

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2018

N° 3462

**LES ALLERGIES AU TITANE :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement par

Aurore FRECH

Née le 24/04/1990

le 14 février 2018 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI

Assesseur : Monsieur le Docteur Xavier STRUILLOU

Assesseur : Monsieur le Docteur Xavier BOUCHET

Assesseur : Madame le Docteur Isabelle BOSSÉ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Fabienne JORDANA

UNIVERSITÉ DE NANTES		
Président	Pr LABOUX Olivier	
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE		
Doyen	Pr GIUMELLI Bernard	
Asseseurs	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.		
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre	
Professeurs des Universités		
Monsieur BOULER Jean-Michel		
Professeurs Emérites		
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain	
Praticiens Hospitaliers		
Madame DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier) Madame LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Madame HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel) Madame GOEMAERE GALIERE Hélène (Praticien Attaché)	
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.		
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.	
	Monsieur ABBAS Amine Monsieur AUBEUX Davy Madame BARON Charlotte Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Madame GOUGEON Béatrice Monsieur LE LAUSQUE Julie Madame LEMOINE Sarah Monsieur LOCHON Damien Madame MAIRE-FROMENT Claire-Hélène Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur NEMIROVSKY Hervé Monsieur OUVARD Pierre Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel Madame WOJTIUK Fabienne	
Maître de Conférences		
Madame VINATIER Claire		
Enseignants Associés		
Monsieur KOUADIO Ayepa (Assistant Associé) Madame LOLAH Aoula (MC Associé)	Madame MERAMETDJIAN Laure (MC Associé) Madame RAKIC Mia (PU Associé)	

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI,

Doyen de l'UFR Odontologie de Nantes
Département de Prothèses

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Pour vos précieux conseils en clinique, votre pédagogie, votre patience et votre gentillesse tout au long de mon cursus.

Veillez recevoir mon plus grand respect et ma gratitude.

À Madame le Docteur Fabienne JORDANA,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux,
Biophysique, Radiologie.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

*Pour la qualité de votre enseignement, votre patience et votre pédagogie ainsi que pour vos
corrections et conseils lors de la réalisation de cette thèse.*

Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur le Docteur Xavier STRUILLOU,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Parodontologie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse.

Pour votre patience, vos précieux conseils et votre pédagogie en clinique ainsi que pour la qualité de vos enseignements et votre gentillesse.

Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur le Docteur Xavier BOUCHET,

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département d'Odontologie Conservatrice et Pédiatrique

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse.

Pour votre patience et votre gentillesse.

Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

À Madame le Docteur Isabelle BOSSÉ,

Allergologue

Présidente du SYFAL (Syndicat Français des Allergologues)

Présidente de l'ARCAA (Association de Recherche Clinique en Allergologie et Asthmologie)

Vice-présidente de la FFAL (Fédération Française d'Allergologie)

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse.

Pour votre patience, vos précieux conseils, vos encouragements et votre gentillesse lors de la rédaction de cette thèse.

Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

Remerciements

À ma famille,

À ma mère, le Dr Frech Fucellaro, pour avoir financé mes études et m'avoir donné la passion du métier, pour ses conseils avisés de praticien libéral expérimenté et pour m'avoir donné la chance de débiter dans son cabinet dans des conditions rêvées.

À ma sœur Hélène, pour ta motivation lors de nos heures de révisions communes : toi, pour le concours de l'internat, moi pour le concours de médecine. Tu m'as appris que le travail finit toujours par payer.

À ma sœur Anne, pour m'avoir encouragée dans ces études et m'avoir fait prendre conscience de la chance que j'avais d'avoir pu y accéder. Pour nos conversations hilarantes qui redonnent le sourire.

À ma grand-mère, pour avoir été fière de moi dans les moments de doute. Pour tes petits plats et ta soupe qui réchauffent le cœur quand on rentre du cabinet après une journée mitigée.

À ma tante, le Dr Isabelle Bossé, pour m'avoir inspiré sur ce sujet de thèse et m'avoir fait l'immense honneur de prendre part à ce jury. Pour tes soirées mémorables qui font du bien au moral et tes encouragements tout au long de la rédaction de ce travail.

À tous ceux que je ne peux que citer mais qui comptent également beaucoup, Faustine, Jean Vincent, Alain, Capucine, Barnabé, Jean-Louis *aka* Loulou et sa famille, Hubert et sa famille, sans mentionner les autres que je n'ai pas cités.

À ma belle-famille,

Carmen, Thierry, Ellyn et Emilien (E²), les Ménard, les Landreau, les Bouyer, pour m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre famille, votre gentillesse et vos attentions.

À mes amis,

Céline, Albane, Gwenaël, Lisa, Angéline, pour votre compagnie lors de nos voyages et nos soirées multiples. Merci aussi à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui m'ont apporté joie et folie, mes amis du spectacle de Montrichard et mes camarades de fac.

Et surtout merci à toi Amaury,

Pour avoir cru en moi dans les moments de doute, pour m'avoir remonté le moral dans les moments de trouble, pour ton travail inestimable dans de multiples tâches, pour ta présence apaisante et rassurante. Tu es mon amour, mon meilleur ami, mon confident, mon complice, mon meilleur compagnon de route et d'aventure. Puisse la vie nous réserver encore bien des années de bonheur à partager.

Table des matières

Introduction ¹⁻⁵	13
1. Système immunitaire, hypersensibilités et moyens d'exploration	14
1.1 Définition de l'allergie ⁶⁻⁸	14
1.2 Prévalence des allergies et facteurs de risque ⁷	15
1.3 Reconnaissance du soi et du non-soi ^{2, 8, 9}	16
1.4 La réponse immunitaire innée et les cellules impliquées ^{2, 8-13}	17
1.4.1 Les polynucléaires	18
1.4.2 Les monocytes et macrophages ^{2, 8, 12}	21
1.4.3 Les cellules dendritiques ^{2, 8, 13}	22
1.4.4 Les lymphocytes <i>natural killer</i> ⁸	22
1.5 La réponse immunitaire spécifique et ses acteurs ^{2, 8, 14, 15}	23
1.5.1 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	23
1.5.2 Les lymphocytes T ^{2, 8, 14}	24
1.5.3 Les lymphocytes B ^{2, 8}	26
1.5.4 Le système du complément ^{2, 8}	26
1.6 Les médiateurs chimiques impliqués dans la réaction allergique	27
1.6.1 L'histamine ^{2, 8}	27
1.6.2 Les leucotriènes (LT) ^{2, 9}	27
1.6.3 Le platelet activating factor (PAF) ²	28
1.6.4 Les prostaglandines (PG) ²	28
1.6.5 Les cytokines ²	28
1.6.6 Les interleukines (IL) ²	29
1.6.7 Les interférons	29
1.6.8 Les facteurs hématopoïétiques	29
1.6.9 Le tumor necrosis factor (TNF)	29
1.6.10 Les facteurs de croissance	30
1.7 Les différents types d'hypersensibilités et leurs expressions cliniques ^{2, 7-9, 16}	30
1.7.1 Définition	30
1.7.2 Classification des hypersensibilités de Gell et Coombs ¹⁶	30
1.7.3 Physiopathologie des hypersensibilités ^{8, 9, 16}	31
1.8 Exploration des hypersensibilités d'origine allergique ^{8, 9, 17-20}	35

1.8.1	<i>in vivo</i> , tests cutanés	35
1.8.2	<i>in vitro</i> , tests biologiques	37
2	Le titane ^{2, 21-24}	38
2.1	Intérêts du titane.....	38
2.2	Le titane commercialement pur	38
2.3	Les alliages de titane ^{2, 23}	39
2.4	Propriétés physiques du titane ^{2, 23}	39
2.4.1	Densité.....	39
2.4.2	Module d'élasticité de Young	39
2.4.3	Point de fusion	39
2.4.4	Point d'ébullition	39
2.4.5	Coefficient de dilatation thermique	39
2.4.6	Conductibilité thermique	40
2.4.7	Magnétisme.....	40
2.4.8	Corrosion	40
2.5	Propriétés biologiques du titane ^{2, 23}	40
3	Analyse systématique de la littérature	41
3.1	Introduction ^{5, 25-43, 57, 58, 60}	41
3.2	Matériels et Méthodes	42
3.3	Résultats	50
3.3.1	Études sur les animaux	50
3.3.2	Cas cliniques	51
3.3.3	Études <i>in vitro</i>	52
3.3.4	Revue systématique de la littérature.....	54
4	Discussion	55
5	Conclusion ^{4, 5, 68}	56

Introduction ¹⁻⁵

Depuis les années 1960, l'utilisation du titane ne cesse de se démocratiser¹. Ses domaines d'utilisation sont variés : cosmétique, alimentation, peinture, industrie, médecine, bijouterie. Ainsi, il est utilisé en médecine comme pacemaker, prothèses articulaires, vis d'ancrage osseux... Dans notre domaine, il est rattaché à l'implantologie, mais également en endodontie avec les limes de préparation canalaire, en orthodontie avec les arcs et en prothèse amovible où il peut servir de châssis².

On attribue au titane de nombreuses propriétés physiques et chimiques, notamment une résistance à la corrosion, une légèreté et une résistance mécanique accrue. De plus, ses propriétés de biocompatibilité sont un atout majeur en médecine et il est devenu le matériau de choix en implantologie. Ci-après, schéma d'un implant dentaire, de son pilier et de la couronne en coupe transversale en comparaison à une dent.

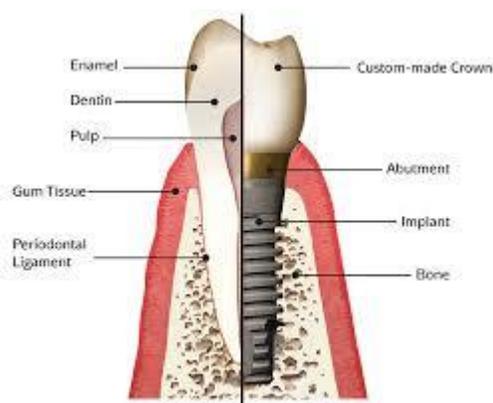


Figure 1 : Schéma d'un implant en comparaison à une dent (Source : Information Dentaire)

Cependant, Williams en 1994³ a déclaré qu'« aucun matériel ne peut être considéré comme universellement biocompatible, y compris le titane ». En outre, certains cas d'hypersensibilité au titane ont été décrits dans la littérature médicale^{4,5}.

L'objectif de ce document est donc, après avoir décrit l'allergie, sa physiopathologie, ses symptômes, ses outils diagnostiques et après avoir fait une liste des propriétés du titane, de faire un état des lieux de la littérature médicale quant à l'allergie au titane des implants dentaires. Pour cela, une revue de la littérature a été réalisée.

1. Système immunitaire, hypersensibilités et moyens d'exploration

1.1 Définition de l'allergie ⁶⁻⁸

Étymologiquement, le mot « allergie » est construit à partir du grec « allos » qui signifie « autre » et « ergon » signifiant « réagir »⁶.

Il a été créé en 1906 par le pédiatre autrichien Clemens Von Pirquet afin de distinguer les réactions utiles des réactions nocives au sein de la réponse immunitaire.

L'allergie désigne un ensemble de manifestations cliniques liées une réaction immunitaire inadaptée, exagérée, anormale et parfois nocive contre une substance étrangère. Cet ensemble de manifestations est également connu sous le terme d'hypersensibilité ou de réaction d'hypersensibilité.

De nos jours, la réaction allergique est qualifiée de “rupture de tolérance” et met en lumière le dérèglement du système immunitaire vis-à-vis de substances normalement inoffensives⁷.

La réaction allergique ne peut se déclencher que si le sujet présente une prédisposition génétique et est au contact de la substance allergène.

Les allergies font intervenir les lymphocytes T et/ou les anticorps Immunoglobulines E (IgE). Ces dernières sont responsables de la majorité des réactions allergiques qui sont alors qualifiées de réactions IgE-dépendantes.

Les IgE luttent contre les parasites et sont retrouvées circulant dans le sang sous forme libre ou bien fixées en surface des cellules du système immunitaire, les polynucléaires basophiles et les mastocytes tissulaires, préférentiellement localisés dans la peau et les systèmes digestifs et pulmonaires.⁸

Ainsi, lorsqu'une IgE en surface d'une cellule immunitaire se lie à un allergène, elle active la cellule immunitaire qui va relarguer des molécules appelées médiateurs chimiques. Ces médiateurs seront à l'origine des symptômes de la réaction allergique. Cliniquement, elle se traduit par une inflammation avec un prurit, un érythème, un oedème et des sécrétions.

1.2 Prévalence des allergies et facteurs de risque ⁷

Le nombre de patients allergiques ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés passant de 6 à 30 %. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les allergies devraient concerner plus de 50% de la population occidentale en 2050.

Certains humains ont une tendance naturelle à avoir un terrain atopique, c'est-à-dire capable de développer une allergie, ceci étant lié à leur gènes. Ainsi, la composante génétique explique qu'il existe des familles d'allergiques mais n'explique pas cette augmentation exponentielle de la fréquence des allergies.

Or, on sait que l'expression des gènes est modulée par les facteurs environnementaux, aussi connus sous le terme "facteurs épigénétiques". Notre environnement actuel subit des changements majeurs: le réchauffement climatique, la pollution atmosphérique, l'aseptisation générale, la multiplication des antibiothérapies, le tabagisme, les régimes alimentaires, le contact avec les cosmétiques et autres produits d'entretien, sont autant de facteurs susceptibles de rendre la population allergique.

Ainsi, les experts affirment qu'une amélioration de l'hygiène, bien qu'augmentant l'espérance de vie, pourrait contribuer à l'augmentation de la fréquence des maladies allergiques.

