia et al., Titanium allergy in dental implant patients : a clinical study on 1500 consecutive patients, 2008.

L'analyse du lien entre la clinique et la réponse positive à allergie dans l'échantillon permet de noter quelques observations. Les 3 critères cliniques qui ont établis une corrélation positive avec l'allergie sont la présence de signes caractéristiques d'une réaction allergique locale après la chirurgie implantaire (3 cas sur 6), l'échec implantaire inexplicé (5 cas sur 8), enfin, on note aussi un antécédent d'allergies

multiples (1 cas sur 10). Comparativement, l'échec implantaire inexpliqué est le signe le plus favorable à l'existence d'une allergie au titane.

En conclusion, l'étude montre que des patients avec des implants dentaires présentent une allergie au titane et que cette prévalence est faible (0.6%).

Notons que l'étude comporte des biais dans la mesure où, d'une part, l'échantillon des patients accédant à la phase 2 de l'étude et effectivement testés pour le titane est faible et d'autre part, les auteurs ne rapportent pas les caractéristiques des implants en place (titane commercialement pure ou alliage de titane). Enfin, il n'existe pas de standardisation des tests diagnostiques pour confirmer une allergie au titane. Les tests épicutanés utilisés dans le diagnostic de l'allergie au titane sont peu sensibles et reproductibles. L'étude de Müller and Valentine-Thon, 2006 ¹⁰⁸ a démontré la non-concordance des patch-test et tests sanguins.

Au vu des difficultés au diagnostic de l'allergie au titane, les études sous-estiment probablement la prévalence réelle de l'allergie au titane chez les patients porteurs d'implants dentaires.

Les auteurs concluent que l'évaluation de l'allergie au titane ne justifie pas des tests allergologiques chez tous les patients mais seulement chez des patients à risque.

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.

3.2.2.2 Étude clinique sur l'allergie au titane : Müller et Valentine-Thon (2006)

3.2.2.2.1 Objectif de l'étude

Il s'agit d'évaluer le potentiel du titane à induire une hypersensibilité chez des patients chroniquement exposé au titane par le biais d'implants dentaires ou d'endoprothèse.

3.2.2.2.2 Matériels et méthodes

Dans les critères d'inclusion, l'étude inclut 56 patients ayant développée une symptomatologie générale ou locale après la pose d'implants dentaires ou d'endoprothèses.

¹⁰⁸ Müller et Valentine-Thon, « Hypersensitivity to titanium ».

Tableau 7 : Type de symptomatologie développée pour les critères d'inclusion

Symptomatologie générale non corrélée à une pathologie chronique connue	Douleurs musculaires Douleurs articulaires Douleurs nerveuses Syndrome de fatigue chronique Dépression
Symptomatologie locale dans la région faciale	Dermatite Lésions eczémateuses Lésions acnéiformes Inflammation

Source : Auteur, 2018

Tableau 8 : Caractéristiques de l'échantillon étudié

Type d'implant Ti	Nombre de patients
Implants dentaires	35
Endoprothèses seules	17
Endoprothèses et implants	1
Alliages d'or contenant du Ti	2
Brackets orthodontiques	1

Nombre total de patients	Homme	Femme	Étendue de l'âge des patients	Tests diagnostiques pratiqués
56	17	39	14,3 – 84,1	Patch-test MELISA

Source : Auteur, 2018

Tableau 9 : Résultats des tests diagnostiques

Métaux testés	Ti	Ni	Pt	Cd	In	Be	Pd	Au	Cu	Pb
Patch-test	Positif au Ti			Négatif au Ti						
54 patients testés	0			54						
MELISA	Positif au Ti			Négatif au Ti		Ambigu au Ti		Négatif au Ti et positif à d'autres métaux		
56 patients testés	21 (37,5%)			57,9 (57,9%)		16 (28,6%)		11 (19,6%)		

Source : Auteur, 2018

À la suite de l'analyse allergologique, 54 patients ont accepté la dépose de leurs implants.

À la suite de la dépose, les auteurs ont noté une amélioration de la symptomatologie chez les 54 patients. De plus chez 15 patients testés à nouveau après la dépose, les auteurs ont noté une corrélation entre la disparition des symptômes et la normalisation de la réactivité au test MELISA.

Les auteurs concluent d'une part que le test MELISA est plus fiable dans la détection d'une réponse allergique au titane comparé au patch-test, et d'autre part que le titane a induit hypersensibilité chez des patients exposés chroniquement via des implants dentaires ou des endoprothèses.

Notons que l'étude comporte des biais dans la mesure où d'une part l'échantillon des patients est faible et d'autre part les auteurs ne rapportent pas les caractéristiques des implants en place (titane commercialement pure ou alliage de titane). De plus, soulignons qu'il n'y a qu'une préparation d'allergène qui a été testé au patch-test (comportant de l'oxyde de Ti à 0,1%).

Enfin l'étude donne peu de précisions temporelles et cliniques sur le délai d'apparition et la chronologie dans le développement de la symptomatologie et sa disparition à la dépose.

*3.2.2.3 Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: A clinical report; Egusa et al. 2008*¹⁰⁹

Une patiente de 50 ans, en bonne santé générale, adressée à la clinique de Ko (Japon) consulte pour la présence de lésions cutanées inflammatoires sur le visage depuis 2 ans.

L'examen clinique révèle un rash cutané persistant caractérisé par des plaques rouges et prurigineuses disséminées sur le visage. On note les signes typiques d'eczéma facial. Elle est complètement édentée et porte une prothèse amovible complète maxillaire et une prothèse mandibulaire supra implantaire supportée par 2 implants. Les implants ont été posés 2 ans auparavant avec les caractéristiques suivantes : titane de grade 1 (99,64%) de Osseotite Implant System, Biomet 3i.

Les rashes sont apparus sur le visage au niveau de la mandibule une semaine après la pose et se sont disséminés graduellement sur la totalité du visage.

Les tests sanguin et urinaire au laboratoire sont normaux et la patiente n'a pas présenté d'autres symptômes.

Afin de confirmer l'allergie, on propose d'abord à la patiente la réalisation d'un test épicutané. La patiente est informée des risques : induction de faux positifs du fait de l'irritation, induction d'une sensibilisation ou symptomatologie exacerbée. La patiente refuse le patch-test.

¹⁰⁹ Egusa et al., « Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants : a clinical report ».

On propose donc à la patiente une alternative par le test de transformation lymphocytaire (LTT). Les allergènes testés sont les suivants 4 % $TiCl_3$, 0.2 % $HAuCl_4$, 0.1 % CH_3COOAg , 0.2 % $PdCl_2$, 0.4 % $InCl_3$, 0.02 % $HgCl_2$, and 1 % $NiSO_4$. On note une réaction spécifique à $TiCl_3$, $NiSO_4$, et $HgCl_2$ (indice de stimulation maximum SI max de 2.39, 2.92, et 32.89). Le reste des allergènes ont une réponse dans les limites de la normale.

La dépose des implants a lieu en juillet 1998. La semaine suivant la dépose, les symptômes de l'eczéma ce sont d'abord temporairement exacerbés puis graduellement améliorés sans aucune prescription et une résolution complète a lieu en 10 mois. La patiente n'a pas souhaité reposer d'implant et est restée avec un traitement par prothèse amovible complète bimaxillaire.

La patiente est suivie depuis 10 ans et aucun signe de récurrence n'est noté.

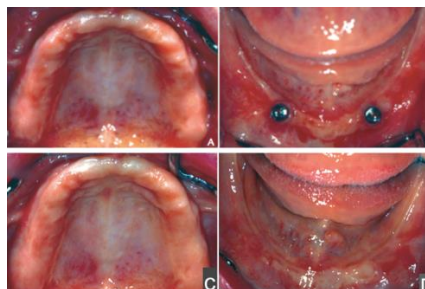
Ce cas illustre une apparition eczémateuse locale associée à la mise en place des implants dentaires en TiCp. Le test *in vitro* TTL est positif au titane et on note une disparition complète de la symptomatologie à la dépose des implants.

Dans ce cas, les auteurs confirment le diagnostic d'une allergie aux implants dentaire en TiCp.

Figure 6 : Évolution de l'eczéma facial : Situation initiale (A), à sept jours puis 10 mois après la dépose (B) et (C)



Figure 7 : Évolution de la situation endobuccale avant la dépose (A et B) et dix mois après (C et D)



Source figures 5 et 6 : Egusa et al, « Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants : A clinical report », 2008

3.2.2.4 Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants : cas clinique de Hosoki et al. (2015) ¹¹⁰

Un homme de 69 ans avec antécédents de rhinite allergique et réaction allergique à des produits en cuir. Il n'a pas d'antécédent d'hypersensibilité aux métaux.

En 2010, il a eu une fracture du membre inférieur et subi une chirurgie ouverte avec la mise en place des vis en titane (grade inconnu). Six mois plus tard, il développe un eczéma nummulaire à la surface de la peau. La réalisation d'un test cutané patch-test révèle une réponse allergique positive au cobalt, étain, palladium, indium et irridium.

En 2011, les vis en titane sont déposées au niveau du membre inférieur et le patient présente une réduction de la symptomatologie à 50%. Le patient est d'abord adressé à son dentiste qui lui dépose ses prothèses dento-portées métalliques. Après cette dépose, le patient présente une réduction de la symptomatologie à 70%.

Dans un second temps, il est adressé à l'hôpital universitaire de Tokushima pour la dépose des prothèses implanto-portées. À l'examen clinique et radiologique, on note la présence de deux vis et piliers implantaires dans le secteur 4. Aucun signe pathologique autour des implants n'est noté.

Aucun signe de péri-implantite ou de problème mécanique tel que qu'un desserrage, dévissage, ou fracture de la suprastructure n'est observé. L'examen radiographique n'a révélé aucune image de perte osseuse autour de l'implant.

Les implants et les piliers ont été réalisés en TiCp (ASTM F-67, grade 4 (N 2 0.05, C 2 0.08, H 2 0.013, Fe 2 0.5)).

Figure 8 : Panoramique réalisée le jour de la consultation à l'hôpital universitaire de Tokushima

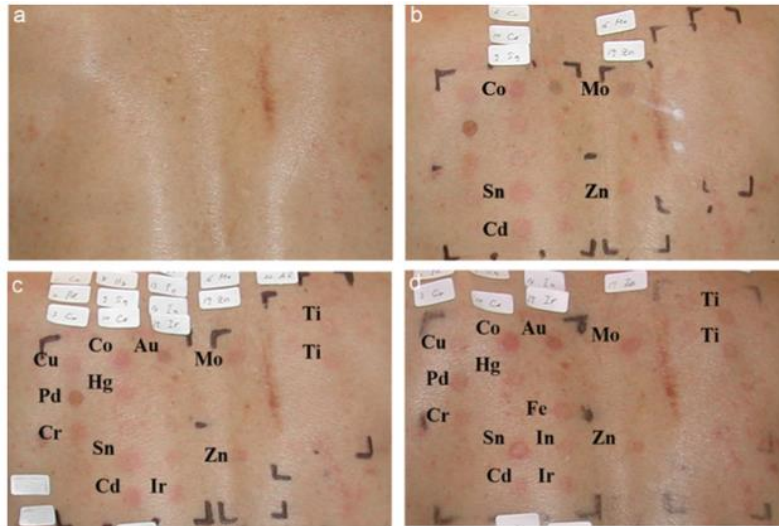


Source : Hosoki et al., « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants », 2015

¹¹⁰ Hosoki et al., « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants ».

On réalise des patch-tests utilisant des métaux : 17 standardisés et 11 personnalisés, fabriqués par la clinique. Le patient présente une réaction positive au cobalt, étain, palladium, indium, irridium, titane, or, platine, zinc et fer.

Figure 9 : Résultats des patch-tests réalisés sur le dos : a. situation initiale, b. lecture à 48h, c. lecture à 72h, d. lecture à une semaine



Source : Hosoki et al., « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants », 2015

Tableau 10 : Résultats des patch-tests

	Metal-based allergen	%	Vehicle	D2	D3	D7
1	CuSO ₄	1	aq	—	?+	+
2	PdCl ₂	1	aq	—	?+	+
3	K ₂ Cr ₂ O ₇	0.5	aq	—	+	+
4	NiSO ₄	5	aq	—	—	—
5 ^a	NiSO ₄	2	aq	—	—	—
6	CoCl ₂	2	aq	+	+	++
7 ^a	HgCl ₂	0.1	aq	—	+	+
8	HgCl ₂	0.05	aq	—	—	—
9	SnCl ₄	1	aq	+	+	+
10 ^a	CdSO ₄	1	aq	?+	?+	?+
11	HAuCl ₄	0.2	aq	—	+	+
12	H ₂ PtCl ₆	0.5	aq	—	—	—
13	FeCl ₃	2	aq	—	—	?+
14	InCl ₃	1	aq	—	—	?+
15	IrCl ₄	1	aq	—	+	+
16 ^a	MoCl ₅	1	aq	?+	+	+
17	AgBr	2	pet	—	—	—
18 ^a	SbCl ₃	1	pet	—	—	—
19	ZnCl ₂	2	pet	?+	+	+
20	MnCl ₂	2	pet	—	—	—
21 ^a	BaCl ₂	0.5	aq	—	—	—
22 ^a	BaCl ₂	0.1	aq	—	—	—
23	CrSO ₄	2	aq	—	—	—
24	Al ₂ O ₃	2	aq	—	—	—
25 ^a	TiO ₂	30	pet	—	—	—
26 ^a	TiO ₂	10	pet	—	—	—
27 ^a	TiCl ₄	0.1	aq	—	?+	+
28 ^a	TiCl ₄	0.05	aq	—	?+	+

aq, aqueous; pet, petroleum.
Patch-test reagents (Torii Pharmaceutical Corporation, Tokyo, Japan).
^a Custom-made reagents.