Les vaccinations, indispensables sur le plan de la santé publique, ont fait disparaître la majorité des maladies infectieuses mortelles. *A contrario*, les maladies allergiques et auto-immunes ont augmenté : elles sont de plus en plus précoces, sévères et coûteuses pour la société.

1.3 Reconnaissance du soi et du non-soi ^{2, 8, 9}

La reconnaissance du soi et du non-soi permet aux cellules d'interagir et de s'organiser en tissus grâce à leurs protéines de surfaces membranaires. Elle est donc propre à tous les organismes pluricellulaires.

La reconnaissance du "non-soi" fait majoritairement intervenir, dans l'immunité naturelle, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules adhèrent grâce à leurs protéines de surface aux agents pathogènes et les détruisent. L'immunité naturelle est également appelée immunité non spécifique ou innée. Elle est très rapide à mettre en place et son activation génère la réponse inflammatoire.

Au cours de l'évolution, les organismes ont développé une immunité spécifique, adaptative qui implique une mémoire immunitaire permettant de lutter plus efficacement lors d'une rencontre ultérieure avec le même antigène. Cette immunité spécifique fait intervenir les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, les récepteurs des lymphocytes T et les récepteurs des lymphocytes B.

1.4 La réponse immunitaire innée et les cellules impliquées ^{2, 8-13}

L'immunité innée permet une réponse immédiate en attendant que l'immunité spécifique devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux tels les cytokines, le complément, mais aussi cellulaires avec les polynucléaires, les cellules *natural killer*, les macrophages, etc. Son activation génère la réponse inflammatoire et active ensuite la réponse immunitaire spécifique.

L'entrée d'un agent pathogène dans l'organisme conduit à l'activation de la réponse inflammatoire : l'agent pathogène est recouvert par des molécules solubles dans le sang, ce qui facilite sa phagocytose par les cellules phagocytaires que sont les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.

La cellule phagocytaire libère des médiateurs chimiques attirant sur place les cellules de l'immunité innée: c'est le chimiotactisme. Sur place, les cellules dendritiques phagocytent l'antigène et exposent sur leur surface membranaire les peptides antigéniques. Puis, elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, les ganglions lymphatiques, pour présenter l'antigène aux lymphocytes T afin de déclencher la réponse inflammatoire spécifique.

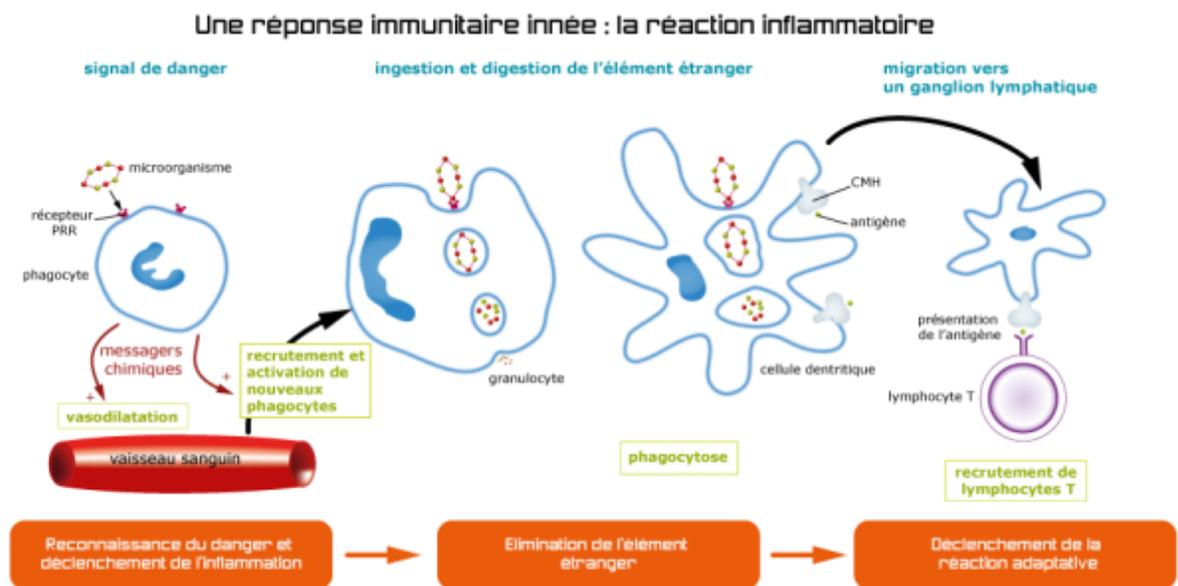


Figure 2 : Schéma de la réaction inflammatoire¹⁰

1.4.1 Les polynucléaires

1.4.1.1 Les polynucléaires neutrophiles^{2, 8, 11}

Les polynucléaires neutrophiles représentent la majorité des polynucléaires circulant dans le sang. Ce sont essentiellement des cellules phagocytaires : leur cytoplasme contient de nombreuses granulations riches en enzymes lytiques mais également en médiateurs chimiques.

Ils possèdent un noyau polylobé leur donnant cet aspect d'avoir plusieurs noyaux, d'où leur nom. De plus, on les appelle neutrophiles car ils fixent peu les colorants acides et basiques et apparaissent donc de couleur neutre.



Figure 3 : Observation d'un polynucléaire neutrophile au microscope optique¹¹

1.4.1.2 Les polynucléaires éosinophiles^{2, 8, 11}

Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau unique bilobé et leurs granules ont une grande affinité pour l'éosine utilisée comme colorant, d'où leur nom. Ils sont principalement retrouvés dans les tissus en particulier dans la peau et les muqueuses où ils ont un rôle capital dans les défenses anti-parasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité.

Lorsqu'ils sont activés, ils dégranulent leur contenu, libérant de nombreux médiateurs dont on distingue deux classes:

- les médiateurs ayant une action cytolytique puissante (y compris pour les cellules de l'organisme)
- les médiateurs pro-inflammatoires

Dans l'allergie, les polynucléaires éosinophiles amplifient la réaction via la sécrétion des médiateurs lytiques et pro-inflammatoires.



Figure 4 : Observation d'un polynucléaire éosinophile au microscope optique¹¹

1.4.1.3 Les polynucléaires basophiles ^{2,8,11}

Les polynucléaires basophiles peuvent être circulants dans le sang et sont retrouvés dans les tissus où ils sont appelés mastocytes. Les basophiles et les mastocytes ont un rôle important dans l'hypersensibilité immédiate de type I : la fixation des IgE sur ces cellules active les basophiles et les mastocytes qui libèrent dans le milieu extracellulaire de l'histamine, des protéases, des leucotriènes, des prostaglandines et de nombreuses cytokines. Tous ces médiateurs sont à l'origine des signes cliniques de la réaction allergique.

Ils ont un noyau bilobé et comportent de très nombreuses granulations affines pour les colorants basiques. Elles sont colorées en rouge par le bleu de toluidine. Leurs sécrétions sont très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires.

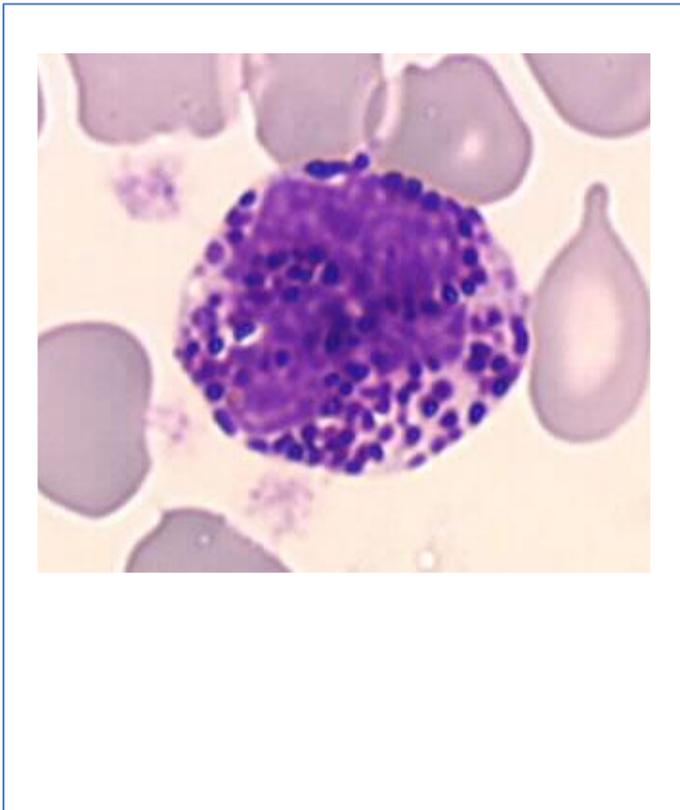


Figure 5 : Observation d'un polynucléaire basophile au microscope optique¹¹

1.4.2 Les monocytes et macrophages^{2, 8, 12}

Le monocyte circule dans le sang et migre dans les tissus où il prend le nom de macrophage. Le macrophage joue un rôle majeur dans l'élimination des polynucléaires neutrophiles apoptotiques, des cellules mortes et des débris cellulaires favorisant ainsi le retour à l'homéostasie. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, cytotoxiques et produisant de grandes quantités de molécules pro- ou anti-inflammatoires.

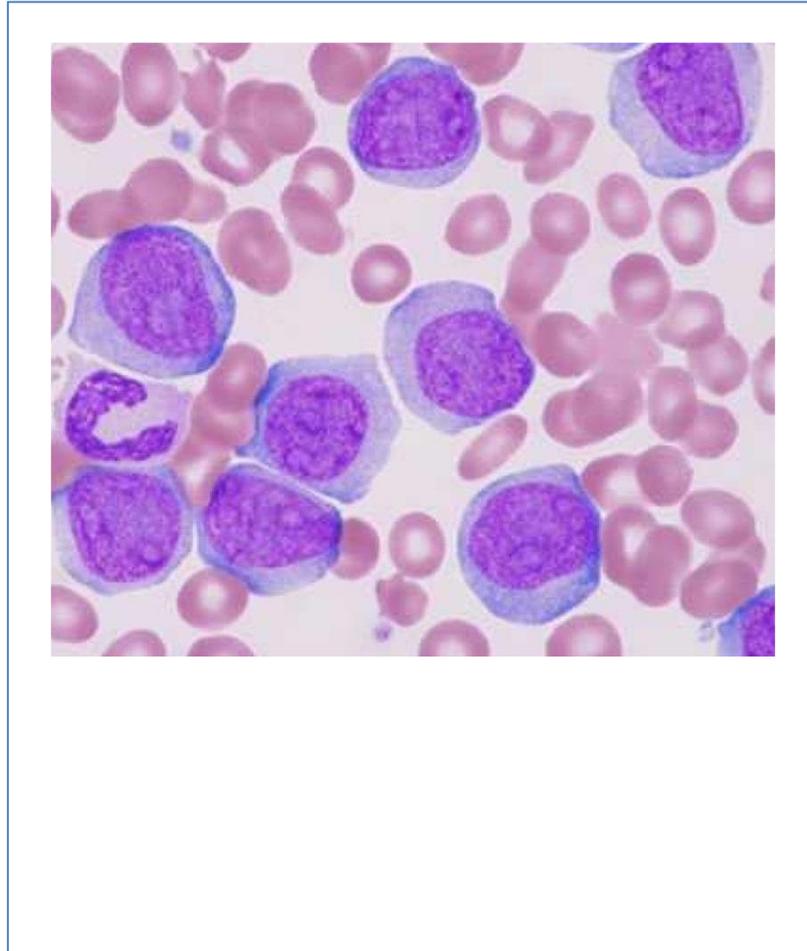


Figure 6 : Observation de macrophages au microscope optique¹²

1.4.3 Les cellules dendritiques^{2, 8, 13}

Les cellules dendritiques ont pour fonction de présenter l'antigène aux cellules du système immunitaire acquis. Dans la peau, elles se déplacent telles des sentinelles et capturent les antigènes grâce à la phagocytose. Puis, elles migrent et vont jusque dans les organes lymphoïdes secondaires où elles présentent l'antigène phagocyté aux lymphocytes T. Les lymphocytes T activés peuvent se différencier et proliférer.

Elles sont le lien entre l'immunité innée, naturelle et l'immunité adaptative, acquise, spécifique.

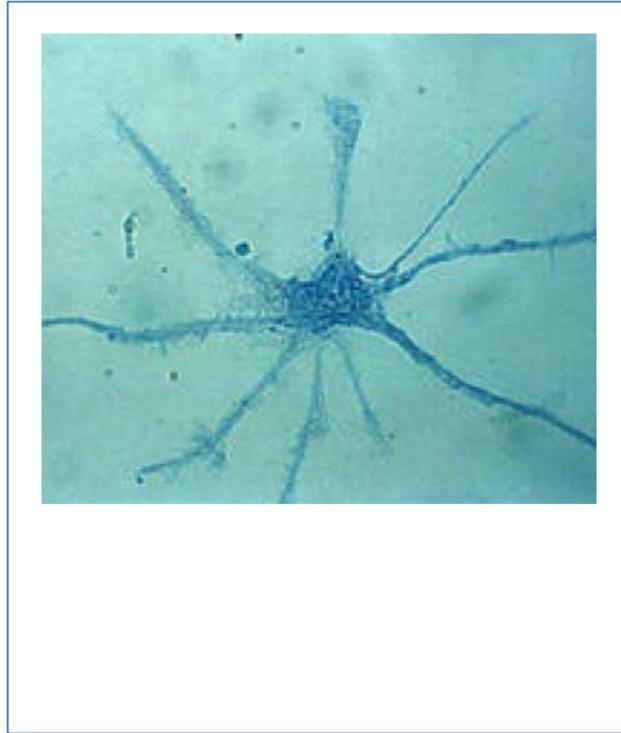


Figure 7 : Observation d'une cellule dendritique au microscope optique¹³

1.4.4 Les lymphocytes *natural killer*⁸

Ce sont des lymphocytes qui reconnaissent les cellules tumorales ou infectées exprimant d'une manière anormale le CMH de classe I. Elles sont classées dans les cellules effectrices du système inné car elles ne sont pas spécifiques d'un antigène.