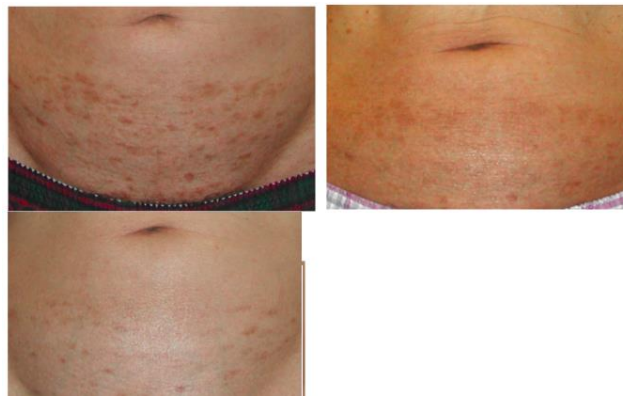
Source : Hosoki et al., « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants », 2015

À la suite de ces résultats, en avril 2014, les piliers sont déposés. Un mois après la dépose des piliers, on ne note pas d'amélioration significative des signes.

En mai 2014, les implants ont été déposés au *Department of Oral Surgery, Tokushima University Hospital* avec un outil spécifique afin de garantir une dépose atraumatique : l'*Implant retrieval* (Nobel Biocare USA). L'étendue de l'eczéma a rapidement diminuée.

Un mois plus tard, il arrête tous les traitements médicamenteux et l'eczéma disparaît complètement. Après 2 mois de suivi le patient a subi un traitement prothétique fixe par zircone et prothétique amovible sans métal.

Figure 10 : Évolution de l'état du derme hypogastrique : situation initiale, deux mois après la dépose, 1 an après la dépose



Source : Hosoki et al., « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants », 2015

On note une amélioration de l'état de la peau hypogastrique et l'absence de récurrence d'eczéma.

Les auteurs émettent deux hypothèses sur l'étiologie. Sachant que le patient a développé l'eczéma un an après la chirurgie orthopédique, la première cause des symptômes peut être les vis du membre inférieur. Une autre explication est que la phase de sensibilisation au titane a eu lieu à la suite de la mise des implants dentaires et la phase symptomatique lors de la pose des vis orthopédiques en titane.

En ce qui concerne le diagnostic de l'allergie au titane, le patient a montré une réaction positive au Ti en solution aqueuse ($TiCl_4$) et non au TiO_2 en solution visqueuse (associé à la Vaseline®). Étant donné qu'il n'existe pas de test standardisé pour tester l'allergie au titane, les auteurs ont suivis les conclusions de Nakijima et al. qui rapportent que l'utilisation d'allergènes tests composés de titane pur doivent être évités car ils peuvent présenter un pouvoir sensibilisant fort. En revanche, aucun test *in vitro* n'a été réalisé pour confirmer ce diagnostic, ce que les auteurs n'expliquent pas.

3.3 Discussion

La littérature actuellement disponible sur le sujet de l'allergie aux implants dentaires en titane est peu abondante mais existe et nous permet de tirer plusieurs conclusions.

D'abord, elle met en évidence l'existence de l'allergie au titane comme effet néfaste chez certains patients, avec ou sans antécédents de terrain atopique ou d'allergie aux métaux.

L'apparition de signes cliniques s'apparentant à une réaction d'hypersensibilité de type IV à la suite de la pose d'implants dentaires dans un délai indéterminé, pouvant aller de 7 jours¹¹¹ à 2 années et leur disparition à la suite de la dépose reste le moyen principal pour établir un diagnostic d'allergie aux implants dentaires en titane¹¹².

Les examens complémentaires actuellement à notre disposition explorant l'allergie au titane sont les tests épicutanés et les tests lymphocytaires.

Alors que les patch-test sont peu pertinents du fait de leur faible sensibilité, les tests lymphocytaires présentent comparativement une meilleure fiabilité, le MELISA est un test de choix pour détecter une hypersensibilité au titane¹¹³. Cependant, la spécificité des tests lymphocytaires est limitée.

Les perspectives d'avenir résident dans l'étude des médiateurs de l'inflammation spécifiques à des réactions au titane¹¹⁴.

Une standardisation des examens complémentaires pour l'allergie au titane est nécessaire afin qu'elle puisse s'inscrire dans une démarche diagnostique globale.

Il n'existe à ce jour aucun chiffre ni sur la prévalence de l'allergie au titane ni sur celle des implants dentaires de TiCp ou leurs alliages. Dans les études, ce chiffre varie entre 0,6% et 4%¹¹⁵. On sait cependant qu'à ce jour, il n'existe pas de standardisation dans le diagnostic de l'allergie au titane et qu'à ce titre, la prévalence réelle est sous-estimée.

Il n'existe pas à ce jour de démarche d'évaluation de l'allergie au titane mais les auteurs suggèrent que les tests allergologiques chez tous les patients ne sont pas justifiés. Ils pourraient être réalisés chez des patients à risque. Une identification des patients potentiellement allergiques pourra se faire en préopératoire par l'examen du dossier médical et la recherche de l'existence d'allergies connues aux métaux¹¹⁶ ou la présence d'endoprothèses¹¹⁷.

¹¹¹ Du Preez, Bütow, et Swart, « Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy ? Report of a case ».

¹¹² Fage et al., « Titanium : a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity ».

¹¹³ Müller et Valentine-Thon, « Hypersensitivity to titanium ».

¹¹⁴ Evrard, Waroquier, et Parent, « Allergies to dental metals. Titanium : a new allergen ».

¹¹⁵ Stejskal, « Human hapten-specific lymphocytes: biomarkers of allergy in man ».

¹¹⁶ Forte, Petrucci, et Bocca, « Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention ».

¹¹⁷ Hallab, Merritt, et Jacobs, « Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants ».

Après la pose, il faut rechercher des signes et symptômes associés à l'allergie se traduisant notamment par des lésions érythémateuses, prurigineuses ou eczémateuses de la sphère orofaciale, ou des lésions hyperplasiques péri-implantaires et enfin, une exfoliation rapide de l'implant ou des échecs répétés non expliqués^{118 119}.

Ces éléments doivent orienter vers une exploration complémentaire par la réalisation de tests allergologiques au titane.

3.4. Diagnostic des hypersensibilités au titane

3.4.1 Matériels et méthodes

Pour étudier les méthodes de diagnostic de l'hypersensibilité aux implants en titane, les recherches sont effectuées dans la littérature universitaire au sein d'ouvrages dans la section « Immunologie » pour la partie diagnostique générale. Elles sont complétées par les recherches dans les bases de données PUBMED avec comme mots-clés établis sur CISMEF : « TITANIUM IMPLANT ALLERGY DIAGNOSIS » « TITANIUM IMPLANT HYPERSENSITIVITY DIAGNOSIS » ce qui a donné 17 publications sur les 10 dernières années.

Après étude des critères PICO, 4 publications traitent du diagnostic de l'hypersensibilité au titane implantaire dans la sphère orofaciale.

3.4.2 L'examen initial

3.4.2.1 Anamnèse

L'atopie est une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques (asthme, rhino conjonctivite, eczéma/dermatite). Il est important de déceler si le patient présente des antécédents familiaux ou personnels d'intolérance ou d'allergie.

Les situations d'exposition à un ou plusieurs allergènes dans la vie privée ou professionnelle ont leur importance, précisément l'existence d'une sensibilisation à l'allergène (contact, la pose de matériel médical ou l'utilisation d'objets ou d'instruments à base de titane).

Enfin, il faut noter le contexte d'apparition et la description de la symptomatologie.

¹¹⁸ Javed et al., « Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants ? A systematic review ».

¹¹⁹ Sicilia et al., « Titanium allergy in dental implant patients : a clinical study on 1500 consecutive patients ».

3.4.2.2 Examen clinique

Les signes généraux accompagnant les manifestations locales ne sont pas systématiques mais doivent être recherchés avant un examen cutanéomuqueux de la sphère orofaciale à la recherche des signes d'allergie (notamment sur les bras, les mains et la région cervicale).

3.4.3 Les examens complémentaires

3.4.3.1 Tests cutanés (Patch-test)

Principe du patch-test

Leur indication principale est l'exploration de l'eczéma de contact.

Le principe des tests épicutanés (patch-tests) est la réexposition de la peau à une ou plusieurs molécules exogènes non protéiques que l'on suspecte comme étant en cause dans l'eczéma. Dans un patch-test l'allergène potentiel appliqué 48 heures sur la peau va pénétrer dans l'épiderme, être présenté par les cellules de Langerhans aux cellules T spécifiques.

Pour augmenter la diffusion des molécules au travers de l'épiderme l'allergène est placé durant 48 heures sur une petite surface cutanée sous une chambre. Pour éviter les difficultés de lecture de ces tests, le site testé doit être indemne de toute dermatose. Les tests doivent être réalisés au moins 2 semaines après la guérison complète cutanée du site de test. Les molécules à tester sont déposées sur des supports comportant de petites chambres fixées sur des plaques comportant un adhésif sans allergène fort. Les patch-tests sont appliqués sur la partie supérieure du dos, à distance des épines vertébrales. Les tests sont lus à 48 heures et 96 heures, la lecture peut être parfois prolongée à une semaine. La première lecture doit être faite 30 minutes après le retrait du matériel de patch-tests.

Interprétation des tests épicutanés

Elle se fait sur un examen visuel des lésions élémentaires apparues.

Les résultats sont rapportés selon les critères suivants :

+? : douteux ; petite macule érythémateuse (il ne s'agit pas d'un test positif, il ne faut pas en tenir compte dans les résultats)

+ : positif ; érythème, infiltration, parfois papule

++ : positif fort ; érythème, infiltration, papule, vésicules

+++ : positif très fort ; confluence des vésicules, bulles

NT : non testé

IR : irritant

Limite du patch-test dans l'hypersensibilité aux métaux implantés

L'utilisation des patch-tests est limitée dans l'hypersensibilité aux métaux implantés en raison de plusieurs facteurs. D'abord, elle est liée au vecteur du test qui est la peau. La peau est une barrière aux allergènes très efficace et les mécanismes immunologiques et histopathologiques ne sont pas strictement transférables entre la peau et les tissus péri-implantaires.

De plus, on note un risque accru de faux-négatifs ou de faux-positifs liés à l'irritation locale.

Ensuite, des facteurs sont liés au test lui-même. En effet, on note l'absence de standardisation de certains métaux dont le titane (au niveau des doses et de la forme du titane testé) et cette absence de reproductibilité limite l'usage de ces patch-tests¹²⁰. De plus, il se déroule sur une courte période (2-7 j). Enfin, le test a un risque potentiel de provoquer une sensibilisation voire une réaction allergique plus ou moins sévères dans les cas d'allergie avérée.

Les patch-tests sont limités dans leur usage du fait de leur faible sensibilité, qui a été démontrée pour environ 75 % des allergies aux métaux de type IV. On note aussi que la réaction aux patchs tests n'est pas corrélée avec le niveau des ions comparativement à d'autres méthodes d'explorations.¹²¹

Il est difficile de mettre en évidence une allergie à partir des seuls résultats de tests d'hypersensibilité cutanée aux métaux.

3.4.3.2 Test cellulaires

Principe du test de transformation lymphocytaire (TTL)

Ce test repose sur le principe que les lymphocytes (cellules T mémoires) sensibilisées par un antigène, se transforment en lymphoblastes (transformation lymphoblastique) et prolifèrent lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène. Le TTL mesure la réplication d'ADN induite par l'allergène, mise en évidence par l'incorporation de thymidine tritiée comme marqueur radioactif qui entre dans la composition de l'ADN comme base nucléotidique. Celle-ci est comparée à des témoins négatifs en utilisant des lymphocytes seuls en l'absence de l'antigène.

L'interprétation des résultats a lieu en fonction de deux critères qui sont le comptage visuel de la multiplication monoclonale des lymphocytes et la mesure de l'activité de la thymidine tritiée.

Dans la mise en évidence des sensibilisations aux métaux, ce test est initialement utilisé pour le nickel, le cobalt, le mercure, le béryllium et le titane.

Il a désormais une version modifiée par l'apport de la technologie *Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay* : MELISA¹²²

¹²⁰ Forte, Petrucci, et Bocca, « Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention ».

¹²¹ Müller et Valentine-Thon, « Hypersensitivity to titanium ».

¹²² Müller et Valentine-Thon.

Interprétation des résultats

Le résultat est rapporté sous forme d'un indice de stimulation (SI) qui met en rapport le nombre de récepteurs avec le métal testé chez le patient. Plus il est élevé, plus l'intolérance au métal testé est grande.

<2 négatif

>2-<3 faible degré d'allergie (indique que les récepteurs sont présents mais que le patient se trouve soit dans une phase allergique ascendante soit dans une phase descendante suite à un traitement en cours).

>3 positif

>10 fortement positif

Le taux de reproductibilité est de 94 % si l'IS ≥ 3 et 99 % si l'IS ≥ 5

Utilisation du test de transformation lymphocytaire dans l'hypersensibilité aux métaux implantés

Dans la littérature, on constate que le TTL détecte plus d'allergies aux métaux comparativement au patch-test. Une méthode fiable de la détection des hypersensibilités type IV est le test MELISA. Il permet d'analyser aussi bien les effets locaux que systémiques.

Une première étude prospective¹²³ concerne un eczéma post-opératoire à la suite d'implant orthopédique à mettre en relation avec une allergie au chrome. Cinq patients diagnostiqués comme allergiques au chrome en pré-opératoire par le biais du TTL ont effectivement présentés des signes cutanés allergiques en post-opératoires. La révision des cas par changement des implants ont fait disparaître les lésions cutanées et normalisé le TTL.

Müller et Valentine-Thon¹²⁴ ont étudié le potentiel du titane à induire une hypersensibilité chez les patients chroniquement exposés à des implants en titane ou des implants endoprothétiques.

56 patients qui avaient développé des symptômes cliniques après avoir reçu des implants en titane ont été testés avec le MELISA pour 10 métaux dont le titane. Sur les 56 patients 54 ont également eu un patch-test au titane et autres métaux. Dans les résultats MELISA sur 56 patients : on note 21 patients (37,5%) ayant une réponse positive au Ti, 16 patients (28,6%) ayant une réponse ambiguë au Ti et 19 patients ayant une réponse négative au Ti mais parmi lesquels 11 patients ont une réponse positive à d'autres métaux. Dans les résultats patch test sur 54 patients : on note une réponse négative au Ti.

Les implants ont été déposés chez 54 patients (2 refus de dépose), et 15 ont été testés à nouveau avec MELISA. On note, d'une part chez les 54 patients une amélioration clinique de l'état des patients à 6 à

¹²³ Niki et al., « Screening for symptomatic metal sensitivity ».

¹²⁴ Müller et Valentine-Thon, « Hypersensitivity to titanium ».