1.5 La réponse immunitaire spécifique et ses acteurs ^{2, 8, 14, 15}

L'immunité spécifique, adaptative, acquise, repose sur les lymphocytes et nécessite un premier contact avec l'antigène. Sa mise en route est donc plus longue. Les lymphocytes portent un seul type de récepteur leur permettant de reconnaître un seul antigène. Elle est donc spécifique d'un antigène donné.

Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T, responsables d'une immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître un antigène sous leur forme native tandis que les lymphocytes T le reconnaissent sous forme de peptides antigéniques qui doivent être présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les lymphocytes B et T agissent via deux voies différentes:

- l'immunité cellulaire via les lymphocytes T : défense de l'organisme par des relations intercellulaires;
- l'immunité humorale via les lymphocytes B : production d'anticorps spécifiques, les immunoglobulines.

La réponse immunitaire qui se produit dans les organes lymphoïdes secondaires est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes et l'antigène. La réponse secondaire se produit lors d'expositions ultérieures avec le même antigène. Cette réponse sera plus rapide, plus ample et plus durable. Elle résulte de l'activation des lymphocytes mémoires B et T, cellules induites lors de la réponse primaire.

L'immunité spécifique aboutit à l'expansion clonale des cellules B et T.

1.5.1 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le CMH est un ensemble de glycoprotéines transmembranaires des cellules des organismes pluricellulaires. Chez l'humain, le CMH est également appelé Human Leukocyte Antigens (HLA) et permet la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

1.5.2 Les lymphocytes T^{2,8,14}

Ce sont des cellules qui proviennent de la moelle osseuse et sont stockées et maturées dans le thymus, où elles acquièrent des récepteurs aux cellules T (TCR). Les lymphocytes T sont spécifiques d'un antigène donné. Le lymphocyte T reconnaît via son TCR des peptides antigéniques présentés par le CMH. On distingue deux grands groupes de lymphocytes T :

- Les lymphocytes CD4 ou auxiliaires ou « T Helper »;
- Les lymphocytes CD8 ou cytotoxiques.

Les lymphocytes CD4, “helper”, induisent deux types de réponse en synthétisant différentes interleukines :

- réponse TH1 : “immunité à médiation cellulaire”, en stimulant la réponse inflammatoire afin de combattre les virus et autres pathogènes intracellulaires, les cellules tumorales et stimule les réactions d’hypersensibilité retardée cutanée (Delayed Type Hypersensitivity).
- réponse TH2 : “immunité à médiation humorale” en stimulant la production d’IgE par les lymphocytes B afin de combattre les pathogènes extracellulaires.

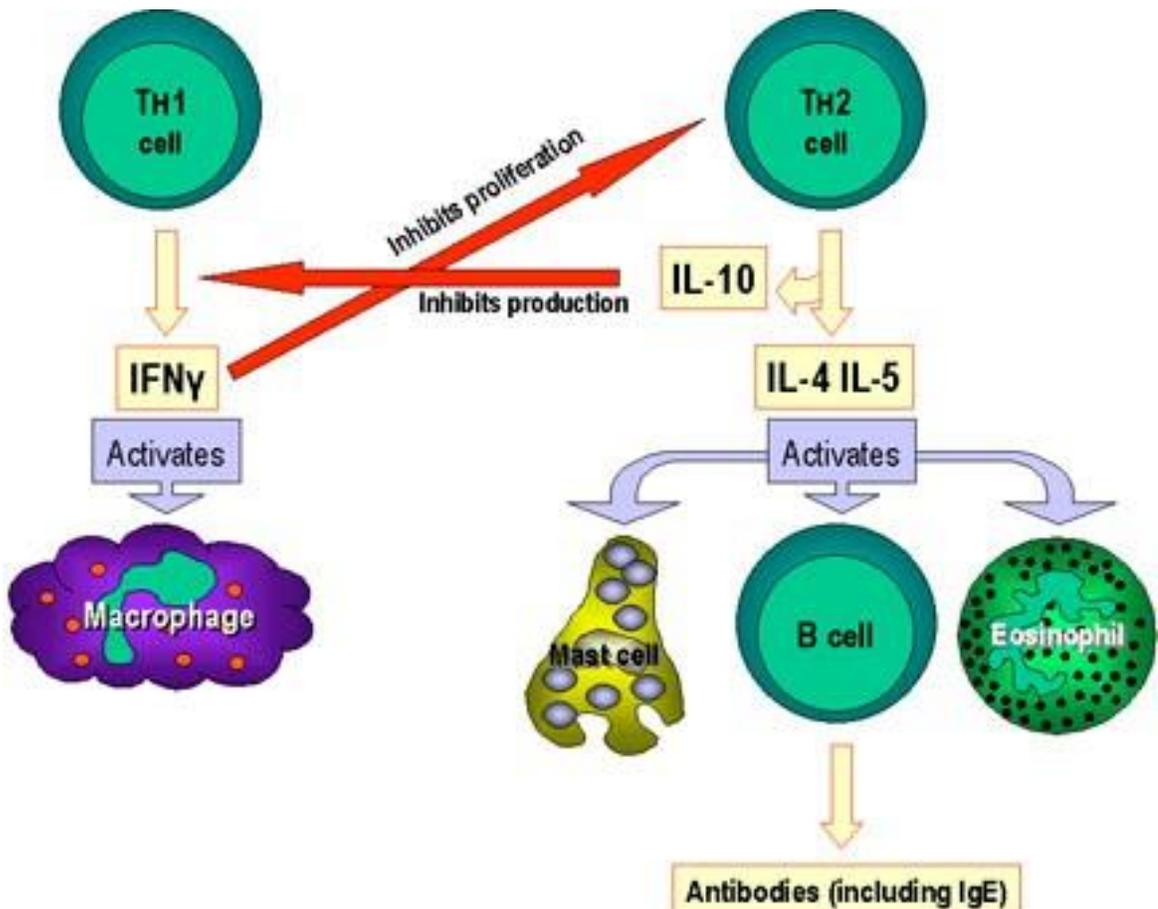


Figure 8 : schéma récapitulant les réponses Th1 et Th2¹⁴

Ainsi, les deux réponses TH1 et TH2 seraient à l'équilibre. Une rupture de cet équilibre dans un sens ou dans l'autre entraînerait une pathologie auto-immune ou une allergie.

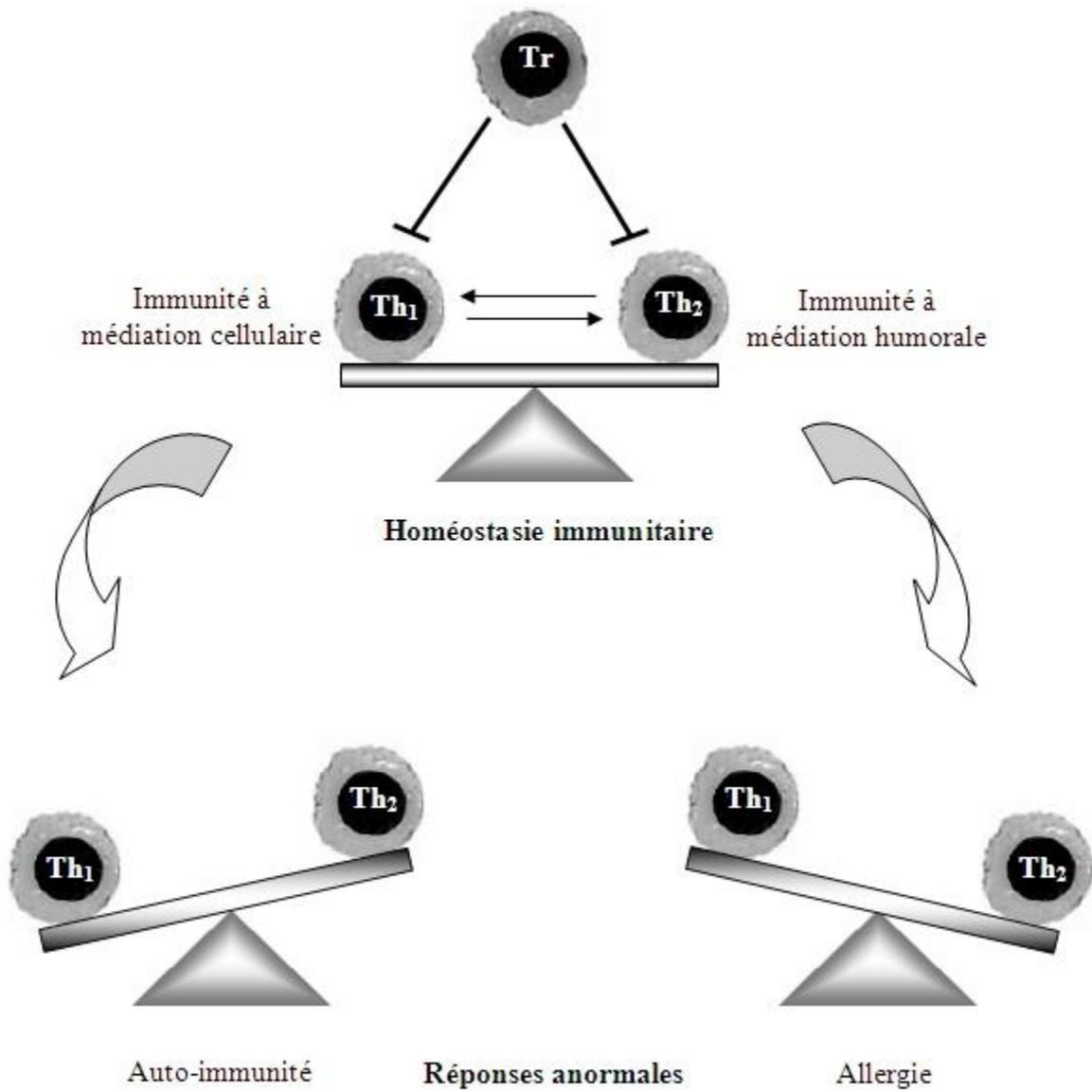


Figure 9 : Schéma de la balance entre les réponses Th1 et Th2¹⁵

1.5.3 Les lymphocytes B ^{2,8}

Chez l'adulte, les lymphocytes B se développent et mûrissent dans la moelle hématopoïétique. Ils possèdent sur leur surface membranaire des immunoglobulines (Ig), ce qui leur permet, entre autres, de fixer les antigènes natifs pour les présenter aux lymphocytes T.

L'activation de la cellule B par les lymphocytes T aboutit à leur différenciation en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte sécréteur d'anticorps. La synthèse d'anticorps est leur principale fonction.

1.5.4 Le système du complément ^{2,8}

C'est un ensemble de protéines plasmatiques ayant trois principales fonctions :

- lutte contre les infections à l'aide de l'opsonisation, le recrutement des cellules inflammatoires et la destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique;
- élimination des complexes immuns circulants et des cellules apoptotiques;
- modulation des réponses immunes spécifiques.

Il peut être activé par trois voies différentes: la voie classique, alterne et par la voie des lectines, entraînant des cascades d'activation par protéolyse. Ces trois voies convergent vers la protéine centrale du complément appelée C3 et déclenchant la voie finale commune permettant ainsi:

- l'opsonisation;
- la sécrétion d'anaphylatoxines possédant une importante capacité chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, lymphocytes T et B actives;
- la lyse osmotique de la cellule cible par formation du complexe d'attaque membranaire.

1.6 Les médiateurs chimiques impliqués dans la réaction allergique

1.6.1 L'histamine ^{2,8}

C'est le plus important des médiateurs intervenant dans les réactions allergiques. Elle est présente en grande quantité dans les granules des mastocytes. La dégranulation du mastocyte libère l'histamine dans les tissus, qui se fixe sur deux types de récepteurs :

- Les récepteurs H1 situés dans le poumon, l'intestin, le cœur, les artères, le système nerveux central, la peau, les muqueuses nasales, les muqueuses oculaires et entraînant:
 - une augmentation de la capillarité vasculaire provoquant un œdème;
 - un spasme des fibres musculaires lisses ;
 - une production de mucus ;
 - un prurit ;
 - une synthèse de leucotriènes et prostaglandines.
- Les récepteurs H2 situés dans l'estomac, la peau et les artères et ayant comme effet:
 - une augmentation de la capillarité vasculaire;
 - une vasodilatation;
 - une sécrétion de mucus;
 - une sécrétion d'acide gastrique;
 - une inhibition de la dégranulation des polynucléaires basophiles.

1.6.2 Les leucotriènes (LT) ^{2,9}

Elles proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique: un phospholipide de la membrane plasmique est transformé par la lipo-oxygénase en LT. Les LT entraînent comme effet :

- un bronchospasme 1000 fois supérieur à celui provoqué par l'histamine;
- une stimulation de la sécrétion de mucus;
- une augmentation de la perméabilité vasculaire.

1.6.3 Le platelet activating factor (PAF)²

Le PAF est libéré par de nombreuses cellules inflammatoires qui jouent surtout un rôle dans la pathogénie de l'asthme. Comme les LT, il est issu du métabolisme lipophospholipidique et entraîne :

- une augmentation de la perméabilité vasculaire;
- un chimiotactisme pour les polynucléaires éosinophiles;
- une augmentation de la sécrétion de mucus.