9 mois et chez les 15 patients re-testés une normalité de la réactivité au Ti avec une moyenne du SI à 1,5.

Les limites des tests lymphocytaires

Elles résident dans la probabilité d'une prolifération lymphocytaire non-spécifique.

Larsen et al.¹²⁵ ont montré une augmentation significative de l'expression des cellules Th-17 et de l'IL-17 dans les biopsies de patch-tests positifs, quel que soit l'antigène testé. Les interleukines IL-17 et IL-22 sont produites par des lignées de lymphocytes Th-17. L'IL-17 est associée à de nombreuses pathologies inflammatoires incluant l'asthme, l'arthrite rhumatoïde et le rejet de greffe. L'IL-22 qui est un médiateur principal de l'immunité des muqueuses orales. Il a été montré que les patients présentant une dermatite de contact au nickel avaient des taux sanguins d'IL-22 plus élevé.

Evrard et al.¹²⁶ travaillent sur des techniques de détection de l'activité lymphocytaires et la mesure cytométrique de différents médiateurs de la réponse immunitaire (cytokines et marqueurs de l'inflammation) pour affiner le diagnostic des hypersensibilités aux métaux.

D'autre part, la mise en oeuvre du test MELISA reste difficile. Actuellement commercialisé par les laboratoires R-Biopharm®, seuls 2 laboratoires sont agréés en Europe (Suisse et Allemagne). La logistique est contraignante car la réglementation des transports de produits humains est stricte et le délai de transport ne peut excéder 48 heures sous peine de compromettre la vitalité et la concentration lymphocytaire. Les conditions techniques de prélèvement peuvent être contraignante (à jeun, température ambiante <30°). Enfin, le coût pour le patient est non négligeable puisque le test n'est pas remboursé par la sécurité sociale dans aucune spécialité (ni en allergologie, ni en orthopédie, ni en chirurgie maxillo-faciale) et représente environ 90 euros par métal testé.

Les examens complémentaires actuellement à notre disposition explorant l'allergie au titane sont les tests épicutanés et les tests lymphocytaires.

Alors que les patch-tests sont peu pertinents du fait de leur faible sensibilité, les tests lymphocytaires présentent comparativement une meilleure fiabilité, et le test MELISA est un test de choix pour détecter une hypersensibilité au titane. Cependant, la spécificité des tests lymphocytaires seule est limitée. Il n'existe pas de consensus actuel sur la méthode d'exploration de l'hypersensibilité au titane la plus fiable.¹²⁷

¹²⁵ Larsen et al., « Nano titanium dioxide particles promote allergic sensitization and lung inflammation in mice ».

¹²⁶ Evrard, Waroquier, et Parent, « Allergies to dental metals. Titanium : a new allergen ».

¹²⁷ Fage et al., « Titanium : a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity ».

Conclusion

Plusieurs facteurs influencent la biocompatibilité du titane et ses alliages utilisés en implantologie notamment la composition des implants, la nature des éléments d'additions, les phénomènes d'usure et le phénomène de corrosion. Dans toutes les conditions favorisant les débris et la corrosion, des particules de titane et des ions titane sont relargués de manière locale ou systémique.

Les nanoparticules de Ti et les ions Ti peuvent être impliqués dans l'inflammation et la cytotoxicité, et des modélisations in vitro ainsi que des biopsies tissulaires montrent que les débris de particules de Ti, TiO et TiO₂ entraînent des réactions néfastes sur les tissus et cultures cellulaires.

Les mécanismes immunologiques du titane sont encore peu connus mais il est notable que d'une part il se comporte comme un haptène induisant ainsi une réponse d'hypersensibilité de type IV et d'autre part qu'il possède une action directe notamment sur les macrophages. Néanmoins, les cas d'allergie restent rares.

Il n'existe pas de consensus sur la démarche d'évaluation de l'allergie au titane à ce jour, et des tests allergologiques systématiques ne semblent pas justifiés. Une identification des patients potentiellement allergiques pourra se faire en préopératoire par l'examen du dossier médical et la recherche de l'existence d'allergies connues aux métaux ou la présence d'endoprothèses. En post-opératoire, des signes et symptômes associés à l'allergie, une exfoliation rapide de l'implant ou des échecs répétés non expliqués doivent orienter vers une exploration complémentaire. Alors que les patch-test sont peu pertinents du fait de leur faible sensibilité, les tests lymphocytaires dont le MELISA présentent comparativement une meilleure fiabilité. Cependant, il n'existe pas de consensus actuel sur la méthode d'exploration de l'hypersensibilité au titane en implantologie.

Les implants dentaires en titane et leurs alliages ne peuvent pas être disqualifiés à ce jour du fait de leur potentiel allergique, et le titane reste un matériau de choix du fait de ses propriétés bio-physico-chimiques. Néanmoins, il est de la responsabilité du praticien de connaître l'existence de l'allergie aux implants dentaire en titane ainsi que les facteurs influant son apparition, et l'envisager dans un diagnostic différentiel en cas d'échec implantaire, dans l'intérêt d'une meilleure information et prise en charge des patients en implantologie.

Des études approfondies sur l'allergie aux implants dentaires en titane sont nécessaires afin d'avoir une meilleure connaissance de ce phénomène. Par ailleurs des études comparatives sur l'utilisation d'alliages alternatifs tels que les alliages de zircone ou de Ti-15Zr trouvent leur pertinence à ce sujet.

Bibliographie

- Ahlgren, C., T. Axéll, H. Möller, M. Isaksson, R. Liedholm, et M. Bruze. « Contact allergies to potential allergens in patients with oral lichen lesions ». *Clinical oral investigations* 18, n° 1 (2014): 227.
- Akagawa, Y., et Y. Abe. « Titanium : the ultimate solution or an evolutionary step ? » *The international journal of prosthodontics* 16 Suppl (2003): 28-29 ; 47- 51.
- Alanko, K., L. Kanerva, R. Jolanki, L. Kannas, et T. Estlander. « Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series ». *Contact dermatitis* 34, n° 4 (1996): 263- 67.
- Amsler, E. « Allergie et stomatologie ». *EMC.Médecine buccale*. [28-280-C-10]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011.
- Axéll, T. « Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology ». *Acta odontologica scandinavica* 59, n° 5 (2001): 315- 19.
- Bayramoğlu, G., T. Alemdaroğlu, S. Kedici, et A. A. Aksüt. « The effect of pH on the corrosion of dental metal alloys ». *Journal of oral rehabilitation* 27, n° 7 (2000): 563- 75.
- Bianco, P. D., P. Ducheyne, et J. M. Cuckler. « Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear ». *Journal of biomedical materials research* 31, n° 2 (1996): 227- 34. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199606\)31](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199606)31).
- Bilhan, H., T. Bilgin, A. F. Cakir, B. Yuksel, et J. A. Von Fraunhofer. « The effect of mucine, IgA, urea, and lysozyme on the corrosion behavior of various non-precious dental alloys and pure titanium in artificial saliva ». *Journal of biomaterials applications* 22, n° 3 (2007): 197- 221. <https://doi.org/10.1177/0885328207072557>.
- Black, J., H. Sherk, J. Bonini, W. R. Rostoker, F. Schajowicz, et J. O. Galante. « Metallosis associated with a stable titanium-alloy femoral component in total hip replacement. A case report ». *The journal of bone and joint surgery. American volume* 72, n° 1 (1990): 126- 30.
- Bork, K. « Flieschnupfent durch metallteile von zahnprothesen. » *Zeitschrift fur hautkrankheiten* 53, n° 22 (1978): 814- 18.
- Brun, R., et N. Hunziker. « Pacemaker dermatitis ». *Contact dermatitis* 6, n° 3 (1980): 212- 13.
- Cabrini, M., A. Cigada, G. Rondelli, et B. Vicentini. « Effect of different surface finishing and of hydroxyapatite coatings on passive and corrosion current of ti6al4v alloy in simulated physiological solution ». *Biomaterials* 18, n° 11 (1997): 783- 87.
- Cai, Z., T. Shafer, I. Watanabe, M. E. Nunn, et T. Okabe. « Electrochemical characterization of cast titanium alloys ». *Biomaterials* 24, n° 2 (2003): 213- 18.
- Chardin, H., O. Barsotti, et M. Bonnaure-Mallet. *Microbiologie en odonto-stomatologie*. Paris : Maloine,

2006.

Chaturvedi, T. P. « Allergy related to dental implant and its clinical significance ». *Clinical, cosmetic and investigational dentistry* 5 (2013): 57-61. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S35170>.

———. « An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). » *Indian journal of dental research* 20, n° 1 (2009): 91-98.

Clarke, M. T., P. T. H. Lee, A. Arora, et R. N. Villar. « Levels of metal ions after small- and large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty ». *The journal of bone and joint surgery*. 85, n° 6 (2003): 913-17.

Cohen, J. « Current concepts review. Corrosion of metal orthopaedic implants ». *The journal of bone and joint surgery. american volume* 80, n° 10 (1998): 1554.

Du Preez, L. A., K. W. Bütow, et T. J. P. Swart. « Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy ? Report of a case ». *Journal of the south african dental association* 62, n° 1 (2007): 22, 24-25.

Eger, M., N. Sterer, T. Liron, D. Kohavi, et Y. Gabet. « Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis ». *Scientific reports* 7 (2017): 39612. <https://doi.org/10.1038/srep39612>.

Egusa, H., N. Ko, T. Shimazu, et H. Yatani. « Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report ». *The journal of prosthetic dentistry* 100, n° 5 (2008): 344-47. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(08\)60233-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(08)60233-4).

Esposito, M. « Titanium for dental application (I) ». In *Titanium in medicine : material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications.*, 827-74. Germany : Springer, 2001.

Evrard, L, D Waroquier, et D Parent. « Allergies to dental metals. Titanium : a new allergen ». *Revue medicale de Bruxelles* 31, n° 1 (2010): 44-49.

Fage, S. W., J. Muris, S. S. Jakobsen, et J. P Thyssen. « Titanium : a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity ». *Contact dermatitis* 74, n° 6 (2016): 323-45. <https://doi.org/10.1111/cod.12565>.

Forte, G., F. Petrucci, et B. Bocca. « Metal allergens of growing significance : epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention ». *Inflammation & allergy drug targets* 7, n° 3 (2008): 145-62.

Foti, B., P. Tavitian, A. Tosello, J. J. Bonfil, et J. C. Franquin. « Polymetallism and osseointegration in oral implantology : pilot study on primate ». *Journal of oral rehabilitation* 26, n° 6 (1999): 495-502.

Fretwurst, T., G. Buzanich, S. Nahles, J.P. Woelber, H. Riesemeier, et K. Nelson. « Metal elements in tissue with dental peri-implantitis : a pilot study ». *Clinical oral implants research* 27, n° 9 (2016): 1178-86. <https://doi.org/10.1111/clr.12718>.

Fretwurst, T., K. Nelson, D. P. Tarnow, H.-L. Wang, et W. V. Giannobile. « Is metal particle release associated with peri-implant bone destruction ? An emerging concept ». *Journal of dental research* 97, n° 3 (2018): 258.

Friskén, K. W., G. W. Dandridge, S. Lugowski, et G. Jordan. « 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, n° 3 (2002): 214-17.

Garhammer, P., G. Schmalz, K. A. Hiller, T. Reitingner, et W. Stolz. « Patients with local adverse effects from dental alloys : frequency, complaints, symptoms, allergy ». *Clinical oral investigations* 5, n° 4 (2001): 240-49.

Gawkrodger, D. J. « Investigation of reactions to dental materials ». *The british journal of dermatology* 153, n° 3 (2005): 479-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06821.x>.

Grégoire, G, B Grosgeat-Baleyre, P Millet, et P Rocher. « Alliages dentaires », 2010. <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap15/site/html/3.html>.

Grevers, G., M. Röcken, C. Weilenmann, et J. Wirth. *Atlas de poche d'allergologie*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2002.

Guindy, J. S., H. Schiel, F. Schmidli, et J. Wirz. « Corrosion at the marginal gap of implant-supported suprastructures and implant failure ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 19, n° 6 (2004): 826-31.

Hallab, N., K. Merritt, et J. J. Jacobs. « Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants ». *The journal of bone and joint surgery*. 83-A, n° 3 (2001): 428-36.

Harloff, T., W. Hönle, U. Holzwarth, R. Bader, P. Thomas, et Alexander Schuh. « Titanium allergy or not ? "Impurity" of titanium implant materials ». *Health* 02 (2010): 306. <https://doi.org/10.4236/health.2010.24045>.

Hensten-Pettersen, A. « Casting alloys : side-effects ». *Advances in dental research* 6 (1992): 38-43. <https://doi.org/10.1177/08959374920060011401>.

Hildebrand, H.F., C. Veron, M. C. Herlant-Peers, J. P. Fernandez, et J. P. Kerckaert. « Les conséquences biologiques de la présence d'ions métalliques dans la cavité buccale. » *Revue d'odonto-stomatologie* 13, n° 1 (1984): 41-56.

Højl, P.J., E. K. Kristoffersen, N. R. Gjerdet, et A. S. Pellowe. « Novel nanoparticulate and ionic titanium antigens for hypersensitivity testing ». *International journal of molecular sciences* 19, n° 4 (2018). <https://doi.org/10.3390/ijms19041101>.

Holgers, K. M., P. Thomsen, A. Tjellström, et L. M. Bjursten. « Immunohistochemical study of the soft tissue around long-term skin-penetrating titanium implants ». *Biomaterials* 16, n° 8 (1995): 611-16.

Hosoki, M., K. Nishigawa, Y. Miyamoto, G. Ohe, et Y. Matsuka. « Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants ». *Journal of prosthodontic research* 60, n° 3 (2016): 213-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2015.12.004>.

Javed, F., K. Al-Hezaimi, K. Almas, et G. E. Romanos. « Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants? A systematic review ». *Clinical implant dentistry and related*

research 15, n° 1 (2013): 47-52. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2010.00330.x>.

Kulak, Y., et A. Arikan. « Effect of dental base metal alloys on IgE levels and some blood parameters ». *Journal of oral rehabilitation* 24, n° 10 (1997): 749-54.