1.6.4 Les prostaglandines (PG)²

Elles proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique mais utilisent la voie enzymatique de la cyclo-oxygénase. La PGD₂ est la plus importante des prostaglandines, synthétisée par les mastocytes et entraînant une vasodilatation.

1.6.5 Les cytokines²

On désigne sous ce nom, un grand groupe de facteurs solubles qui permettent une communication intercellulaire. Elles sont produites par plusieurs types cellulaires comme les lymphocytes ou les macrophages et ont des rôles variés : activation, prolifération, différenciation cellulaire. On distingue dans ce groupe :

- les interleukines (IL) ;
- les interférons (IFN) ;
- les facteurs hématopoïétiques ;
- les facteurs nécrosants des tumeurs (TNF) ;
- les facteurs de croissance ;
- les molécules d'adhérence ;
- les chémokines.

1.6.6 Les interleukines (IL) ²

Il existe de très nombreuses interleukines. Seules les IL suivantes sont impliquées dans le mécanisme allergique:

- IL-1 : elle est synthétisée par toutes les cellules présentatrices d'antigène et stimule la production des lymphocytes T et la synthèse d'IL-2;
- IL-2 : également nommée T-cell growth factor (facteur de croissance des cellules T), elle entraîne la prolifération des lymphocytes T et stimule la production de cytokines;
- IL-3 : elle est un facteur de croissance pour les polynucléaires basophiles et permet d'activer les polynucléaires éosinophiles;
- IL-4 : c'est l'interleukine clé des réactions allergiques pour la prolifération des lymphocytes B. Son action est renforcée par IL-5 et IL-6 mais inhibée par l'interféron gamma;
- IL-5 : c'est un agent chimiotactique spécifique des polynucléaires éosinophiles, stimule leurs propriétés cytotoxiques et prolonge leur survie, stimule également la production d'histamine et de LT par les polynucléaires basophiles;
- IL-6 : elle stimule la production d'immunoglobulines, surtout d'IgA, par les lymphocytes B actives;
- IL-7 : elle est cytotoxique;
- IL-8 : elle est chimiotactique pour les éosinophiles et inhiberait la synthèse d'IgE.

1.6.7 Les interférons

Dans la réaction allergique, l'interféron gamma est inhibiteur de la synthèse des IgE.

1.6.8 Les facteurs hématopoïétiques

Le GM-CSF (*granulocyte macrophage - colony stimulating factor*) intervient dans la différenciation, l'activation et le chimiotactisme des éosinophiles.

1.6.9 Le tumor necrosis factor (TNF)

Le TNF α a une action pro-inflammatoire et protéolytique. Il est sécrété par les monocytes, les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles.

1.6.10 Les facteurs de croissance

Le TGF β (*transforming growth factor*) induit la prolifération des fibroblastes et inhibe les cytokines libérées par les lymphocytes.

1.7 Les différents types d'hypersensibilités et leurs expressions cliniques^{2, 7-9, 16}

1.7.1 Définition

L'hypersensibilité est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère nommée antigène. L'allergie, ou hypersensibilité allergique, est à différencier de l'intolérance ou hypersensibilité non allergique.

L'allergie est en effet une réponse spécifique du système immunitaire, tandis que l'hypersensibilité non allergique ne l'est pas.

On distingue deux types d'allergie :

- allergies IgE-dépendantes : consécutives à la reconnaissance de l'allergène par des IgE;
- allergies non-IgE dépendantes : la reconnaissance de l'allergène peut impliquer des IgG ou des lymphocytes T.

Les symptômes de l'allergie sont multiples, non spécifiques, mais reproductibles systématiquement à chaque nouvelle exposition.

L'hypersensibilité non allergique implique souvent les récepteurs de l'immunité innée.

1.7.2 Classification des hypersensibilités de Gell et Coombs¹⁶

La classification de Gell et Coombs établie en 1963, (tirée de l'ouvrage Collège des enseignants d'immunologie. Immunopathologie, réussir les ECN. Paris : Elsevier-Masson, 2015)¹⁶, permet de distinguer quatre types d'hypersensibilités classées selon le mécanisme immunitaire impliqué :

- Type I : aussi appelée hypersensibilité immédiate car les symptômes apparaissent rapidement après contact avec l'allergène. Elle dépend des IgE. La fixation de l'allergène sur les IgE entraîne la dégranulation des mastocytes libérant dans le milieu extracellulaire des molécules vasoactives.
- Type II : dépendant des anticorps, faisant généralement intervenir une IgG.
- Type III : aussi appelée hypersensibilité semi-retardée, faisant intervenir des dépôts de complexes immuns antigènes-anticorps. Ces complexes, étant en grande quantité, ne peuvent être détruits par phagocytose. Le système du complément est alors activé.
- Type IV: c'est l'hypersensibilité retardée (*Delayed Type Hypersensitivity / DTH*), dépendant des cytokines synthétisées lors de la réponse TH1.

En odontologie, on rencontre souvent l'hypersensibilité de type I ou de type IV. De manière générale, les hypersensibilités de type II et III sont plus rares.

1.7.3 Physiopathologie des hypersensibilités ^{8,9,16}

1.7.3.1 Hypersensibilité de type I

Comme dans toute hypersensibilité, on distingue deux phases immunologiques. La première phase de sensibilisation est muette et amène à la synthèse des IgE spécifiques. Puis, lors de la réintroduction de l'allergène dans le corps, se déclenche la deuxième phase dite effectrice. Cette dernière est cliniquement symptomatique et est liée à l'activation immédiate par l'allergène des cellules porteuses des IgE en surface que sont les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Le couplage de l'allergène sur les IgE spécifiques entraîne l'activation brutale des mastocytes et des polynucléaires basophiles, déclenchant l'exocytose des granules cytoplasmiques. Ainsi, sont libérées des molécules vasoactives, histamine principalement, cytokines et autres protéines ayant comme effets:

- Au niveau de la peau :
 - une vasodilatation entraînant un oedème
 - un érythème
 - un prurit
- Au niveau systémique :
 - une chute de tension artérielle voire un choc anaphylactique
- Au niveau du nez :
 - une obstruction nasale
 - une rhinite
 - des éternuements
 - un écoulement nasal
 - un prurit

Le prurit, l'obstruction, les éternuements et l'écoulement nasaux sont quatre symptômes qui peuvent être associés dans la rhinite allergique.

- Au niveau des voies aériennes :
 - une bronchoconstriction
 - un œdème
 - une augmentation de la sécrétion de mucus

1.7.3.2 *Hypersensibilité de type II*^{8,9,16}

- Le système du complément :

Dans l'hypersensibilité de type II, les IgG sont dirigés contre les antigènes membranaires de cellules ou de tissus de l'hôte.

Lorsque les anticorps IgG sont fixés à la surface de la cible, ils peuvent activer le système du complément et entraîner la destruction de la cellule cible : les pathogènes sont normalement phagocytés et soumis à une série de systèmes lytiques. Si la cible est trop volumineuse, les cellules phagocytaires dégranulent leur contenu à proximité. L'attache des macrophages et des neutrophiles aux IgG et aux fractions du complément va activer la phagocytose des éléments résultant de la dégradation de la cellule cible déclenchant ensuite la production de prostaglandines et de leucotriènes.

Dans certaines situations, l'exocytose des granules est néfaste si elle est dirigée contre les cellules tissulaires de l'hôte, sensibilisées par la présence d'anticorps.

Les réactions de type II touchent souvent des cellules sanguines et il en résulte une thrombocytopénie. Cliniquement, cela s'observe par un purpura : taches rouges persistantes à la vitro-pression.

1.7.3.3 *Hypersensibilité de type III* ^{8,9,16}

La non élimination des complexes immuns antigène-anticorps est à l'origine de l'hypersensibilité de type III : la rencontre entre un anticorps et son antigène forment des complexes immuns normalement éliminés par les phagocytes. Cependant, quelques complexes immuns peuvent persister et se déposer dans les organes entraînant des réactions inflammatoires caractérisant une hypersensibilité de type III.

De nombreux processus inflammatoires sont déclenchés par les complexes immuns :

- libération d'histamine en interagissant avec les basophiles;
- libération des cytokines pro-inflammatoires $TNF\alpha$ et IL-1 en activant les macrophages;
- chimiotactisme en fixant le complément et attirant des mastocytes, basophiles, éosinophiles et des neutrophiles.

L'histamine, libérée par les basophiles, les plaquettes et les mastocytes, provoque une vasodilatation et une augmentation de la capillarité, favorisant le dépôt de complexes immuns sur la paroi endothéliale.

Les plaquettes s'agrègent au contact des complexes immuns, forment des micro-thrombus et permettent à la réaction de perdurer en synthétisant des molécules pro-inflammatoires.

Des polynucléaires sont également attirés : ils libèrent les enzymes au site des dépôts des complexes immuns afin de les détruire. Si le phagocyte est étroitement lié au complexe immun dans les tissus, les enzymes cytolytiques libérées altèrent les tissus adjacents.

1.7.3.4 *Hypersensibilité de type IV*^{8,9,16}

La cellule effectrice est ici un lymphocyte T mémoire qui s'est différencié lors de la phase de sensibilisation au contact de l'allergène. Les lymphocytes mémoire présents dans les tissus s'activent lors d'un nouveau contact avec l'allergène, présenté en surface d'une cellule. Ils déclenchent alors une réaction inflammatoire locale qui s'amplifie au fur et à mesure que d'autres cellules inflammatoires sont recrutées. Les symptômes apparaissent entre 24 et 48 heures et l'eczéma est un exemple type. Trois réactions sont rencontrées :

- hypersensibilité de contact : eczéma;
- hypersensibilité de type tuberculique : papule rouge indurée;
- hypersensibilité de type granulomateuse : formation d'un granulome inflammatoire.

➤ L'hypersensibilité granulomateuse :

Parfois, les macrophages sont incapables de détruire des particules ou des micro-organismes qui persistent dans les cellules, entraînant la formation de granulomes à cellules épithélioïdes : les macrophages activés en permanence entretiennent l'inflammation qui devient alors chronique. Les cellules épithélioïdes qui sont de grandes cellules, se rassemblent et fusionnent, formant le granulome observable cliniquement. Elles dérivent des macrophages qui sont activés en permanence par des cytokines entretenant ainsi l'inflammation. La fusion de plusieurs de ces cellules est possible, conduisant alors à la formation de cellules géantes multinucléées.

1.8 Exploration des hypersensibilités d'origine allergique ^{8, 9, 17-20}

Le diagnostic des hypersensibilités d'origine allergique repose sur un interrogatoire du patient et sur des tests réalisés *in vivo* (tests cutanés) ou bien *in vitro* (tests biologiques).

Ces tests cutanés et biologiques sont des outils de la démarche diagnostique et leur négativité ne peut exclure avec certitude une allergie. Les faux négatifs sont relativement fréquents avec les allergènes alimentaires.

1.8.1 *in vivo*, tests cutanés

Les tests cutanés ont pour objectif de reproduire localement la réaction allergique sans induire de réaction systémique. Un test positif indique une sensibilisation et non forcément une allergie. Le diagnostic d'allergie est posé lorsqu'il y a une concordance entre les symptômes cliniques et les résultats des tests.

1.8.1.1 *Prick tests*

Les Prick tests explorent l'hypersensibilité immédiate. Une goutte d'antigène est déposée sur la peau du dos ou de l'avant-bras. Une lancette traverse la goutte et pénètre les couches superficielles de l'épiderme, exposant le patient. Les mastocytes cutanés peuvent être activés dans trois situations:

- il existe des IgE spécifiques en surface du mastocyte;
- l'antigène est un puissant histamino-libérateur (codéine ou histamine);
- il existe un dermographisme, c'est à dire qu'une stimulation physique de la peau active les mastocytes de manière non spécifique.

Dans ces trois cas, une papule d'urticaire se forme en site du test entre 10 et 20 minutes après la pénétration de l'antigène dans la peau.

Le témoin positif correspond à un Prick test à la codéine ou à l'histamine afin de vérifier que les mastocytes cutanés sont fonctionnels.

Le témoin négatif est un Prick test au sérum physiologique afin de vérifier qu'il n'existe pas de dermographisme.

Le test est positif si la papule d'urticaire est égale ou supérieure à 50% du témoin positif et le témoin négatif reste négatif.

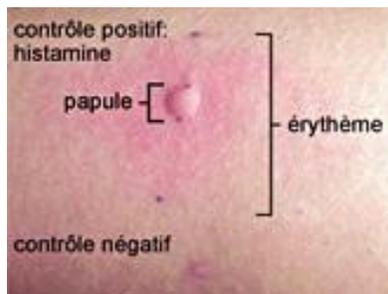


Figure 10 : Observation cutanée du résultat d'un test de Prick¹⁹

1.8.1.2 Patch tests ou épidermotests ou tests épicutanés

Les patch test explorent l'hypersensibilité retardée et consistent en l'application d'une petite quantité d'allergène sur la peau du dos. L'allergène est déposé sous occlusion pendant 24 à 48 heures et diffuse au travers de la peau afin d'être reconnu par les lymphocytes T mémoire spécifiques. Le test est positif dans deux situations :

- il existe des lymphocytes T mémoire spécifiques de l'antigène testé;
- la peau du patient réagit de manière non spécifique (l'antigène est connu pour être irritant ou bien le patient a une peau sensible).

L'allergène est dilué à 10 et 30% dans de l'eau ou de la vaseline.

Le témoin négatif est de la vaseline.

Une première lecture est réalisée à 48 heures et une autre entre J3 et J5. La réaction observée est cotée selon son intensité:

- 0: pas de réaction ;
- +: érythème et infiltration qui peut être allergique, souvent irritatifs ;
- ++: érythème et infiltration avec vésicules, le plus souvent allergiques ;
- +++: érythème et infiltration avec bulles, quasiment toujours allergiques ;
- IR: irritation, brûlure sans infiltration.



Figure 11 : Photographie d'un patch test réalisé sur le dos d'un patient²⁰

1.8.1.3 Tests intradermiques ou intradermoréactions (IDR)⁸

Les IDR explorent autant l'hypersensibilité immédiate que retardée. Elles consistent en l'injection d'une petite quantité d'allergène dans le derme superficiel de l'avant-bras ou du dos avec une aiguille insérée à 45°. Le test est positif dans plusieurs situations :

- en lecture immédiate, dans les mêmes situations que le Prick test. Le témoin négatif est réalisé avec du sérum physiologique mais il n'y a pas de témoin positif. Le test est positif si la papule a son diamètre deux fois plus grand que la papule du témoin négatif;
- en lecture retardée (24 - 48 heures) dans les mêmes situations que les patch tests.

1.8.2 in vitro, tests biologiques

D'une manière générale, les tests biologiques sont pratiqués en seconde intention ou lorsque les tests in vivo ne sont pas réalisables.

1.8.2.1 Le test de transformation lymphoblastique (LTT)²

Le test de transformation lymphoblastique est surtout pratiqué dans le domaine de la recherche car bien qu'étant très sensible, il est chronophage, coûteux et contraignant. Il est utilisé afin de mettre en évidence une hypersensibilité retardée et consiste en l'induction d'une réponse (production de cytokines et prolifération des lymphocytes spécifiques) chez un sujet sensibilisé à l'antigène testé. Un marqueur radioactif, la thymidine tritiée, est utilisée afin de mesurer la quantité d'ADN répliqué induite par l'allergène.

1.8.2.2 Le dosage des IgE spécifiques sériques^{8,9,16}

Le dosage des IgE spécifiques sériques est le plus utilisé actuellement. Le sérum du patient est déposé sur un support contenant l'allergène. Si le sérum contient des IgE spécifiques à l'allergène testé, elles sont capturées et seront ensuite révélées par fluorescence.

1.8.2.3 Le dosage de l'histamine^{8,9,16}

Le dosage de l'histamine plasmatique est un test peu fiable donc délaissé de nos jours. Il est également appelé « test de dégranulation des basophiles » et consiste à mettre en contact un basophile issu du sang du sujet cible avec un allergène pendant 30 minutes. Ensuite, l'histamine libérée par le basophile est dosée. Le contrôle positif correspond à un patient ayant une allergie avérée tandis que le contrôle négatif correspond à un patient non allergique.

2 Le titane ^{2, 21-24}

2.1 Intérêts du titane

Dans le domaine biomédical, le titane a pris une place de plus en plus importante : ce métal allie des propriétés de biocompatibilité à des propriétés physiques et mécaniques intéressantes, permettant ainsi son utilisation en odontologie. Il est utilisé sous forme pure (titane commercialement pur/ Ti-cp) ou d'alliage.

2.2 Le titane commercialement pur

Le titane commercialement pur est un titane non allié mais qui présente chimiquement des éléments incorporés. On distingue alors 4 types de Ti-cp en fonction des proportions de ces différents éléments:

	Fe	O	N	C	H	Ti
Grade 1	0.15	0.12	0.05	0.06	0.01	Reste
Grade 2	0.2	0.18	0.05	0.06	0.01	Reste
Grade 3	0.25	0.25	0.05	0.06	0.01	Reste
Grade	0.3	0.35	0.05	0.06	0.01	Reste

Tableau 1 Composition chimique du titane commercialement pur selon la norme DIN 17850, en pourcentage maximal de la masse²³

Ainsi, on remarque que seules les quantités de fer, oxygène et azote varient et déterminent le grade du titane commercialement pur. Le titane de grade 1 est le plus pur.

2.3 Les alliages de titane ^{2, 23}

Des éléments comme l'aluminium (Al), le palladium (Pd), le vanadium (V), le cuivre (Cu) et le Nickel (Ni) peuvent être ajoutés dans des quantités plus importantes. Leur ajout conduit à la formation d'un alliage de titane diversifiant les propriétés physiques et chimiques du métal. En odontologie, l'alliage de titane employé est un alliage de grade 5 de composition chimique $TiAl_6V_4$. Il contient 6% d'aluminium et 4% de vanadium (en % de la masse).

L'alliage de titane $TiAl_6V_4$ est le plus couramment utilisé car ses propriétés mécaniques d'élasticité (800 MPa) sont supérieures au titane de grade 1 et de grade 4.

2.4 Propriétés physiques du titane ^{2, 23}

2.4.1 Densité

Le titane commercialement pur a une masse volumique faible de $4,5 \text{ g.cm}^{-3}$.

C'est un métal très léger : il est deux fois moins lourd qu'un alliage cobalt-chrome ou nickel-chrome et quatre fois moins qu'un alliage à base d'or.

2.4.2 Module d'élasticité de Young

Le titane de grade 1 a un module d'élasticité de 170 MPa tandis que celui de grade 4 est de 350 MPa.

2.4.3 Point de fusion

Le point de fusion du titane varie en fonction de son grade de pureté. Il se situe aux alentours de 1720°C .

2.4.4 Point d'ébullition

La température d'ébullition du titane est de 3620°C .

2.4.5 Coefficient de dilatation thermique

À pression constante, lorsque la température varie, un matériau est susceptible de changer de volume. Le coefficient de dilatation thermique du titane est très faible et avoisine celui de la dentine. Il est de $8.10^{-6} \cdot \text{K}^{-1}$.

2.4.6 Conductibilité thermique

C'est un métal qui conduit très peu la chaleur, ce qui peut constituer un inconvénient dans la réalisation de plaques base métal coulées.

2.4.7 Magnétisme

Le titane est considéré comme amagnétique. Il ne provoque pas d'artefact lors d'un cliché par résonance magnétique.

2.4.8 Corrosion

Le titane est peu corrodé en milieux biologique, mais cette propriété peut être modifiée dans certaines conditions : une diminution du pH ainsi que la présence de fluorures semblent diminuer la résistance à la corrosion du titane dans les milieux biologiques. Il semble que la rugosité de surface du titane influe également sur sa résistance à la corrosion en augmentant la surface exposée et en augmentant le taux d'ions relargués.

2.5 Propriétés biologiques du titane ^{2, 23}

Le titane est un métal très réactif: au contact de l'oxygène, il s'oxyde en surface afin de former une couche d'oxyde de titane de 20 nm d'épaisseur lui conférant des propriétés de biocompatibilité comparables à l'or et au platine.

De plus, il possède une résistance mécanique élevée et un module d'élasticité proche de celui de l'os.

3 Analyse systématique de la littérature

3.1 Introduction ^{5, 25-43, 57, 58, 60}

Les réactions allergiques de contact sont rares dans la cavité buccale comparées à la peau. La plus commune en bouche est lichénoïde et correspond à une réaction d'hypersensibilité de type IV. Les autres manifestations pouvant être d'origine allergique sont :

- une stomatite érythémateuse
- un œdème labial
- un purpura palatin
- des ulcères
- une gingivite
- une chéilite angulaire
- un eczéma périoral.

La littérature scientifique et médicale actuelle suggère qu'il existe un lien entre l'échec implantaire et une hypersensibilité à un composant de l'implant. Il n'est pas encore défini si l'échec est dû à une hypersensibilité pré-existante ou si la sensibilisation a lieu après un relargage excessif de métal. Les ions métalliques peuvent être relargués par trois mécanismes possibles :

- une usure mécanique ;
- une corrosion chimique ;
- une corrosion de surface par les ostéoclastes.

Ces ions métalliques libérés peuvent entraîner des réactions immunitaires localement et à distance, préférentiellement médiées par l'immunité acquise via une réaction de type hypersensibilité retardée (IV). En effet, les cellules nécessaires au développement de l'hypersensibilité de type IV, les lymphocytes, sont retrouvées périvasculairement, à proximité des implants en titane. On peut y retrouver également une réponse macrophagocytaire et la formation d'un granulome avec tissus nécrosés.

Cette revue de la littérature a pour objectif de déterminer si le titane est capable d'induire une réaction allergique chez les patients porteurs d'implants dentaires.

3.2 Matériels et Méthodes

Pour être inclus dans l'analyse, un article a dû concerner au moins l'une des problématiques suivantes :

- le relargage d'ions titane des implants dentaires;
- les réactions allergiques en lien avec le titane des implants dentaires.

Cette recherche a été réalisée sans limite temporelle.

Ont été exclus les documents qui :

- n'apportaient pas d'informations pertinentes ou sans relation avec ces questions;
- ont été rédigés dans une autre langue qu'anglaise ou française;
- n'étaient pas assez précis sur le matériel étudié, ou dont l'implantation était autre que la cavité buccale.

Une recherche électronique a été réalisée dans des banques de données d'articles scientifiques (PubMed, Cochrane Library, Science-Direct, Google Scholar) ainsi que d'autres documents disponibles sur internet.

L'équation de recherche entrée pour recenser de manière exhaustive toutes les études pour répondre à notre problématique a été :

(((titanium) AND hypersensitivity) OR allergy) OR release) AND implant*) AND dent*

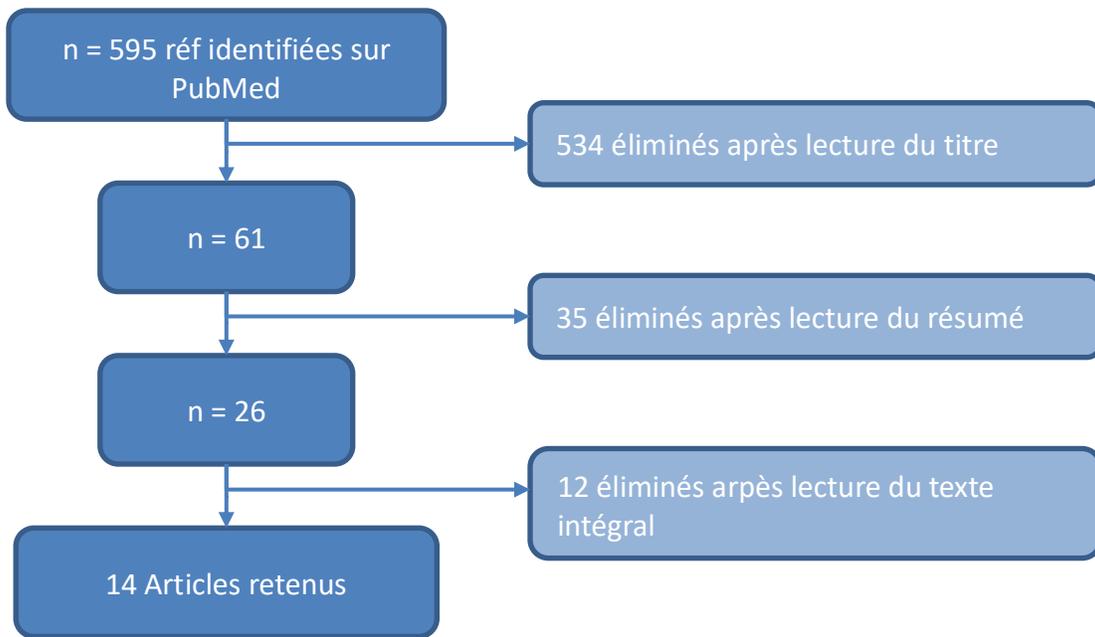
Les documents identifiés ont été soumis à un double tri.

Le premier tri implique la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion à partir de la lecture du titre et du résumé de chacun des articles.

Le second tri implique la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion à partir de la lecture du texte intégral des documents.

Tout article référencé sans abstract disponible et/ou non disponible en ligne ni en bibliothèque n'a pas été retenu.

La figure suivante récapitule la démarche et la sélection des articles composant notre revue systématique.



Le tableau suivant répertorie les études écartées après lecture du texte intégral, en mentionnant de manière concise son motif d'exclusion.

Auteurs, date	Raison d'exclusion
Bianco et al. 1996 ⁴⁴	Site d'implantation : tibia
Wennerberg et al. 2003 ⁴⁵	Site d'implantation : tibia
de Morais et al. 2009 ⁴⁶	Site d'implantation : tibia Mini-vis à visée orthodontique
Möller et al. 2012 ⁴⁷	Site d'implantation : front
Wachi et al. 2014 ⁴⁸	Modèle d'implant : non indiqué Fabricant : non indiqué Taille et diamètre de l'implant : non indiqués
Stejskal et al. 2014 ⁴⁹	Site d'implantation : crâne
Brune 1985 ⁵⁰	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée

Olmedo et al. 2009 ⁵¹	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée
Vijayaraghavan et al. 2012 ⁵²	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée
Bilhan et al. 2013 ⁵³	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée
Chaturvedi 2013 ⁵⁴	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée
Teo Wendy et Schalock 2016 ³⁶	Objectifs de l'étude : non définis Bases de données : non précisées Recherche littéraire effectuée : non précisée

Le tableau suivant répertorie les études retenues après lecture du texte intégral.

Auteurs, date	Apport
Schliephake et al., 1993 ⁵⁵	<p>Lors de la préparation, des particules de titane se sont déposées le long de la surface osseuse malgré un rinçage abondant.</p> <p>Ces particules sont tantôt de forme ronde 15 x 30 microns, tantôt en feuille 10 x 10 x 0,5 microns.</p> <p>5 mois après la mise en place des implants, certaines particules sont ostéointégrées et d'autres sont retrouvées dans les organes à distance.</p> <p>Le poumon est l'organe où le taux de titane est le plus élevé.</p>
Friskken et al., 2002 ⁵⁶	<p>Il n'y a pas de différence significative de la concentration de titane entre les moutons implantés et le groupe contrôle.</p> <p>2 moutons ont présenté un échec implantaire : la concentration en titane dans leurs organes lymphatiques est de 1719 ng/mg et 2882 ng/mg, contre une fourchette de 130 à 320 ng/mg dans les ganglions lymphatiques des moutons sans échec constaté, soit une concentration 7 à 9 fois supérieure.</p>
Lugowski et al., 1991 ⁵⁷	<p>Les taux d'éléments retrouvés dans les organes à distance que sont le foie, les bronches, le cerveau, la rate et le rein sont généralement bas, avec parfois un animal ayant des valeurs élevées.</p>
Egusa et al., 2008 ⁵⁸	<p>A 1 semaine de la pose de l'implant, observation d'un rash cutané mandibulaire se disséminant progressivement sur tout le visage.</p> <p>À 2 ans de la pose de l'implant, le LTT est positif au TiCl₃.</p>

	À 10 mois après la dépose de l'implant, l'eczéma disparaît totalement.
Hosoki et al., 2015 ⁴	<p>2008: pose de 2 implants mandibulaires.</p> <p>2010: pose des vis orthopédiques pour réduire la fracture du membre inférieur.</p> <p>6 mois après la chirurgie orthopédique le patient développe un eczéma généralisé.</p> <p>La prescription des médicaments est sans effet: anti-histaminiques H1, cromoglycate de sodium, acide ascorbique, pantothénate de calcium.</p> <p>Le patch test est positif au cobalt, étain, palladium, indium et iridium et révèle un faux positif au cuivre et au titane.</p> <p>2011: les vis orthopédiques sont retirées.</p> <p>2013: le patient est orienté vers la clinique des allergies aux métaux dentaires.</p> <p>2013: le patch test est positif au titane, or, platine, zinc et fer.</p> <p>Avril 2014: dépose des couronnes implantaires.</p> <p>Mai 2014: retrait des implants dentaires.</p> <p>Juin 2014: arrêt des médicaments. L'eczéma régresse jusqu'à disparition complète.</p>
Sicilia et al., 2008 ⁵	La prévalence de l'allergie au titane est de 0.6%.
Javed et al., 2011 ⁵⁹	<p>Les impuretés présentes dans les implants dentaires peuvent induire ou exacerber une réaction allergique : Be, Co, Cr, Cu, Fe, Ni, Pd. Les symptômes allergiques les plus fréquemment retrouvés sont une éruption cutanée, des rougeurs, un eczéma.</p> <p>La supra-structure implantaire à base d'alliages de Nickel et Cobalt peut entraîner des réactions allergiques.</p>

<p>Siddiqi et al., 2011¹</p>	<p>La littérature concernant l'hypersensibilité au titane à l'origine de l'échec implantaire est rare avec seulement 4 cas cliniques concernant l'hypersensibilité au titane et 1 étude clinique dont seulement 9 patients étaient allergiques au titane.</p> <p>Les ions métalliques peuvent être relargués par de nombreux mécanismes.</p> <p>L'hypersensibilité au titane est méconnue et donc sous-estimée comme facteur étiologique de l'échec implantaire.</p> <p>L'essentiel de la littérature sur les allergies au titane se concentre sur le taux de particules de titane dans les organes cibles.</p> <p>Le relargage de métal est principalement dû à la procédure chirurgicale lors de l'implantation et l'usure sous les forces occlusales. Après implantation orale, le dépôt de fines particules de titane peut être transporté par phagocytose jusque dans les organes lymphatiques voisins où il ne semble pas y avoir de réaction inflammatoire.</p>
<p>Olmedo et al., 2010⁶⁰</p>	<p>L'analyse histologique de la lésion sessile de dimensions 1 x 1 x 0,6 cm, rouge vif, brillante, surface lisse, saignant au contact révèle une intense prolifération vasculaire, des ulcérations et un infiltrat inflammatoire, macrophages abondants. Les particules noires d'aspect métallique sont libres ou phagocytées par les macrophages.</p> <p>Le diagnostic histologique est un granulome pyogénique.</p> <p>L'analyse histologique de la lésion gingivale exophytique vestibulaire, sessile de dimensions 0,6 x 0,5 x 0,4 cm, irrégulière, rouge, ferme et élastique à la</p>

	<p>palpation évoluant depuis 10 mois, révèle une prolifération de cellules mésenchymateuses fusiformes et rondes, des zones richement vascularisées, de nombreuses cellules géantes multinucléaires et des zones ulcérées. Des particules de type métallique sont retrouvées libres et isolées.</p> <p>Le diagnostic histologique est un granulome périphérique à cellules géantes.</p>
Sridhar et al., 2015 ⁶¹	<p>Les bactéries parodontopathogènes sont capables de créer un environnement acide dans des conditions où l'oxygène est faible, conduisant à la dissolution de la couche protectrice d'oxyde de titane et relarguant des ions.</p>
Suito et al., 2013 ⁶³	<p>L'éluion des ions titane est augmentée si le pH est faible (<3 ou de 9), en présence de <i>candida albicans</i>, si le taux d'oxygène est bas, lorsque l'acide lactique est utilisé, lorsque des stimulations mécaniques sont appliquées.</p> <p>Le galvanisme n'augmente pas l'éluion du titane.</p>
Yu et al., 2015 ⁶⁴	<p>A pH 2, le relargage de titane est significativement supérieur comparé à une solution pH 4. à pH 2, l'addition de LPS diminue la concentration moyenne d'ions titane. À pH 4, l'ajout de LPS augmente significativement la concentration moyenne d'ions titane.</p> <p>L'analyse au microscope électronique des surfaces ne montre pas de différence significative avant et après immersion.</p>
Torgersen et al., 1995 ⁶⁶	<p>Des particules noires d'aspect métallique sont retrouvées à proximité des vis de titane. Elles sont parfois dans les vaisseaux sanguins osseux, à distance de l'implant. Leur taille varie de 5 à 50 microns et elles sont plus nombreuses</p>

	<p>dans les tissus mous que l'os. Les plus petites peuvent être retrouvées dans le cytoplasme des macrophages et des fibroblastes tandis que les plus grandes forment des agrégats. Les cellules de l'immunité sont fréquemment retrouvées à proximité de ces dépôts.</p>
<p>Thomas et al., 2013⁶⁷</p>	<p>Les patients porteurs d'implants et n'ayant pas de symptômes ont une production basale d'interleukine 10 en comparaison aux patients non porteurs d'implant. Les patients porteurs d'implants ont vu leur organisme mettre en place un mécanisme de tolérance vis-à-vis du titane.</p>

3.3 Résultats

3.3.1 Études sur les animaux

Schliephake et al. étudient le relargage de particules de titane localement et à distance, lors de la préparation du site implantaire chez le cochon d'inde. Ils observent que lors de la préparation, des particules de titane se sont déposées le long de la surface osseuse et ce malgré un rinçage abondant. À 5 mois après la mise en place des implants, l'observation révèle que certaines particules de titane sont ostéointégrées et d'autres sont retrouvées dans les organes à distance. Après prélèvement d'échantillons de poumons, foie et rein, il s'avère que le poumon est l'organe où le taux de titane est le plus élevé. Le tableau suivant donne les mesures de concentrations moyennes d'ions titane dans les organes de cochons d'inde dans le groupe test et le groupe contrôle.

Organe	Concentration moyenne de titane dans le groupe test (n=6)	Concentration moyenne de titane dans le groupe témoin (n=9)
Rein	2.91 ng/mg	0.03 ng/mg
Foie	11.5 ng/mg	0.04 ng/mg
Poumon	135.7 ng/mg	0.04 ng/mg

Tableau 2 : concentration moyenne d'ions titane dans les organes des cochons d'inde en ng/mg d'organe desséché.⁵⁵

D'après Schliephake et al.⁵⁵, ces différences sont toutes significatives. Ils suggèrent donc qu'un implant avec une surface plus lisse minimiserait l'abrasion de l'implant lors de sa pose et donc le dépôt de particules de titane localement. Or, les surfaces lisses ne sont pas favorables à l'ostéointégration. Ils émettent donc l'hypothèse qu'un implant ayant une surface modifiée de type sablage + mordantage acide ou avec un revêtement de surface en oxyde de zirconie minimiserait l'abrasion de la surface implantaire tout en ayant une structure favorable biologiquement à l'implantation.

Friskén et al.⁵⁶ étudient le relargage des particules de titane dans les organes à distance chez des moutons. Pour cela, ils implantent un implant auto-taroudant Mark II (Nobel Biocare). À 1, 4, 8 et 12 semaines, quatre animaux sont sacrifiés et leurs organes disséqués et étudiés. D'après les résultats, Friskén et al. ne mettent pas en évidence de différence significative de la concentration de titane entre les moutons implantés et le groupe contrôle dans les ganglions lymphatiques, le foie, le poumon et la rate. Cependant, les auteurs notent qu'ils ont eu deux échecs implantaires et que la concentration de titane dans les organes lymphatiques de ces moutons est 7 à 9 fois supérieure aux moutons sans échec. Pour conclure, ils déclarent que lorsqu'un implant est ostéointégré, il n'y a pas de relargage de titane de manière significative dans les organes à distance. Cependant, il semble y avoir une corrélation entre l'échec implantaire et une augmentation de la quantité de titane dans les organes lymphatiques.

Lugowski et al.⁵⁷ ont procédé à l'évaluation du taux de titane dans les principaux organes chez un groupe de quatre lapins portant des implants mandibulaires pendant deux ans. Le matériel implanté était constitué de disques en alliage de titane Ti₆Al₄V. Les auteurs font remarquer que le ratio surface implantaire/poids du sujet est de 7,1 mm²/kg dans cette étude pour les disques non poreux et de 60 mm²/kg pour les disques poreux. Chez un humain de poids moyen 70 kg recevant 6 implants Bränemark, le ratio est d'environ 10 mm²/kg. Les résultats montrent que les taux d'éléments retrouvés dans les organes à distance que sont le foie, les bronches, le cerveau, la rate et le rein sont généralement bas, avec parfois un animal ayant des valeurs élevées. Selon les auteurs, cette augmentation de la concentration serait due à une contamination lors des manipulations ou à une hypersensibilité à l'un des composants de l'implant.

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'accumulation significative d'ions titane dans les principaux organes que sont le foie, les bronches, le cerveau, la rate et le rein.⁵⁷

De manière générale, il ressort des études effectuées chez les animaux que le titane relargué à distance par un implant correctement ostéointégré n'est pas mesurable dans des concentrations significatives. Cependant, il existe localement une dépose de particules de titane autour du site implantaire. De plus, il semble y avoir une corrélation entre l'augmentation de la concentration d'ions titane dans les organes lymphatiques et l'échec implantaire.

3.3.2 Cas cliniques

Egusa et al.⁵⁸, publient un cas de réaction allergique en rapport avec des implants dentaires en titane pur. Deux implants symphysaires en titane sont implantés chez une patiente de 50 ans d'origine japonaise pour stabiliser une prothèse complète mandibulaire. Une semaine après la mise en place des implants, un eczéma mandibulaire apparaît et se dissémine progressivement sur tout le visage. Le test de transformation lymphoblastique étant positif au TiCl₃, les deux implants sont déposés. La disparition complète de l'eczéma est cliniquement confirmée 10 mois après la dépose. Egusa et al.⁵⁸ concluent que l'allergie au titane des implants dentaires est rare mais possible.

Hosoki et al.⁴ rapportent le cas d'un homme de 69 ans. En 2008, deux implants dentaires en titane pur sont mis en place. En 2010, il subit une réduction de fracture du membre inférieur avec pose de vis de titane. Six mois plus tard, il développe un eczéma généralisé. Les médications sont sans amélioration. Un patch test est réalisé : il s'avère positif au cobalt, étain, palladium, indium et iridium mais le patient présente également un faux positif au cuivre et au titane. En 2011, les vis orthopédiques sont retirées. On note une amélioration des symptômes mais 50% de l'eczéma persiste. Le dermatologue suspecte alors une allergie aux métaux dentaires. Tous les métaux dentaires, exceptés les implants, sont retirés par le dentiste et les couronnes sont remplacées par des couronnes provisoires acrylique. On observe une régression de 30% des lésions. En 2013, le patient est orienté vers la clinique des allergies aux métaux dentaires. L'examen endobuccal ne révèle aucun signe pathologique, y compris autour des implants. Le ciment de scellement utilisé pour les couronnes est remplacé par un ciment verre ionomère sans zinc. À 4 mois, l'eczéma

persiste et un nouveau patch test est réalisé. Le résultat montre une réaction positive au cobalt, étain, palladium, indium, iridium mais également titane, or, platine, zinc et fer. En mai 2014, les implants sont retirés. Un mois après la dépose des implants, le patient arrête les médicaments et l'eczéma régresse jusqu'à disparition complète. La résorption totale de l'eczéma n'a pu être obtenue qu'après retrait de tous les métaux y compris les implants dentaires en titane pur. Les auteurs concluent que l'allergie au titane est rare mais que les patients présentant des allergies aux métaux et étant candidats pour recevoir des implants dentaires devraient subir un patch test avant l'implantation.

Sicilia et al.⁵, procèdent à une étude cas-témoin dont l'objectif est de déterminer la prévalence de l'allergie au titane dans la population générale. Sur 35 patients suspectés allergiques, 9 étaient positifs aux tests épicutanés au titane dont 8 faisaient partie du groupe ayant des réactions compatibles avec une allergie. 1 sujet fait partie du groupe ayant des facteurs prédisposants. Les auteurs concluent que la prévalence de l'allergie au titane est faible puisqu'elle est de 0.6%. De plus, ils remarquent que les patients ayant des allergies multiples ou graves ne sont pas ceux qui sont préférentiellement allergiques au titane et remettent en question les conclusions du cas clinique présenté précédemment.

Les cas cliniques et études cas-témoins présentés ici mettent en lumière que l'allergie au titane est réelle et ses symptômes sont majoritairement dermatologiques.

3.3.3 Études in vitro

En 2009, Olmedo et al⁶² étudient histologiquement deux lésions inflammatoires péri-implantaires à 2 mois et 12 ans post-implantation. Dans le premier cas, il s'agit d'une lésion gingivale en rapport avec la vis de couverture d'un implant posé deux mois plus tôt. Il n'y a pas de perte osseuse associée à l'implant et l'hygiène orale de la patiente est optimale. La lésion de type sessile, 1 x 1 x 0,6 cm, de surface lisse, brillante, rouge vif et saignant au contact. Après préparation et coloration, l'observation révèle une intense néovascularisation, des zones ulcérées, un infiltrat inflammatoire et des macrophages abondants. De nombreuses particules noires d'aspect métallique sont visibles : elles sont tantôt libres, tantôt phagocytées par les macrophages qui sont préférentiellement retrouvés à proximité des vaisseaux sanguins. Le diagnostic histologique est un granulome pyogénique. Afin d'identifier la composition chimique des particules de type métallique observées, ils utilisent la spectrométrie à couplage à plasma inductif. La méthode n'a pas permis de mettre en évidence la présence de titane dans l'échantillon en raison de la faible taille de l'échantillon (15,1 mg) ou des limites de la technique employée.

Dans le second cas, il s'agit d'une lésion gingivale exophytique en vestibulo-distal d'un implant en site de 22. La lésion est de type sessile, de dimensions 0,6 x 0,5 x 0,4 cm, irrégulière, de surface rouge, ferme et élastique à la palpation, évoluant depuis 10 mois d'après la patiente. Le contrôle de plaque est optimal. La lésion est réséquée intégralement puis fixée dans de la paraffine et les coupes sont colorées à l'hématoxyline-éosine ou éosine seule. Elles révèlent une prolifération de cellules mésenchymateuses fusiformes et rondes, des zones richement vascularisées, de nombreuses cellules géantes multinucléées et des zones ulcérées. Des particules de type métallique sont retrouvées libres et isolées. Le

diagnostic histopathologique est un granulome périphérique à cellules géantes. Les auteurs notent que malgré un échec de la détermination de la nature des particules métalliques, la proximité entre la lésion inflammatoire et les implants suggère qu'elles soient composées de titane. La corrosion des implants semble être une des causes du relargage d'ions titane dans le milieu biologique.

Les allergies au titane des implants dentaires sont rares puisque leur prévalence est estimée à 0,6%. Les patients allergiques au titane semblent également allergiques aux autres métaux mais cette affirmation est contre-balancée par l'étude de Sicilia et al⁵. Des particules de titane se déposent à proximité des implants dentaires, probablement par corrosion des implants. Ces dépôts sont parfois phagocytés par des macrophages et peuvent être à l'origine de lésions inflammatoires.

Suito et al.⁶³, recherchent in vitro les facteurs oraux influençant l'élution et la corrosion du titane. Pour cela, une plaque de titane commercialement pur est immergée dans un fluide corporel synthétique dont le pH varie. L'échantillon est également soumis à des stimulations mécaniques, mais aussi lors d'un contact avec d'autres métaux et dans un milieu de culture contenant *Candida albicans*. La couche d'oxyde de titane en surface se reforme en quelques millisecondes mais un pH faible augmente la corrosion en raison de la réaction anodique du titane. L'élution du titane est augmentée :

- par la présence de *Candida albicans*, acidogène et aérobie ;
- lorsque l'acide lactique est utilisé : il établit une liaison covalente aux ions titane et empêche leur reprecipitation ;
- par les stimulations mécaniques appliquées.

Cependant, le galvanisme n'augmente par l'élution du titane.

Les auteurs concluent que la couche d'oxyde de surface est régénérée sous des conditions neutres lorsque la couche a été retirée mécaniquement.

Yu et al.⁶⁴, quant à eux, étudient in vitro l'influence du lipopolysaccharide (LPS) sur la corrosion du titane en fonction du pH. En effet, lors de l'inflammation, le pH de la zone inflammée s'acidifie. De plus, les implants de la cavité buccale sont potentiellement au contact d'un biofilm bactérien acidogène. Le lipopolysaccharide est abondant et a un rôle crucial dans la médiation de l'inflammation péri-implantaire. Les échantillons de titane sont immergés dans du sérum physiologique et les solutions sont acidifiées à différents pH avec ou sans ajout de LPS. D'après les résultats, les auteurs concluent que le LPS inhibe la corrosion du titane quelque soit son grade de pureté en présence d'un environnement acide alors qu'il accélère la corrosion du titane dans un environnement neutre ou légèrement acide comme en présence d'inflammation péri implantaire.

Sridhar et al.⁶⁵, s'intéressent aux effets des bactéries sur la surface des implants dentaires. *S.mutans* est la bactérie responsable de colonisation primaire des implants dentaires. Sa proportion augmente dans les cas de péri-implantites en comparaison à la parodontite et aux sujets porteurs d'implants sans péri-implantite, c'est pour cette raison que les auteurs

l'ont choisie pour l'étude. Deux implants Straumann sablés + mordancés à l'acide sont testés pendant 60 jours. L'un est immergé dans une solution contenant *Streptococcus mutans* tandis que l'autre est immergé dans un bouillon non inoculé et sert de contrôle. Après observations et résultats, Sridhar et al. concluent que *S. mutans* est capable de créer un environnement acide dans des conditions où l'oxygène est faible, conduisant ainsi à la dissolution de la couche protectrice d'oxyde de titane. Dès le deuxième jour d'immersion dans la solution bactérienne, les changements de surface sont observés ; attaque par piqûre, dépôts de métabolisme bactérien, changement de couleur Ti^{3+} violet, Ti^{4+} jaune pâle.

Torgersen et al.⁶⁶ étudiant l'environnement cellulaire des vis d'ostéosynthèse mandibulaire en titane montrent qu'il est composé de tous les types cellulaires requis pour entraîner une réaction d'hypersensibilité retardée. Des vis de Ti-cp sont implantées pendant 39 et 40 semaines chez 5 patients et un prélèvement des tissus durs et mous au contact des vis est réalisé. Après préparation, les coupes sont observées et mettent en évidence des dépôts noirs d'aspect métallique. Les auteurs suggèrent que les particules noires sont des particules de titane, produits de dégradation de la vis. Ils concluent que l'infiltrat cellulaire dans les tissus avoisinant les implants contient tous les types cellulaires nécessaires pour développer une réaction d'hypersensibilité retardée.

Thomas et al.⁶⁷ cherchent à quantifier la production de médiateurs de l'inflammation et la réactivité des lymphocytes et des monocytes collectés sur 20 sujets sains exposés aux particules et aux disques de titane *in vitro*. Ils évaluent également les variations inter-individuelles de la réponse inflammatoire au titane chez 6 sujets porteurs d'implants dentaires en titane et n'ayant pas de symptôme. D'après leurs résultats, les auteurs concluent que les patients porteurs d'implant et n'ayant pas de symptôme inflammatoire ont mis en place un mécanisme de tolérance au titane en sécrétant de l'IL-10, molécule anti-inflammatoire, également impliquée dans la tolérance materno-foetale.

Les études *in vitro* révèlent que les bactéries sont capables de créer un environnement acide dans un milieu déjà faible en oxygène, ce qui attaque la couche d'oxyde de titane, le corrode et augmente son élution. De plus, le LPS bactérien accélère la corrosion du titane dans des conditions où le pH est neutre ou légèrement acide. L'environnement de l'implant contient tous les types cellulaires nécessaires au développement d'une réaction d'hypersensibilité retardée. La majorité des patients porteurs d'implants titane et sans signe d'inflammation ont mis en place un mécanisme de tolérance en exprimant l'interleukine 10, molécule ayant un rôle de rétroaction négative dans la régulation de l'inflammation.

3.3.4 Revues systématiques de la littérature

Javed et al.⁵⁹ procèdent à l'analyse de la littérature quant à la question: « la sensibilité au titane est-elle associée à une réaction allergique chez les patients porteurs d'implants dentaires? ». Après analyse des données sélectionnées, Javed et al.⁵⁹ concluent que les patients porteurs d'implants en titane et allergiques présentent majoritairement comme symptômes une éruption cutanée, des rougeurs et de l'eczéma. Cependant, ils se questionnent quant à l'imputabilité du titane dans ces réactions. En effet, de nombreux

implants sont fabriqués à partir d'alliages pour leur meilleure résistance mécanique et certaines impuretés peuvent également être présentes dans les implants et peuvent induire ou exacerber une réaction allergique. De plus, les métaux utilisés pour la structure prothétique supra-implantaire peuvent également être responsables des allergies. Ils concluent que le rôle du titane dans les réactions allergiques chez les patients porteurs d'implants dentaires reste indéfini.

Siddiqi et al.¹ tentent de déterminer via une revue systématique de la littérature si l'hypersensibilité au titane peut être responsable d'un déficit d'ostéointégration des implants dentaires. Après analyse des 127 articles sélectionnés, les auteurs déclarent que la littérature concernant l'hypersensibilité au titane à l'origine de l'échec implantaire est rare avec seulement 4 cas cliniques concernant l'hypersensibilité au titane et 1 étude clinique dont seulement 9 patients étaient allergiques au titane. Les auteurs concluent que le titane peut entraîner une réaction d'hypersensibilité chez les patients susceptibles, ce qui pourrait jouer un rôle important dans l'échec implantaire. De plus, ils pensent que l'incidence des allergies au titane est sous-estimée par manque de reconnaissance comme facteur étiologique dans l'échec implantaire.

4 Discussion

Localement, le dépôt de particules de titane est inévitable. Il s'effectue dès les étapes de préparation du site implantaire malgré un rinçage abondant du site. La corrosion de la couche d'oxyde de titane peut également entraîner un dépôt de particules. Le dioxyde de titane étant soumis à des contraintes occlusales dans des conditions de pH neutre ou légèrement acide, dans un milieu faible en oxygène et en présence de bactéries, voit son élution augmenter, induisant des changements de surface. Les ions libérés sont alors libres de précipiter dans les milieux biologiques et d'entraîner une réaction inflammatoire locale de type granulome. Ces particules de métal peuvent aussi être phagocytées et transportées dans les ganglions lymphatiques et les organes à distance sans que cela n'entraîne de réaction inflammatoire. Cependant, il ne semble pas y avoir d'accumulation significative de titane dans les organes à distance lorsque l'implant est ostéointégré, bien que les chercheurs aient mis en évidence une corrélation entre l'échec implantaire et une augmentation de la quantité de titane dans les organes lymphatiques.

L'infiltrat cellulaire dans les tissus péri-implantaires contient tous les types cellulaires nécessaires pour développer une réaction d'hypersensibilité retardée. Il a été montré que la majorité des patients porteurs d'implant et n'ayant pas de symptôme inflammatoire ont mis en place un mécanisme de tolérance au titane via la sécrétion de l'interleukine 10, molécule ayant un rôle de rétroaction négative dans la régulation de l'inflammation. Certains patients développent une hypersensibilité au titane mais les patients les plus à risque sont également sensibilisés aux autres métaux. Cette hypothèse est balancée avec l'étude de Sicilia et al.⁵ qui n'arrive pas à la même conclusion. Il conviendrait de réaliser chez ces patients à risque un patch test ou un LTT s'ils sont candidats à une implantation.

5 Conclusion ^{4, 5, 68}

L'analyse de la littérature effectuée ici montre que l'allergie au titane existe bien que sa prévalence soit très faible⁵. Etant peu connue, elle n'est pas ou peu diagnostiquée et son rôle dans les complications péri-implantaires est encore à ce jour flou.

La documentation médicale est rare et les solutions disponibles pour la réhabilitation prothétique de ces patients sensibilisés l'est encore plus. Néanmoins, Oliva et al.⁶⁸, en 2010, ont procédé, avec succès à 3 ans, à la réhabilitation prothétique complète d'une patiente allergique au titane via l'utilisation d'implants en oxyde de zircon (CeraRoot system). En effet, l'oxyde de zircon, faisant partie de la famille des céramiques, de formule chimique ZrO_2 , possède des propriétés physiques intéressantes en tant que substitut au titane des implants dentaires. Son module d'élasticité varie de 900 à 1200 MPa et sa biocompatibilité a été démontrée dans plusieurs études animales.^{24, 69} Les expériences *in vitro* ont montré que l'oxyde de zircon est capable de supporter des charges sur une durée prolongée.⁷⁰ Cependant, les propriétés de la zircon semblent être fortement liées à la technique de préparation du matériau.^{23, 71}

Comme suggéré par Hosoki et al.⁴, le développement d'une alternative au titane pour les patients sensibilisés reste la meilleur option pour l'éviction des symptômes allergiques étant donné que les médications semblent avoir peu d'effet.

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma d'un implant en comparaison à une dent (Source : Information Dentaire).....	13
Figure 2 : Schéma de la réaction inflammatoire ¹⁰	17
Figure 3 : Observation d'un polynucléaire neutrophile au microscope optique ¹¹	18
Figure 4 : Observation d'un polynucléaire éosinophile au microscope optique ¹¹	19
Figure 5 : Observation d'un polynucléaire basophile au microscope optique ¹¹	20
Figure 6 : Observation de macrophages au microscope optique ¹²	21
Figure 7 : Observation d'une cellule dendritique au microscope optique ¹³	22
Figure 8 : Schéma récapitulant les réponses Th1 et Th2 ¹⁴	24
Figure 9 : Schéma de la balance entre les réponses Th1 et Th2 ¹⁵	25
Figure 10 : Observation cutanée du résultat d'un test de Prick ¹⁹	35
Figure 11 : Photographie d'un patch test réalisé sur le dos d'un patient ²⁰	36

Bibliographie

1. Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy : could it affect dental implant integration? Clin Oral Implants Res. Jul 2011 ; 22(7) : 673 80.
2. Argibaia C. Mise au point sur l'allergie au titane en odontologie ;Th :Odonto :Metz-Nancy :2012.-135f.
3. Williams DF. Titanium : epitome of biocompatibility or cause for concerns. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1994 ; 7-B : 348 – 349.
4. Hosoki M, Nishigawa K, Miyamoto Y, Ohe G, Matsuka Y. Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants. J Prosthodont Res. Jul 2016;60(3):213 9.
5. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, et al. Titanium allergy in dental implant patients : a clinical study on 1500 consecutive patients. Clin Oral Implants Res. Aug 2008;19(8):823 35.
6. Encyclopédie Larousse. Définition de l'allergie.
7. Inserm. Dossier d'information sur les allergies disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/allergies>.
8. Collège des enseignants d'immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris. Elsevier-Masson, 2013.
9. Gerhard Grevers, Martin Röcken. Atlas de poche d'allergologie. Paris. Médecine-Sciences, Flammarion. 2002.
10. Ressources Unisciel. Cours : La réaction inflammatoire disponible sur : http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap5_c01.html.
11. Université de Médecine de Rennes. La granulopoïèse disponible sur : <https://facmed.univ-rennes1.fr/resped//hemato/CC/CD/cd/fr/dossiers/gpoiesef/sheetsf.htm>.
12. Université de Médecine de Yale. Histologie disponible sur : http://medcell.med.yale.edu/histology/blood_bone_marrow_lab.php.
13. ENS Lyon. Les cellules immunitaires disponible sur : http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-cellules-immunitaires/cellules_dendritiques/2.png/image.
14. Encyclopédie médicale. La balance TH1/TH2 disponible sur : <http://drugline.org/medic/term/th2/>.
15. Tahar A. Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vivo et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués ; Th : Laval : 2005 disponible sur : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22772/ch02.html>.
16. Collège des enseignants d'immunologie. Immunopathologie, réussir les ECN. Paris : Elsevier-Masson, 2015.
17. Schalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Contact Derm. Jan 2012 ; 66(1) : 4 19.

18. Schalock PC, Thyssen JP. Metal hypersensitivity reactions to implants : opinions and practices of patch testing dermatologists. *Dermatitis*. Déc 2013 ; 24(6) : 313 20.
19. CHUV Lausanne. Tests cutanés en allergologie. Disponible sur : <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-mal-allergiques-meth-diagno-prick-tests.htm>.
20. Genève. Allergies, les tests cutanés. Disponible sur : <http://www.allergie-geneve.com/test-cutane-patch/>.
21. Voitik AJ. Corrosion of implantable materials and aging of bone. *J Dent Technol*. Jun 1996 ; 13(5) : 24 32.
22. Williams DF. Titanium as a metal for implantation. Part 2 : biological properties and clinical applications. *J Med Eng Technol*. Sep 1977 ; 1(5) : 266 70.
23. Marlot A. Synthèse par pulvérisation cathodique magnétron et caractérisation des revêtements d'oxydes biocompatibles pour application aux implants dentaires en alliage de titane ; Th : Matériaux : Metz-Nancy : 2012.-145f.
24. Piconi C, Burger W, Richter HG et al. Y-TZP ceramics for artificial joint replacements. *Biomaterials* 1998 ; 19 : 1489-1494.
25. Basko-Pluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. Apr 2011 ; 22(2) : 65 79.
26. du Preez LA, Bütow KW, Swart TJP. Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy?-Report of a case. *SADJ J South Afr Dent Assoc*. Feb 2007 ; 62(1):22, 24 5.
27. John V, Lane B, Chu G. Complications associated with the placement and restoration of dental implants. *J Indiana Dent Assoc*. 2013 ; 92(3) : 46 53 ; quiz 55.
28. Cortada M, Giner L, Costa S, Gil FJ, Rodríguez D, Planell JA. Metallic ion release in artificial saliva of titanium oral implants coupled with different metal superstructures. *Biomed Mater Eng*. 1997 ; 7(3) : 213 20
29. Meritt K, International Workshop : Biocompatibility, toxicity and hypersensitivity to alloy systems used in dentistry, 1986.
30. Cawson R A and Odell E W, Eds., *Cawson's essentials of oral medicine and pathology*, Churchill Livingstone, London, UK, 2008.
31. Evrard L, Waroquier D, Parent D. Allergies to dental metals. Titanium : a new allergen. *Rev Med Brux* 2010 ;31 (1) : 44-9.
32. Okamura T, Morimoto M, Fukushima D, Yamanc G. A skin patch test for the diagnosis of titanium allergy. *Journal of Dental Research*. 1999 ;78 : 1135.
33. Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro : case report and review of the littérature. *Contact Dermatitis*. 2006 ; 55 : 199 – 202.
34. Mine Y, Makihira S, Nikawa H, Hosokawa R, Hiyama A, Mimura S. Impact of titanium ions on osteoblast, osteoclast and gingival epithelial-like cells. *Journal of Prosthodontic Research*. 2010 ; 54 : 1 – 6.

35. Pigatto PD, Guzzi G, Brambilla L, Sforza C. Titanium allergy associated with dental implant failure. *Clin Oral Implants Res.* Aug 2009 ; 20(8) : 857.
36. Teo Wendy ZW, Schalock PC. Metal hypersensitivity reactions to implanted devices - facts and fictions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 30 jun 2016 ;26(5) : 2-10.
37. Hallab N, Meritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001 ;83A :428-36.
38. Grandhi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N. Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006 ;77 :257-64.
39. Cadosch D, Chan E, Gautschi OP, Filgueira L. Metal is not inert : role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening-current concepts. *J Biomed Mater Res A* 2009 : 91 :1252-1262.
40. Buddinger L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions : An overview. *Allergy* 2000 ; 55 : 108-115.
41. Thewes M, Kretschmer R, Gfesser M, Rakoski J, Nerlich M, Borelli S, Ring J. Immunohistochemical characterization of the perivascular infiltrate cells in tissues adjacent to stainless steel implants compared with titanium implants. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001 ; 121 : 223-226.
42. Flatebø RS, Johannessen AC, Grønningsaeter AG, Bøe OE, Gjerdet NR, Grung B, et al. Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model. *J Periodontol.* Jul 2006 ; 77(7) : 1201 10.
43. Athanasou N A. The pathobiology and pathology of aseptic implant failure. *Bone Joint Res* 2016 :162-168.
44. Bianco PD, Ducheyne P, Cuckler JM. Titanium serum and urine levels in rabbits with a titanium implant in the absence of wear. *Biomaterials.* Oct 1996 ;17(20) : 1937 42.
45. Wennerberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S, Sawase T, Johansson C, Albrektsson T, et al. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clin Oral Implants Res.* Oct 2004 ; 15(5) : 505 12.
46. de Morais LS, Serra GG, Albuquerque Palermo EF, Andrade LR, Müller CA, Meyers MA, et al. Systemic levels of metallic ions released from orthodontic mini-implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* Apr 2009 ; 135(4) : 522 9.
47. Möller B, Terheyden H, Açil Y, Purcz N.M, Hertrampf K, Tabakov A, Behrens E, Wiltfang J, et al. A comparison of biocompatibility and osseointegration of ceramic and titanium implants : an in vivo and in vitro study. *Int J Oral Maxillofacial Surgery.* Apr 2012 ; 41(5) : 638 – 645.
48. Wachi T, Shuto T, Shinohara Y, Matono Y, Makihira S. Release of titanium ions from an implant surface and their effect on cytokine production related to alveolar bone resorption. *Toxicology.* Jan 2015 ; 327 : 1 9.
49. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms : diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* Dec 2014 ; 16(12) : 753 8.

50. Brune D. Metal release from dental biomaterials. Paris. Elsevier. Mar 1985 ; 7 (3) : 163-175.
51. Olmedo DG, Tasat DR, Duffó G, Guglielmotti MB, Cabrini RL. The issue of corrosion in dental implants : a review. *Acta Odontol Latinoam*. 2009 ; 22(1) : 3 9.
52. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. Hypersensitivity to titanium : a less explored area of research. *J Indian Prosthodont Soc*. Déc 2012 ; 12(4) : 201 7.
53. Bilhan H, Bural C, Geckili O. Titanium hypersensitivity. A hidden threat for dental implant patients? *N Y State Dent J*. Jul 2013 ; 79(4) : 38 43.
54. Chaturvedi T. Allergy related to dental implant and its clinical significance. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2013 ; 5 : 57 61.
55. Schliephake H, Reiss G, Urban R, Neukam FW, Guckel S. Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible : an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993 ; 8(5):502 11.
56. Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S, Jordan G. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J*. sep 2002;47(3):214 7.
57. Lugowski SJ, Smith DC, McHugh AD, Van Loon JC. Release of metal ions from dental implant materials in vivo : determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue. *J Biomed Mater Res*. Déc 1991 ; 25(12) : 1443 58.
58. Egusa H, Ko N, Shimazu T, Yatani H. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants : a clinical report. *J Prosthet Dent*. Nov 2008 ; 100(5) : 344 7.
59. Javed F, Al-Hezaimi K, Almas K, Romanos GE. Is titanium sensitivity associated with allergic reactions in patients with dental implants ? A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. Feb 2013 ; 15(1):47 52.
60. Olmedo DG, Paparella ML, Brandizzi D, Cabrini RL. Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants : a report of 2 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010 ; 39 : 503 - 507.
61. Sridhar S, Wilson TG, Palmer KL, Valderrama P, Mathew MT, Prasad S, et al. In vitro investigation of the effect of oral bacteria in the surface oxidation of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. oct 2015;17 (Suppl 2):e562-575.
62. Olmedo DG, Paparella ML, Spielberg M, Brandizzi D, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Oral mucosa tissue response to titanium cover screws. *J Periodontol*. Aug 2012 ; 83(8) : 973 80.
63. Suito H, Iwawaki Y, Goto T, Tomotake Y, Ichikawa T. Oral factors affecting titanium elution and corrosion : an in vitro study using simulated body fluid. *PLoS ONE*. 2013 ; 8(6) : e 66052.
64. Yu F, Addison O, Baker SJ, Davenport AJ. Lipopolysaccharide inhibits or accelerates biomedical titanium corrosion depending on environmental acidity. *Int J Oral Sci*. Sep 2015 ; 7(3) : 179 86.
65. Sridhar S, Abidi Z, Wilson TG, Valderrama P, Wadhvani C, Palmer K, et al. In vitro evaluation of the effects of multiple oral factors on dental implants surfaces. *J Oral Implantol*. Jun 2016 ; 42(3) : 248 57.

66. Torgersen S, Moe G, Jonsson R. Immunocompetent cells adjacent to stainless steel and titanium miniplates and screws. *Eur J Oral Sci.* Févr 1995 ; 103(1) : 46 54.
67. Thomas P, Iglhaut G, Wollenberg A, Cadosch D, Summer B. Allergy or tolerance : reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. *Biomed Res Int.* 2013 ; 2013 : 539834.
68. Oliva X, Oliva J, Oliva JD. Full-mouth oral rehabilitation in a titanium allergy patient using zirconium oxide dental implants and zirconium oxide restorations. A case report from an ongoing clinical study. *Eur J Esthet Dent.* 2010 ; 5(2) : 190 203.
69. Stevens R. Zirconia and zirconia ceramics. An introduction to zirconium, ed 2. London, Litho 2000, 1986:1-51.
70. Albrektsson T, Hansson HA, Ivarsson B. Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. *Biomaterials* 1985; 6: 97-101.
71. Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconium endosseous implant and initial bone healing. *J Prosthet- Dent* 1993; 69: 599-604.

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,



Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,



Pr Bernard GIUMELLI

FRECH (Aurore) – Les allergies au titane : revue systématique de la littérature.

- 66 f. ; 11 ill. ; 71 ref. ; 30 cm (Thèse: Chir. Dent. ; Nantes ; 2018)

RÉSUMÉ

Le titane est largement employé dans le domaine biomédical de par ses propriétés mécaniques et physiques intéressantes. De plus, c'est un matériau doté d'une très grande biocompatibilité. Son utilisation en odontologie et notamment en dentisterie prothétique étant de plus en plus courante via les implants dentaires, certains cas de réactions allergiques ont été décrits dans la littérature.

Dans ce travail, sont présentés le système immunitaire ainsi que les différents mécanismes conduisant à une sensibilisation. Puis, après un rappel sur le titane, ses propriétés physiques et chimiques, une revue systématique de la littérature a été réalisée.

L'objectif de ce travail est de faire l'état des lieux actuel sur la connaissance de l'allergie au titane des implants dentaires, ceci afin de mieux la comprendre, la reconnaître et de pouvoir proposer une solution alternative aux patients candidats aux implants dentaires.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : PATHOLOGIE BUCCALE ET PÉRI-BUCCALE

MOTS CLÉS / MESH

Odontologie / Dentistry

Allergie et immunologie / Allergy and immunology

Hypersensibilité / Hypersensitivity

Titane / Titanium

Revue de la littérature / Review

JURY

Président : Professeur Bernard GIUMELLI

Directeur : Docteur Fabienne JORDANA

Assesseur : Docteur Xavier BOUCHET

Assesseur : Docteur Xavier STRUILLOU

Assesseur : Docteur Isabelle BOSSÉ

ADRESSE DE L'AUTEUR

204 La Bretonnière
44690 Maisdon sur Sèvre

Aurore_frech@hotmail.fr