Kwon, S. Y., H. Takei, D. P. Pioletti, T. Lin, Q. J. Ma, W. H. Akeson, D. J. Wood, et K. L. Sung. « Titanium particles inhibit osteoblast adhesion to fibronectin-coated substrates ». *Journal of orthopaedic research* 18, n° 2 (2000): 203-11. <https://doi.org/10.1002/jor.1100180207>.

Lalor, P. A., P. A. Revell, A. B. Gray, S. Wright, G. T. Railton, et M. A. Freeman. « Sensitivity to titanium. A cause of implant failure ? » *The journal of bone and joint surgery. British volume* 73, n° 1 (1991): 25-28.

Larsen, S. T., M. Roursgaard, K. A. Jensen, et G. D. Nielsen. « Nano titanium dioxide particles promote allergic sensitization and lung inflammation in mice ». *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 106, n° 2 (2010): 114-17. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00473.x>.

Lhotka, C. G., T. Szekeres, M. Fritzer-Szekeres, G. Schwarz, I. Steffan, M. Maschke, G. Dubsky, M. Kremser, et al. « Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing ? » *American journal of surgery* 176, n° 4 (1998): 320-23.

Makihira, S., Y. Mine, H. Nikawa, T. Shuto, S. Iwata, R. Hosokawa, K. Kamoi, et al. « Titanium ion induces necrosis and sensitivity to lipopolysaccharide in gingival epithelial-like cells ». *Toxicology in vitro* 24, n° 7 (2010): 1905-10. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.07.023>.

Male, D. K, J. Brostoff, D. B. Roth, et I. M. Roitt. *Immunologie*. 7th ed. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007.

Matthew, I., et J. W. Frame. « Allergic responses to titanium ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 56, n° 12 (1998): 1466-67.

Meyer, U., M. Bühner, A. Büchter, B. Kruse-Lösler, T. Stamm, et H. P. Wiesmann. « Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures ». *Clinical oral implants research* 17, n° 2 (2006): 206-11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01184.x>.

Mitchell, D. L., S. A. Synnott, et J. A. VanDercreek. « Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments : a clinical report ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 5, n° 1 (1990): 79-84.

Müller, K., et E. Valentine-Thon. « Hypersensitivity to titanium : clinical and laboratory evidence ». *Neuro endocrinology letters* 27 Suppl 1 (2006): 31-35.

Nakagawa, M., S. Matsuya, et K. Udoh. « Corrosion behavior of pure titanium and titanium alloys in fluoride-containing solutions ». *Dental materials journal* 20, n° 4 (2001): 305-14.

Nakashima, Y., D. H. Sun, M. C. Trindade, W. J. Maloney, S. B. Goodman, D. J. Schurman, et R. L. Smith. « Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro ». *The journal of bone and joint*

surgery. *American volume* 81, n° 5 (1999): 603-15.

Niki, Y., H. Matsumoto, T. Otani, T. Yatabe, M. Kondo, F. Yoshimine, et Y. Toyama. « Screening for symptomatic metal sensitivity : a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty ». *Biomaterials* 26, n° 9 (2005): 1019-26. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.03.038>.

Olmedo, D. G., G. Nalli, S. Verdú, M. L. Paparella, et R. L. Cabrini. « Exfoliative cytology and titanium dental implants : a pilot study ». *Journal of periodontology* 84, n° 1 (2013): 78-83. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110757>.

Pan, Z., W. Lee, L. Slutsky, R. A. F. Clark, N. Pernodet, et M. H. Rafailovich. « Adverse effects of titanium dioxide nanoparticles on human dermal fibroblasts and how to protect cells ». *Small* 5, n° 4 (2009): 511-20. <https://doi.org/10.1002/sml.200800798>.

Park, Y-H., S. H. Jeong, S. M. Yi, B. H. Choi, I-K. Kim, In-Kyoung Kim, M-K. Kim, et S. W. Son. « Analysis for the potential of polystyrene and TiO₂ nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity, and sensitization ». *Toxicology in vitro* 25, n° 8 (2011): 1863-69. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.05.022>.

Peters, M. S., A. L. Schroeter, H. M. Van Hale, et J. C. Broadbent. « Pacemaker contact sensitivity ». *Contact dermatitis* 11, n° 4 (1984): 214-18.

Pettersson, M., P. Kelk, G. N. Belibasakis, D. Bylund, M. Molin Thorén, et A. Johansson. « Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages ». *Journal of periodontal research* 52, n° 1 (2017): 21-32. <https://doi.org/10.1111/jre.12364>.

Pigatto, P. D., R. Zerboni, et G. Guzzi. « Local and systemic allergic contact dermatitis due to dental alloys ». *Journal of the european academy of dermatology and venereology* 22, n° 1 (2008): 124-26. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02289.x>.

Pigatto, P. D, E. Berti, F. Spadari, G. P. Bombeccari, et G. Guzzi. « Photoletter to the editor : exfoliative cheilitis associated with titanium dental implants and mercury amalgam ». *Journal of dermatological case reports* 5, n° 4 (2011): 89-90. <https://doi.org/10.3315/jdcr.2011.1084>.

Powers, J. M., et R. L. Sakagushi. « Dental implants. » In *Craig's restorative dental materials*, 12th ed., 555-69. St Louis : Mosby Elsevier, 2006.

Raison-Peyron, N. « Implants et prothèses (hors dentisterie) et allergie aux métaux ». *Implants and prostheses (excluding dentistry) and metal allergies*, Revue française d'allergologie, 50, n° Supplement 2 (2010): S23-28. [https://doi.org/10.1016/S1877-0320\(10\)70010-5](https://doi.org/10.1016/S1877-0320(10)70010-5).

Revell, P. A., et P. A. Lator. « Massive exposition to titanium, but without sensitization ». *Acta orthopaedica scandinavica* 66, n° 5 (1995): 484.

Rochaix, C. « Electrochimie : thermodynamique, cinétique. » Paris : Nathan, 1996.

Sarmiento-González, A., J. R. Encinar, J. M. Marchante-Gayón, et A. Sanz-Medel. « Titanium levels in

the organs and blood of rats with a titanium implant, in the absence of wear, as determined by double-focusing ICP-MS ». *Analytical and bioanalytical chemistry* 393, n° 1 (2009): 335-43. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2449-2>.

Scalf, L. A., J. F. Fowler, K. W. Morgan, et S. W. Looney. « Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions ». *American journal of contact dermatitis* 12, n° 3 (2001): 146-50. <https://doi.org/10.1053/ajcd.2001.22777>.

Schiff, N., B. Grosogeat, M. Lissac, et F. Dalard. « Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys ». *Biomaterials* 23, n° 9 (2002): 1995-2002.

Schliephake, H., G. Reiss, R. Urban, F. W. Neukam, et S. Guckel. « Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible : an experimental study ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 8, n° 5 (1993): 502-11.

Scuri, M., B. T. Chen, V. Castranova, J. S. Reynolds, V. J. Johnson, L. Samsell, C. Walton, et G. Piedimonte. « Effects of titanium dioxide nanoparticle exposure on neuroimmune responses in rat airways ». *Journal of toxicology and environmental health*. 73, n° 20 (2010): 1353-69. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.497436>.

Shibli, J., E. Marcantonio, S. D'Avila, et A. C. Guastaldi. « Analysis of failed commercially pure titanium dental implants : a scanning electron microscopy and energy-dispersive spectrometer x-ray study », *Journal of periodontology*, 2005. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.2005.76.7.1092>.

Sicilia, A., S. Cuesta, G. Coma, I. Arregui, C. Guisasola, E. Ruiz, et A. Maestro. « Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients ». *Clinical oral implants research* 19, n° 8 (2008): 823-35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01544.x>.

Simon, M., C. Lagneau, J. Moreno, M. Lissac, F. Dalard, et B. Grosogeat. « Corrosion resistance and biocompatibility of a new porous surface for titanium implants ». *European journal of oral sciences* 113, n° 6 (2005): 537-45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2005.00247.x>.

Smith, D. C., S. Lugowski, A. McHugh, D. Deporter, P. A. Watson, et M. Chipman. « Systemic metal ion levels in dental implant patients ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 12, n° 6 (1997): 828-34.

Sridhar, S., T. G. Wilson, P. Valderrama, P. Watkins-Curry, J. Y. Chan, et D. C. Rodrigues. « In vitro evaluation of titanium exfoliation during simulated surgical insertion of dental implants ». *The journal of oral implantology* 42, n° 1 (2016): 34-40. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00230>.

Stejskal, V. « Human hapten-specific lymphocytes : biomarkers of allergy in man ». *Drug information journal* 31, n° 4 (1997): 1379-82. <https://doi.org/10.1177/009286159703100442>.

Strietzel, R., A. Hösch, H. Kalbfleisch, et D. Buch. « In vitro corrosion of titanium ». *Biomaterials* 19, n° 16 (1998): 1495-99.

Suárez-López Del Amo, F., I. Rudek, V. P. Wagner, M. D. Martins, F. O'Valle, P. Galindo-Moreno, W. V.

Giannobile, et al. « Titanium activates the dna damage response pathway in oral epithelial cells : a pilot study ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 32, n° 6 (2017): 1413-20.

Suhonen, R., et L. Kanerva. « Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames ». *Contact dermatitis* 44, n° 4 (2001): 257-58.

Sykaras, N., A. M. Iacopino, V. A. Marker, R. G. Triplett, et R. D. Woody. « Implant materials, designs, and surface topographies : their effect on osseointegration. A literature review ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 15, n° 5 (2000): 675-90.

Thomas, P., W-D. Bandl, S. Maier, B. Summer, et B. Przybilla. « 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, n° 4 (2006): 199-202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00931.x>.

Toumelin-Chemla, F., F. Rouelle, et G. Burdairon. « Corrosive properties of fluoride-containing odontologic gels against titanium ». *Journal of dentistry* 24, n° 1-2 (1996): 109-15.

Tschernitschek, H., L. Borchers, et W. Geurtsen. « Nonalloyed titanium as a bioinert metal ». *Quintessence international* 36, n° 7-8 (2005): 523-30.

Vamnes, J. S., G. B. Lygre, A. G. Grønningsaeter, et N. R. Gjerdet. « Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials ». *Community dentistry and oral epidemiology* 32, n° 2 (2004): 150-57. <https://doi.org/10.1111/j.0301-5661.2004.00148.x>.

Vamnes, J. Sverre, G. B. Lygre, A. G. Grønningsaeter, et N. R. Gjerdet. « Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials ». *Community Dentistry & Oral Epidemiology* 32, n° 2 (avril 2004): 150.

Viraben, R., S. Boulinguez, et C. Alba. « Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pacemaker. », *Contact dermatitis*, 1995.

Wataha, J. C. « Materials for endosseous dental implants ». *Journal of oral rehabilitation* 23 (1996). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1996.tb01214.x>.

Williams, D. F. « Titanium : epitome of biocompatibility or cause for concern ». *The journal of bone and joint surgery. british volume* 76, n° 3 (1994): 348-49.

Yanagisawa, R., H. Takano, K-I. Inoue, E. Koike, T. Kamachi, K. Sadakane, et T. Ichinose. « Titanium dioxide nanoparticles aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice ». *Experimental biology and medicine* 234, n° 3 (2009): 314-22. <https://doi.org/10.3181/0810-RM-304>.

Yazdi, A. S., G. Guarda, N. Riteau, S. K. Drexler, A. Tardivel, I. Couillin, et J. Tschopp. « Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 α and IL-1 β ». *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 107, n° 45 (2010): 19449-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008155107>.

Table des figures

Figure 1 : Représentation des principales mailles de la structure cristalline du titane sous ses formes alpha et bêta.....	5
Figure 2 : Schématisation de l'interface os-titane au cours du temps.....	8
Figure 3 : Schématisation de la corrosion par piqûre en milieu acide	10
Figure 4 : Schéma des mécanismes effecteurs de l'hypersensibilité de contact	23
Figure 5 : Exemple de réaction lichénoïde en rapport avec une restauration à l'amalgame	27
Figure 6 : Évolution de l'eczéma facial : Situation initiale (A) À sept jours puis 10 mois après la dépose (B) et (C).....	39
Figure 7 : Évolution de la situation endobuccale avant la dépose (A et B) et dix mois après (C et D)..	39
Figure 8 : Panoramique réalisée le jour de la consultation à l'hôpital universitaire de Tokushima	40
Figure 9 : Résultats des patch-tests réalisés sur le dos : a. situation initiale, b. lecture à 48h, c. lecture à 72h, d. lecture à une semaine	41
Figure 10 : Évolution de l'état du derme hypogastrique : situation initiale, deux mois après la dépose, 1 an après la dépose.....	42

Table des tableaux

Tableau 1 : Composition chimique du titane "commerciallement pur" et de grade 5 selon la norme DIN 17850.....	5
Tableau 2 : Équation de recherche et résultats	30
Tableau 3 : Résultats des patch-tests au titane sur les deux groupes	35
Tableau 4 : Comparaison des résultats des patch-tests selon les indicateurs clinique lors de l'inclusion	35
Tableau 5 : Résultats des patch-tests	41

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Marc BARANES

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature

Résumé :

Le titane est à ce jour le matériau de référence de la majorité des systèmes implantaires en odontologie du fait de ses propriétés biomécaniques et son excellente biocompatibilité.

Il n'en reste pas moins un métal et il possède comme tous les métaux un potentiel allergène dépendant de facteurs généraux et locaux, pouvant engendrer diverses manifestations.

Bien que le lien entre l'utilisation des implants dentaires en titane et des réactions allergiques extra et intra-orales n'ait pas été clairement mis en évidence à ce jour, des cas de réactions relevant de l'allergie ont été décrits dans la littérature.

Cela éveille un intérêt dans la recherche scientifique sur l'étude de l'allergie au titane, encore très peu explorée dans le domaine de l'odontologie, ainsi que chez les fabricants de systèmes implantaires, illustré par l'émergence d'alternatives au titane tels que la zircone, la céramique ou de nouveaux alliages de titane tels que le titane-zircone.

L'objet de ce travail est d'étudier la littérature actuelle documentant la réaction allergique au titane et sa description dans le cas des implants dentaires afin de susciter l'intérêt dans l'étude et la prise en compte de ce phénomène encore méconnu.

Discipline :

Implantologie

Mots clés fMesh et Rameau :

Hypersensibilité retardée -- Dissertations universitaires ; Implants dentaires -- effets indésirables -- Dissertations universitaires ; Allergie -- Thèses et écrits académiques ; Titane -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge