UNIVERSITE DE BORDEAUX II

MEMOIRE

de l'Attestation d'Etude et de Recherche Approfondies en Implantologie Orale

Année 2005/2006

Présenté et soutenu par le Dr Pascal EPPE

ALLERGIES ET INTOLERANCES EN IMPLANTOLOGIE

JURY :

- Professeur Jean-Paul BELLIER *(IUFM Nantes)*
- Professeur Yves COMMISSIONAT *(D.U. Hôpital Cochin et Académie de Chirurgie Dentaire)*
- Professeur Marie-Françoise HARMAND *(Directeur de Recherche au CNRS)*
- Professeur Roger PLESKOF *(Président d'Honneur de la Compagnie Nationale des Experts Judiciaires en Odonto-Stomatologie, Académie de Chirurgie Dentaire)*
- Docteur Francis-André POULMAIRE *(Président de la SFBSI et Académie de Chirurgie Dentaire)*
- Docteur Thierry BEAU *(Directeur de l'Enseignement)*
- Docteur Jean LECOEUR *(Chargé de Recherche au CNRS)*
- Docteur Christian PAYET *(Membre Suppléant)*

PLAN

Introduction
Chapitre 1. Rappel du système immunitaire
Les mécanismes d'hypersensibilité
Les mécanismes d'allergie et de pseudo-allergie (intolérance)
Immunité innée et immunité adaptative
La notion de tolérance
Chapitre 2. Les allergènes potentiels utilisés en chirurgie dentaire
Les anesthésiques locaux
Les médicaments
Les protéines du latex naturel
Les matériaux et alliages utilisés
Les produits divers
Chapitre 3 . Les manifestations cliniques les plus fréquentes
Eczéma de contact
Les dermites professionnelles chez les dentistes et assistantes dentaires.
Stomatodynies
Lésions Lichénoïdes
Syndrome de bouche brûlante
Erythème buccal
Chéilite allergique de contact
Eruptions faciales
Eruptions morbiliformes
Chapitre 4. Les facteurs de risque =
Les facteurs locaux =
La corrosion et l'électro-galvanisme
Le rôle de la salive et du pH salivaire
Le pluri-métallisme et ses effets à distance
La flore buccale acidifiante
Les facteurs généraux et systémiques =
Déficience immunitaire
Le terrain allergique
Le terrain génétique et héréditaire
Le stress et le rôle des catécholamines, prostaglandines et cytokines.
Chapitre 5. Les outils de diagnostic
Les tests cutanés
Le test Mélisa
Les mesures d'electrogalvanisme buccal
Le test d'activation lymphocytaire
La cytométrie de flux
Chapitre 6. Les traitements
Désensibilisation
Dépose des métaux
Intérêt de certains nutriments
Chapitre 7. La prévention
Tests préventifs
Eviter les mélanges d'alliages
Utilisation du zirconium
Conclusion
Bibliographie

Introduction

Le praticien en chirurgie dentaire et ses patients sont de plus en plus confrontés à des phénomènes d'allergie et d'intolérance (pseudo-allergie). Le monde dentaire et l'implantologie orale n'échappent pas à ces problèmes car le nombre de patients qui invoquent les matériaux et produits introduits dans leur bouche comme responsables de leurs allergies est en augmentation constante.
Face à ces plaintes et parfois reproches, le praticien se sent désarmé et ne sait pas comment réagir. Il doit donc répondre avec une démarche scientifique et médicale. La collaboration avec un allergologue rompu aux méthodes de tests d'allergies et d'intolérances dentaires sera alors d'une grande utilité.
Le chirurgien dentiste sera aussi amené à développer sa formation et ses connaissances dans les processus immunologiques en causes afin de pouvoir orienter le patient vers des dosages et tests qui pourront confirmer ou infirmer les suspicions d'allergie ou d'intolérance.
En implantologie, les enjeux sont importants car la prise de décision d'implanter ou d'enlever des implants et leurs suprastructures sera lourde de conséquence. C'est pourquoi, les outils de diagnostic seront d'une grande utilité pour pouvoir prendre la décision finale d'un commun accord avec le patient et éventuellement l'allergologue consulté.

Le terme « allergie » est composé de deux mots d'origine grecque « allos » pour « autre » et « ergon » pour « réaction ». Il définit une « autre façon de réagir » et correspond à toutes les modifications de l'organisme provoquées par le contact avec une substance capable de se comporter comme un antigène. Actuellement, nous pourrions dire que l'allergie est une perturbation des mécanismes de contrôle de la réaction immunitaire normale, aboutissant à une réaction exacerbée de l'organisme.

Les différentes régions de la cavité buccale peuvent être le lieu d'une réaction allergique. Il semble que les perturbations de la muqueuse buccale sont moins fréquentes et plus discrètes sur le plan clinique que sur le tissu cutané.
Aux journées d'allergologie parisiennes de janvier 2004, Milpied-Homs [(77)] a mis l'accent sur la pathologie allergique de la muqueuse buccale en notant la rareté des allergies de contact de cette muqueuse pour des raisons anatomiques (elle est baignée constamment dans la salive et elle est très vascularisée) et immunologiques (suite à la faible abondance des cellules de Langherhans). Par contre, les manifestations à distance sont beaucoup plus fréquentes : mains, lèvres, visage, …
Les tissus constituant les parties molles de la cavité buccale, y compris les glandes salivaires et les ganglions lymphatiques peuvent être le siège de réactions allergiques locales ou accompagnées de manifestations cutanées, respiratoires ou digestives [(61)].

Les substances capables de provoquer ces réactions sont nombreuses et représentent un allergène complet, c'est-à-dire un haptène (qui acquiert ses propriétés antigénique après liaison avec certaines protéines de la peau ou des muqueuses).

Les allergies professionnelles concernent le chirurgien dentiste au premier plan et le nombre de réactions de dermatites de contact est en nombre croissant. Les outils pour pouvoir identifier les substances responsables seront d'un précieux secours pour permettre la mise en évidence du produit en cause et la disparition des symptômes. Les phénomènes d'irritation sont beaucoup plus fréquents que des réelles allergies et les mécanismes immunitaires ne sont pas identiques.
Ici encore, le diagnostic et la prévention occuperont une place fondamentale. D'où l'intérêt pour le praticien de connaître et de maîtriser ces outils pour pouvoir dépister et prévenir ces problèmes.

Chapitre 1 . Le rôle du système immunitaire dans les allergies

1.1 Les allergies se produisent en deux temps

Phase de sensibilisation : Cette phase correspond au premier contact de l'organisme avec l'allergène. Sa pénétration dans l'organisme induit la production d'anticorps spécifiques, les IgE, par des cellules qui sont les lymphocytes B. Les IgE, une fois produites, vont se fixer en surface des mastocytes qui sont des cellules contenant des granulations basophiles riches en médiateurs (le médiateur principal est l'histamine). Cette étape correspond à une phase de sensibilisation c'est à dire que le système est prêt à déclencher une réaction allergique quand l'allergène se présentera à nouveau.

Phase de déclenchement : Cette phase correspond au deuxième contact de l'organisme avec le même allergène ou composant de cet allergène. A ce moment là, l'allergène est capté par les anticorps (IgE) fixés à la surface des mastocytes : ce contact est perçu comme un signal et va provoquer la synthèse et la libération du médiateur chimique à savoir l'histamine ce qui entraîne une réaction d'hypersensibilité. Les divers symptômes de l'allergie se font alors ressentir.

1.2 Les 4 types de réactions allergiques ou d'hypersensibilité :

Il est possible de classer les réactions allergiques en 4 grands types en utilisant la classification de Gell et Combs (1963). Ces différentes réactions allergiques se distinguent par le temps d'apparition de leurs symptômes et par la nature des principaux éléments immunitaires en jeu, soit les anticorps ou les lymphocytes :

- Hypersensibilité de type I : Les allergies de ce type commencent à se faire sentir presque immédiatement après le contact avec l'allergène. Les effets de l'allergie disparaissent habituellement environ une demi-heure après l'exposition à l'allergène. L'allergie est déclenchée lorsque les molécules de l'allergène se fixent aux anticorps IgE attachés à la membrane des mastocytes et des basophiles ce qui libère un flot d'histamine et de sérotonine qui provoque une réaction inflammatoire locale ou généralisée. L'anaphylaxie et l'atopie (sensibilité aux pollens des plantes, à la poussière de maison, aux acariens, aux animaux, aux médicaments, etc.) appartiennent au type I d'hypersensibilité. Un choc anaphylactique est la manifestation la plus violente d'une allergie survenant quelques instants après l'entrée dans le corps d'un allergène auquel le corps a été sensibilisé. Les premiers symptômes sont : un teint pâle, des sueurs froides et un pouls rapide; ensuite, difficultés respiratoires, pouls très rapide; finalement, le visage bleuit et c'est la perte de connaissance. Le rhume des foins est une réaction allergique au pollen des plantes caractérisée par un nez bouché ou coulant, des éternuements, des yeux qui brûlent et qui coulent, de la fatigue et des maux de tête. Le rhume des foins peut dégénérer en rhinite chronique ou en asthme allergique. L'urticaire est une réaction allergique due aux aliments (poissons, oeufs, fraises...), aux médicaments, aux cosmétiques, dont les symptômes (taches rougeâtres en relief et démangeaisons) apparaissent immédiatement après le contact avec l'allergène. Ils disparaissent après quelques heures. Si l'urticaire se généralise, il y a un risque de choc anaphylactique. Les allergies alimentaires sont des hypersensibilités de type I.

- Hypersensibilité de type II : Dans les allergies de ce type, appelées aussi cytotoxiques, une cellule est attaquée par des anticorps pouvant aboutir à sa destruction ou sa cytolyse, de une à trois heures après l'exposition à l'antigène. Ces réactions se déclenchent lors d'une transfusion sanguine à la suite par exemple, d'une incompatibilité sanguine (ou d'une incompatibilité de type Rhésus entre la mère et le fœtus) ou lors de maladies auto-immunes. Ce type de réaction aboutit à l'activation du complément et à la formation d'un complexe moléculaire appelé «complexe d'attaque membranaire». Ce mécanisme n'est pas souvent impliqué dans les réactions allergiques au sens strict.

- Hypersensibilité de type III : Dans ce type d'hypersensibilité, appelée aussi hypersensibilité semi-retardée ou à complexes immuns, de grandes quantités de complexes antigène-anticorps sont formés et ne peuvent pas être éliminés d'une région précise. Il se produit alors une réaction inflammatoire intense provoquant de graves lésions aux tissus. La maladie du poumon du fermier (le foin moisi est inhalé par la personne), maladie des éleveurs d'oiseaux (les plumes et les protéines des déjections desséchées des oiseaux se décomposent en poussières qui sont inhalées), la maladie des champignonnistes, maladies rénales (glomérulonéphrites) et des affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé où le malade fabrique des anticorps contre ses propres tissus). Ces complexes immuns solubles et circulants sont normalement éliminés par l'organisme. Si ils sont en quantité trop importante, l'élimination est insuffisante et ces complexes se déposent dans les parois des vaisseaux et dans les glomérules du rein. Il peut ainsi y avoir une vascularite ou une glomérulonéphrite. Certains médicaments (comme la pénicilline) sont capable d'induire une telle réaction de type III.

- Hypersensibilité de type IV : Ces hypersensibilités, appelées aussi hypersensibilités retardées, apparaissent plus de 12 heures après le contact avec l'antigène et persistent longtemps (de un à trois jours). Il s'agit des réactions produites par les lymphocytes T et non par des anticorps. On retrouve ce phénomène dans les dermites ou eczémas de contact provoqués par des contacts répétés avec des substances antigéniques (bijoux et alliages dentaires contenant du nickel, produits ménagers, contact avec le sumac vénéneux ou herbe à la puce, etc.). Ce type de réaction peut toucher n'importe quel sujet, sans qu'il existe un quelconque terrain allergique. Ces substances, après s'être attachées aux protéines du soi sont perçues comme étrangères et sont attaquées par les cellules immunitaires. L'eczéma de contact est une réaction allergique due aux cosmétiques, aux produits ménagers de nettoyage, aux matières synthétiques, aux métaux. L'apparition des symptômes survient souvent 24 à 72 heures après le contact: la peau enfle, rougit, démange; formation de vésicules et de croûtes. L'eczéma est d'abord local, puis peut s'étendre à tout le corps.

1.3 Les deux types d'immunité : immunité innée et immunité adaptative

Ce que l'on appelle "l'immunité" est la résultante d'une communication entre 2 systèmes :
A une agression doit correspondre une réponse immune correctement adaptée. L'adaptation fait appel à une participation équilibrée de différentes cellules du système immunitaire et parmi celles-ci on compte :
- les lymphocytes T et B
- les cellules NK
- les cellules dendritiques
- les macrophages

- les mastocytes
- des cellules myéloïdes

La réponse immunitaire fait intervenir deux types de mécanismes qui sont d'apparitions successives au cours de l'évolution des espèces et intimement connectés chez les organismes supérieurs : l'immunité naturelle non spécifique et l'immunité acquise spécifique adaptative.

1.3.1. L'immunité innée

L'immunité naturelle, encore appelée innée ou naïve, repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. C'est une réponse immédiate, non spécifique de l'agresseur et non adaptative. C'est un ensemble de défenses anti-infectieuses immédiatement mobilisables et faisant appel à la fois à des cellules et à des facteurs solubles dont :

- les phagocytes mono- et polynucléaires (macrophages et monocytes)
- les neutrophiles
- les cellules NK par le biais de l'IL-2
- probablement des sous-populations de cellules B,
- des facteurs du système du complément : les C3 et C4
- des peptides antimicrobiens : les lantibiotiques de 20 à 40 aa (eucaryotes)
- le lysozyme
- le TNF-α réprimant la réplication virale (sauf HIV)
- la transferrine et la lactoferrine déprimant le fer disponible
- la fibronectine qui en tapissant les bactéries induit le C3 et la phagocytose
- la flore intestinale

L'immunité innée fait appel à des macrophages possédant «génétiquement» des récepteurs pour des antigènes (Ag) dérivant de groupes de pathogènes plutôt que des récepteurs pour des Ag spécifiques. Il y aurait environ 50 gènes impliqués dans la réponse innée.
Parmi les antigènes induisant l'immunité innée on compte :

- les LPS des Gram – (macrophages/monocytes CD14)
- le peptidoglycane et l'acide lipoteichoïque des Gram+
- la flagelline (principale protéine constitutive du flagelle des cellules procaryotes)
- des polysaccharides,
- des protéoglycans,
- de l'ARN double brin.

Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée est rapide (de quelques minutes à quelques heures), mais elle ne possède pas la spécificité antigénique et elle n'induit donc pas de mémoire immunologique caractérisant l'immunité adaptative.
Ce type de système est commun à tous les organismes multicellulaires tandis que le système adaptatif n'existe qu'à partir des poissons cartilagineux.

1.3.2. L'immunité adaptative

L'immunité acquise spécifique est apparue il y a environ 500 millions d'années avec l'apparition des premiers vertébrés. Cette réponse est spécifique de l'antigène, adaptative et limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire. Ses mécanismes effecteurs se répartissent entre une réponse humorale et une réponse cellulaire. L'antigène a ainsi été appelé initialement en référence à sa capacité génératrice d'anticorps. La notion est désormais étendue à toutes les molécules capables de stimuler aussi bien la réponse humorale que la réponse cellulaire.

Le système immun adaptatif met en jeu les lymphocytes T et B, la coopération entre ces cellules étant orchestrée par les cellules dendritiques (antigen presenting cells ou APC).

Le développement du système immun adaptatif nécessite de nombreuses phases de sélection et de maturation de cellules et surtout l'activation des mécanismes de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi.

1.4. Le contrôle de l'auto-immunité.

Afin de réprimer l'auto-immunité, il existe plusieurs phases de contrôle de la tolérance vis-à-vis du soi.

- **La tolérance centrale**

Le mode de maturation des lymphocytes dépend du type de cellules :
- Les lymphocytes B : dans la moelle
- Les lymphocytes Mz-B/B1 : dans la rate et les ganglions
- Les lymphocytes T : dans le thymus

Plus de 80 % des lymphocytes T qui entrent dans le thymus n'arrivent jamais à maturation et les 20 % qui en sortent équipés de tous les marqueurs de surface (CD4, CD8, CD28, TCR etc …) sont encore naïfs puisque ces lymphocytes n'ont pas encore été en contact avec un antigène.
Tous les lymphocytes T qui possèdent des récepteurs de haute affinité pour les Ag du soi sont éliminés par apoptose dans le thymus.
C'est ce que l'on appelle la "délétion clonale ". Certaines cellules échappent à l'apoptose par l' «editing», un mécanisme de reprogrammation du génome codant des modifications des récepteurs du soi.

- **La tolérance périphérique**

C'est au niveau de défauts de la tolérance périphérique que se déclenchent les pathologies auto-immunes.
Les lymphocytes T auto-réactifs, ceux possédant encore des récepteurs pour des Ag du soi et qui sortent du thymus, vont subir 3 mécanismes de contrôle :
- l'anergie : anergie clonale des lymphocytes T CD4+ (cytotoxiques)
- l'apoptose : induite par l'activation des Fas/ Fas ligand par l'IL-2
- la suppression par des cellules T suppressives

1.5. Défintition d'un Haptène

L'haptène est une molécule xénobiotique (étrangère à l'organisme) de petite taille (moins de 1000 daltons), électrophile (avide d'électrons), capable de franchir aisément la barrière cutanée.
L'haptène possède, par définition, des fonctions chimiquement réactives, de manière primaire ou après son métabolisme cutané. Il est ainsi capable de se fixer sur les protéines épidermiques de grande taille, en se liant aux acides aminés porteurs de groupements aminés (NH2) ou thiolés (SH) nucléophiles, donneurs d'électrons. Cela conduira à la formation d'une protéine « hapténisée », ou plus simplement de l'allergène proprement dit, qui pourra être présenté aux cellules immunitaires spécifiques.

De nombreuses molécules peuvent jouer le rôle d'haptène parce qu'elles ont une réactivité chimique. En revanche d'autres ne sont pas douées de ces propriétés et leur métabolisme cutané est inexistant ou ne conduit pas à des substances réactives. Ainsi, l'ammoniaque (non

réactif), l'acétone (qui s'évapore très rapidement), ne peuvent pas être responsables d'allergies cutanées. En revanche, les sels d'or ou de platine, tout comme le nickel métal (chimiquement réactifs) peuvent induire une allergie cutanée lors de leur manipulation.

1.6. Le rôle des cellules de Langerhans et les lymphocytes T spécifiques d'haptène.

Les cellules de Langerhans sont des cellules épidermiques pourvues de multiples dendrites, prolongements cellulaires qui s'insinuent dans la totalité des espaces interkératinocytaires. Il s'agit donc de véritables gendarmes ou surveillants de l'épiderme, capables de capter tout ce qui le pénètre. La prise en charge de l'haptène est complexe et passe par une phase de métabolisme au sein des cellules de Langerhans. Certains haptènes, tels le nickel ou les acrylates, forment d'emblée une liaison covalente avec une protéine. D'autres, de structure plus complexe, nécessitent d'être métabolisés (oxydation, acétylation, époxydation...) après quoi ils seront fixés sur les peptides. L'haptène apparaît enfin, fixé aux protéines de surface des cellules de Langerhans.

Lors de la phase de sensibilisation, il y a migration vers les ganglions lymphatiques. La présentation aux lymphocytes T spécifiques aura lieu à cet endroit lors de la phase de sensibilisation. On a génération de lymphocytes effecteurs, lymphocytes mémoire et lymphocytes cytotoxiques. Ces lymphocytes T spécifiques d'haptène, une fois la sensibilisation effectuée, se répartissent dans l'ensemble du tégument. Ils prédominent toutefois aux sites de la sensibilisation primaire.

Lors de la révélation, le processus allergique se déclenchera rapidement (moins de 48 heures). L'information immunitaire (cellule de Langerhans porteuse d'haptène) est apportée directement dans le derme où patientent les lymphocytes effecteurs. La cascade immunitaire active les lymphocytes cytotoxiques qui induisent les modifications épidermiques caractéristiques de l'eczéma. La prédominance des lymphocytes spécifiques aux zones de sensibilisation explique le déclenchement parfois très rapide des lésions: eczéma aux boucles d'oreilles fantaisie survenant en quelques heures après chaque nouveau port.

Lors d'un contact ultérieur, quelque soit le site anatomique, l'allergène est capté par les cellules de Langerhans qui entrent en contact avec les lymphocytes cutanés locaux et déjà sensibilisés, lesquels s'activent rapidement et orchestrent la réponse immunologique locale. L'apparition de l'eczéma allergique de contact se fait entre 1 et 3 jours. Les lymphocytes libèrent de nombreux messages chimiques, dont les plus connus sont les cytokines (interleukines, chimiokines, etc…) qui permettent d'attirer et d'activer d'autres cellules inflammatoires. Il est admit que les lymphocytes T8 sont les principaux concernés dans l'apparition de l'eczéma tandis que les T4 auraient, au contraire, une activité régulatrice permettant de réduire l'inflammation et, un peu plus tard, de la supprimer lorsque l'allergène a disparu [16].

1.7. L'action immunologique et cyto-toxique des métaux

Les métaux présentent la capacité de se comporter comme des haptènes et d'être immunisants Ils peuvent être responsables de dermatose de contact.

Selon Dujardin [28] *« ils possèdent également de nombreuses propriétés cytotoxiques pouvant être impliquées dans leur pathogénicité. Ils sont susceptibles de se comporter comme des mitogènes non spécifiques des lymphocytes entraînant une transformation au même titre que la phytohémagglutinine. Le nickel et le cobalt possèdent une activité de dégranulation des basophiles et des mastocytes non immunologique et lèsent les membranes des macrophages perturbant leurs capacités de phagocytose. La réaction cellulaire paraît proportionnelle à la*

densité tissulaire de particule jusqu'à un stade de saturation qui entraîne une nécrose tissulaire.

Ce sont les particules et les sels de ces métaux qui sont responsables des réactions cellulaires à l'origine des dermites d'intolérance aux implants orthopédiques alors que le métal sous forme massive est bien toléré. La granulométrie des particules semble avoir un rôle important. Les particules métalliques de 0 à 5µ sont phagocytées par les histocytes alors qu'au delà de 20 µ elles ne paraissent plus éliminées par voie cellulaire. Les ions métalliques libérés s'accumulent dans les tissus proches de l'implant. Leur élimination est urinaire et sudorale après un transport plasmatique. »

Les implants métalliques de prothèses de hanche sont capables de provoquer des dermatoses secondaires et, Rostoker [106] avance deux hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer la survenue de ces dermatoses :

- Mécanismes immunologiques : Les métaux transportés par les protéines plasmatiques se fixent aux protéines épidermiques ou dermiques et déclenchent localement une réaction immunologique à l'origine des lésions cutanées d'eczéma de bulles d'urticaire ou de vascularite. Le rôle d'un certain nombre de cytokines et surtout de molécules d'adhésions susceptibles d'expliquer la survenue locale des réactions cutanées à distance du matériel métallique est suspecté mais encore peu connu.
- Mécanismes non immunologiques : La cytotoxicité des particules et des sels métalliques s'exerce localement dans les tissus environnant l'implant. Cette cytotoxicité libère des enzymes lyposomiales macrophagiques entrainant une réaction inflammatoire dermo-épidermique ou hypodermique du tissu cutané en regard du site d'implantation. Ce mécanisme pourrait être retenu pour expliquer l'apparition d'abcès stériles autour de l'implant, de myosites et de peut-être certaines autres manifestations cutanées. De mêmes certaines érythrodermies seraient expliquées par l'action mitogénique lymphocytaire non spécifique. On sait par ailleurs que la dégranulation pharmacologique des basophiles et des mastocytes peut être à l'origine d'urticaires non irnmunologiques.

Chapitre 2 . Les allergènes potentiels utilisés en implantologie et en chirurgie dentaire

2.1. Les anesthésiques locaux.

Selon Chalmet et Leynadier [16], les véritables allergies aux anesthésiques locaux sont très rares, il s'agit le plus souvent d'une réaction vagale ou d'un syndrome d'hyperventilation avec stress excessif et sensation de panique.
Au vu des publications avant 1990, les allergies de type 1 (immédiate) semblaient fréquentes. Mais depuis l'introduction des tests aux protéines de latex vers les années 1990, il semble qu'il s'agissait plutôt d'une réaction au latex qui est beaucoup plus fréquente au cabinet dentaire.
Leynadier [16] mentionne 3 études incluant 274 patients suspects d'effets secondaires possibles aux anesthésiques locaux et 45 témoins. Ces études confirment les résultats des centres français testant 400 à 500 patients par an pour lesquels les réactions allergiques prouvées par tests cutanés sont exceptionnelles.
Les réactions adverses aux anesthésiques locaux ont déjà fait l'objet de nombreuses études cliniques qui ont toutes souligné la relative bénignité de ces réactions et tout particulièrement l'extrême rareté des accidents anaphylactiques IgE médiés. La plupart des auteurs mettent l'accent sur le rôle potentiel des conservateurs associés dans les conditionnements usuels : methylparaben, métabisulfites, ester d'acide parahydroxybenzoïque.
Les accidents dus aux anesthésiques locaux sont extrêmement rares depuis l'abandon des anesthésiques possédant un noyau benzénique avec un groupement amine en position para sur le carbone 4 comme la procaïne [79]. Celle-ci provoquant des sensibilisations croisées avec d'autres substances appartenant au « groupe para » (sulfamides, paraphénylènediamine des teintures capillaires).
Depuis près de deux décennies, des protocoles d'évaluation du risque allergique sont mis en oeuvre : ces protocoles comportent plusieurs étapes passant par les tests cutanés : prick-test, réalisé avec la solution pure, intradermoréaction à concentrations croissantes, éventuellement suivis d'un test de provocation sous-cutané avec le produit non dilué.

2.2. Les médicaments utilisés en pré, et post-opératoire.

La pose d'implants dentaires va nécessité une médication en phases pré et post-chirurgicales. Certains patients vont d'emblée signaler des antécédents d'allergies à certains médicaments. Les médicaments peuvent se comporter comme des allergènes. Ils se comportent alors comme des haptènes, ils ont la propriété de se fixer sur des acides aminés spécifiques portés par des protéines endogènes ou exogènes. Ce mécanisme aboutit à la formation d'un médicament immunogène capable d'induire une réponse immunitaire spécifique du médicament.
Terminologie proposée par Guillot et Nicolas [41] :
- Allergie : activation de l'immunité spécifique « hypersensibilité » avec participation d'anticorps Ig et Lymphocytes T. Cette réaction se développera chaque fois que le médicament sera repris. Possibilité de réaction très sévère (choc anaphylactique). Possibilité de réactions croisées dans la même famille de médicaments.

- Pseudo-allergie ou intolérance : activation de l'immunité innée non-spécifique, ressemblant à des manifestation d'hypersensibilité mais ne passant pas par des Anticorps ou Lymphocytes T spécifiques. C'est via l'effet toxique ou pharmacologique du médicament. Les réactions ne se développent pas systématiquement lors de la reprise du médicament. Les accidents sont souvent moins graves.

Conclusion selon l'étude de Guillot et Nicolas [41]
Une minorité (5 %) de patients est allergique
Une majorité (95%) de patients est pseudo-allergique
Difficulté de toujours différencier allergie et pseudo-allergie
Des études cliniques réalisées par Demoly [23] montrent que seuls 10 % des urticaires aux médicaments sont allergiques et impliquent des Ig E, et 90 % sont des pseudo-allergiques (effet toxique des médicaments capables de faire dégranuler les mastocytes sans intervention des IgE)

2.2.1 Les antibiotiques

- Les pénicillines = béta-lactamines

Les réactions d'allergie croisée sont fréquentes. En cas de tests positifs, on confirme l'allergie au noyau béta-lactamines conduisant à la contre-indication formelle et définitive de tous les antibiotiques de la famille des pénicillines. C'est la réaction la plus fréquente et la plus complexe.
Leynadier [16] décrit trois types de réactions en fonction du délai d'apparition des symptômes :
Réactions immédiates : elles surviennent au maximum dans les 2 heures qui suivent la prise du médicament. Il s'agit d'une réaction avec choc anaphylactique ou urticaire aigü. Ces réactions sont dépendantes des IgE et sont explorées par tests cutanés avec lecture immédiate.
Réactions semi-retardées : ces réactions ne dépendent pas d' Ig E spécifiques. Elles comportent des signes cutanés et/ou d'autres symptômes de mécanismes parfois difficiles à établir.
Réactions retardées : ces réactions apparaissent 72 heures après la prise du médicament. Il s'agit d'un mécanisme cellulaire (lymphocytes T4 et T8). Les tests cutanés seront avec lecture à 48 H et 96 H.
Contre-indications aux tests cutanés et de provocation orale en milieu hospitalier =

- Les céphalosporines :

Les risques de réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines sont faibles mais la plus grande prudence s'impose car les tests cutanés ne sont pas fiables à 100 %.

- Les macrolides :

Elles sont plus rare (0,5 % des consultations pour allergie médicamenteuse). Absence d'allergie croisée. Selon Leynadier, les réactions cutanées retardées à la spiramycine (Rovamycine®) très utilisée en chirurgie dentaire, peuvent être confirmée par patch-tests.

- Les quinolones : aucun test cutané n'est disponible car elles sont histamino-libératrice (effet « pharmacologique »), par contre, il existe une allergie croisée de classe interdisant toutes les familles de la même molécule.

2.2.2. Les AINS

Les AINS sont capables d'inhiber la cyclooxygénase 1 (Cox1) et sont responsables d'asthme grave chez 5 % des asthmatiques. Ce chiffre augmente si les patients présentent une polypose nasale ou une sinusite chronique. Chez ces patients, tous les AINS doivent être formellement interdits.
Les AINS à activité sélective anti-Cox2 ont été récemment retirés du marché suite aux problèmes cardio-vasculaires induits par ceux-ci.
Le paracétamol présente une faible activité anti-cox1 et est autorisé à condition de ne pas dépasser la dose de 2 g/jour.

Rappel sur le risque hémorragique avec les AINS
Selon une étude publiée dans Journal of Periodontology [37], les anti-inflammatoires prescrits avant une intervention augmentent les risques d'hémorragies. Les AINS (l´Ibuprofene dans cette étude) ont été prescrits préalablement comme «antalgiques», les conséquences quant à

l´hémostase sont assez catastrophiques : la quantité de sang perdu est simplement le double de ce qu´il y aurait eu sans prescription préalable.

2.2.3. Les bains de bouche

- **La chlorexidine**

Une équipe scandinave [39] s'est posé la question d'une allergie potentielle pour les professionnels de santé utilisant la chlorexidine au quotidien. La conclusion d'une étude portant sur 248 médecins et infirmières montre que les allergies de type I et IV sont extrêmement rares dans les milieux médicaux et para-médicaux.
L'hypersensibilité à la chlorexidine est rare, mais son potentiel à provoquer un choc anaphylactique est probablement sous-estimé. L'étude d'un cas et une revue de la littérature par une équipe Suisse à l'Université de Bâle [39] rappelle à tous les cliniciens un risque potentiel important de cet antiseptique employé couramment.

- **L'iode**

L'iode est utilisée depuis longtemps comme antiseptique en solution alcoolique : teinture d'iode (5 %) ou alcool iodé (1 %) - pharmacopée française. L'iode libre a toutefois l'inconvénient d'être toxique et irritant pour les tissus.
Les iodophores sont des complexes d'iode et de substances qui en assurent la solubilité et le transport; ils ont l'avantage d'être moins irritants et d'avoir un faible pouvoir colorant; l'iode étant libéré par ses molécules de façon lente et progressive, il n'y a pas accumulation d'iode libre; le plus utilisé est le polyvidone iodé (PVPI) en solution à 10 % soit 1 % d'iode (Isobétadine Dermique par ex.).
Les tests réalisés comparativement sur l'alcool iodé à 1 % et le PVPI ont montré une activité excellente tout à fait comparable pour les deux produits.
Il faut noter cependant leur sensibilité à l'action inhibitrice des matières organiques et leur incompatibilité avec les dérivés mercuriels.

2.2.4. Les désinfectants et antiseptiques locaux.

Les désinfectants provoquent rarement des allergies, par contre ils accentuent le relargage d'ions de mercure des amalgames.
Une publication [105] rappelle que le relargage du mercure est sous surveillance étroite par l'Agence de Protection de l'Environnement aux U.S.A. (EPA). Les investigations ont démontré que les désinfectants oxydants mobilisent le mercure contenu dans l'amalgame et augmente la charge de mercure sur l'environnement. Les auteurs se sont attachés à examiner comment se comportent certains amalgames, en présence des désinfectants les plus couramment utilisés en dentisterie.
Les relargages d´ions sont effectifs, et le plus actif dans cette fonction est l´hypochlorite et les chlorates, suivis par ordre d'importance, par les bromures, l´iodoforme, les acides acétiques et peracétiques, et enfin les dérivés phénolés.
Le seul désinfectant dont l´action est en deçà des capacités d´enregistrement de relargage semble être la série des ammoniums quaternaires, que les auteurs conseillent d'utiliser de préférence. Les auteurs recommandent aux dentistes d'éviter l'usage de désinfectants sur les déchets d'amalgame afin de faciliter le traitement environnemental de ces déchets. Il faut donc aussi être attentif aux bains de bouche qui peuvent augmenter le relargage d'ions métalliques dans l'organisme par les mêmes mécanismes.
Sont considérés comme allergènes potentiels : les antiseptiques mercuriels dont le thiomersal, le borate de phénylmercure, l'acide phénylmercurique et le mercurobutol. Bien qu'il s'agisse de mauvais agents antibactériens, ils sont utilisés comme antiseptiques cutanés (Merseptyl, Mercryl Laurylé...), ou comme conservateurs dans de nombreux collyres ou certains vaccins.

2.3. Les protéines du latex naturel

2.3.1 Fréquence en augmentation

Depuis les années 1980 (arrivée du SIDA), le port de gants s'est fortement généralisé dans les milieux professionnels. Les normes d'hygiène dans le domaine de l'industrie agro-alimentaire imposent à tout le personnel le port quasi permanent de gants [73].
Le latex peut provoquer deux types de réactions allergiques : une réaction d'hypersensibilité immédiate (type anaphylactique) ou une réaction d'hypersensibilité retardée. Dans les années 1990, on a remarqué que les allergènes protéiques peuvent se lier aux particules de talc (poudre de maïs) qui recouvrent les gants, et devenir ainsi un allergène dans l'air ambiant capable de provoquer des sensibilisations à distance (voie de sensibilisation aérienne). De nombreuses études mentionnent les possibilités d'allergie croisées avec certains fruits comme la banane, le kiwi, les fruits de la passion et l'avocat [87]. Il semblerait y avoir des domaines d'acides aminés communs entre les protéines de fruits exotiques et les protéines de latex naturel.
Ces dernières années, la fréquence et l'incidence des réactions allergiques au latex ont augmenté de manière importante. Selon diverses études, sa prévalence se situe entre 2,8 et 16,9 % chez les professionnels de la santé, et à environ 2 % dans la population en général [51].
Deux études Norvégiennes publiées en 1979 et en 1989 ont montré que respectivement 43 % et 45 % des dentistes de Norvège ont présenté des dermatoses des doigts et des mains imputables au latex [87].
Le latex pur ne semble pas allergénique, mais il le deviendrait au cours des diverses réactions chimiques nécessaires à sa transformation en caoutchouc.
Le latex est constitué de lipides, de phospholipides et de protéines. Seules les protéines semblent allergéniques, et comme elle sont hydrosolubles, elles pourraient être éliminées lors de la fabrication si les différents rinçages étaient effectués correctement.

2.3.2. Les signes cliniques

Les signes cliniques provoqués par les protéines du latex, par contact direct ou par voie aérienne, sont identiques à ceux de toutes les allergies de type immédiat : œdème local aux lèvres, langue et larynx, rhino-conjonctivite, toux, asthme, urticaire diffus, …

2.3.3 Le diagnostic

Chalmet et Leynadier [16] proposent un protocole de diagnostic =
Le diagnostic repose sur les tests cutanés au latex par prick-test.
En cas de négativité de ces premiers tests, on pourra éventuellement réaliser un prick-test à travers un gant en latex recto et verso, et enfin, on pourra faire un test de provocation avec le port d'un gant en latex pendant 10 à 20 minutes. Le dosage des IgE spécifiques est indispensable pour confirmer les tests cutanés.
En cas de diagnostic affirmé (clinique, tests cutanés +, et IgE+), une carte d'allergie sera remise au patient qu'il devra toujours avoir sur lui.

2.34. Traitement et prévention

La suppression des gants poudrés représente le meilleur moyen de prévention tant primaire, pour éviter la sensibilisation, que secondaire pour supprimer les réactions provoquées à distance par la poudre aéroportée.
Dans tous les cas, l'interrogatoire d'un patient devant recevoir des soins dentaires doit comporter des questions précises = profession, antécédent de symptômes lors du port de gants de ménages ou médicaux ou de l'utilisation d'autres objets comportant des protéines naturelles de latex (préservatifs, bonnets de bains, ballons de baudruche, ….).
Le moindre doute doit conduire à un bilan allergologique avant la pratique des soins et/ou tout acte chirurgical (pose d'implants, chirurgie parodontale, …).

Tableau 1 : Liste des gants sans latex naturel

Caoutchouc synthétique non stérile	Duraprène ® (Allegiance)
Stérile	Dermaprène ® (Allegiance), Allergard® (JetJ Médical), Peha Taft Synthex ® (Hartman)
PVC non stérile	Gants d'examen (Allegiance), Euromédis ® vinyle (Euromédis), Sempersoft ® (Sempersoft France)
PVC stérile	Gants d'examen (Allegiance®)
Sous-gants nylon	Nylon Glove Liner ® (PFD)

Tableau 2 = Liste des gants utilisables chez l'allergique au latex

Gants d'examen synthétiques	Néolon ® (BD), Flexam nitrile® (Allégiance), Nitrile ® (Euromédis), Digitil V® (Hartman)
Gants chirurgicaux synthétiques	Allergard ® (J&J), DermaPrene Dermashield® et Ovation ® (Ansell), Esteem ® et Duraprène ® (Allégiance), Peha-Taft Syntex® (H)
Gants chirurgicaux en latex	Biogel ® (Regent), Digitact SP® (H), Gammex PF ® non poudrés (Ansell)

Chez les patients connus pour leur allergie aux gants et aux digues en latex, il est recommandé l´usage de produits fabriqués dans des matériaux éloignés des caoutchoucs. Mais, malgré ces précautions prises, une récente publication [125] montre bien que certains sujets sont particulièrement sensibles, telle une patiente qui a eu une réaction allergique vingt quatre heures après l´intervention endodontique sous digue. L´allergie aux gants et digues, même pas en latex, peut ainsi s´exprimer avec 24 heures de retard !

2.4. Les matériaux de prothèse

2.4.1. Les résines époxy

D'après Carrel [14], les résines époxy et épimines sont rarement responsables d'allergie. Les quelques rares cas décrits seraient en fait des réactions transitoires qui apparaissent pendant la phase de polymérisation de la résine. Les responsables seraient les agents durcisseurs des résines et aux catalyseurs des épimines (Scutan® de ESPE). Les résines pourraient provoquer des stomatites de contact transitoires.

2.4.2. La résine acrylique dans les prothèses adjointes

Plusieurs produits entrant dans la composition des prothèses peuvent provoquer des manifestations allergiques sous forme de stomatites. Ce sont les substances de base comme les dérivés acryliques, les hercolites et les vulcanites, les stabilisateurs comme l'hydroquinone, les accélérateurs comme le peroxyde de benzoyle ou même des colorants [48].

2.4.3. Les matériaux d'empreintes

Carrel [14] relate le cas d'un eczéma de contact aigu survenant après la prise d'une empreinte avec un polyether (Impregum®) : présence d'ulcérations superficielles recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire et d'un erythème avec des érosions intéressant peu la fibromuqueuse mais surtout la muqueuse libre.

2.5 Les métaux

2.5.1 L'amalgame et le problème du mercure.

Le mercure fait partie des métaux lourds toxiques comme le cadmium et le plomb. Nous savons que les métaux lourds augmentent la susceptibilité des individus affectés par ces métaux aux infections bactériennes et virales, mais les mécanismes responsables de ces effets ne sont pas connus [116]. La réponse du système immunitaire est variable selon le métal en cause et selon sa concentration.
Le mercure est le plus allergisant dans les différents tests effectués (Test Melisa, Test d'Activation Lymphocytaire et tests épicutanés).

2.5.2. Les matériaux d'ostéosynthèse

L'acier inoxydable utilisé dans les plaques et vis d'ostéosynthèse peut provoquer des réactions de type IV [14]. L'acier inoxydable austénitique 316L occupe encore une grande place dans la fabrication du matériel d'ostéosynthèse. Cependant, les problèmes de corrosion demeurent importants à cause de l'agressivité du milieu biologique de part sa composition chimique et les contraintes physiques appliquées à l'alliage. Il sera donc préférable de choisir des vis et des plaques en titane pour réduire les problèmes de corrosion et d'allergie.

2.5.3 Alliages en titane et titane pur

Le titane est réputé pour son caractère hautement biocompatible.
Il est également très résistant à la corrosion mais une étude publiée dans le Journal of Pixe [31] montre certaines situations favorisant la corrosion des implants et la libération d'ions métalliques provenant de ces implants en titane. Le résumé de cette étude rappelle que la résistance à la corrosion du titane est essentiellement liée à des caractéristiques précises de la surface de celui-ci. Il faut que cette surface soit recouverte d'une couche passive de TiO_2 dans sa forme stoechiométrique. Selon les auteurs, de telles affirmations ne peuvent être avancées concernant des surfaces non-stoechiométriques de Titane ou composées de différents éléments ou oxydes. En réalité, les implants existants sur le marché présentent des oxydes de surface contaminés avec d'autres éléments.
L'objectif de cette étude était de confronter les observations cliniques qui ont montré la détérioration des surfaces des implants en titane après une certaine période d'insertion dans des conditions défavorables et la résistance à la corrosion provoqué in vitro sur des surfaces en titane pur recouvertes d'un oxyde passif. A cet effet, des analyses de surfaces sur des implants ayant perdu leur ostéointégration ont été réalisées ainsi que des mesures in vivo de libération ionique à partir d'implants placés dans des tibias de lapin. L'expérimentation animale qui a été réalisée en utilisant des implants en titane, a clairement démontré la libération dans les tissus, d'éléments métalliques. La quantité de ces éléments a été de l'ordre de quelques centaines de ppm avec une tendance croissante à mesure qu'on s'éloigne de la surface de l'implant. La quantité de titane retrouvée dans les échantillons de biopsies, s'est avérée dépendante du tissu entourant l'implant. En raison de sa structure dense et des sa teneur en calcium, l'os s'est montré plus susceptible d'accumuler les particules de métal.
Les tissus mous, par contre, vu leur chorion relativement lâche, vont provoquer la diffusion des particules métalliques par l'intermédiaire de leur riche réseau sanguin. Les traces de métaux, ne seront pas détectées in situ mais parfois implantées à distance dans d'autres organes.
En conclusion de cette étude, l'analyse de surface des implants après échec, et enlevés, montre la présence de différents composés de Titane sur la couche de surface des implants. Les observations cliniques ont aussi montré une détérioration des implants en titane après une certaine période d'insertion chez les patients. Le test de corrosion in vitro des implants en titane avec une couche passive d'oxyde a aussi montré une corrosion plus grande (trois fois) dans le cas d'un implant avec une couche d'oxyde passif comparé à celui avec une épaisse couche d'oxyde.

Sur base d'observations cliniques, dans le test in vivo sur animaux et dans les tests électrochimiques in vitro de corrosion, la corrosion des implants en titane avec une mince couche d'oxyde passif est évidente et la libération des éléments métalliques peut être expliquée de manière consistante.

Le titane est-il capable de provoquer des réactions allergiques ?
Kohdera est allergologue à l'Université de Kyoto et relate le cas clinique d'une patiente atteinte d'un psoriasis suite à la pose d'implants dentaires.
Cas clinique de Kohdera (image 1 et 2)

Image 1 : Après pose d'implants **Image 2** : Après retrait des implants

L'équipe du département de prothèse de l'Université de Hanovre publie en 2005, une étude [(128)] sur la question du titane – un matériau biologique et inerte ? Selon les auteurs, *la popularité du titane est principalement due à ses bonnes propriétés mécaniques, à sa résistance à la corrosion élevée, et à son excellente biocompatibilité. Un examen complet de la littérature médicale et dentaire indique, cependant, que le titane peut également causer des interactions biologiques. La décoloration des tissus et les réactions allergiques chez les patients qui ont été en contact avec le titane ont été rapportées. La stabilité biologique du titane devient de plus en plus remise en question. En même temps, de nouvelles technologies et les nouveaux matériaux, tels que la céramique à rendement élevé, émergent sur le marché et pourraient remplacer le titane en art dentaire dans un avenir pas trop éloigné.*

De nouveaux alliages en titane et zirconium et nobilium ont été testés par une équipe Japonaise [(94)]. Celle-ci a montré que la quantité d'ions de titane libérés à partir d'alliages Ti-15Zr-4Nb-4T a était moindre que celle libérée à partir d'un alliage type Ti-6Al-4V et Ti-6Al-7Nb dans différentes solutions utilisées pour l'étude.

2.5.4. Les métaux et alliages des suprastructures fixées sur implants

2.5.4.1 Allergies à l'or

Les prothèses fixées (couronne ou bridge) sur implant peuvent contenir de l'or.
L'or est un métal précieux et est réputé pour sa résistance à la corrosion. Il est considéré comme étant inerte et insoluble. Pourtant les sels d'or ont un grand potentiel sensibilisant qui fait suite au contact avec les bijoux, les alliages d'or ou les injections thérapeutiques de sels d'or. Les lésions les plus fréquemment rencontrées, sont des dermatites de contact au visage, au cou et aux doigts et des stomatites lichénoïdes. L'introduction du Thiosulfate Sodique d'Or dans la série standard de tests épicutanés a révélé un taux de positivité d'environ 10 % parmi les patients atteints de dermatite de contact. Ce taux de positivité placerait l'or en seconde place des agents sensibilisants, après le Nickel - selon une étude à Malmö [(8)]. Le diagnostic de l'allergie à l'or n'est pas facile. Les symptômes cliniques localisés en bouche peuvent déjà orienter et alerter le dermatologue. Comme les réactions sont de type retardées, la lecture des tests épicutanés doit être réalisée à 3 jours mais aussi à 3 semaines d'intervalle [(12)]. Une

réaction eczémateuse ou une réaction papulaire infiltrée persistante doivent être considérée comme une réaction positive [63].
Dezfoulian (service Dermatologie CHU Liège) rapporte un cas d'allergie à l'or publié dans la revue française d'allergologie et d'immunologie [25] « Une bouche en or ». Cette publication relate le cas d'une patiente de 63 ans souffrant de douleurs buccales de type brûlures, très intenses et présentes depuis plusieurs années et récemment irradiées vers l'oreille droite et le pharynx du même côté. Elle évoque également la présence d'aphtes chroniques à la pointe de la langue et au vestibule.
Une biopsie des glandes salivaires accessoires est décidée et met en évidence une sialadénite. Les bilans biologiques inflammatoires, immunitaires et sérologiques sont normaux à l'exception d'une augmentation des IgE à 132KU/l. L'examen endobuccal met en évidence un plurimétallisme = plusieurs amalgames dentaires et plusieurs couronnes en or. Des lésions de type lichénoïdes sont présentes en face des couronnes en or. Les tests épicutanés dentaires (personnalisés et complétés par Dezfoulian) se révèlent nettement positifs pour le thiosulfate sodique d'or à la lecture de 3 jours ainsi qu'à celle d'une semaine.
La patiente et le service de dermatologie ont pris la décision de faire retirer toutes les couronnes en or présentent en bouche malgré le coût financier de cette solution. Après retrait des couronnes, il y a eu disparition totale des douleurs et des lésions en un an de temps (suite au temps nécessaire pour le retrait des différentes couronnes). Comment peut-on expliquer une telle réaction allergique ?
La dissolution de l'or dans l'eau a été rendue possible grâce à l'adjonction des acides aminés thiosubstitués (cystéine et glutathion). Il est probable que certains acides aminés facilitent le relargage d'ions métalliques à partir des obturations dentaires. [63, 131]. L'absorption de l'or par la peau animale a pu être obtenue [34]. Le processus de libération d'ions métallique est aggravé par les phénomènes de corrosion liés au plurimétalisme (corrosion entre les amalgames et les couronnes en or). La pénétration plus facile des allergènes à travers les muqueuses buccales peut expliquer la présence de symptômes buccaux et l'absence de réactions allergiques cutanées aux bijoux [63].
La faculté dentaire de l'Université de Malmö en Suède a réalisé une étude statistique sur 102 patients et rapporte qu'il y a bien une corrélation entre la quantité d'or présente en bouche et la fréquence des allergies rapportées [4]. Le département de Dermatologie de la même Université Suédoise montre qu'il y a un lien entre la quantité d'or dentaire et la concentration de ce métal dans le sang [80]. Selon Dezfoulian, l'allergie à l'or semble de plus en plus fréquente.

2.5.4.2 Allergie au métaux non-précieux (Nickel, Chrome et Cobalt)

Selon Hildebrand, le pouvoir allergène des métaux et plus particulièrement du chrome, du cobalt et du nickel, est reconnu depuis de nombreuses années. Les dermatites de contact induites par les sels de ces métaux sont inscrites au tableau des maladies professionnelles [47].
Le plus redoutable des métaux allergisants est le nickel, et il est généralement admis qu'environ 10 à 12 % de la population féminine occidentale est allergique au Nickel. Contrairement à la population féminine, les hommes sont moins sensibles au nickel alors qu'ils sont plus sensibles au chrome. Le niveau de sensibilité au cobalt est pratiquement le même chez les deux sexes (tableau 3)

	Nombre	%
Groupe total (n = 246)		
Dichromate de potassium ..……	25	10,2
Sulfate de Nickel …..……	24	9,8
Balsame du perou ….……	21	8,5
PPD ……..……	16	6,5
Benzocaïne ……..……	12	4,9
Chlorure de Cobalt ..……	11	4,5
Hommes (n = 112)		
Dichromate de potassium …….	16	14,3
PPD ……	10	8,9
Balsame du perou ……	8	7,1
Benzocaïne ……...	5	4,5
Sulfate de Nickel ……..…	5	4,5
Chlorure de Cobalt ……..	4	3,6
Chlorure de Cobalt ……..		
Femmes (n = 134)		
Sulfate de Nickel ……	19	14,2
Balsame du perou ……	13	9,7
Dichromate de potassium ……	9	6,7
Chlorure de Cobalt ……	7	5,2
Benzocaïne ……	7	5,2
PPD ……	6	4,5

Tableau 3 : Les résultats positifs de « patch test » effectués chez 109 patients avec eczéma des mains. D'après Dooms-Goossens.[26]

Selon Hildebrand [47], l'apparition de dermatite de contact en relation avec les prothèses dentaires est plus fréquente que l'allergie aux amalgames. La manifestation allergique est généralement due à la présence du nickel et du cobalt et un peu moins souvent du chrome. Le plus souvent, la manifestation est indirecte : on observe des dermatites apparaissant le plus souvent à distance, sur les mains et sur les avant-bras. Pour cette raison, la relation entre l'éruption eczémateuse et la prothèse dentaire est rarement faite. Ces dernières années, les publications sur ce phénomène se multiplient et il a été démontré que très peu de nickel dans l'alliage suffit déjà pour faire apparaître l'eczéma [69].

Une équipe Croate [74] a réalisé une étude pour examiner l'incidence des allergies aux matériaux de restaurations dentaires de base et auxiliaires chez les patients atteints de lichen plan, de stomatite et de brûlures buccales au moyen de tests épicutanés d'allergie.
« *L'allergie de contact est une réaction d'hypersensibilité retardée où une lésion cutanée ou localisée sur la muqueuse se produit en raison d'un contact récurrent avec un allergène. Le placement d'une prothèse fixe ou amovible dans la cavité buccale cause des processus corrosifs sur la surface de la restauration et la libération d'ions, qui comme haptènes peuvent induire des réactions allergiques.* »
L'étude a inclus 32 patients qui avait une prothèse fixe et/ou amovible et 7 patients avec un des diagnostics mentionnés, mais avec n'importe quelle prothèse. L'essai a été effectué en utilisant une méthode standard (patch test), et l'hypersensibilité à 13 allergènes les plus courants dans les prothèses a été examinée.
Les résultats de la recherche ont indiqué une fréquence plus élevée des réactions allergiques positives chez les personnes avec les maladies mentionnées et avec une restauration prothétique. Les patients avec le lichen plan ont signalé un test positif dans la majorité des cas. Les allergènes de nickel, de cobalt et de chrome ont montré le plus haut score de résultats positifs.

Les brûlures de bouche étaient plus fréquentes chez les personnes avec l'hypersensibilité au chrome. Une incidence plus limitée des réactions allergiques positives aux résines époxy a été trouvée chez les femmes que les sujets masculins.
En conclusion de cette étude, les tests épicutanés avec patch tests réalisés sur les différents sujets examinés, prouvent que la plupart des réactions positives a été provoquée par des mélanges de nickel, de cobalt et de chrome ; cependant, les auteurs mentionnent des réactions non désirées à d'autres matières auxiliaires employées dans la pratique dentaire qui devraient également être considérées.
En cas d'allergie avec dermatite induite par le nickel, certains auteurs [81] recommandent le dosage du nickel salivaire et le test de cytométrie de flux.

Le Facteur NF-Kappa B
NF-Kappa B est un facteur de transcription impliqué de manière très importante dans de nombreuses réponses cellulaires: il participe à la prolifération des cellules, à leur différenciation et au développement embryonnaire.

C'est une molécule centrale de la cellule. NF-Kappa B est cytoplasmique en absence de stimulation de la cellule et migre dans le noyau lorsque celle-ci est activée. Le Nickel et le Chrome sont capables d'activer ce facteur NF-Kappa B à l'intérieur du noyau cellulaire [134]. Cette constatation démontre que ces ions métalliques sont capables d'induire les mécanismes d'activation des gènes des cellules endothéliales et des médiateurs inflammatoires (cytokines IL-6 et IL-8). Il est donc prouvé que des ions provenant de la corrosion des matériaux peuvent provoquer des réactions inflammatoires en utilisant des voies de signalisations intracellulaires.

Vu les nombreux problèmes rencontrés avec le nickel (faible résistance à la corrosion, grand pouvoir allergisant) il semble opportun de se poser la question d'utiliser encore ce métal dans des applications médicales [138].
En cas de présence d'implant, il semble donc recommandé d'éviter l'utilisation de suprastructures contenant des alliages à base de Nickel, de Chrome et de Cobalt.

2.6. Produits divers

2.6.1 Les dentifrices
La revue «Que choisir » de septembre 2005 (N° 429) consacre un article sur les différents dentifrices disponibles dans le commerce. Un dossier technique réalisé par Sokolsky et Landry y mentionne de nombreux produits indésirables que l'on peut retrouvé dans certains dentifrices. *« Une pâte dentifrice contient de nombreux composés dont certains, bien qu'étant autorisés, se révèlent plus ou moins indésirables. Ces substances chimiques peuvent déclencher des réactions allergiques ou provoquer des irritations de la peau. »*
Les auteurs de l'étude épinglent les parabens (conservateurs utilisés dans certains dentifrices) en rappelant qu'ils ont fait parlé d'eux à la suite des travaux anglais ayant montré leur présence dans les tissus mammaires cancéreux. On ne connaît pas encore les effets à long terme de ces substances mais il faut savoir que la muqueuse buccale présente une faculté d'absorption deux fois supérieure à celle de la peau.
Parmi les principaux parabens, on peut retrouver le propylparaben, le butylparaben et l'isoputylparaben, dont les effets oestrogéniques ou toxiques sur la reproduction sont aujourd'hui documentés.
Les auteurs précisent que la majorité des dentifrices contiennent également un ou plusieurs des 26 allergènes qui doivent être étiquetés depuis le 11 mars 2005, de même que des colorants alimentaires et non alimentaires.
Les allergènes les plus fréquents sont le limonene, le citral, le cinnamal.
Parmi les colorants alimentaires retrouvés : CL42090, CL74160, CL47005

Un autre produit indésirable dans les dentifrices est le butylhydroxyanisole (BHA), un antioxydant susceptible de provoquer des symptômes sur la peau et/ou les muqueuses. Certains dentifrices contiennent de l'aldéhyde cinamique possédant une action dépigmentaire au niveau de la muqueuse labiale [79].

Les dentifrices à base de lauryl sulfate de sodium peuvent provoquer des aphtoses [32] :

Le lauryl sulfate de sodium est le détergent le plus utilisé dans les dentifrices du commerce. Ce composé chimique pourrait rendre la muqueuse buccale plus vulnérable en supprimant la couche protectrice, constituée de mucines, qui la tapisse. Au total, trois études cliniques - une préliminaire [45], une à simple insu [15] et une à double insu [46] - ont conclu qu'un dentifrice contenant cette substance provoquait davantage de récidives d'aphtes chez les personnes prédisposées qu'un dentifrice qui en était dépourvu.

2.6.2. Le Formaldéhyde ou formol

Le formol peut se retrouver dans la composition de certains dentifrices et dans certaines pâtes d'obturations canalaires.
Un cas d'allergie avec réaction anaphylactique est rapporté dans une étude Japonaise [62] : une femme de 50 ans a présenté une réaction importante quelques heures après la pose d'une pâte de désinfection canalaire à base de formaldéhyde. Les IgE et le prick test se sont révélés positifs tous les deux. Les auteurs recommandent aux dentistes d'éviter l'utilisation de pâte contenant du formaldéhyde dans les traitements canalaires.
D'autres études et publications relatent des réactions anaphylactiques et retardées au formaldéhyde utilisés dans les obturations canalaires. [135 – 2 – 33 – 11 - 43]
Le service de Pneumologie à l'Hopital Lyautey (Hopitaux Universitaires de Strasbourg) relate 4 cas d'allergie au formaldéhyde contenu dans les pâtes d'obturation canalaire. Avec chaque fois présence de taux élevés d'IgE et des tests épicutanés positifs.
2 cas sur les 4 cas rapportés avec un choc anaphylactique et les 2 autres cas avec un urticaire généralisé [10].
Le formaldéhyde est repris dans beaucoup de trousse de tests épicutanés car sa toxicité et son pouvoir allergisant sont importants.

Les synonymes du formaldéhyde : Formalin; Methylene oxide; Methyl aldehyde; Methanal; HCHO; Formic aldehyde; Oxomethane; Formol; Oxymethylene; Morbicid; Veracur; methylene glycol; formalin 40; BFV; fannoform; formalith; FYDE; HOCH; karsan; lysoform; superlysoform; Oxomethylene; Methan 21; Melamine-Formaldehyde Resin.

Il n'y a pas d'allergie croisée entre le formaldéhyde et le glutaraldéhyde.

6. Les résines composites (Méthacrylates, TEGDMA , HEMA, Bis-GMA, ..)

Le problème avec les acrylates : C'est plutôt un phénomène d'irritation et non une véritable allergie de contact.
La manipulation des méthacrylates (TEGDMA, EGDMA, 2-HEMA) provoque le plus souvent des eczémas de contact chez le dentiste ou son assistante.
L'EGDMA et le 2- HEMA sont les plus irritants par la présence du groupe Ethylène fixé sur le monomère méthacrylique.
Selon Kanazawa [53], leur propriété sensibilisante paraît augmenter avec la longueur de la chaîne latérale, mais au-delà de 16 carbones, cette propriété semble diminuer. Ce qui est peut-être la conséquence de leur caractère hydrophobe croissant, réduisant ainsi leur pénétration cutanée.

La forme clinique la plus fréquente est la pulpite (inflammation douloureuse de l'extrémité des doigts, avec hyperkératose, fissure et diminution de la sensibilité tactile et parfois des paresthésies.)
Les symptômes classiques sont un prurit prédominant sur la face palmaire
Par contre les allergies aux gants touche surtout la face dorsale et les espaces interdigitaux des mains.
Il existe une réaction croisée possible entre les monomères des différents composites.
Selon une publication d'Isaksson dans la Revue «Contact Dermatitis» [50], il est nécessaire de réaliser des lectures de patchs test à dix jours. La concentration optimale des résines utilisées pour les tests cutanés est à 2 %.
La protection contre les acrylates avec les gants ordinaires en latex naturel est médiocre.
Selon Leynadier [16], *« l'essai de plusieurs types de gants montre que ceux en latex ou en vinyl ne protègent pratiquement pas. Le plus efficace est le gant 4H de la société danoise Safety 4A/S. Un gant en nitryl Nitra Touch (Ansell Médical) paraît un peu moins efficace que le précédent. »*
Toujours selon Leynadier, le risque d'allergie professionnelle augmentent (dermatose et dermatites) dans les professions dentaires : 43/10.000 contre 87/10.000 en 10 ans.
Donc, à nous d'être vigilants.
Chez les chirurgiens-dentistes, une étude récente par voie postale, signale que 15 % environ d'entre eux ont eu un eczéma des mains dans l'année précédente. Pour ceux qui ont accepté de subir des patch-tests, une dermatite d'irritation était affirmée dans 67 % des cas et une dermatite allergique de contact dans 28 %. Parmi ces derniers, la moitié avaient au moins un patch positif, le plus souvent au nickel, puis au mélange de parfums (fragance mix), à l'or et au mélange des thiurames (additifs des gants). Cinq pour cent d'entre eux avaient une réaction positive aux méthacrylates (2-HEMA et EGDMA) [16].
Il existe sur le marché des systèmes de protection à l'extérieur des flacons d'adhésifs pour résines composites afin d'éviter le contact direct avec les mains de l'utilisateur (dentiste et/ou assistante).

Chapitre 3 . Les différentes manifestations cliniques les plus fréquentes

3.1. La dermatite de contact : eczéma de contact en chirurgie dentaire

Selon Gawkrodger [38] la dermatite de contact se manifeste surtout par des éruptions localisées préférentiellement à la face et aux mains. Il rapporte une étude en Suède où 191 dentistes sur 3500 = 15 % des dentistes ont rapporté avoir eu une dermatite des mains dans l'année.

La dermatite allergique chez le dentiste

Une autre étude donne 14 % des dentistes ayant présenté des dermites aux mains testés positifs avec un ou plusieurs acrylates. L'allergie au latex était rapportée pour 10 % des dentistes, 6 % chez assistantes dentaires et 4 % chez hygiénistes dentaires.

Toujours selon Gawkrodger, les patchtests chez les dentistes les plus fréquemment positifs sont pour les acrylates, le nickel, le cobalt, et le palladium.
Pour l'allergologue, deux séries de tests épicutanés sont disponibles sur le marché : Chemotechnique Diagnostics AB de Malmö en Suède et Hermal Trolab de Hambourg en Allemagne. Les deux séries ne sont pas identiques et il est souvent nécessaire d'utiliser les deux boites de testing.
Une étude Polonaise a montré que sur 46 assistantes dentaires avec une suspicion de dermatite professionnelle, les patchs testing se sont révélés
* positifs avec la glutaraldéhyde chez 12 assistantes (26 %)
* positifs avec le formaldéhyde chez 6 assistantes (12 %)
* positifs avec thimerosal (forme de mercure) chez 5 assistantes (11 %)

La dermatose de contact ou la stomatite allergique ne sont jamais héréditaires [48].

3.2. Les stomatodynies : Résumé de la publication et de l'étude de Machet [68]

Objectif de l'étude :

Etudier l'intérêt des tests épicutanés pour mettre en évidence une cause allergique chez les patients atteints de stomatodynie.

Méthode utilisée :

Etude rétrospective de tous les patients ayant une stomatodynie, vus une ou plusieurs fois en consultation de pathologie buccale, secondairement adressés pour pratiquer des tests épicutanés pour chercher une cause allergique, entre 1996 et 2003.

Résultats de l'étude : **images 4, 5, 6 et 7**

Une étude réalisée avec 33 patients (11 hommes et 22 femmes) agés de 60 ans en moyenne. L'examen endobuccal a montré l'existence de prothèses chez 10 patients, d'un appareillage d'orthodontie chez une patiente, d'un lichen une fois, d'aphtes deux fois, d'un exanthème 4 fois. Un syndrome buccal était noté chez 11 patients, des troubles psychiatriques chez 4 patients. 15 patients ont eu un test positif, avec un total de 32 tests positifs. Par ordre de fréquence les métaux et dérivés mercuriels (nickel n=4, chrome n=3, palladium n=2, cobalt n=1, or n=1, mercure n=1, phenylmercuric acétate n=2, thiomersal n=2), les colles (acrylates n=4). Ces tests étaient pertinents chez 7 patients, reliés aux prothèses métalliques ou aux résines. Le baume du Pérou était positif 4 fois, mais non pertinent. Les tests avec les produits personnels (dentifrices, antiseptiques buccaux) ont toujours été négatifs, sauf 1 fois avec la résine d'une prothèse.

Conclusions de l'étude de Machet

Les stomatodynies de type I (quotidiennes avec augmentation progressive au cours de la journée) et de type II (permanentes) ne sont pas habituellement expliquées par une cause allergique; la principale étiologie est alors un syndrome sec ou une cause psychiatrique. En revanche, dans les stomatodynies de type III (non permanentes, avec des épisodes aigus,

suivis de rémission) l'enquête allergologique, orientée par l'interrogatoire, peut être utile pour chercher une cause, principalement prothétique ou alimentaire. L'enquête allergologique ne doit pas être systématique chez les patients atteints d'une stomatodynie de type I ou II. Elle est utile pour les stomadynies de type III, et aussi quand une dermatite de contact au matériel endobuccal ou aux aliments est constatée ou suspectée à l'examen clinique.

Image 4 : Photo clinique de Machet (avec son aimable autorisation et collaboration)

Image 5 : réparation d'une couronne en or avec un amalgame : stomatodynie chez la patiente, photo transmise par Machet

Images 6 et 7 : Série de tests utilisés lors de l'étude de Machet sur les stomatodynies.

Amalgames	**Hg ± Ni, Ag**
Composites	**Résines**
Soins dentaires	**Eugénol, Zn (± ATB …)**
Ciments de scellement	**Résines, Methacrylates**
Prothèses conjointes	**Ni, Cr**
Métaux précieux	**Or - Platine irradié, Palladium - Rhodium Rhutenium - Béryllium**
Prothèses adjointes	**Ni, Cr (barres, crochets, palais)**
Implants	**Titane**

PRENOM :

PRODUITS DENTAIRES

	CODE	LIBELLE	%	48 H 30/03	72 H 31/03	96 H
1	E0201	Benzoyl Peroxide**	1 %			
2	E0602	Ammoniated Mercury*	1 %			
3	E2477	(2-Hydroxyethyl) Methacrylate (2-HEMA)**	1 %			
4	E0605	Potassium Dicyanoaurate (in water)*	0,002 %			
5	E1800	Methyl Methacrylate**	2 %			
6	E0800	Hydroquinone**	1 %			
7	E0965	Bisphenol A**	1 %			
8	E0963	N,N-Dimethyl-p-Toluidine**	2 %			
9	E1302	Eugenol***	1%			
10	E1850	Ethyleneglycol Dimethacrylate**	2 %			
11	E1851	Triethyleneglycol Dimethacrylate**	2 %			
12	E1852	BIS-GMA**	2 %			
13	E2475	Diurethane Dimethacrylate**	2 %			
14	E0606	Sodium Thiosulfatoaurate*	0,5 %			
15	E0651	Palladium Chloride*	1 %			
16	E0650	Ammonium Tetrachloroplatinate*	0,25 %			

17 Menthol 1 %
18 amalgam 5%.

* également présenté dans la batterie Métaux
** également présenté dans la batterie Plastiques, Colles
*** constituant du Fragrance Mix

19 Amalgam alloying metal 20%

3.3. Les lésions Lichénoïdes

De nombreuses publications ont démontré la relation entre la présence de métaux en bouche et la présence de lichen plan. Une équipe Finlandaise [64] a réalisé une étude sur 118 cas de lichen plan : les résultats des patchs tests ont montré que 80 patients sur les 118 présentaient une allergie avec un métal dentaire. 78 patients étaient allergiques au mercure, 17 au nickel, 11 à l'or, 4 au cobalt, 3 à l'étain, 2 à l'argent, 2 au palladium et 1 au chrome.
Des auteurs comme Koch et Bahmer [58] ont rappelé l'intérêt d'une lecture retardée des patchs tests et de réaliser cette lecture au moins à 7 jours et même parfois plus de 10 jours.

Certains auteurs [29, 140] suggèrent que le problème causal peut être lié à une irritation et non à une allergie, montrant de multiples cas de guérison après retrait des amalgames, les auteurs recommandent le retrait systématique des amalgames même en cas de patchs tests négatifs.

3.4. Le syndrôme de bouche brûlante

Selon Gawkrodger [38] , les patients atteints d'un syndrome de bouche brûlante sont porteurs d'une prothèse dentaire, quelques patients peuvent présenter une carence en Fer, en acide folique (vitamine B9) et d'autres peuvent présenter une infection avec candida albicans.
Dans une étude [30] portant sur 22 cas de brûlures de bouche, 6 patients présentaient une allergie de contact aux acrylates.
Une équipe Italienne [97] relate une guérison d'un syndrome de brûlure de bouche après retrait de tous les amalgames présents en bouche. Le patient présentait une réaction extrêmement positive avec le mercure et l'amalgame dans les tests épicutanés.

3.5. L'erythème buccal

Lorsqu'un patient présente une rougeur intra-buccale et que le patient a été ou est exposé à des matériaux dentaires, une investigation allergologique est à envisager.
Des gingivo-stomatites aigües ont été rapportées suite à une allergie aux méthacrylates présents dans les résines de restaurations dentaires [70]. Des symptômes d'erythèmes douloureux sont décrits et observés suite à une allergie au 2-hydroxyethyl méthacrylate (HEMA) dans la prothèse [59].
Les acrylates présents dans les composites peuvent provoquer des réactions irritantes ou allergiques sur la muqueuse adjacente [126]. Les métaux peuvent aussi provoquer un erythème buccal : le palladium, l'or ou le manganèse présents dans certaines prothèses, peuvent provoquer des symptômes de stomatites erythémateuses : une allergie de contact révélée par un patch test au manganèse présent dans la prothèse partielle a provoqué une rougeur sur la zone en contact avec la prothèse, accompagnée de douleurs [96].

3.6. La Chiélite allergique de contact (tableau 4)

Une étude [36] portant sur 75 cas de patients présentant une chiélite a montré que chez 27 patients (36 %) la chéilite était due à un agent irritant (rouge à lèvre par exemple), chez 19 patients (25%) elle était due à une allergie de contact et chez 14 patients (19 %) elle était liée à une dermatite atopique. Les principaux allergènes responsables provenaient des médicaments, de certains composants de dentifrices (le lauryl sulfate de sodium) et des produits de nettoyage de prothèses dentaires (le persulfate de potassium pouvant être absorbé par les prothèses poreuses) :
Une étude [66] mentionne le problème du persulfate de potassium présent dans les produits effervescents de nettoyage de prothèses dentaires. Un patient de 55 ans porteur d'une prothèse avec une résine poreuse atteint d'une chiélite chronique rebelle a présenté un test positif au persulfate de potassium. Le patient a vu disparaître ses symptômes après éviction du produit d'entretien et les auteurs concluent que la porosité des prothèses associée au produit irritant constituent deux facteurs associés capables de provoquer des sensibilisations et une chéilite chronique.

= Formule chimique du persulfate de potassium = $K_2S_2O_8$

- **Composition du produit « EFFERDENT » de chez Pfizer** : Potassium monopersulfate, sodium perborate, sodium bicarbonate, EDTA, sodium tripolyphosphate, sodium sulfate, flavour, sodium lauryl sulfoacetate, polytetrafluoroethylene, sodium saccharin, FD&C Blue No. 2, FD&C Green No. 3.

Une étude [19] relate le cas d'une chéilite de contact par allergie à la carvone présente dans un dentifrice.

Une autre étude [3] mentionne le cas d'une chéilite rebelle guérie par suppression d'un dentifrice 2 en 1 avec un test positif sur le cocamidopropyl betaine

- **Composition « du 2 en 1 de chez colgate » =**

Fluorure de sodium (1100 ppm de fluor). Sorbitol-aqua-glycerin-hydrated silica-sodium lauryl sulfate-PEG 12-aroma-tetrasodium pyrophosphate-cocamidopropyl betaine-sodium fluoride-sodium saccharin-carrageenan-melaleuca alternifolia-salvia officinalis-eugenol-commiphora myrrha-chamomilla recutita-CI42090-CI47005.

- **Composition du Teraxyl Fraîcheur Active Dentifrice 2 en 1 =**

Aqua, hydrated silica, alcohol, PEG-32, sodium lauryl sulfate, aroma, sodium fluoride, PEG-30 glyceryl stearate, xanthan gum, disodium phosphate, sodium saccharin, cocamidopropyl betaine, zinc sulfate, sodium benzoate, CI 42090. Important : contient un dérivé fluoré (1450ppm).

- **Composition du dentifrice Méridol = Formule :**

Contient deux dérivés fluorés : Fluorure d'amines (Olafluor) 0,46%, Fluorure d'étain 0,44%. Ingrédients (INCI) : aqua, sorbitol, hydrated silica, silica dimethyl silylate, hydroxyethylcellulose, cocamidopropyl betaine, PEG-40 hydrogenated castor oilaroma (menthe-anis-eucalyptus), sodium gluconate, PEG-3 tallow aminopropylamine, olafluor, stannous fluoride, saccharin, hydrochloric acid, potassium hydroxide, CI 74160.

Sources des allergènes	**Allergènes**
Rouge à lèvre	parfums, colorants, conservateurs
Crème et sticks labiaux	parfums, colorants, conservateurs, excipients :baume du pérou, lanoline, colophane, propolis, propylène glycol, octyl gallate, .. écrans solaires, …
médicaments topiques	antiviraux, antibiotiques, antiseptiques
objets portés à la bouche	embout de stylo avec du nickel, barette de cheveux en métal, instrument de musique à vent (nickel, bois traité) résines et durcisseurs (toluène sulfonamide formaldéhyde, colophane)
dentifrices	aromes, menthe, conservateurs, sodium lauryl sulfate, pyrophosphates irritants.
chewing-gum	colophane
solutions pour bains de bouche produits pour l'entretien des prothèses dentaires	persulfate de potassium, ammonium persulfate
matériaux de prothèses dentaires	métaux et résines acrylates

Tableau 4 : Sources des allergènes et agents irritants responsables de chiélites de contact [17, 60, 127 et 66]

3.7. Les éruptions faciales

L'apparition d'un gonflement aigu de la face après un traitement dentaire peut être une manifestation d'allergie immédiate au latex [113]. Un gonflement de la face qui apparaît quelques heures après un traitement dentaire est souvent imputé à une allergie de type immédiate aux anesthésiques locaux utilisés. Les recherches et investigations dans la pratique

montrent que c'est rarement le cas et que les vraies allergies aux anesthésiques dentaires sont extrêmement rares. Par contre, des traitements dentaires de longue durée peuvent être suffisants à induire une dermatite de contact de type retardée due aux additifs en caoutchouc présents dans les gants du dentiste [38].
Les métaux présents dans la bouche peuvent être une cause d'un gonflement chronique de la face. Ceci a été confirmé dans un cas clinique où le patch test s'est révélé positif pour le palladium et le retrait des couronnes à base de palladium a permis la guérison [55].

3.8. Les éruptions morbiliformes

Selon Carrel [14], les éruptions morbiliformes dues aux antibiotiques (réaction de type III) doivent être différenciées des exanthèmes d'origine infectieuse (mononucléose EBV) ou dues à des toxines bactériennes dont la libération est favorisée par l'antibiothérapie. En quelques jours, l'évolution révèle l'infection méconnue et permet de confirmer l'étiologie de l'éruption.

3.9. Induction de rhinites et asthme par le Nickel :

Parmi 956 patients montrant une allergie aux matériaux prothétiques, Bork [9] décrit 6 cas de rhinite chez des patients porteurs d'alliage dentaire non précieux.
L'asthme peut se déclencher ou s'aggraver chez des sujets sensibles au nickel : Hildebrand [48] de la Faculté de Médecine de Lille rapporte un cas d'un patient porteur d'un implant orthopédique en acier inoxydable et sensibilisé au nickel et au cobalt. Depuis que ce patient s'est plaint de douleurs dues à l'implant, il a montré en même temps une aggravation de son asthme pré-existant. De plus, l'analyse de sang et des urines du patient a révélé une forte concentration en nickel. Hildebrand précise qu'il est très difficile d'affirmer une relation directe entre la présence de l'implant et l'asthme, puisque ce dernier existait déjà au préalable. Néanmoins, la coïncidence de son aggravation avec l'apparition de troubles traumatologiques donne à réfléchir.
La manifestation de rhinites et d'asthme apportent une nouvelle notion dans l'approche des allergies aux métaux : en effet, celles-ci montrent que, dans certains cas, la sensibilisation au nickel peut être du type I (médiation humorale) contrairement à la sensibilisation de type IV (allergie de contact avec médiation cellulaire), dans le cas de l'asthme existent, en effet des anticorps sériques avec une spécificité pour le nickel. [89].

Chapitre 4 . Les facteurs de risque

4.1. Les facteurs locaux

4.1.1. La corrosion et la biocorrosion

Le problème de la corrosion est omniprésent en implantologie et vu le nombre de métaux utilisés, le praticien doit être attentif et vigilant. L'introduction de pièces métalliques hétérogènes en bouche va provoquer un électrogalvanisme.
Selon Guyonnet [42], *« les phénomènes de corrosion endobuccale sont à peu près les mêmes que ceux qui se produisent dans la nature ou l'industrie, mais ils en diffèrent quelque peu cependant. En bouche, il existe des zones où les échanges se font facilement et d'autres où ils se font mal, avec augmentation des acides, des protéines et des sulfures. Pour l'odontologiste, l'étude de ces phénomènes ne saurait se faire sans aborder la pathologie buccale, locale et générale, qui en résulte. »*
La biocorrosion est une notion développée beaucoup plus récemment dans le domaine des biomatériaux. Elle est le constat d'un désaccord entre les méthodes couramment utilisées pour mesurer la corrosion et la situation clinique réelle : la présence de multiples protéines, d'enzymes d'origine bactérienne ou cellulaire. Tous ces éléments qui sont contenus dans la salive naturelle et les fluides biologiques, déterminent fondamentalement les conditions cliniques et physiologiques dans la cavité buccale et dans l'organisme humain.
Hildebrand de l'Université de Lille (Groupe de Recherche sur les Biomatériaux) et Traisnel (GEPRIM) ont mis au point un Bioréacteur capable de pratiquer la biocorrosion avec des lignées hépamatopoïétiques cultivées en suspension afin de respecter le site d'implantation clinique et des souches bactériennes représentatives du milieu buccal. L'objectif du projet est de réaliser une étude cohérente par des analyses quantitatives évolutives dans des conditions biologiques et physiologiques pertinentes.
Gelin et Niot de l'Institut Universitaire de Chimie de Besançon publient une plaquette (image 8) sur laquelle on peut représenter la biocorrosion comme la résultante de la conjonction défavorable de 3 facteurs (les micro-organismes, le milieu et le matériau).

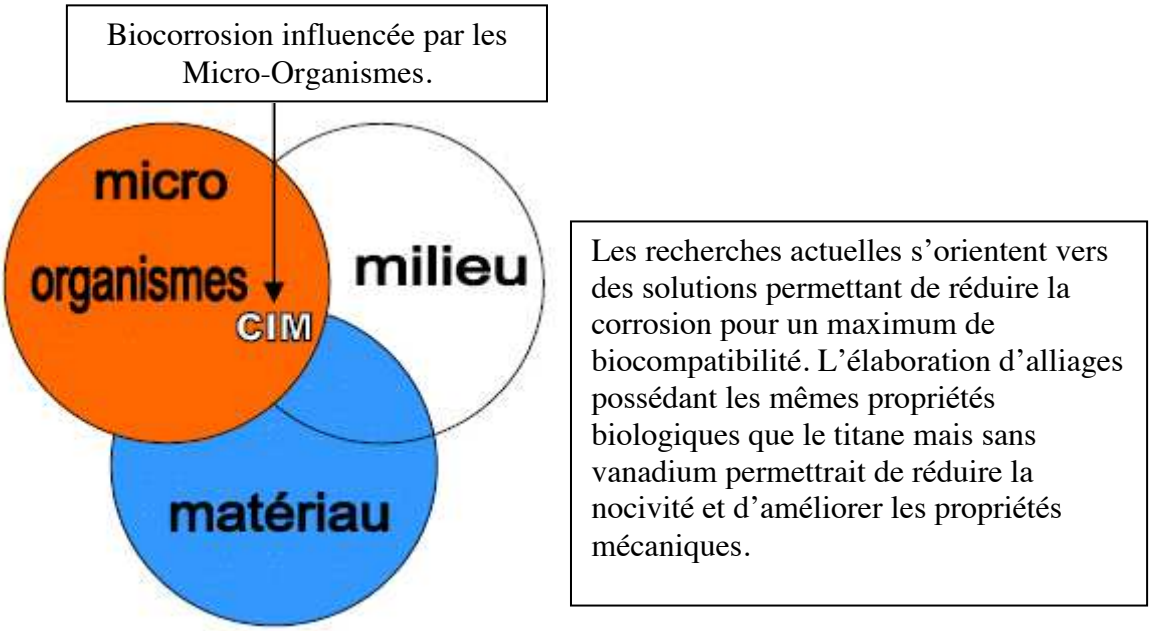


Image 8 : Schéma et résumé de Gelin et Niot

- Le milieu : la salive constitue un électrolyte fort facilitant la corrosion des métaux présents en bouche. Le pH de la salive n'est pas constant mais la température reste stable autour de 37 ° C
- Les Micro-Organismes agissent en accélérant la corrosion : on observe un biofilm s'apparentant à un écosystème bactérien se développant en milieu aqueux sur la plaque dentaire. Ces bactéries internes au milieu buccal peuvent isoler l'interface métal/liquide et ainsi modifier les réactions électrochimiques.
- Le matériau : divers métaux peuvent être utilisés et tous peuvent être sujet à la corrosion. Le choix du matériau doit viser à éviter toute libération de particules métalliques ou ioniques dans le corps humain.

Chainet, Chargé recherche CNRS, labo LPMI (Laboratoire d'Électrochimie et de Physico-chimie des Matériaux et des Interfaces de Grenoble) étudie la corrosion des alliages dentaires en présence de bactéries. Il étudie principalement la corrosion des alliages dentaires précieux (Au, Pd, Ag) ou non précieux (Ti, NiTi, NiTi-Cr, Ni-Cr, Co-Cr) en milieu salive artificielle et en présence ou non de bactéries (actinomyces viscosus). Les méthodes électrochimiques (impédance électrochimique, courbes de polarisation) permettent d'évaluer le courant de corrosion et la résistance des couches passives. Ses résultats obtenus confirment que les bactéries modifient le milieu à l'interface métal/voile bactérien en produisant des lactates et en consommant l'oxygène.

En conclusion de l'étude et la recherche ci-dessus publiée dans Biomatérials [(65)], les auteurs confirment l'influence incontestable des bactéries sur le comportement de corrosion des alliages étudiés.

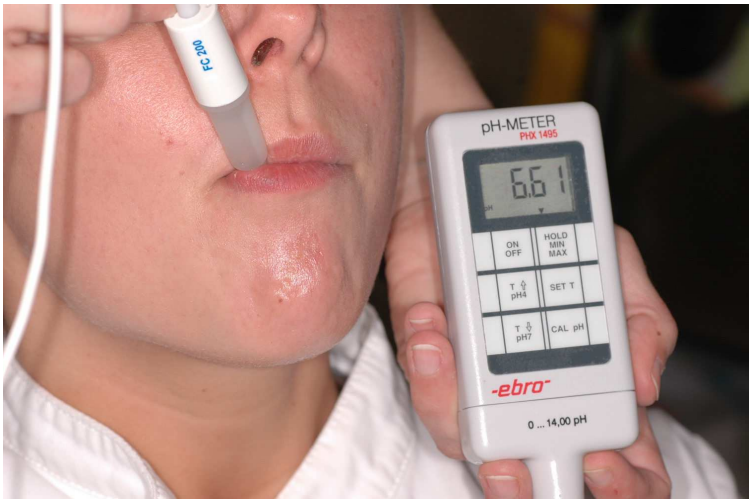
Ces recherches montrent l'importance de l'écosystème buccal et du rôle de la flore buccale comme facteur aggravant la corrosion et donc le relargage d'ions métalliques dans l'organisme. Une mauvaise gestion de la plaque dentaire par les patients chez qui la pose d'implants est envisagée sera prise en considération et le praticien devra s'assurer d'une maîtrise parfaite de la plaque dentaire par son patient.

4.1.2 Le rôle du pH salivaire

Le milieu buccal est soumis à des variations de pH et il est prouvé que la chute du pH augmente les phénomènes de corrosion des métaux introduits dans ce milieu.
Une étude [(5)] à l'Université d'Ankara à essayer de déterminer les effets du pH de l'environnement oral sur la corrosion des métaux et des alliages dentaires qui ont différentes compositions, en utilisant des méthodes électrochimiques.
L'effet du pH sur la corrosion des métaux et des alliages dentaires dépend également de leur composition. La dissolution des ions métalliques se produit dans toutes les situations de pH bas. La dissolution est présente mais modérément plus basse pour des échantillons contenant du titane parce que sa surface est recouverte d'une couche protectrice, tandis que la dissolution est maximale pour les échantillons contenant de l'étain et du cuivre. L'addition du cobalt et du molybdène aux alliages dentaires semble améliorer leur résistance à la corrosion. Les auteurs concluent que les caractéristiques de corrosion des métaux et des alliages dentaires sont importantes parce que les tendances de corrosion des alliages dentaires dans la bouche peuvent causer des risques « sanitaires », l'affaiblissement et la perte du résultat esthétique des restaurations dentaires.
Une autre équipe Turque a publié plus récemment, une étude [(24)] sur l'évaluation de la quantité d'ions métalliques libérés par deux alliages (Co-Cr) et (Ni-Cr) à divers degrés de pH. Les deux alliages ont été submergés dans la salive artificielle avec différentes valeurs du pH (pH 4, pH 5 et pH 7). L'interaction entre l'alliage et le pH affecte significativement la libération d'ions métalliques. Les auteurs recommandent d'utiliser des alliages pour les restaurations dentaires réalisés à partir de métaux nobles et capables de résister à la corrosion.

Dans un environnement acide, les alliages à base de Nickel sont réputés pour être particulièrement sensibles aux valeurs de pH bas, provoquant une libération importante d'ions Nickel dans l'organisme.
Les alliages nobles résistent mieux à la corrosion en milieu acide [136].

Un appareil pour la mesure pH dans le milieu intra-buccale (image 9)
Il est possible de réaliser au cabinet dentaire une mesure rapide du pH intra-buccal. Cet appareil a été réalisé pour des mesures en contrôle de milieu sanitaire.
La sonde peut être introduite en bouche et après quelques secondes, la valeur se stabilise pour afficher le pH d'une manière précise et reproductible.
Cette mesure permet de détecter des patients présentant des valeurs trop acides et donc susceptibles de présenter un risque de corrosion plus accru. Il sera utile d'expliquer au patient l'importance du choix du type de matériaux chez lui dans le cadre d'un projet prothétique implantaire.



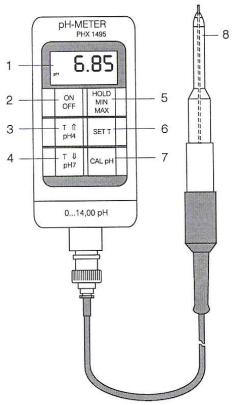


Image 9 : Appareil Ebro PHX 1495 permettant de mesurer le pH intra-buccal, directement au cabinet dentaire.

4.1.3.Certains produits de blanchiment sont trop acides
Les produits de blanchiment des dents peuvent venir en contact avec les structures intra-buccales (dents naturelles et constructions prothétiques fixes) pendant plusieurs heures ou être utilisés tous les jours pour blanchir les dents. Ces produits devraient donc avoir un pH relativement neutre afin de réduire au minimum les dommages potentiels.
Une étude publiée dans le Journal de l'Association Dentaire Canadienne de septembre 2000 [103] qui avait pour but de mesurer le pH de 26 produits blanchissants vendus dans le commerce, a révélé que le pH des différents produits testés variait de 3,67 (très acide) à 11,13 (très basique). Ainsi, le pH des produits blanchissants à domicile, administrés sous la surveillance du dentiste, a été en moyenne de 6,48 (fourchette variant de 5,66 à 7,35), comparativement à un pH moyen de 8,22 pour les produits blanchissants en vente libre (fourchette de 5,09 à 11,13); dans le cas des dentifrices blanchissants, le pH s'est établi en moyenne à 6,83 (fourchette de 4,22 à 8,35). Enfin, le pH des trois produits blanchissants utilisés en cabinet a fluctué entre 3,67 et 6,53. L'analyse de variance à un facteur a révélé une différence significative entre les quatre catégories de produits testés. De tous les produits testés, le produit le plus acide (pH de 3,67) a été l'agent blanchissant en cabinet « Opalescence Xtra » contenant 35 % de peroxyde d'hydrogène (tableau 5).
A noter un dentifrice de blanchiment - Perfecta Whitening à base de peroxyde d'hydrogène - présentant une valeur de pH de 4,22. Ce dentifrice utilisé quotidiennement est donc capable d'endommager les dents et les restaurations dentaires présentes en bouche.

Les auteurs mettent en garde sur l'utilisation de tels produits trop acides et donc capables de provoquer des déminéralisations et des destructions des restaurations dentaires chez les patients cherchant à blanchir leurs dents.

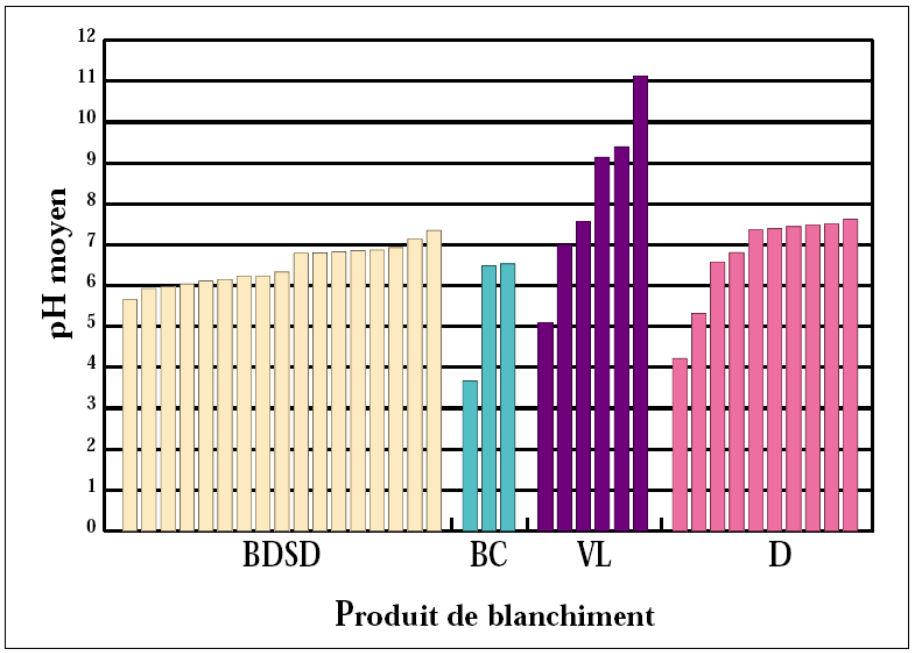


Tableau 5 : Les valeurs de pH des différents produits de blanchiment
BDSD = 17 produits sous la surveillance du dentiste.
BC = 3 produits utilisés en Cabinet Dentaire
VL = 6 produits en vente libre au Canada
D = 9 dentifrices de blanchiment des dents.

La connaissance de ces problèmes est importante pour le clinicien car dans le dernier rapport de l'AFSSAPS, les auteurs rappellent les études démontrant la libération accrue de vapeurs de mercure provoquée par le peroxyde utilisé au cours des séances de blanchiment des dents. Selon ce rapport, l'application de peroxydes sur des obturations a des effets directs sur des amalgames. Après traitement par un gel contenant 10 % de peroxyde de carbamide, on a noté une augmentation des taux de mercure et d'argent au voisinage de la surface de l'obturation, tandis que les taux d'étain et de cuivre sont diminués [(107)]. Il est constaté des changements dans la microstructure à la surface des amalgames avec un risque accru d'allergie aux produits secondaires ainsi libérés [(108)]. In vitro, le peroxyde de carbamide favorise la libération de mercure des amalgames. Les amalgames sont, cependant, susceptibles de libérer du mercure jusqu'à 80 heures après le traitement éclaircissant [(104).]
Après blanchiment, la question de la libération d'ions métalliques à partir d'alliages dentaires prothétiques a été étudiée par une équipe de l'Université Turque [(13)] : les résultats montrent que l'amalgame non poli et les alliages Ni-Cr présentent le taux de corrosion le plus élevé. Les alliages nobles se corrodent également mais présentent un taux plus faible.
Nous voyons ainsi que les peroxydes sont capables de provoquer un risque de corrosion accru et donc d'allergies aux ions ainsi libérés.
Pour réduire ces risques, les praticiens pourraient proposer les techniques de blanchiment avant la pose d'implants et de suprastructures métalliques en bouche, car une fois posés, les patients seront davantage exposés à des phénomènes de corrosion. A noter l'arrivée récente sur le marché de nouveaux produits avec l'ajoute de Calcium Amorphe (ACP) à base de caséine, qui semble tamponner cette acidité.

4.1.4. Les boissons et sodas acides

Certains sodas présentent des valeurs fortement acide :
Le coca-cola présente une valeur de pH de 2,49, le pepsi a un pH de 2, 45. L'ingestion régulière de ces boissons provoque un pH buccal constamment bas. Ceci se manifeste par des érosions de collet, des caries à répétition mais aussi par une accentuation des phénomènes de corrosion et donc de libération d'ions métalliques dans l'organisme avec risque accru d'allergies ou d'intoxications à ces ions.
Des jus de fruits plus ou moins acidulés peuvent sensiblement augmenter la corrosion et la libération accrue d'ions métalliques issus des alliages en métaux non-précieux [(92)].

4.1.5.Certains bains de bouche à base d'iode sont trop acides

Le produit « Iodex » par exemple présente un pH 5 :
Une récente étude Japonaise [(91)] a étudié le rôle des solutions de polyvidone iodé sur le comportement de corrosion des alliages en présence de cette solution. La conclusion met en évidence le rôle nocif de la solution de polyvidone iodé : Le degré de ternissure des alliages a été évalué, des mesures de corrosion et les analyses des produits de corrosion ont été effectuées pour élucider le mécanisme de corrosion. Le taux de corrosion des trois alliages testés dans la solution de polyvidone-iodée était tellement rapide que les alliages se sont ternis dans 10 secondes d'immersion avec la formation d'iodure d'argent.
Les comportements de corrosion et de ternissure de trois alliages AG-basés (alliage d'AG-Palladium-Cu-Au, AG-Dans l'alliage, et l'alliage d'AG-Sn-Zn) dans la solution d'iode de polyvinylpyrrolidone (povidone-iode) ont été examinés. Le degré de ternissure a été évalué par l'évident-raie spectrocolorimetry. Des mesures de corrosion et les analyses potentielles des produits de corrosion par X-ray diffractometry ont été effectuées pour élucider le mécanisme de corrosion. Le taux de corrosion des trois alliages AG-basés dans la solution de povidone-iode à sa concentration pratique utilisée comme solution de gargarisme était tellement rapide que les alliages se sont ternis dans 10 secondes d'immersion avec la formation d'AgI.

4.1.6. Le rôle négatif du fluor

De nombreuses études mettent en garde sur le rôle négatif du fluor à un pH acide sur les mécanismes de corrosion. Reclaru [(102)], a montré qu'en présence de fluor, le titane et les alliages dentaires subissaient un processus accru de corrosion dès que le pH descendait sous une valeur de pH 3,5.
Toumelin de l'Universite de Paris V [(129)] montre que le titane présente une excellente résistance à la corrosion dans des milieux physiologiques. Par contre, elle démontre que des gels contenant des fluorures, sont nocifs pour la résistance à la corrosion du titane.
Une étude Japonaise [(86)] a recherché les valeurs de concentration en fluor nécessaire à provoquer la corrosion du titane. Les auteurs ont trouvé qu'à partir d'une concentration de 30ppm, la couche de passivation de l'implant était attaquée et la corrosion induite.
La même équipe Japonaise publie une autre étude [(85)] comparant différents alliages de titane : Titane pur, Ti6Al4V, Ti6Al7Nb, et deux alliages expérimentaux (Ti0, 2Pd et Ti0, 5Pt) dans leur comportement face au fluor. Dans leur étude, ils constatent que les alliages ont été corrodés avec une concentration en fluorures de moitié ou moins de la moitié de celle présente dans des dentifrices commerciaux.
En 2003, l'Institut de Matériaux Dentaires de Taiwan a réalisé une étude [(49)] sur le comportement à la corrosion du titane Ti6Al4V, en relation avec la concentration de NaF. Les auteurs ont constaté que lorsque la concentration de NaF était plus haute que 0.1%, la couche passive protectrice de TiO (2) formé sur l'alliage de Ti-6Al-4V a été détruite par des ions de fluor, menant à la formation de Na (2) TiF (6).

Schiff et ses collaborateurs ont réalisé une étude [(111)] (dans le laboratoire LEPMI de Grenoble) pour comparer l'influence des ions fluor sur la résistance à la corrosion du Titane (TiAl6V4)

et du Nickel-Titane dans 3 liquides : la salive articificielle de Fusayama Meyer, un bain de bouche fluoré (Acorea Mouthwash avec pH 5 et concentration en fluor de 65ppm) et la salive artificielle de Fusamaya Meyer additionnée de fluor acidifié. Les résultats montrent une nette augmentation du potentiel de corrosion pour le Ni-Ti. Le Titane a montré une bonne résistance à la corrosion mais les auteurs précisent que les bains de bouche fluorés peuvent causer la dissolution de la couche de passivation présente sur le titane et provoquer une corrosion par piqûre. Les solutions à base de fluors acidifiés provoquent des phénomènes localisés de corrosion sur le titane visible par microscope électronique à balayage S.E.M. Les auteurs proposent de ne pas utiliser de solutions à base de fluor pour éviter la libération d'ions de Nickel reconnus capables de provoquer des réactions toxiques et allergiques dans l'organisme.

La même équipe publie en 2005, dans la revue « The European Journal of Orthodontics » [110] une autre étude sur l'action de bains de bouche fluorés sur la corrosion des brackets orthodontiques. 3 types d'alliages sont étudiés : Chrome-Cobalt, Fer-Nickel-Chrome et Titane. La solution commerciale Méridol® est nommée et est reconnue comme la solution la plus agressive sur le alliages de Titane et de Fer-Nickel-Chrome. Une étude au microscope électronique à balayage (SEM) et une analyse des ions de métal libérés ont confirmé les études électrochimiques.
En conclusion, les auteurs recommandent de ne pas utiliser cette solution de bains de bouche chez des patients porteurs de brackets à base de ces alliages. Lorsque des patients suivent un traitement orthodontique avant la pose d'implants (par exemple dans le cas d'agénésies des incisives latérales ou le cas de redressements de piliers prothétiques), il serait intéressant d'éviter de poser des implants avant la dépose des brackets pour éviter les phénomènes de corrosion. Il sera utile aussi de surveiller si les patients n'utilisent pas de bains de bouche fluorés.

Toujours la même équipe a publié cette année, une étude [109] portant sur la combinaison entre les alliages utilisés dans les fils et les brackets. Le but de cette recherche était de déterminer l'influence du fluorure dans certains collutoires sur le risque de corrosion par l'accouplement galvanique entre des fils et des brackets orthodontiques. Deux fils en alliage de titane, nickel-titane (NiTi) et le cuivre-nickel-titane (CuNiTi), et les trois parenthèses, titanes (Ti), fer-chrome-nickels (FeCrNi) et cobalt-chromes les plus utilisés généralement (CoCr), ont été examinés dans une solution de référence de la salive artificielle de Fusayama-Meyer et dans deux collutoires du fluorure (à 250 ppm), Elmex et Meridol disponibles dans le commerce. La résistance à la corrosion des surfaces en métal après immersion des différentes combinaisons de fils-brackets dans les solutions d'essai a été évaluée par ICP-MS, et l'analyse des ions de métal libérés par une étude au microscope à balayage électronique (SEM). L'étude a été achevée par une analyse électrochimique. Le collutoire de Meridol, qui contient du fluorure stanneux, était la solution dans laquelle les fils de NiTi couplés aux différents brackets ont montré le risque le plus élevé de corrosion, alors que le collutoire d'Elmex, qui contient du fluorure de sodium, les fils de CuNiTi ont présenté le risque le plus élevé de corrosion. Une telle corrosion a deux conséquences : la détérioration dans les capacités de glissement mécanique du système de fil-bracket, qui affecterait négativement le résultat esthétique final, et du risque de réactions allergiques locales et générales causées par les ions libérés de Ni. Les résultats suggèrent que des collutoires devraient être prescrits selon les matériaux orthodontiques employées.

Une étude Suédoise [52] a étudié la corrosion entre le couple : amalgame et titane. L'amalgame en contact direct avec le titane se corrode davantage lorsqu'il s'agit d'un amalgame conventionnel en comparaison avec un amalgame à haute teneur en cuivre. L'adjonction de fluorures dans la solution a provoqué une corrosion du titane et de l'amalgame à haute teneur

en cuivre. La conclusion de l'étude montre une aggravation de l'activité électrochimique du titane en présence de préparation extérieure et de fluor.

4.1.7. Le rôle du candida albicans

Selon Hildebrand [48], l'infection par le Candida Albicans peut jouer un rôle important dans le cadre d'une manifestation allergique en rapport avec le port d'une prothèse dentaire sans qu'il y ait sensibilisation aux matériaux dentaires Une rapide amélioration des symptômes buccaux peut être obtenue par un traitement adapté et efficace mais une superposition d'une infection au candida albicans avec une réaction allergique aux métaux n'est pas à exclure. L'origine allergique en rapport avec la prothèse ne peut être confirmée que si les symptômes persistent en dépit d'un traitement antifongique efficace.

4.2 Les facteurs généraux et systémiques

4.2.1. Le stress

Le stress joue un rôle important dans le déclenchement des réactions allergiques. Le magnésium est important pour la gestion de toutes les formes de stress. Lorsque les niveaux de magnésium diminuent, l'incidence des crises d'allergie et d'asthme augmente.
Certes, l'allergie est un phénomène immunitaire bien défini, toutefois le psychisme de l'allergique n'est pas sans influencer le processus. La crise asthmatique entraîne souvent une anxiété, qui elle-même favorise la survenue d'une autre crise.
Que dire de cet asthmatique qui déclenche une crise devant un tableau représentant un champ de colza ? Que dire de la crise de rhinite spasmodique qui survient indifféremment par les poils de chat, l'odeur d'un parfum fort ou une situation stressante ? Ou bien de cet eczémateux qui fait une poussée systématiquement avant le passage d'un examen ?
L'environnement de l'allergique et sa maladie interfèrent : l'un et l'autre sont inséparables.

4.2.2. Allergie et pollution

Qu'il s'agisse d'une pollution extérieure : fumées ou poussières d'usine, échappements de voitures, ou intérieure : poussières de maison, tabagisme, la pollution entraîne un état inflammatoire des voies aériennes qui les sensibilise et les irrite. Dans ces conditions, les allergies se déclenchent plus facilement, plus précocement et elles sont plus mordantes.
On assiste donc globalement à un véritable cercle vicieux, infection-allergie-pollution, qui explique que les allergies sont en progression croissante en quantité et en gravité, surtout pour les couches jeunes de la population.

4.2.3. Facteurs nutritionnels

La malnutrition protido-calorique, qui est la principale cause de déficit immunitaire dans le monde, induit un déficit global de l'immunité spécifique et non spécifique. Les surcharges lipidiques induisent certaines modifications hormonales (notamment une hyperoestrogénie) qui engendrent une augmentation de la production endogène de substances suppressives (prostaglandines) par les cellules mono-macrophagiques. Ceci explique le déficit immunitaire relatif observé chez les sujets obèses.

4.2.4. Influence des médicaments

Les traitements immuno-adjuvants : certains médicaments sont doués de propriétés immuno-stimulantes : ils renforcent notamment les phénomènes de coopération amplificatrice entre macrophages et lymphocytes T. Ils sont utilisés dans le traitement de certains cancers.
Les traitements immuno-suppresseurs : de nombreux médicaments sont doués de propriétés immuno-suppressives plus ou moins prononcées.
Les principaux, les gluco-corticoïdes sont avant tout de puissants anti-inflammatoires. Ils se fixent sur des récepteurs membranaires et pénètrent dans les cellules (macrophages,

lymphocytes, polynucléaires) où ils induisent de profondes modifications métaboliques. Leur administration prolongée à fortes doses induit une lymphopénie due à un retard de recrutement des lymphocytes à partir des organes lymphoïdes périphériques, à un ralentissement des phénomènes de circulation lymphocytaire, à la mortalité cellulaire résultant de l'inhibition des synthèses protéiques et à une inhibition de la prolifération lymphocytaire expliquée par une diminution de la production de facteurs amplificateurs tels que l'IL1 et l'IL2.
Les substances anti-mitotiques utilisées dans les traitements anti-cancéreux ont une forte cytotoxicité puisqu'ils inhibent la synthèse de l'ADN et la multiplication cellulaire.

4.2.5. Le terrain allergique

L'allergie est certainement la maladie de cette fin de siècle. Elle touche plusieurs dizaines de millions d'individus dans le monde. Le nombre d'allergiques ne fait qu'augmenter parallèlement au nombre d'allergènes.
Les causes réelles de cet accroissement ne sont pas encore connues. On soupçonne le changement de nos habitudes de vie, la pollution ou la modification de facteurs génétiques. Mais rien n'est définitivement acquis et beaucoup de choses sont encore à découvrir. Les travaux entrepris ces dernières années donnent encore des résultats contradictoires. Alors que des études scandinaves mettent en évidence un faisceau de preuves accusant divers polluants, une étude réalisée en Allemagne montre qu'il y a plus d'allergiques dans les villes écologiques comme Munich que dans les zones les plus polluées comme la région de Leipzig. Le pourcentage d'allergiques augmente avec le degré d'évolution économique. Des facteurs climatiques jouent également un rôle non négligeable.
20% de la population Européenne souffre de problèmes allergiques. Ce pourcentage n'est pas réparti de façon harmonieuse dans tous les groupes d'âges. En effet, en ce qui concerne l'asthme par exemple, 80% des asthmes de l'enfant et de l'adolescent ont un substrat allergique contre seulement 20% pour les patients de plus de 40 ans. Les américains estiment que 40% en dessous de 20 ans sont allergiques. Dans nos pays, l'allergie est responsable de 30% de l'absentéisme scolaire. Enfin des études de prévalence (survenue de nouveaux cas par an) signalent une augmentation de 50 à 100% tous les dix ans sur ces 20 dernières années. La rhinite est l'affection allergique la plus fréquente. Une étude française estime que 7% des enfants en sont atteints, 1 5 % des adolescents et 31% des adultes. Là où on comptait 3,8 de rhinites allergiques dans la population générale en 1968, il y en a 28,5% actuellement. Sur la même période, l'asthme est passé de 3,3% à 13,9%.
Statistiquement, les sensibilités allergiques n'apparaissent pas toutes en même temps. Les spécialistes constatent que dans les deux premières années de la vie, les sensibilisations allergiques seront surtout d'origine alimentaire et s'exprimeront préférentiellement au niveau cutané.
Ces manifestations vont s'atténuer au cours de la vie, pour faire place aux symptômes respiratoires et oculaires. L'âge moyen d'apparition de la sensibilité pour les acariens est de 4 ans pour les animaux il est de 8 ans et pour les pollens de 12 ans. On voit déjà poindre ici la notion de contact. En effet, la présence d'un allergène en quantité suffisante et pendant des périodes prolongées dans l'environnement d'un individu à potentialité allergique est un élément capital.
De nombreuses publications en attestent : apparition d'asthme allergique aux acariens chez les papous de Nouvelle Guinée dans les 20 années qui ont suivi le don de couvertures en laine contenant des acariens. Phénomène similaire chez les lapons à partir du moment ou ils ont habités des maisons avec isolation, chauffage central et moquette. Nombre plus élevé des allergiques aux pollens chez les enfants nés en avril et en mai. Apparition des maladies allergiques professionnelles chez les coiffeurs, les paramédicaux, les boulangers ou autres travailleurs après quelques années passées au contact d'allergènes spécifiques, etc ....
On s'aperçoit que la sensibilisation allergique est un phénomène dynamique qui va évoluer avec l'âge. D'où l'importance du dépistage et de l'anamnèse médicale pour le chirurgien-

dentiste. L'anamnèse médicale en chirurgie bucco-dentaire et implantaire sera particulièrement détaillée lors du signalement d'épisodes ou d'antécédents allergiques. Le praticien sera alerté et pourra suspecter un terrain allergique chez son patient avec un risque accru de développer une allergie aux produits placés dans sa bouche.
L'OMS a classé les problèmes allergiques en quatrième place de ses priorités. Malgré tous les progrès de l'immunologie qui expliquent de mieux en mieux les mécanismes de l'allergie et permettent de mettre au point des médicaments de plus en plus performants, le nombre d'allergiques et le cortège des allergènes ne font que s'étendre.

4.2.6. Le terrain héréditaire et facteurs génétiques

La prédisposition héréditaire conditionne le développement de l'allergie. La survenue de l'allergie nécessite deux éléments :

- un organisme prédisposé
- l'exposition à un allergène

On parle alors de « terrain atopique ». L'atopie est un état caractérisé par la prédisposition héréditaire aux maladies allergiques dépendant le plus souvent des Immunoglobulines E. Il s'agit essentiellement de la rhinite allergique, de l'asthme allergique, de l'eczéma atopique et de l'allergie alimentaire.
D'après KANNY, allergologue au C.H.U de Nancy, un enfant risque une allergie toutes formes confondues dans 15 à 20 % des cas lorsque aucun des parents n'est atteint par une allergie. Ce chiffre s'élève à 40 % de risque si un seul des deux parents présente un terrain allergique. Le risque atteint 60 % à 80 % si les deux parents sont allergiques.
Une publication [28] sur les dermatoses d'intolérance aux implants métalliques en chirurgie orthopédique relate 54 cas étudiés : Dans 40 des 54 cas colligés les antécédents allergiques sont connus. 4 cas (=10%) présentaient des antécédents d'atopie et 8 cas (= 20%) des antécédents de dermite de contact aux métaux. Deux patients présentaient des antécédents mixtes. Ces fréquences paraissent à peine supérieures à celle rencontrée dans la population générale des pays occidentaux dans laquelle la fréquence de l'allergie au nickel est de 10 à 20 p. 100 et dans laquelle il y a 10 à 20 p. 100 d'enfants atopiques.
Des facteurs génétiques ont été mis en évidence lors de la survenue d'une dermatose de contact au nickel par Mozzanica [83] qui a montré que la réponse allergique au nickel était associée au complexe majeur d'histocompatibilité. L'halotype DRW6 a été retrouvé associé à l'allergie au nickel de façon significative avec un risque relatif de 332 pour les personnes HLA DRW6 de développer une sensibilité au nickel.
Ce rôle d'un facteur génétique dans la survenue d'une dermatose a été mis en évidence pour une dermatose de contact mais les auteurs n'ont pas retrouvé d'observation similaire pour les dermatoses d'intolérance aux implants métalliques.
Une étude récente [99], réalisée à Prague, a étudié le système HLA sur un groupe de 25 patients présentant une sérieuse intolérance aux métaux dentaires. Les résultats ont montré une augmentation significative avec présence des HLA B37, B47 et DR4 chez les patients examinés. D'autres études sont proposées sur un nombre plus grand de patients.

Chapitre 5. Les outils de diagnostic

5.1. Les tests cutanés (prick-test, IDR, et patch-test : image 10)

Le test d'hypersensibilité le plus courant est le test épicutané (TEC) ou "Patch test". Il consiste à appliquer sur la peau l'allergène dilué dans l'eau ou mélangé avec de la vaseline ou à un autre véhicule approprié quand il s'agit d'un sel ou d'une poudre. Dans le cas d'un métal pur, d'un alliage, d'un matériau plastique ou simplement d'une substance composée comme une pâte dentifrice, ceux-ci peuvent être appliqués tels quels sur la peau. Le test épicutané s'effectue généralement sous occlusion.
L'allergène mélangé à la vaseline est déposé sur une pastille constituée d'un matériau inerte, recouvert d'une feuille isolante ou contenu dans les cupules en aluminium (« Finn Chamber Test »). Ces bandes adhésives sont appliquées directement sur l'épiderme et permettent de garder l'allergène en contact intime et continu pendant au moins 48 heures. Les réactions sont interprétées généralement une première fois 48 heures après le retrait des bandes adhésives, et ensuite, 72 après leur application. Chez les personnes particulièrement sensibles, la réaction peut débuter quelques heures après l'application de l'allergène.
Si le patient est sensibilisé, à un allergène, on observe alors une petite lésion d'eczéma avec erythème, œdème, vésicules, parfois même une grosse bulle. La quantification d'une positivité s'exprime par des croix (+, ++, +++). La lecture n'est pas toujours aisée, surtout lorsqu'on utilise des allergènes rares et non standardisés : un phénomène d'irritation peut donner un aspect rouge sans qu'il y ait une réelle sensibilisation.
Selon l'expérience de Dezfoulian et de l'équipe du service de dermatologie du CHU de Liège, cette technique présente l'avantage d'être peut invasive et à moindre coût pour le patient (prise en charge par la sécurité sociale) mais elle présente certaines limites et difficultés :

- La lecture demande beaucoup de rigueur et d'expérience de la part d'un allergologue chevronné en la matière.
- Le patient doit faire beaucoup de voyages entre son domicile et le cabinet de l'allergologue pour pouvoir faire des lectures à 48 H, 72 H et même à 7 jours dans certains cas (parfois certains patients viennent de loin).
- Les résultats ne sont pas toujours fiables à 100 % (les faux positifs et faux négatifs sont toujours possibles).
- Les batteries de tests ne contiennent pas toujours l'allergène responsable.
- Les allergologues doivent se constituer leur propre batterie de test au fil de leur expérience et de leur pratique.

L'utilisation de batteries commercialisées d'allergènes déjà préparés à des concentrations adéquates pour éviter de faux négatifs (concentration d'allergène trop faible) ou de faux positifs (trop d'allergène avec phénomène d'irritation) est à recommander.
Une batterie dentaire de 30 substances (tableau 6) constitue la version simplifiée que le dermato-allergologue pourra compléter en fonction de son expérience personnelle.

1. Méthacrylate de méthyl	16. Eugénol
2. Diméthacrylate triéthylèneglycol	17. Colophane
3. Diméthacrylate uréthane	18. Éthyl-4-toluène sulfonamide
4. Diméthacrylate éthylèneglycol	19. Formaldéhyde (formol)
5. BIS-GMA	20. Tolyldiéthanolamine
6. Diméthyl-4-toluidine	21. Sulfate de cuivre
7. Hydroxy-4-méthoxy-benzophénone	22. Méthylhydroquinone
8. Diméthacrylate butanediol	23. Chlorure de palladium
9. BIS-MA	24. Chlorure hexahydrate d'aluminium
10. Dichromate de potassium	25. Camphoroquinone
11. Mercure	26. Méthacrylate diméthylaminoéthyl
12. Chlorure de cobalt	27. Diacrylate hexanediol
13. Méthacrylate 2-hydroxyéthyl	28. Hydroxyméthylphényl benzotrianol
14. Auro-sulfate de sodium	29. Méthacrylate tétrahydrofurfuryl
15. Sulfate de nickel	30. Étain

Tableau 6 : Exemple de composition d'une batterie dentaire en version simplifiée.

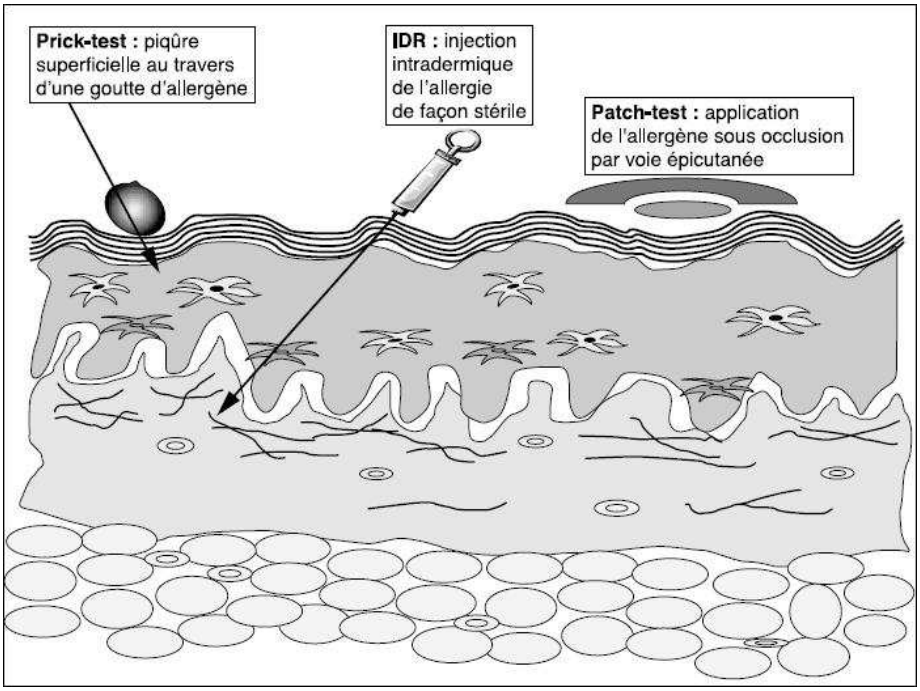


Image 10 : Les différents types de tests cutanés utilisés dans l'exploration immuno-allergologique par Guillot. [41]

5.2 Les Tests Immunobiologiques

5.2.1. Le Test de transformation lymphocytaire (TTL)

Le test de transformation lymphocytaire est un test qui explore une hypersensibilité retardée (Type 4 selon classification de Gell et Combs), c'est-à-dire avec implication des lymphocytes T mémoires (image 11). Cette hypersensibilité est le résultat de mécanismes de réactivité cellulaire responsables de l'inflammation et sans mise en jeu d'anticorps circulants. La molécule responsable de l'hypersensibilité (un allergène ou antigène) se lie à une protéine porteuse et est absorbée par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) ou cellule de Langerhans puis présentée par celles-ci aux lymphocytes Th1. Ceux-

ci induisent une hypersensibilité retardée par activation lymphocytaire, macrophagique et par production de cytokines permettant le recrutement cellulaire. Depuis les années 1970, ce test est utilisé dans le diagnostic d'allergie aux médicaments, il reste aujourd'hui le test de référence [90].

Ce test est basé sur le fait que les lymphocytes T mémoires sensibilisés par un antigène, se transforment en lymphoblastes et prolifèrent lors d'un nouveau contact à ce même antigène. Au cours de cette transformation cellulaire, de nombreux mécanismes biologiques se mettent en place : synthèse de protéines, synthèse d'ARN suite à une synthèse accrue d'ADN. Le test de transformation lymphocytaire quantifie cette réplication d'ADN provoquée par l'allergène et est mise en évidence par l'incorporation d'un marqueur radioactif (thymidine tritiée) rentrant dans la composition de l'ADN).

Les domaines d'application du TTL :

Dans le domaine de l'allergologie, ce test est utilisé pour le diagnostic d'une hypersensibilité retardée (type 4) se manifestant par une dermatite de contact ou un eczéma survenu après la prise d'un médicament par exemple. Très souvent, l'apparition du symptôme est tardive (au moins 48 H après l'exposition). Son indication première est le diagnostic des allergies aux médicaments.

En pathologie professionnelle, ce test est utilisé pour la mise en évidence d'une sensibilisation aux différents métaux comme le nickel, le cobalt, le mercure et surtout le béryllium [88].

Actuellement, ce test permet de tester la sensibilisation individuelle au titane dans le cadre d'un projet d'implantologie (orale et prothèses articulaires).

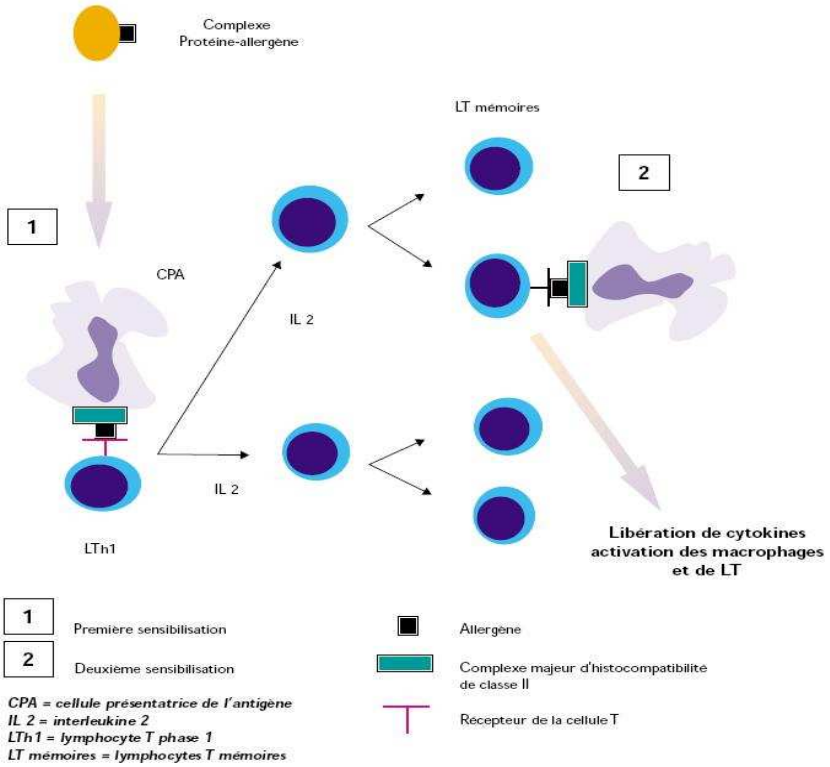


Image 11 : Le mécanisme de l'hypersensibilité retardée - Duché et Barré [27]

5.2.2. Le test MELISA

5.2.2.1 Présentation de l'intérêt du test Melisa [67]

L'approche toxicologique des métaux lourds apporte peu d'informations lorsqu'il s'agit d'établir un lien entre les plaintes présentées par un patient et les preuves des effets physiologiques de l'exposition aux métaux lourds. Les manifestations cliniques présentées ne sont pas communes à tous les patients et de plus, il est fréquent de retrouver par dosage des valeurs normales pour les métaux incriminés, voire même des concentrations inférieures aux limites de détection. Il n'y a donc pas de corrélation entre les concentrations mesurées et les syndromes présentés par les patients.

Pour l'amalgame, par exemple : l'élément majeur d'un amalgame est le mercure métallique dont les effets toxiques ont été bien étudiés et décrits dans de nombreux articles de revues de haut niveau dont la plupart sont repris dans le célèbre ouvrage de Chang [6].

Le mercure, se transforme dans notre organisme en deux formes organiques excessivement toxiques, le méthylmercure et le phénylmercure. Ces deux formes organiques du mercure passent la barrière céphalo-méningée et sont toxiques pour le système nerveux central [44-72].

Parmi les mécanismes d'intoxication, le plus connu s'explique par la grande affinité que possèdent les métaux lourds et surtout le mercure pour les composés organiques riches en groupes - SH (thiol). Le groupe -SH se retrouve dans la cystéine, un acide aminé très fréquent dans la structure de nos peptides, de nos protéines et dans le centre actif de nos enzymes, ainsi que dans la structure de certaines protéines constituantes de nos membranes cellulaires. Les structures riches en -SH forment des substrats préférentiels pour le mercure métallique. C'est ainsi que le plus simple de nos peptides physiologiques, le glutathion (GSH), un tripeptide, se retrouve complètement bloqué dans ses fonctions vitales pour notre organisme.

La liaison d'un métal lourd avec un résidu thiol, composant d'un récepteur physiologique, modifie complètement sa structure à un point tel que le récepteur n'est plus reconnu par notre système immunitaire. De physiologique il devient non physiologique, il devient du non-soi, étranger. Par des mécanismes complexes, notre système de défense immunitaire va élaborer des anticorps dirigés contre cette structure physiologique devenue inconnue de par sa liaison avec un métal lourd. On dit qu'il s'est créé un nouvel épitope antigénique puisque le substrat physiologique modifié se comporte comme un antigène.

Un métal n'est donc jamais antigénique par lui-même, il crée des néo-épitopes à partir de structures physiologiques riches en groupes thiol ou en toute autre fonction chimique capable de former une liaison avec un métal lourd.

On peut aussi dire que la liaison "Métal lourd - Substrat physiologique" forme ce que l'on appelle un haptène, c'est-à-dire un épitope susceptible d'induire la formation d'anticorps. Au titre de composants d'haptènes, les métaux lourds peuvent donc provoquer des réactions allergiques ainsi que des réactions auto-immunes.

D'autres études ont montré que le mercure est un poison de la mitochondrie. Rappelons que la mitochondrie est la structure intracellulaire au sein de laquelle se déroule, par transfert d'électrons, tout le catabolisme de l'oxygène. Il s'agit donc d'une véritable centrale électrique. Le mercure y bloque les systèmes enzymatiques permettant la formation d'énergie (ATP) au départ de la réduction de l'oxygène en eau (Cycle de Krebs). Les conséquences sont dangereuses pour notre organisme étant donné que si le métabolisme mitochondrial n'est pas correctement assuré, il se forme des radicaux libres de l'oxygène dans les structures intracellulaires.

La grande réactivité de ces radicaux libres va conduire à des oxydations non contrôlées de divers composants physiologiques. Parmi les substrats physiologiques qui seront préférentiellement oxydés, on compte des acides aminés, des protéines et surtout des acides gras poly-insaturés composants des membranes cellulaires et de la gaine myélinique.

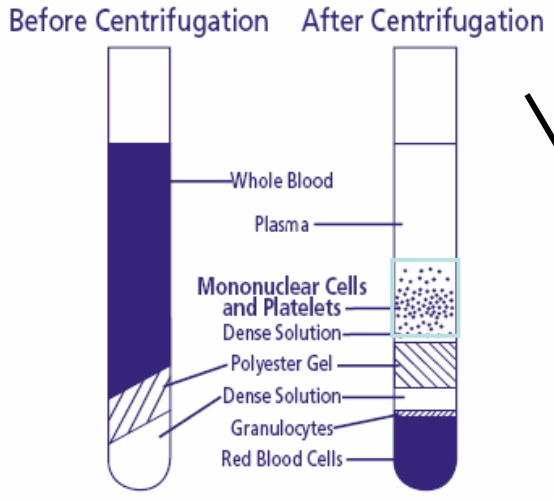
Les composants physiologiques modifiés par oxydation deviennent antigéniques et conduisent à la production d'anticorps. Ceci constitue donc une seconde cause de l'étiologie de processus auto-immuns liée à la présence du mercure. Il semble de plus en plus certain que les anticorps

dirigés contre des acides gras retrouvés dans la myéline sont à l'origine de polyneuropathies périphériques et de maladies neurodégénératives.
Il faut cependant noter que l'induction de réactions allergiques ou auto-immunes dépend de l'haplotype génétique et qu'une susceptibilité génétique est nécessaire pour développer des réactions allergiques. Hormis chez les jumeaux monozygotes, il est impossible de trouver des sujets possédant une identité de résistance ou de susceptibilité génétique aux métaux lourds inducteurs d'effets physiologiquement identiques.
Pour étudier le rôle possible des métaux lourds dans la pathogenèse des différentes maladies dégénératives, il faut rechercher ce que l'on appelle des marqueurs biologiques de susceptibilité et non pas se limiter au dosage des métaux, ni au dosage des anticorps dirigés contre des composés physiologiques oxydés. En effet, d'autres causes peuvent conduire à la formation d'anticorps dirigés contre des substrats physiologiques, oxydés ou non, et refléter des pathologies auto-immunes. Il faut donc quitter l'aspect analytique pondéral et s'orienter vers une approche beaucoup plus sensible et possédant une spécificité génétique =
LE TEST « MELISA » **Me**mory **L**ymphocyte **I**mmuno **S**timulation **A**ssay.
Le test MELISA permet une détection immunologique des récepteurs antigéniques présents sur la membrane extérieure de nos cellules. Encore faut-il bien choisir le type de cellules à étudier. Parmi les globules blancs, les lymphocytes T jouent un rôle crucial et prépondérant lors de l'induction de toutes les réactions immunologiques. En effet, suite au contact avec un antigène, les lymphocytes T spécifiques de cet antigène (c'est-à-dire ceux possédant génétiquement les récepteurs pour cet antigène), en coopération avec les lymphocytes B et les macrophages, vont induire, par le biais de médiateurs immunologiques (des cytokines), des réactions physiologiques protectrices ou préjudiciables pour notre organisme.
La mémoire du contact avec l'antigène est maintenue pendant des années à la surface des lymphocytes T correctement dénommés les « lymphocytes à mémoire ». C'est la raison pour laquelle on s'immunise contre les bactéries et les virus, et que les vaccinations nous protègent contre de tels agents pathogènes dont des composants de nature polysaccharidique ou de nature glycoprotéique sont de haut poids moléculaire.
Notons aussi que contrairement à l'idée communément admise, le maintien de la mémoire au niveau des cellules T nécessite la présence de l'antigène[22]. Il s'ensuit que la mémoire lymphocytaire, tout comme la tolérance, est un processus « antigène dépendant ». De là découle le fait que la réponse au test de transformation lymphoblastique, par stimulation antigénique in vitro, ne sera pas du type « tout ou rien ».
Même si la mémoire du contact avec un Antigène se perd au cours du temps, les récepteurs restent présents au niveau des cellules T et un nouveau contact avec l'antigène présenté par les cellules dendritiques stimulera le clone de lymphocytes T. La mémoire se situe plus au niveau de la cellule dendritique présentatrice de l'antigène qu'au niveau du lymphocyte à mémoire.
On notera que les molécules antigéniques de haut poids moléculaire induisent des réponses immunes chez tous les individus exposés.
Par contre, si l'antigène est un haptène de faible poids moléculaire, seuls les individus qui y sont allergiques, donc ceux possédant génétiquement les récepteurs pour cet haptène, réagiront lors d'un nouveau contact avec un tel inducteur immunologique. C'est le cas pour les métaux lourds qui par liaison avec une structure de faible poids moléculaire forment des haptènes. Il existe une susceptibilité génétique pour ce type d'allergène de type IV. La réponse immunologique de nature allergique fait appel à la réactivation de la mémoire lymphocytaire.
L'activation des lymphocytes à mémoire est réalisable in vitro par la mise en culture des lymphocytes Tm.
Une prise de sang suffit pour isoler une quantité suffisante de lymphocytes qui seront mis en Culture. Cette culture cellulaire sera celle où on ajoute les métaux à tester. Sous l'influence de stimuli antigéniques, dans le cas qui nous occupe les métaux, les petits lymphocytes à mémoire se transforment en lymphoblastes à condition que les récepteurs pour les métaux

testés soient présents. L'induction de la prolifération lymphocytaire n'est possible que s'il y a replication (mitose) du matériel génétique des lymphocytes.
Afin de pouvoir mesurer la réplication de l'ADN des lymphocytes T, après un temps d'incubation adéquat, on ajoute à la culture une base composante du matériel génétique, en l'occurrence une base pyrimidique tritiée (de la thymidine H émetteur radioactif ®), qui s'incorpore sous forme de nucléoside dans l'ADN des lymphoblastes néoformés au cours de la culture. La radioactivité de l'ADN est mesurée avant et après l'adjonction du ou des métaux à tester à la culture. Les résultats de cet examen immunologique sont exprimés sous la forme d'indices de stimulation lymphoblastique (SI).
Un SI > 3 indique une importante positivité, c'est-à-dire que le patient possède de nombreux récepteurs pour le métal testé et développe une intolérance à ce métal. Un SI compris entre 2 et 3 indique que les récepteurs sont présents mais que le patient se trouve soit dans une phase allergique ascendante soit dans une phase descendante suite à un traitement en cours.
Bien que très délicate, la méthode MELISA est de conception simple et sa sensibilité est beaucoup plus grande que celle des méthodes classiques de dosages des métaux. Sa sensibilité se situe en effet au niveau cellulaire et immunologique, non plus au niveau pondéral. Le médecin dispose donc d'une méthode immunologique sensible et spécifique lui permettant de vérifier si les plaintes d'un patient venant consulter pour cause de fatigue inexpliquée sont objectivées par la présence des récepteurs aux formes organiques du mercure ou à d'autres métaux utilisés en pratique dentaire et implantaire.
Le chirurgien-dentiste quant à lui dispose d'un marqueur biologique permettant de savoir si ses lymphocytes T et ceux de ses patients possèdent une susceptibilité génétique aux métaux utilisés dans les amalgames dentaires. Pour le chirurgien-dentiste, l'outil est d'autant plus intéressant qu'il lui permet une prophylaxie par le dépistage des intolérances aux métaux lourds avant la pose de prothèses ou d'implants. On pense aux métaux nobles tels que : le platine, l'or, le palladium, le titane et le chrome.

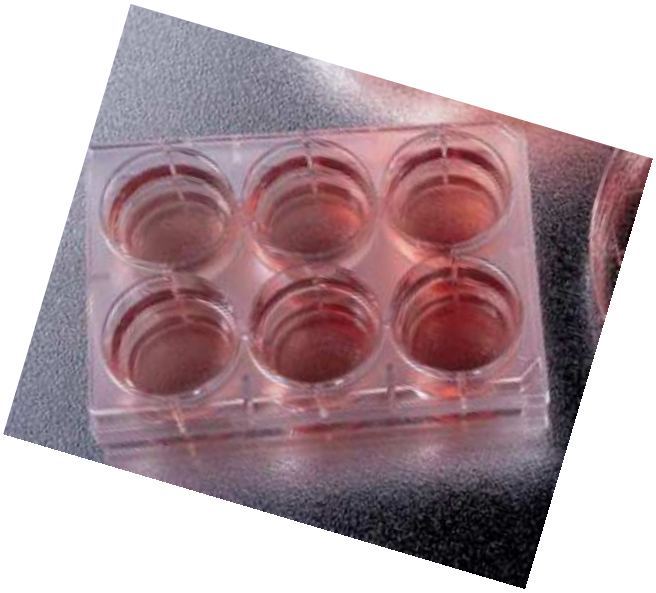
5.2.2.2.PRINCIPE DU TEST MELISA **(photos transmises par Dr Leunis J.C. labo Ategis : image 12)**

1. Sélection des lymphocytes et monocytes



2.Séparation des lymphocytes et des monocytes (par adhérence)

3.Mise en culture des lymphocytes en contact avec le métal



La méthode MELISA fut décrite pour la première fois par STEJSKAL [119-121].
L'auteur a publié en 1997 [117], une étude de test Melisa réalisés sur 650 patients (tableau 6) 3 % étaient positif au dioxyde de titane, 14 % au phénylmercure et 7 % au thimerosal (mercure dans les vaccins).

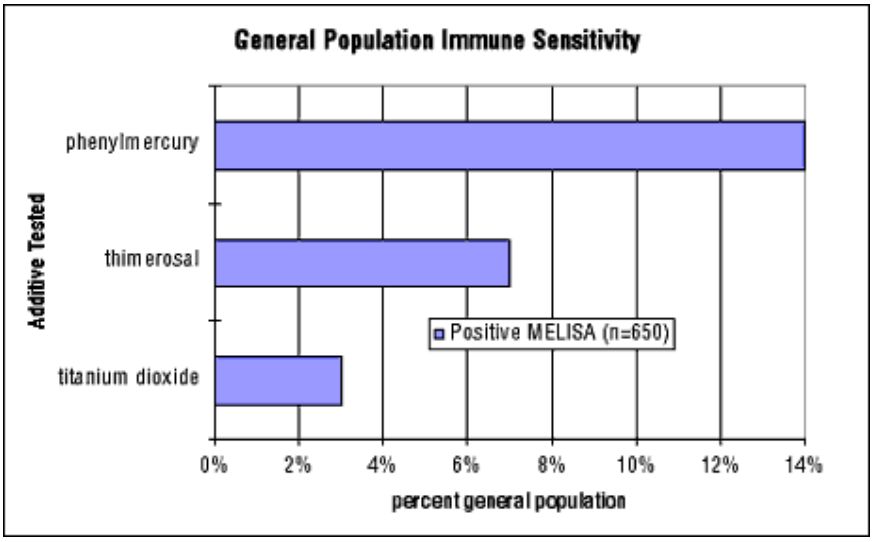


Tableau 6 : Résultats de la sensibilité immunitaire sur 650 patients.
La sensibilité des cellules mémoires peut ainsi être utilisée comme marqueur pour faire des choix de traitement approprié dans le futur.

Dans cette étude, le métal présentant le plus de réponses positives était le Nickel, suivi par le mercure inorganique, l'or, le plomb, et le phényl-mercure. Les moins réactifs sont le platine et l'étain, le cuivre et le titane (tableau 7).

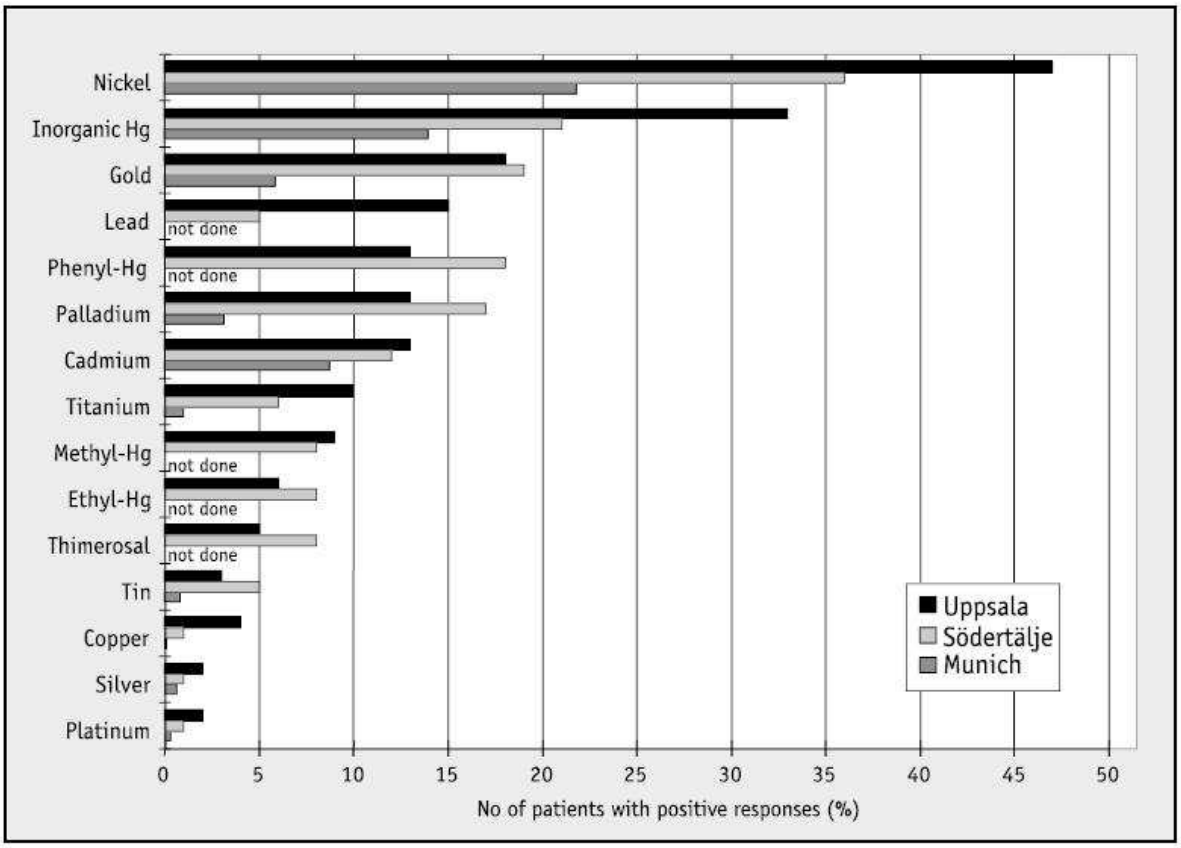


Tableau 7 : La prévalence des réponses positives aux métaux dentaires chez les patients testés par trois laboratoires différents - selon Stejskal [121]

5.2.2.3. Autres références et études sur le test MELISA

- **Validité du MELISA pour la détection de la sensibilité métallique**.
Cette étude [130] a été effectuée pour évaluer la reproductibilité, la sensibilité, la spécificité et la fiabilité du test MELISA pour la détection de la sensibilité aux métaux chez des patients avec des symptômes clinique d'un type IV d'hypersensibilité aux métaux.
Le sang de 250 patients a été testé par le MELISA pour 20 métaux différents. En conlusion, la fréquence et la répartition de la réactivité, sensibilité et spécificité métallliques étaient déterminantes. Le test MELISA a été développé dans le but d'être reproductible, sensible, spécifique et fiable pour la détection d'allergies métalliques.
- **Le rôle des métaux dans l'autoimmunité.**
Est-ce que l'allergie métallique peut inciter le corps à s'attaquer à lui-même ?
Cet article [118] répertorie les études scientifiques sur ce sujet et décrit comment l'allergie métallique peut jouer un rôle dans ces cas de sclérose en plaques, arthrite rhumatoïde, et sclérose latérale amyotrophique. Il traite également du rôle des changements inflammatoires induits dans l'axe hypothalamo-hypophysaire, comme possible explication du syndrome de fatigue chronique, de dépression et d'autres symptômes psychosomatiques observées dans ces pathologies.
- **Lymphocytes spécifiques aux métaux : marqueurs biologiques de la sensibilité humaine.**
La plus importante étude Melisa [121] a été effectuée auprès de plus 3.000 patients souffrant de plusieurs symptômes ressemblant à la fatigue chronique, combinés souvent à l'intolérance aux métaux. Cette étude a constaté que le nickel est le plus mal toléré, suivi par le mercure inorganique, l'or, le cadmium et le palladium. Le remplacement d'amalgames ou d'autres métaux dentaires a provoqué une amélioration de la santé pour la majorité des patients. En conséquence, les tests MELISA ont démontré, que pour ces patients, la gravité de cette allergie a également diminué.
- **Allergie au mercure et au nickel : facteur de risque de fatigue et pathologies auto-immunes.**
Cette étude [123] a été faite sur 22 patients présentant une thyroïdite auto-immune, 28 patients souffrant de fatigue, sans aucune pathologie du système endocrinien, et 22 professionnels souffrant de fatigue apparemment sans pathologie auto-immune. Tous avaient remplacé leurs amalgames par des matières non métalliques. Après six mois, beaucoup de patients ont affirmé que beaucoup des symptômes rencontrés auparavant avaient disparu. Leur réponse au MELISA chuta considérablement. Les auteurs supposent qu'une hypersensibilité aux métaux affecte l'axe hypothalamo-hypophysaire et déclenche indirectement des symptômes psychosomatiques comme la fatigue chronique, la fibromyalgie et d'autres pathologies d'étiologie inconnue.

5.2.2.4. Liste des 19 métaux pouvant être testés avec le test MELISA par le laboratoire ATEGIS

Hg^{++}, $MeHg^{+}$, $PhHg^{+}$, $EtHg^{+}$, Ag, Au, Cd, Ni, Pd, Sn, Ti, Pt, Cr, Cu, Pb, In, Al, Co et Thimerosal.

5.2.3. Le Test d'activation lymphocytaire (LAT)

5.2.3.1. Présentation du test

Ce test a été mis au point par Michels du laboratoire de la clinique Zithe à Luxembourg.
Ce test trouve son origine dans une réflexion sur l'élaboration d'une approche immunologique semblable à celle proposée par le test MELISA®. Cette approche devait satisfaire à deux contraintes majeures qui étaient d'une part l'impossibilité de réaliser des cultures cellulaires, d'autre part de fournir des résultats comparables, sinon identiques à ceux fourni par le test MELISA®.
Fort de son expérience en cytométrie de flux que le laboratoire utilisait depuis quelques années déjà tant pour le phénotypage leucémique, les dosage HLA-B27, et les dosages de cytokines dans le contexte de la rhumatologie, Michels a pensé qu'il pourrait décrire par le biais de cette technologie les effets des métaux lourds sur les cellules immunitaires.
Comme base de son approche, il s'est inspiré des techniques Fastimmune® de Becton Dickinson. L'idée ici est de pouvoir rendre compte d'une activation des lymphocytes CD4 lorsque ceux-ci sont mis en présence d'une toxine et/ou d'un antigène viral. Cette « activation » se réalise sur sang total, sans culture cellulaire et en un temps d'incubation raisonnable pour que la technique soit adoptée dans un laboratoire à vocation essentiellement clinique. La cytométrie de flux fournit quant à elle les moyens de caractériser n'importe quel type de cellules. Mieux, l'arsenal d'anticorps disponible est tel, que même l'état physiologique et les fonctions cellulaires du moment sont à la portée des mesures.
Avec cela, il est apparu qu'il était possible d'aller beaucoup plus loin que le test MELISA®, et qu'il pourrait fournir un résultat plus complet et plus rapidement. Etant entendu que l'aspect immunologique étudié par cette approche était différent mais complémentaire à celui vu dans le test MELISA®.
Après quelques essais de mise au point et surtout d'adaptation de la procédure d'activation, le laboratoire a remarqué que les cellules immunitaires étaient capables de réagir à la présence de métaux lourds, et ce dans des plages de concentrations identiques à celles utilisées dans le test MELISA®. De plus, l'activation observée dépendait du métal lourd utilisé, et pour un métal donné, tous les patients testés ne présentaient pas les mêmes résultats. Au contraire, les activations corrélaient assez bien avec des données cliniques telle la présence d'amalgames en bouche.
Il est important de mentionner ici que l'approche n'a pu être validée que dans le temps et après avoir été appliquée sur de nombreux patients. Ceci à cause du fait qu'elle est unique et qu'il n'existe pas d'étalon de comparaison. Les seules références à peu près utilisables sont les méthodes MELISA® ainsi qu'un test similaire à ce dernier, fort utilisé en Allemagne le test LTT ® (Lymphoblastic Transformation Test). Des échantillons envoyés dans des laboratoires pratiquant le test LTT ou MELISA® présentaient des résultats de sensibilité similaires à ceux fournis par le laboratoire du LAT.

5.2.3.2. Mise en œuvre du LAT

Essentiellement, le LAT nécessite du sang total prélevé sur Na-héparine.
Des aliquotes sont incubés en présence des activateurs demandés (métaux lourds, biocides ou retardateur de flamme). L'utilisation de Bréfeldine A pendant le temps d'incubation permet par blocage du trafic golgien de saturer les cellules en cytokines produites suite à la présence de l'activateur.
Après l'incubation, les cellules sont lavées, et traitées par les techniques usuelles de la cytométrie de flux en vue de l'acquisition des données au cytomètre.
Les données sont traitées par des moyens informatiques adéquats, interprétées et représentées sous forme graphique et/ou en tableau.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de lymphocytes totaux activés, ainsi qu'en pourcentage de lymphocytes activés produisant une cytokine spécifique. Les cytokines usuelles sont l'IL-2, l'IL-6 et l'IFN-γ. Les moyens offerts par les techniques de cytométrie permettent en outre de caractériser très finement les cellules productrices de cytokines. Cela a permis de montrer que dans ce système, la réponse immunitaire provoquée intéresse tous les lymphocytes, [21] et non pas uniquement les cellules T, voire T mémoire comme le prétendent ceux qui pratiquent le test MELISA® et LTT !

5.2.3.3.Différences entre test MELISA® et LAT

Les différences entre le test MELISA® et LAT sont de plusieurs ordres :

1. le test MELISA® est un test qui mesure une **prolifération** cellulaire, alors que le LAT rend compte d'une **activation** cellulaire en observant l'apparition d'un marqueur d'activation.
2. le test MELISA® original tel que présenté par Stejskal [122] parle de cellule T mémoire en se basant sur un aspect morphologique de cellules en culture. Or, le seul moyen à notre disposition actuellement reste la cytométrie de flux qui à l'aide de marqueurs appropriés permet de caractériser précisément l'état «mémoire» d'un lymphocyte T. Donc, prudence avec le libellé du test. Il faut préciser que d'autres auteurs tels Bieger et von Baehr en Allemagne ont utilisé la cytométrie de flux pour caractériser plus avant les cellules dans la mise en œuvre de tests apparentés au test MELISA® : les tests LTT (Lymphoblastic Transformation Test) et LTT-CITA® (Lymphoblastic Transformation Test–Cytokine Intensified Transformation Test). Dans cette étude les cellules typées sont les lymphocytes T4 et T8, avec un bémol cependant, le marqueur d'activation utilisé est le HLA-DR [132] qui est loin d'être reconnu comme tel par les spécialistes en cytométrie d'une part, tout en sachant que ce marqueur est préférentiellement exprimé par les lymphocytes B d'autre part. Ceci pour clarifier la nature des interprétations que les libellés des tests précités suggèrent. En ce sens, le test LAT pratiqué au laboratoire de la clinique Zithe est le seul à utiliser les moyens adéquats de caractérisation des cellules impliquées. L'interprétation des résultats est de facto sans ambiguïté quant à leur libellé.
3. pour les approches MELISA®, LTT, CITA® et LAT sont complémentaires en ce que chacune d'elle couvre un aspect particulier de la réaction inflammatoire : *activation et amorce* pour le LAT, *prolifération* pour les autres.
4. à noter : aucune des approches ne rend compte de la **totalité** d'une réaction inflammatoire (début – fin). En fait, la discussion se fait plutôt au niveau d'une réaction DTH (Delayed Type Hypersensitivity) de type IV chronique. Les deux approches sont donc une **indication** d'un effet biologique par un activateur.

5.2.3.4. Différences entre le LAT et la cytométrie de flux classique

Techniquement, il n'y a pas de différence entre les deux. Le LAT constitue simplement une autre application de la cytométrie de flux.
Par contre, le LAT explore des fonctions immunitaires, alors que les utilisations cliniques courantes de la cytométrie se résument au phénotypage de cellules pathologiques (leucémies aiguës et chroniques, études ploïdie,…)

5.2.3.5.Liste des substances et des métaux pouvant être testés par la laboratoire de la Clinique Zithe à Luxembourg (tableau 8 et 9)

Substances Ignifuges =	**Métaux lourds =**
Tributylphosphate (TBP)	
Tris-(2-chloroéthyl)-phosphate (TCEP)	Chlorure d'aluminium
Tris-(3-chloropropyl)-phosphate (TCPP)	Chlorure de cadmium
Tris-(2-butoxyéthyl)-phosphate (TBEP)	Chlorure de cobalt (II)
Tris-(2-éthylhexyl)-phosphate(TEHP)	Chlorure de chrome (III)
	Chlorure d'or (III)
	Chlorure de platine
	Chlorure de palladium (II)
	Chlorure de titane (IV)
	Chlorure de Zirconium
	Molybdène
	Phénylacétate de mercure
	Plomb
	Sulfate de Vanadium
	Zinc

Tableau 8

Molécules Biocides =	**Composants de l'Amalgame**
DDT	Chlorure de mercure (II)
Eulan	Chlorure d'étain (II)
Lindane	Acétate d'argent
Pentachlorphénol	Chlorure de Cuivre (II)
Perméthrine	Chlorure de nickel (II)

Acrylates =	**Molécules diverses =**
Méthylacrylate (MA)	1,3-butadiène diépoxide
Propylméthylacrylate (PMA)	formaldéhyde
	resorcinol
	styrène
	Thiomersal
	uréthane
	4-vinylpyridine
	poly(oxy)méthylène (POM)
	2-chlorophénol
	Eugénol
	Gutta percha

Tableau 9

5.2.3.6. Exemples de résultats de test

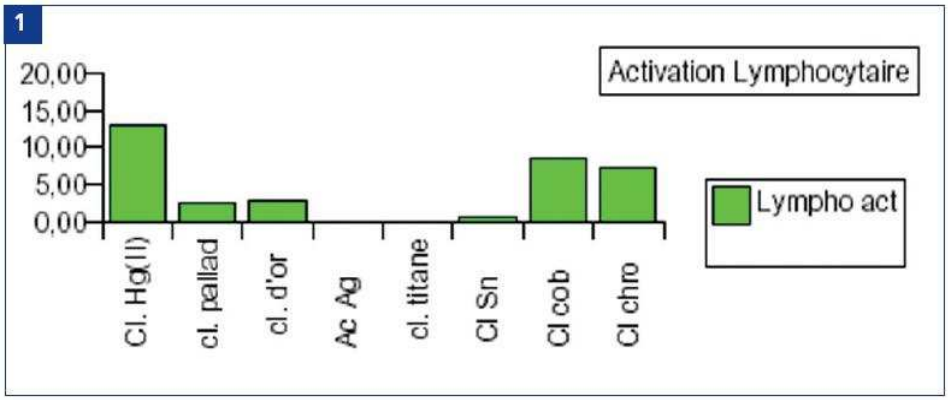


Tableau 10 : Cas d'une patiente porteuse de bridge et après retrait de ses amalgames au mercure. La patiente présente une thyroïdite auto-immune et de multiples intolérances alimentaires. Les résultats du test montrent une sensibilité positive pour le mercure (Chlorure) ainsi que le cobalt et le chrome.

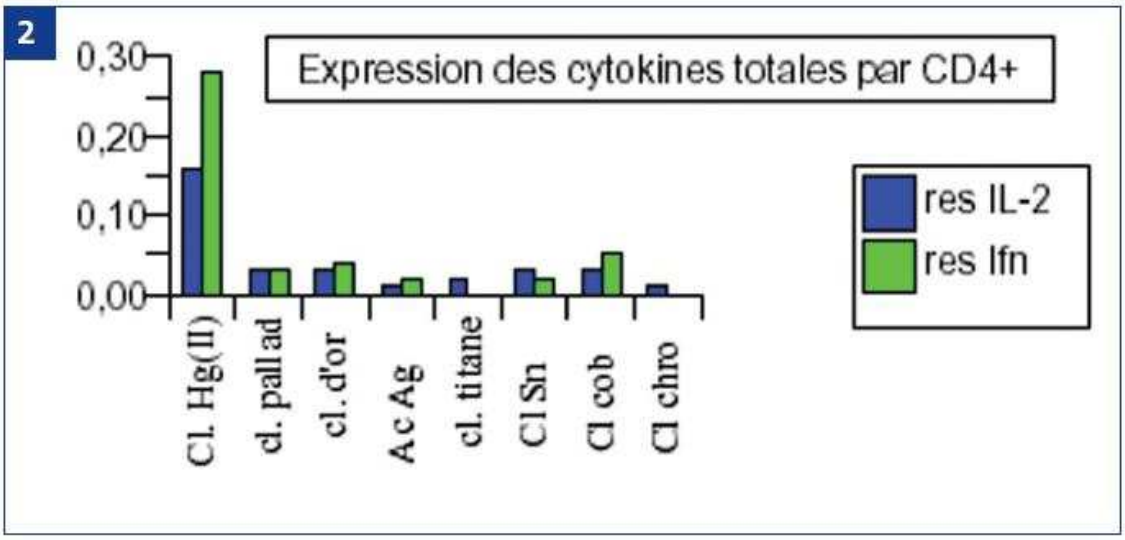


Tableau 11 : Production excessive de IFNγ par les cellules CD4+ lorsqu'elles sont activées par le mercure.

5.2.3.7. Cas clinique :

Un patient masculin âgé de 55 ans m'est adressé par son médecin traitant en demandant une mise au point avec retrait des métaux allergisants.

Plainte du patient : Eczéma chronique des pieds, les tests épicutanés sont positifs pour le Cr et le Co !!
Après retrait des chaussures contenant du cuir traité par Cr et Co = Légère amélioration de la symptomatologie.

Image 13 : RX panoramique du patient avant traitement

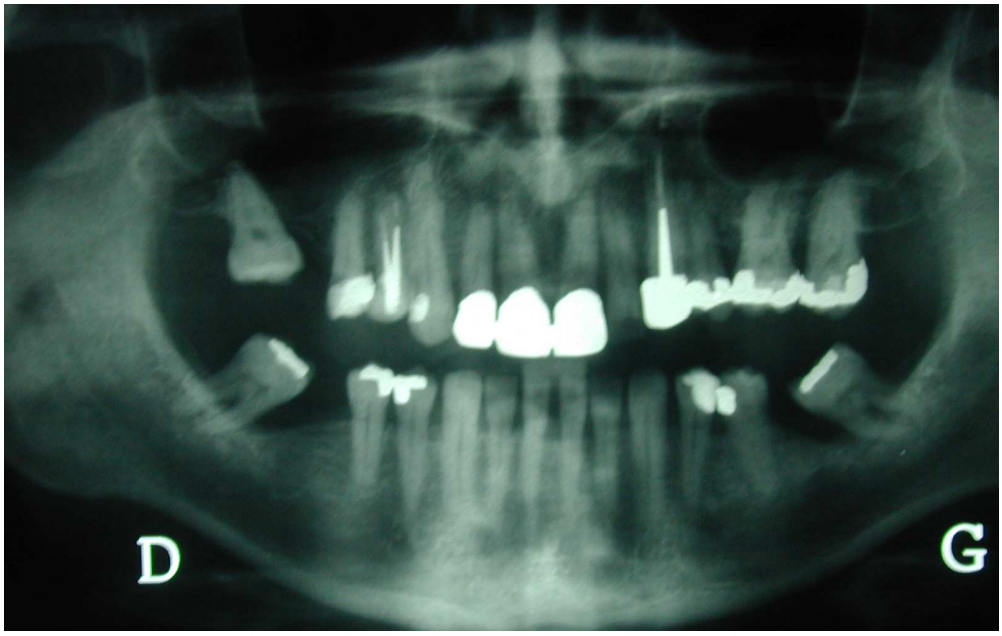


Image 14 : Résultat de l'activation lymphocytaire = le 14/12/2004

Synthèse de l'activation:

non sensible: <3%; faiblement sensible 3-4%; sensible >4% de lymphocytes activés en fonction des cytokines produites

Activateur	Lymphocytes act %	Sensibilité	Expression totale des cytokines par CD4+	
			IL-2	IFN-g
Cl cob	1,76	non sens	0,01	0,01
Cl chro	0,58	non sens	0,01	0,00
Cl. Hg(II)	6,25	sensible	0,37	0,36
Platine	2,74	faib sens	0,00	0,03
cl. pallad	0,23	non sens	0,00	0,00

Positif pour le chlorure de mercure avec production de cytokines.

Traitement Retrait de 8 amalgames au mercure et remplacement d'une ancienne couronne type Richmond en alliage précieux avec résine sur la 23, par une couronne en Céramo-céramique

Disparition complète de l'eczéma quelques semaines après le retrait du dernier amalgame.

Activation lymphocytaire de contrôle effectuée le 28/11/2005 (image 15)

Disparition de la sensibilité au mercure

ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

Activateur	Lymphos activés	Sensibilité	IL-2	IL-6	IFN-g
Cl. Hg(II)	3,92	non sens	0,00	0,00	0,05
chrome	2,32	non sens	0,00	0,00	0,00

Image 15 : Résultats du test le 28/11/2005

A noter que le patient ne souhaite pas remplacer ces 2 anciennes couronnes et refuse le placement d'implants.

Image 16 : Photo de la situation actuelle

Chapitre 6. Les possibilités de traitement

6.1. En urgence au cabinet dentaire : conduite à tenir

Lors d'une réaction allergique au cabinet, le diagnostic clinique est important pour la conduite à tenir. Les signes cliniques sont regroupés en plusieurs catégories de gravité croissante :

- Grade 1 = signes cutanéo-muqueux généralisés ; erythème, urticaire, angio-œdème.
- Grade 2 = signes cutanéo-muqueux associés à l'hypotension, tachycardie, bronchospasme (toux, ..)
- Grade 3 = atteinte mucoviscérale sévère avec menace de mort imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme, bronchospasme, œdème laryngé avec stridor.
- Grade 4 = arrêt cardio-vasculaire.

L'absence de tachycardie ou de signes cutanés n'exclut pas le diagnostic de réaction anaphylactique.
Il convient cependant d'envisager systématiquement d'autres diagnostics courants, en particulier si des signes cutanés comme l'urticaire ou l'angio-œdème sont absents = malaise, syncope vagale, attaque de panique, intoxication par l'anesthésique local en cas d'effraction vasculaire lors de l'injection de celui-ci, inhalation d'un corps étranger (tournevis, vis de recouvrement, vis de cicatrisation, …)
Dès les signes d'appels, il faut interrompre les soins, appeler le service d'urgence médicale et faire en cas de =

- crise d'asthme : Ventoline®, 4 à 9 bouffées et corticoïde per os, par exemple 2 comprimés effervescents à 20 mg de Solupred®
- perte de connaissance : malaise, difficultés d'expression avec ou sans asthme : adrénaline en intramusculaire (face antéro-externe de la cuisse) à l'aide d'un stylet injectable (Anapen ® 0,05 % enfant et 0,1 % adulte) à renouveler dans les 5 à 10 minutes en l'absence d'amélioration évidente.

6.2. Eviction de l'allergène

Cette éviction peut être facile dans certains cas =
- Changer de dentifrice et utiliser un dentifrice sans allergènes ou substances irritantes est facile. Les dentifrices de la firme Weleda présentent une absence complète de substances allergisantes.
- Les bains de bouche seront également faciles à éviter : la chlorexidine sera préférée à la polyvidone iodé (Isobétadine ®)
- Les anesthésiques locaux présentent rarement des allergies et il faudra veiller à utiliser un anesthésique exempt de paraben et d'EDTA (sans vasoconstricteurs) si le patient décrit des antécédents de réactions.
- Les pénicillines seront évitées si le patient mentionne des allergies à ces médicaments. Un contact avec le médecin traitant et/ou allergologue sera préférable avant la prescription d'une antibiothérapie pré et post-opératoire.
- Les gants au latex seront faciles à éviter vu le grand nombre de gants sans latex disponibles sur le marché.

6.3. Dépose des métaux

Lors d'un diagnostic positif d'allergie à un ou des composants métalliques présents en bouche, la décision de déposer ces métaux n'est pas à prendre à la légère.
Cette décision demande une réflexion qui associe plusieurs acteurs :

1) Le patient doit pouvoir participer à la prise de décision en connaissant toutes les conséquences de cet acte souvent irréversible. Le patient doit être informé que la

dépose des prothèses et implants ne peut garantir la disparition des symptômes allergiques.

2) Le médecin allergologue doit pouvoir donner son appréciation et éventuellement proposer des tests complémentaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic initial.
3) Le praticien chirurgien-dentiste doit informer le patient sur les alternatives possibles après dépose éventuelle et leurs conséquences (prothèses amovibles avec perte du confort et de l'efficacité masticatoire, perte esthétique, coûts financiers supplémentaires, …).

Le patient doit pouvoir recevoir une information claire sur toutes les alternatives et sur l'absence de garantie de résolution de ces phénomènes allergiques.
Les études réalisées sur de grands nombres de patients ne montre pas toujours une efficacité spectaculaire du retrait des alliages incriminés [(25)]. Le remplacement devrait seulement être recommandé aux patients avec des symptômes chroniques, qui répondent très peu aux traitements classiques, qui ont des tests épicutanés positifs et des tests d'activation lymphocytaire positifs aux métaux présents en bouche. Mais il n'y a jamais une certitude que le syndrome allergique ou douloureux va se résoudre après remplacement des allergènes métalliques [(63)].

6.4. Traitement de fond avec certains nutriments

6.4.1. Les probiotiques

La communauté scientifique observe une augmentation croissante du nombre d'allergies et d'atopies (aptitude à présenter des manifestations telles que asthme, eczéma, urticaire, allergies alimentaires, ..)
Nous devons rechercher des explications car si nous pouvons mettre le doigt sur les causes, ainsi, des solutions thérapeutiques à long terme seront envisageables.
Dans son livre «Ecosystème intestinal et santé optimale» [(82)], Mouton, un spécialiste de l'écosystème intestinal, développe un long chapitre sur le rôle de la dysbiose intestinale (prolifération de candida albicans et de germes pathogènes) comme facteur causal dans les atopies.
De nombreux auteurs développent l'intérêt de l'utilisation de probiotiques pour rééquilibrer la flore intestinale et réduire – voire – traiter les problèmes d'atopies.
L'impact favorable de la prise de probiotiques sur le développement des troubles atopiques peut s'expliquer par l'amélioration de nos capacités de défense et parce qu'ils exercent une action anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale. On considère que les bactéries lactiques (Lactobacillus et Bifidobactérium) fournissent des signaux activant les lymphocytes Th1 en suffisance pour corriger l'excès des lymphocytes Th 2 induisant l'allergie [(20)].
D'autres auteurs confirment que ces propriétés sont « partagées par certaines souches de Lactobacillus possédant un impact inhibiteur sur l'inflammation allergique » [(133)] ainsi que « par différentes souches de Bifidobactérium lactis qui modifient la microflore intestinale dans un sens pouvant atténue l'inflammation allergique [(56)].
Ces trois dernières années, de nombreuses publications confirment l'intérêt des probiotiques dans la dermatite atopique [(78)] et dans les troubles atopiques en général [(57)].
Dans une étude [(101)] en double aveugle, contrôlée contre placebo, portant sur 62 couples mère-enfant, des chercheurs ont administré des probiotiques aux femmes enceintes ou allaitantes. Le traitement a augmenté la quantité du facteur de croissance transformant anti-inflammatoire dans le lait maternel par rapport au lait des femmes sous placebo. Une augmentation du facteur de croissance transformant anti-inflammatoire est une indication que le lait renforcé par les probiotiques confère une immunité plus forte aux nourrissons. De plus, le risque de développer un eczéma atopique au cours des deux premières années de la vie était significativement réduit chez les enfants dont les mamans avaient reçu des probiotiques par rapport aux enfants de celles ayant reçu un placebo (15% contre 47%).
Les enfants qui pouvaient bénéficier le plus de la supplémentation maternelle en probiotiques

étaient ceux qui avaient une concentration élevée d'IgE dans le sang du cordon ombilical. L'IgE est une immunoglobuline qui s'attache aux mastocytes dans le système respiratoire et le système digestif et qui joue un rôle majeur dans les réactions allergiques. Cela indique que les bébés les plus sensibles aux allergies bénéficient le plus d'un renforcement du lait maternel par des probiotiques. Les chercheurs en ont conclu qu'administrer des probiotiques au cours de la grossesse et de l'allaitement était un moyen sûr et efficace de favoriser le potentiel immuno-protecteur de l'allaitement maternel et d'apporter une protection contre l'eczéma atopique au cours des deux premières années de la vie.

L'émergence et l'augmentation des allergies s'explique aussi par l'hypothèse d'un excès d'hygiène : la présence d'hygiène excessif diminue l'exposition du corps aux agents infectieux en réduisant des désordres allergiques atopiques. Les études [(115)] sur le sujet, ont démontré l'effet anti-prolifération des souches probiotiques sur les cellules immunitaires impliquées dans les réactions allergiques (dermatite et allergies alimentaires), l'expression des récepteurs et la production de cytokines.
Une autre étude [(71)] clinique effectuée par une équipe Italienne sur des sujets humains de 6 à 48 ans, présentant des symptômes cliniques d'asthme et/ou conjonctivite, urticaire, dermatite atopique, allergie alimentaire et le syndrome d'intestin irrité, a montré les effets positifs des probiotiques dans le traitement des maladies allergiques. Selon cette étude, une administration quotidienne d'un mélange (1×10^{9} bactéries vivantes) de Lactobacillus acidophilus, L. debrueckii et Strepcococcus thermophilus permet de réduire significativement le taux de précurseurs circulants de lymphocytes CD_{34}^{+} impliqués dans l'inflammation allergique systémique.

Diminution de l'allaitement maternel, stress, exposition réduite aux microbes, alimentation déséquilibrée et antibiothérapies précoces sont mis en avant par les chercheurs, comme responsables potentiels de la perturbation du précieux équilibre de la flore intestinale.

Devant un cas d'allergie, le chirurgien dentiste pourra référer le patient chez un spécialiste pour faire une mise au point de son équilibre de la flore intestinale (via des tests précis comme le dosage des métabolites organiques urinaires, coprologie fonctionnelle, ….).
En cas de perturbations de cette flore, il serait utile de prescrire des probiotiques adaptés au patient avant d'envisager le démontage des suprastructures prothétiques métalliques ou pire, la dépose d'implants.

6.4.2. Equilibre en acides gras essentiels (Omega-3 et Omega-6)

Pris ensemble, les acides gras polyinsaturés Omega-3 et Omega-6 ont une action anti-inflammatoire. Certains acides gras Omega-6 ont un effet pro-inflammatoire qui se traduit par une sur-production d'acide arachidonique mais qui est bloqué par les Omega-3. Ils doivent donc être pris en même temps. L'acide gras polyinsaturé Omega-6 le plus puissant est l'AGL ou acide gamma-linolénique que l'on trouve dans l'huile de bourrache, d'onagre ou de pépins de raisin de Corinthe. C'est l'huile de bourrache qui en fournit les plus fortes concentrations. La prise d'AGL doit être équilibrée par celle d'une double dose d'acides gras essentiels EPA (acide eicosapentaenoïque) et DHA (acide docosahexaenoïque) que l'on trouve dans les huiles de poissons gras, de graines de lin ou de périlla.
Notre alimentation contient souvent beaucoup plus d'acides linoléiques (Omega-6) que d'acide alpha-linolénique (Omega-3). Cette disproportion altère les phospholipides de la membrane cellulaire et, dans le cas de maladie atopique, augmente la possibilité d'une réponse inflammatoire telle que démangeaisons intenses, formation de croûtes ou excoriations. Une étude a conclu que les acides gras polyinsaturés pouvaient jouer un rôle clé dans la gestion de l'inflammation qui se produit dans les maladies atopiques.

Une étude Japonaise [137] a montré qu'une pommade contenant du DHA, de l'EPA et des acides gras Omega-3 produisait des résultats satisfaisants chez 64 patients souffrant de dermatite réfractaire. Une autre étude [40] a impliqué 135 enfants avec des maladies allergiques et a montré que l'administration d'un supplément contenant des acides gras Omega-3 avait pour résultat des membranes cellulaires plus saines. Les évaluations cliniques ont montré que le maintien de l'intégrité de la membrane diminuait le nombre d'attaques allergiques contre les enfants.

Une autre étude [54] a examiné des enfants âgés de trois mois et l'alimentation de leur mère pour évaluer l'effet des acides gras dans l'alimentation : les enfants ayant des allergies avaient moins de GLA (acide gamma-linolénique) dans leurs phospholipides sériques que les enfants en bonne santé. Les mères en bonne santé et les mères allergiques avaient la même quantité d'acides gras dans leur alimentation mais les mères allergiques avaient moins de GLA dans leur lait. Ces résultats semblent suggérer que les femmes allergiques qui allaitent leur enfant devraient prendre des suppléments de GLA.

6.4.3. Les flavonoïdes

Dès les années 50, des études ont montré que les flavonoïdes pouvaient prévenir la libération de l'histamine et inhiber la réaction anaphylactique. Une des premières études a examiné différents niveaux du flavonoïde naturel rutine, combiné à un médicament anti-histaminique. 70% des sujets ont rapporté une atténuation plus importante des symptômes de l'allergie (éternuements, larmoiement des yeux, démangeaisons) lorsqu'ils prenaient le flavonoïde avec le médicament que lorsqu'ils prenaient le médicament seul [112].
Des études in vitro sur cultures cellulaires ont été réalisées pour déterminer de quelle façon les flavonoïdes atténuaient les symptômes de l'allergie et de l'asthme. Dans une étude, des mastocytes ont été traités avec sept flavonoïdes différents incluant la quercétine et des catéchines. La libération de l'histamine a été induite chimiquement. Tous les flavonoïdes testés ont montré un certain effet protecteur contre la libération de l'histamine en prévenant l'absorption du calcium dans les cellules. Des résultats similaires ont été obtenus sur des basophiles traitées avec la quercétine, chimiquement similaire au dérivé synthétique Cromolyn. La quercétine inhibait efficacement la libération de l'histamine par ces cellules, même à faibles doses [76]. Bien que le mécanisme exact par lequel les flavonoïdes empêchent le calcium de pénétrer dans les cellules soit encore discuté, on pense que les flavonoïdes peuvent inhiber l'enzyme phosphodiestase cyclique AMP. Cela provoque une augmentation des niveaux de la phosphodiestase AMP cyclique et prévient la libération de l'histamine [7].
Les flavonoïdes exercent également leurs effets protecteurs par d'autres moyens. Ils inhibent la lipoxygénase, la substance stimulant la biosynthèse des leucotriènes qui jouent un rôle important dans l'hypersensibilité aux allergènes tout comme dans la médiation des symptômes de l'asthme [75]. Certains flavonoïdes inhibent également la peroxydation de l'acide arachidonique. Celui-ci est un précurseur des prostaglandines, des substances impliquées dans les réponses inflammatoires et allergiques. Les catéchines sont parmi les inhibiteurs les plus puissants de la synthèse des prostaglandines.

6.4.4. La quercétine

La quercétine est un flavonoïde issu de la rutine que l'on trouve en abondance dans un grand nombre d'herbes, de fruits et de légumes. La quercétine inhibe le processus inflammatoire attribué à des neutrophiles activés en stabilisant la membrane ainsi que par un puissant effet antioxydant et par l'inhibition de l'enzyme hyaluronidase (qui prévient la cassure de la matrice du collagène). La stabilisation de la membrane a pour résultat de prévenir la dégranulation des mastocytes et des basophiles et de diminuer l'inflammation par l'inhibition de la production de leucotriènes et de la sécrétion de l'enzyme lysosomyale des neutrophiles. La quercétine semble agir comme un antihistaminique et a également des propriétés anti-inflammatoires. Des études in vitro ont en effet montré qu'elle empêche certaines cellules

immunitaires de libérer de l'histamine [93].
Dans une étude japonaise [95] sur des mastocytes provenant du mucus nasal de sujet ayant une rhinite allergique péri-annuelle, la quercétine inhibait nettement la libération de l'histamine stimulée par antigènes. L'effet de la quercétine était pratiquement deux fois plus important que celui du cromoglycate de sodium à même concentration.

6.4.5. La N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine (NAC) est un dérivé d'acide aminé contenant du sulfure qui détoxifie et protège les cellules et les composants cellulaires contre le stress oxydant. La NAC est un agent mucolytique chez des individus ayant une bronchite chronique, une mucoviscidose, de l'asthme, une sinusite ou une pneumonie. Une étude [124] a montré que 200 mg de NAC administrés deux fois par jour diminuent les symptômes de la bronchite chronique. La NAC réduit la viscosité du mucus et facilite l'expectoration [114] en convertissant les liaisons disulfides des mucoprotéines en liaisons sulfhydryl et en clivant les mucoprotéines en molécules plus petites. Bien qu'aucune recherche spécifique n'ait été faite sur l'utilisation de la NAC dans la rhinite allergique, son affinité avec la membrane mucosale à la fois comme antioxydant et mucolytique, fait qu'elle pourrait faire partie du protocole de traitement de cette affection.

6.4.6. La Vitamine C et la vitamine E

On a montré que la vitamine C exerce un certain nombre d'actions sur l'histamine. Il semble qu'elle prévient la sécrétion de l'histamine par les globules blancs et augmente leur détoxification [84].
Les niveaux d'histamine augmentent de façon exponentielle lorsque les niveaux plasmatiques de vitamine C diminuent [18].
Dans une étude sur l'efficacité de vitamine C intra-nasale, 48 sujets ont reçu une solution d'acide ascorbique ou un placebo en pulvérisations nasales trois fois par jour. Après deux semaines, chez 74% des sujets traités avec la solution d'ascorbate, on constatait une diminution des sécrétions et de l'obstruction nasale et de l'œdème. L'amélioration a également été observée chez 24% des sujets sous placebo. Le pH des sécrétions nasales des patients souffrant de rhinite allergique semble être plus alcalin que celui de patients en bonne santé. Après l'administration de vitamine C, les patients ayant un pH nasal proche de 8 (la normale se situant entre 5,5 et 7) semblent avoir répondu plus favorablement au traitement à la vitamine C [98].
La vitamine E joue un rôle important dans la réduction de l'asthme et des allergies. Il est établi que la vitamine E, inhibe l'activation des récepteurs des neutrophiles, ce qui chez un asthmatique, a pour résultat la synthèse de leucotriènes, une classe de composants biologiques produisant des réactions allergiques et inflammatoires similaires à celles provoquées par l'histamine.
La vitamine E liposoluble et la vitamine C hydrosoluble agissent en synergie pour renforcer les défenses antioxydantes des patients allergiques.

Chapitre 7 . La prévention des allergies

Afin de réduire les risques d'allergie, le praticien dispose de différents outils permettant de réduire ceux-ci.

7.1. L'anamnèse médicale complète

Le patient signalant des antécédents allergiques sera pris au sérieux et un terrain allergique sera éventuellement suspecté. Le praticien dentiste pourra contacter le médecin traitant du patient pour demander son avis et tenir compte du risque potentiel de développer de nouvelles allergies supplémentaires.
La profession du patient et ses activités connexes (maladies professionnelles) seront vérifiées car le dermato-allergologue pourra utilisé des batteries de tests adaptées à cette activité professionnelle (boulanger, coiffeur, jardinier, peintre, cordonnier, …)

7.2. Réaliser des tests allergiques en pré-opératoire

Quel est l'intérêt des tests épicutanés et des tests d'activation lymphocytaire avant la pose d'implants et avant le projet prothétique ?
Est-il utile de référer le patient chez un allergologue équipé de la batterie de tests dentaires et de prescrire une mise au point en vue d'un traitement de réhabilitation par pose d'implants dentaires ?
Selon Dujardin [28], « *plusieurs arguments montrent que la réalisation de tests épicutanés avant pose d'implants n'a aucun intérêt prophylactique. Et ceci, même lorsque le patient présente des antécédents atopiques ou d'allergie cutanée connue aux métaux. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont faibles et ne permettent pas de dépister ni de discriminer de façon fiable les sujets à risque !!*
De plus, il a été démontré que l'implantation métallique pouvait induire une « positivation » secondaire des tests leur faisant perdre tout caractère prédictif. » Enfin, toujours selon Dujardin, « *de nombreuses dermatoses ne correspondent pas au mécanisme d'hypersensibilité retardée explorée par ces tests.* »

En cas de problèmes survenus après la pose d'implants et de prothèses, l'intérêt des patch-tests, en terme humain et économique, est clairement démontré par l'étude de Rajagopolan[100] en raison des mesures d'éviction qui découlent de ces tests (tableau 11).

	Patch-tests effectués	
	OUI	NON
Nombre de sujets	186	245
Diagnostic confirmé	88 %	69 %
Délai moyen du diagnostic	8 jours	175 jours
Conseils d'éviction	76 %	43 %
Modifications des habitudes du patient	67 %	47 %
Claire amélioration clinique	66 %	51 %

Tableau 11 : Résultat de l'étude de Rajagopolan

En conclusion, on peut dire que les patch-tests permettent malgré tout une amélioration de la qualité de vie des patients et une réduction du coût global de la pathologie [16], une fois celle-ci déclarée.

7.3. Les tests immunologiques
Les tests d'activations lymphocytaires et tests Melisa pourront être prescrits par le praticien implantologue. Ils seront faciles à interpréter car la décision et le choix thérapeutique seront faits d'un commun accord avec le patient selon les principes d'un consentement éclairé.

7.4. Choisir des métaux de composition identique.
En cas de pose d'implants, le choix de la suprastructure sera fait aussi selon des critères de corrosion potentielle mais aussi de compatibilité immunologique avec les métaux utilisés.
Le plurimétallisme sera évité autant que possible et les piliers seront soit en titane soit en zirconium pour réduire au maximum les phénomènes de corrosion.
Les nouvelles techniques de couronnes et bridges en zirconium seront envisagées pour éviter d'utiliser des alliages pouvant se corroder.

7.5. Vérifier la composition d'un alliage suspecté d'allergène - le «Splittertest»
Lorsque le patient est porteur de pièces prothétiques fixées multiples (avec des alliages différents), il est possible de déterminer la composition des différents alliages présents en bouche.
L'analyse consiste en différents examens métallurgiques sur des microdébris prélevés à l'aide d'une pierre abrasive. Ce test est non invasif et ne provoque aucune destruction des pièces à analyser. Il permet non seulement d'identifier à coup sûr le ou les alliages utilisés; il permet également de repérer les oxydes de liaison persistants et sujets à la corrosion, de même que les zones de brasage susceptibles de provoquer des lésions toxiques d'origine métallique. Dans le cadre du Centre de médecine dentaire de l'Université de Bâle, l'Institut des matériaux dentaires, de technologie et de l'enseignement propédeutique a réalisé, sur une période de dix ans, plus de 1600 analyses de ce genre. L'évaluation des résultats par un sondage auprès des praticiens ayant demandé ces examens, a démontré que la méthode a permis d'obtenir des succès thérapeutiques complets dans 63% des cas et des succès thérapeutiques partiels dans 27% des cas, tandis que chez 10% seulement des patients, aucun résultat positif n'a pu être obtenu.
Ce test est simple à effectuer et à peu de frais. Il fournit au chirurgien dentiste des informations quantitatives et qualitatives concernant le type d'alliage, d'éventuelles zones de brasage, la présence non désirée d'oxydes de liaison et, dans certains cas, même des phénomènes de corrosion. Le prélèvement des échantillons à analyser est effectué à l'aide d'une pierre abrasive neuve (en carborundum) tournant à faible régime, ce qui permet de créer une faible quantité de limaille correspondant à la zone de l'alliage ou de brasure à analyser. Les microdébris sont récoltés sur une rondelle de plastic autocollant, recouverte de graphite et de ce fait conductrice de courant électrique. L'analyse ponctuelle se fait par rayons X (EDX = Energy Dispersive X-Ray analysis ou analyse par diffraction de rayons X secondaires) sous microscopie électronique à balayage (MEB), il est ainsi dès lors possible de préciser de manière non équivoque le type d'alliage et d'en caractériser la position dans les plages des métaux nobles ou non nobles. La dispersion de la précision de la méthode se situe aux alentours de ± 1% (tableau 12). A noter que le service de conseils en matériaux dentaires (Beratungsstelle für zanhnärztliche Materialfragen) du Centre de médecine dentaire de l'Université de Bâle met à disposition des chirurgiens dentistes l'analyse par EDX sur microdébris depuis douze ans et ce, en dessous du prix coûtant. De ce fait, il a été possible de recueillir au cours de cette période un nombre considérable (plus de 1600) d'analyses d'échantillons concernant quelque 950 patients, ce qui a permis de compiler de précieuses expériences et d'assister de façon concrète les praticiens à la recherche d'informations et de conseils. Depuis lors, l'analyse par microdébris ou «Splittertest» a acquis ses lettres de noblesse, pour devenir une méthode auxiliaire au diagnostic scientifiquement fondé et indispensable pour la pratique quotidienne. Ces tests ont ainsi permis de récuser, respectivement d'invalider, un grand nombre de diagnostics présomptifs émis à titre de

spéculation. De même, le concept relatif à l'utilisation des métaux et des alliages dentaires dans la cavité buccale, tel qu'il est enseigné à l'Université de Bâle, a fait ses preuves également en ce qui concerne les traitements motivés par les analyses par microdébris.

	Ni	Cr	Mo	Co	Si	In	Al
Analyse par microdébris	81	12	4	0,5	-	0,5	-
Analyse DEX de la couronne	79	14	5	0,5	0,2	-	2

Tableau 12 : Les analyses effectuées sur les microdébris et sur les pièces prothétiques après ablation montrent une bonne concordance des résultats ; chiffes en % de poids.

Ce test, non invasif et ne provoquant aucune destruction des pièces à analyser, fournit des informations quantitatives et qualitatives concernant le ou les alliages utilisés; il permet également de repérer les oxydes de liaison persistants non désirables et, dans certains cas, des piqûres de corrosion existantes, de même que les zones de brasage susceptibles de provoquer des lésions toxiques locales. Dans bien des cas, ce test sert de base à des recherches ou des examens complémentaires pour l'identification des causes d'échecs; il facilite également la décision quant à l'indication de l'ablation de pièces prothétiques fixes (notamment lorsqu'il est impossible de retracer les origines de celui-ci) pour le remplacer par des prothèses réalisées avec des matériaux de qualité supérieure.
Les résultats issus de l'analyse du sondage évoqué démontrent non seulement à l'évidence que l'identification précise des métaux et des alliages peut représenter un pas décisif dans le cadre du concept de traitement, mais également que le diagnostic sûr, étayé scientifiquement, suivi de mesures appropriées, est susceptible d'aboutir dans la plupart des cas à des succès thérapeutiques.

Conclusion

Les allergies sont en augmentation croissante depuis quelques années. Nos patients nous signalent dans leur anamnèse médicale des antécédents d'allergie aux poussières, acariens, pollens, etc….
Les réactions allergiques aux médicaments et aux métaux ne sont pas rares : elles sont importantes à faire préciser et à mentionner dans le dossier médical du patient.
Le chirurgien-dentiste est de plus en plus confronté à des patients présentant un terrain allergique.
Les allergènes se retrouvent également dans le domaine de la pratique dentaire et implantaire et les patients sont de plus en plus inquiets sur les réactions possibles d'intolérance ou d'allergie aux matériaux que nous utilisons dans notre pratique dentaire.
Heureusement, les réactions allergiques aux anesthésiques locaux sont extrêmement rares, par contre elles sont fréquentes à certains médicaments (notamment les pénicillines).
Les métaux que nous utilisons sont également allergisants : les allergies et intolérances au nickel et au mercure sont les plus fréquemment rencontrées.
Les mécanismes mis en cause dans les allergies sont complexes et ceux-ci ne sont pas encore complètement élucidés : certains sujets peuvent aussi réagir par des phénomènes d'irritation sans faire une allergie au sens propre du terme. Ce sera souvent le cas avec les résines présentes dans les composites ou des produits de désinfection.
On peut observer que certains métaux sont capables de devenir des haptènes et posséder un potentiel immunogène. Les allergies au titane sont plus rares mais elles peuvent exister. Elles ne sont pas à négliger et les alliages de titane avec du vanadium et aluminium semblent plus allergisants.
« Est-ce que je peux faire un rejet de l'implant ? ». « Vais-je supporter les produits que l'on va insérer dans ma bouche ? ». Nous sommes souvent confrontés à ce genre de questionnement. Comment pouvons-nous y répondre ? Devons-nous prendre au sérieux toutes ces inquiétudes ou bien ne pas y prêter attention ? Sont-elles toujours fondées ?
Devons-nous prendre au sérieux le patient dans son questionnement sur la possibilité d'une intolérance de son système immunitaire face à nos produits, matériaux et métaux ?
Si un patient émet le risque probable d'une réaction allergique à un de mes matériaux, je propose d'abord de réagir avec une démarche médicale en prenant au sérieux les inquiétudes du patient. Dans notre discipline, la prudence doit toujours nous guider dans notre prise de décision.
Avant de pratiquer des actes avec la pose de matériaux et de métaux de manière durable dans la bouche de notre patient, il est indispensable d'établir avec lui un diagnostic précis sur les allergies et intolérances potentielles. Le diagnostic médical revêt donc une importance capitale avant la pose de tout acte prothétique et implantaire.
Le plus important est d'établir un climat de confiance avec le patient en prenant en compte ses inquiétudes et en l'adressant à un médecin spécialisé dans le domaine des allergies.
Les allergologues et immuno-dermatologues compétents en la matière seront contactés et consultés par le patient. Ils disposent d'outils de diagnostic qui peuvent infirmer ou confirmer des suspicions d'allergies.
Le chirurgien-dentiste pourra également prescrire un test d'activation lymphocytaire ou test Melisa pour vérifier l'intolérance éventuelle aux métaux qu'il envisage d'utiliser chez son patient.

Lorsqu'un patient est déjà porteur d'une réhabilitation orale avec des implants et qu'il présente des symptômes allergiques apparus en concomitance avec le placement des implants et/ou des prothèses, la situation diffère quelque peu.
Dans ce cas, le diagnostic d'une allergie ou d'une intolérance aux métaux utilisés est important. La décision quant à la dépose éventuelle des prothèses et implants ne doit pas se faire à la légère. Une concertation pluri-disciplinaire est à mettre en œuvre.

Le patient peut parfois être guéri par un traitement de terrain et voir ainsi ses symptômes disparaître.
Actuellement, le chirurgien-dentiste va devoir élargir davantage ses connaissances en immunologie et allergologie. La pratique de la réhabilitation orale par implants l'invite à dépasser le côté purement technique et mécanique pour s'intéresser, de plus en plus, à la réaction biologique des matériaux insérés dans l'organisme de ses patients. Il sera souvent confronté à des questions concernant les réactions immunitaires du patient face aux produits et matériaux qu'il utilise. Un dialogue constructif et une prise de décision en collaboration avec les allergologues et/ou immuno-dermatologues seront alors nécessaires. Le patient apprécie toujours la collaboration inter et pluridisciplinaire (travail d'équipe) à son sujet.
L'ostéointégration d'un implant n'est pas toujours synonyme d'immunointégration.
Le souci d'une pratique d'une réhabilitation orale la plus biocompatible possible est le défi que nous avons à relever. Mais l'étude de la biocompatibilité n'intègre pas de manière systématique les réactions potentielles du système immunitaire. Nous pouvons utiliser les outils de diagnostic à notre disposition pour étudier ces réactions potentielles et nous parlerons alors du concept «d'immunocompatibilité».
L'avenir s'oriente vers une démarche de plus en plus médicale, globale et biologique dans laquelle le patient est considéré comme un être vivant muni d'un système immunitaire capable de tolérer ou de ne pas tolérer nos matériaux, produits et métaux.
Pour le chirurgien-dentiste, l'approche médicale et globale du patient est incontournable et ce dernier sera toujours reconnaissant envers les praticiens agissant selon cette philosophie.

Bibliographie

1. Abdulla M et al. Methylation of inorganic mercury in experimental jejunal blind-loop. Scand J Gastroent 1973; 8:565-567.

2. Adamowicz Z, Doboszynska A, Tomaszewska I, Siemieniuk A.- Allergy to formaldehyde Pol Merkuriusz Lek. 2004 Sep;17(99):271-2. Polish.

3. Agar N, Freeman, S .Cheilitis caused by contact allergy to cocamidopropyl betaine in '2-in-1 toothpaste and mouthwash. Australas J Dermatol. 2005 Feb;46(1):15-7

4. Ahlgren C, Ahnlide I, Bjorkner B, Bruze M, Liedholm R, Moller H, Nilner K. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. Acta Derm Venereol. 2002;82(1):41-4. Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Odontology, Malmo University, Sweden.

5. Bayramoglu G, Alemdaroglu T, Kedici S, Aksut AA. The effect of pH on the corrosion of dental metal alloys. J Oral Rehabil. 2000 Jul;27(7):563-75
Department of Physical Chemistry, Department of Prosthetic Dentistry, University of Ankara, Ankara, Turkey.

6. Bigazzi PL. Autoimmunity induced by metals. In: Chang L.: Toxicology of metals.

7. Beretz A et al. Flavonoid compounds are potent inhibiters of cyclic AMP phosphodiestase, Experentia 34 :1054-55, 1978

8. Bjorkner B, Bruze M, Moller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? Contact Dermatitis. 1994 Mar;30(3):144-51 - Department of Occupational Dermatology, Malmo General Hospital, Sweden.

9. Bork K. Flieschnupfent durch Metallteile von Zahnprothesen. Z. Hautkr. ; 53 : 814-818, 1978

10. Braun JJ, Valfrey J, Scherer P, Zana H, Haikel Y, Pauli G. (Service de Pneumologie, Hopital Lyautey, Hopitaux Universitaires de Strasbourg.) IgE allergy due to formaldehyde paste during endodontic treatment. Apropos of 4 cases: 2 with anaphylactic shock and 2 with generalized urticaria Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2000 Oct;101(4):169-74.

11. Braun JJ, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer P, Haikel Y, de Blay F, Pauli G.- Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. Allergy. 2003 Nov;58(11):1210-5.

12. Bruze M, Hedman H, Bjorkner B, Moller H. The development and course of test reactions to gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis. 1995 Dec;33(6):386-91

13. Canay S, Cehreli MC, Bilgic S. In vitro evaluation of the effect of a current bleaching agent on the electrochemical corrosion of dental alloys. J Oral Rehabil. 2002 Oct;29(10):1014-9.

14. Carrel Jean-Pierre, Ott Alexandra, Samson Jacky. « Allergies et médecine buccale » Réalités Cliniques Volume 10, N° 3, septembre 1999 pp.431-445.

15. Chahine L, Sempson N, Wagoner C, “The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study”. Compend Contin Educ Dent, 1997 Dec; 18(12):1238-40.

16. Chalmet P., Leynadier F. – Allergies induites par les soins bucco-dentaires. Biologie appliquée à la chirurgie bucco-dentaire, chapitre 6, pp,156-157. Editions Elsevier.

17 . Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al: Textbook of Dermatology. Boston, Mass: Blackwell;1998:chap.70,The lips.

18. Clemetson CA. Histamine and ascorbic acid in human blood. J Nutrition 21980;110:662-668

19. Corazza M, Levratti A, Virgili A. Allergic contact cheilitis due to carvone in toothpastes. Contact Dermatitis. 2002 Jun;46(6):366-7.

20. Cross, M.L., Gill H.S.- Can immunoregulatory lactic acid bactéria be used as dietary supplements to limit allergies ? Int. Arch. Allergy Immunol. 2001. 125 (2) : p. 112-9

21. Da Silva Arede L, Michels J-M: Involvement of other cell types than CD4 “memory” in the development of immune responses against environmental activator molecules. J Biol Regul & Homeo Ag 18 (2004) 231Lewis Publishers, CRC Press Inc. USA 1996, p.835-52.

22. David Gray and Polly Matzinger. T Cell Memory Is Short-lived in the Absence of Antigen. J. Exp. Med., 1991, 174: 969-974

23. Demoly P. et all. Classification and Epidemiology of hypersensibility drug reactions. Immunol. Allergy Clin North Am 2004 ; 24 : 345-56

24. Denizoglu S, Duymus ZY, Akyalcin S. Evaluation of ion release from two base-metal alloys at various pH levels. J Int Med Res. 2004 Jan-Feb;32 (1):33-8

25. Dezfoulian et all. Fait clinique – « Une bouche en or » - Revue Française d’allergologie et d’immunologie clinique ». 44 (2004) 527-530.

26. Dooms-Goossens A; Ceuterick A, , Vanmaelle N. , Degreef H, - Follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromates, nickel and cobalt. Revue Dermatologica (Basel) ; 160 : 240-260, 1980.

27. Duche J.C., Barré I. Dans Compte rendu de la Conférence Internationale de la recherche sur le beryllium – Mars 2005 à Montréal (publié dans dossier Médico-Technique N° 103, 3ème trimestre 2005 de l’INRS).

28. Dujardin F. V. Février V. Lecorvaisier C. Joly P.– « Dermatoses d'intolérance aux implants métalliques en chirurgie orthopédique » - Revue de chirurgie orthopédique 1995 ; 81 473-484. Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique CHU de Rouen F 76031 - Clinique Dermatologique CHU de Rouen.

29. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. Br J Dermatol. 2003 Jan;148(1):70-6 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Kiel, Arnold-Heller-Str. 16, Germany.

30. Dutree-Meulenberg RO, Kozel MM, van Joost T. – Burning mouth syndrome : the role of contact hypersensitivity. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 26:935-40.

31. Ektessabi A.M., Mouyi J. Louette P., Sennerby L. « Investigation of corrosion and ion release from titanium dental implant » Internation. Journal of PIXE, vol. 7, Nos 3 & 4 (1997) 179-199.

32. Eppe Pascal – Aphtes et aphtoses chroniques – Revue « Le Monde Dentaire » N° 131, décembre 2005

33. Fehr B, Huwyler T, Wuthrich B. - Formaldehyde and paraformaldehyde allergy. Allergic reactions to formaldehyde and paraformaldehyde after tooth root treatments Schweiz Monatsschr Zahnmed. 1992;102(1):94-7.

34. Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1998 Nov;39(5):213-21.Nickel Development Institute, Technical Centre, Alvechurch, Birmingham, UK.

35. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S, Pigatto P, Santucci B, Valsecchi R. Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes.
Contact Dermatitis 2000 Oct;43(4):216-22.

36. Freeman S., Stephens R. – Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. Am J.Conctact Dermatitis. 1999; 10:198-200

37. Furlong A, ADA News, Journal of Periodontology, juillet 2005

38. Gawkroger D.J. – Investigation of reactions to dental materials . British Journal of Dermatology 2005 153, pp 479-485

39. Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Center, Department of Anaesthesiology, Gentofte University Hospital, Copenhagen, Denmark.
Is there a risk of sensitization and allergy to chlorhexidine in health care workers? Acta Anaesthesiol Scand. 2003 Jul;47(6):720-4

40. Gorelova ZhIu, Ladodo KS, Levachev MM, Lupinovich VL, Mamonova LG, Orlova SV, Balabolkin II, Zadkova GF, Arutiunova MB. [Role of polyunsaturated fatty acids in diet therapy of children with allergic diseases] Vopr Pitan. 1999;68(1):31-5.

41. Guillot I, Saad N., Rozières A, Bérard F., Nicolas J.F.dans “Allergie et pseudo-allergie aux medicaments. Quand la physiologie aide la clinique. » Comte rendu du séminaire 2004 «Immunologie clinique et Allergologie» Université Claude-Bernard Lyon-1 (unité Inserm 503). Publié dans « Allergie et Anesthésie » Collection EJD Book Séries.

42. Guyonnet Jean-Jacques – “Electrogalvanisme buccal et sa pathologie” Ed. Elsevier.

43. Haikel Y, Braun JJ, Zana H, Boukari A, de Blay F, Pauli G. (Faculté Dentaire, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.) Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant. J Endod. 2000 Sep;26(9):529-31.

44. Heintze U et al. Methylation of mercury from dental amalgam and mercury chloride by oral streptococci in vitro. Scand J Dent Res 1983; 91:150-152.

45. Herlofson BB, Barkvoll P. Department of Oral Surgery and Oral Medicine, Dental Faculty, University of Oslo, Norway. “Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers: a preliminary study”. Acta Odontol Scand, 1994 Oct; 52(5):257-9.

46. Herlosfson BB, Barkvoll P, “The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers”. Acta Odontol Scand, 1996; 54:150-3.

47. Hildebrand H.F. et col. – Les conséquences biologiques de la présence d’ions métalliques dans la cavité buccale. – Revue d’odonto-stomatologie . Tome XIII- N° 1- 1984

48. Hildebrand H.F. Veron C, Martin P. – Les alliages dentaires en métaux non précieux et l’allergie – J. Biol. Buccale, vol. 17, pp 227 à 243, 1989.

49. Huang HH. Effect of fluoride and albumin concentration on the corrosion behavior of Ti-6Al-4V alloy. Biomaterials. 2003 Jan;24(2):275-82. Institute of Dental Materials, Chung Shan Medical University, Taichung 402, Taiwan.

50. Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K, Hallander A, Bruze M. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyleneglycol dimethacrylate. Contact Dermatitis. 2005 Nov;53(5):292-7.
Department of Occupational and Environmental Dermatology, Lund University, Malmo University Hospital, Malmo, Sweden.

51. Jeannet-Peter N . L’allergie au latex. Revue médicale de la Suisse Romande. 119 : 227-229, 1999.

52. Johansson BI, Bergman B. Corrosion of titanium and amalgam couples: effect of fluoride, area size, surface preparation and fabrication procedures.
Dent Mater. 1995 Jan;11(1):41-6.Department of Dental Materials Science, Faculty of Odontology, Umea University, Sweden.

53. Kanazawa Y, Yoshida T, Kojima K. Structure-activity relationships in allergic contact dermatitis induced by methacrylates. Studies of the influence of side-chain length of methacrylates. Contact Dermatitis. 1999 Jan;40(1):19-23.
Laboratory of Immunotoxicology, Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Hadano, Kanagawa, Japan.

54. Kankaanpaa P, Nurmela K, Erkkila A, Kalliomaki M, Holmberg-Marttila D, Salminen S, Isolauri E. Polyunsaturated fatty acids in maternal diet, breast milk, and serum lipid fatty acids of infants in relation to atopy. Allergy. 2001 Jul;56(7):633-8. Departments of Biochemistry and Food Chemistry, and Pediatrics, University of Turku, Turku, Finland.

55. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Yasuno H – Dermal contact dermatitis caused by allergy by palladium. Contact Dermatitis 1999; 40: 226-7.

56. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? Gut. 2002 Jul;51(1):51-5. Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, Finland

57. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Feb;36(2):223-7. Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, FIN-20014 Turku, Finland.

58. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study.
J Am Acad Dermatol. 1999 Sep;41(3 Pt 1):422-30. Department of Dermatology, University of the Saarland, Homburg/Saar, Germany.

59. Koutis D, Freeman S. – Allergic contact stomatitis caused by acrylic monomer in a denture. Australas J. Dermatol. 2001;42:203-6

60. Kuffer R. et C. Husson « Chéilites superficielles et perlèche », Ann Dermatol Vénéréol, 2000;127:88-92.

61. Kuffer R. et Rougier M. – Allergie en stomatologie. In Allergologie. Charpin J. 2ème ed. Flammarion Paris Pp . 703-713, 1992

62. Kunisada M, Adachi A, AsanoH, Horikawa T – Anaphylaxis due to formaldéhyde released from root canal disinfectant. Contact dermatitis 2002; 47:215-8

63. Laeijendecker R, van Joost T. Oral manifestations of gold allergy. J Am Acad Dermatol. 1994 Feb;30(2 Pt 1):205-9.Department of Dermato-Venereology, Erasmus University, Rotterdam

64. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. Contact Dermatitis. 1997 Mar;36(3):141-6. Department of Oral Diseases, University Central Hospital of Turku, Finland.

65 . Laurent F, Grosgogeat B, Reclaru L, Dalard F, Lissac M. - Comparison of corrosion behaviour in presence of oral bacteria. Biomaterials. 2001 Aug;22(16):2273-82. Laboratoire d'Electrochimie et de Physico-chimie des Materiaux et des Interfaces, Polytechnic Institute of Grenoble, UMR 5631, INPG-CNRS, Saint Martin D'Heres, France.

66. Le Coz CJ, Bezard M. Allergic contact cheilitis due to effervescent dental cleanser: combined responsibilities of the allergen persulfate and prosthesis porosity. Contact

67. Leunis J.C. « Pourquoi le test Melisa ? » dans « Le Journal du Dentiste » N° 242 :1-3 ; 2002

68. Machet L., Le Dû S., Bernez A., Djilali F., Pillette M., Lelièvre G., Hüttenberger B., Hoarau C., Vaillant L.Unité Fonctionnelle Transversale d'Allergologie - Stomatodynies : enquête allergologique dans une série rétrospective de 33 malades.
Université François-Rabelais, CHRU, 37044 Tours

69. Magnusson B. , Bergman M. , Bergman B.,Söremark R., - Nickel allergy and nickel containing dental alloys. Scand. J. Dent. Res. , 90, 163-167, 1982

70. Martin N, Bell HK, Longman LP, King CM – Orofacial reactions to methacrylates in dental materials : a clinical report. J. Prosthet. Dent. 2003;90:225-7.

71. Mastrandrea F, Coradduzza G, Serio G, Minardi A, Manelli M, Ardito S, Muratore L. Probiotics reduce the CD34+ hemopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects. Allerg Immunol (Paris). 2004 Apr;36(4):118-22. Allergy and Clinical Immunology O.U., SS Annunziata Hospital, AUSL TA1, Taranto, Italy.

72. Matthews KP, Pan PM. Immediate type hypersensitivity to phenylmercury compounds. Am J Med 1968; 44:310-318.

73. Mehra P., Hunter MJ., Latex Allergy : a review of considerations for the oral and maxillofacial surgeon. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 56 : 1426-1430, 1998.

74. Mehulic M, Mehulic K, Kos P, Komar D, Katunaric M. Expression of contact allergy in undergoing prosthodontic therapy patients with oral diseases.
Minerva Stomatol. 2005 May;54(5):303-9.

75. Middleton E, Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. Biochem Pharmacol 43:1167-79, 1992.

76. Middleton E Jr et al. Quercetin : an inhibitor of antigen-induced human basophile histamine release. J Immunol 127 (2):546-50, 1981.

77. Milpied-Homs. B. Communication aux Journées Parisiennes d´Allergologie de Janvier 2004 - publiée dans la Revue Fr. Allergol. Immunol. Clin. 2004; 44:76-78.

78. Miraglia del Giudice M Jr, De Luca MG, Capristo C. Probiotics and atopic dermatitis. A new strategy in atopic dermatitis. Dig Liver Dis. 2002 Sep;34 Suppl
Department of Paediatrics, Second University, Naples, Italy.2:S68-71.

79. Molkhou Paul – "Actualités en allergologie" – Actualités Odonto-Stomatologiques N° 212, décembre 2000.

80. Moller H. Dental gold alloys and contact allergy. Contact Dermatitis. 2002 Aug;47(2) : 63-6. Department of Dermatology, Malmo University Hospital, Lund University, Sweden.

81. Moneret-Vautrin DA, Burnel D, Sainte-Laudy J, Beaudouin E, Croizier A. Allergy to nickel in dental alloys. Allerg Immunol (Paris). 2004 Oct;36(8):311-2. Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Allergology – Université de Nancy.

82. Mouton G. –Ecosystème intestinal et santé optimale – Editions Pietteur Collection Resurgence.

83. Mozzanica N, Rizzolo L, Veneroni G - HLA A, B, C and DR antigens in nickel contact sensitivity- Br J Dermatol, 1990, 122, 309-313.

84. Murray MT. A comprehensive review of vitamin C. Amer J Nat Med. 1996;3:8-21.

85. Nakagawa M, Matsuya S, Udoh K. Effects of fluoride and dissolved oxygen concentrations on the corrosion behavior of pure titanium and titanium alloys. Dent Mater J. 2002 Jun;21(2):83-92.Division of Oral Rehabilitation, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

86. Nakagawa M, Matsuya S, Shiraishi T, Ohta M. Effect of fluoride concentration and pH on corrosion behavior of titanium for dental use. J Dent Res. 1999 Sep;78(9):1568-72. Department of Dental Materials Engineering, Faculty of Dentistry, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

87. Natrass C. Ireland A.J. et Lovell C.R. – Latex allergy in an orthognatic patient and implication for clinical management. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 37 : 11-13, 1999.

88. Newman,LS., Miroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Béryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease : a longitudinal study of disease risk. AMJ Respir. Crit. Care Méd 2005; 171(1):54-60.

89. Nierboer E, Evans S.L. , Dolovich J. – Occupation asthma from nickel sensitivity II : factors influencing the interaction of Ni^{2+}, HAS, serum antibodies with nickel related specificity. - Brit. J. Ind. Med.; 41: 56-63, 1984.

90. Nyfeler B. Picher WI. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy-sensitivity and speficity. Clin. Exp Allergy. 1997; 27(2) :175-81.

91. Ochi M, Endo K, Ohno H, Takasusuki N, Matsubara H, Maida T. In vitro corrosion of dental Ag-based alloys in polyvinylpyrrolidone iodine solutionDent Mater J. 2005 Sep;24(3):422-7. Department of Fixed Prosthodontics, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, 1757 Kanazawa, Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan.

92. Offenbacher E.G., Pi-Sunyer F.X. – Temperature and pH effects on the release of Chromium from stainless steel into water and fruit juice.- J. Agricul. Food Chem., 31: 89-92, 1983.

93. Ogasawara H et al : Effect of selected flavonoids on histamine release and hydrogen peroxide generation by human leukocytes {abstract} J Allergy Clin Immunol. 1985;75(suppl):184.

94. Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. Biomaterials. 2005 Jan;26(1):11-21.
Institute of Mechanical Systems Engineering, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ecology-oriented Structural Material Group, 2-1 Namiki 1-chome, Tsukuba, Ibaraki 305-8564, Japan.

95. Otsuka H et al. Histochemical and functional characteristics of metachromic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis : studies of nasal scrapings and their dispersed cells. J Allergy Clin Immunol 1995;96:528-536.

96. Pardo J., Rodriguez-Serna M., de la cuadra J., Fortea JM.- Allergic contact stomatitis due to manganese in a dental prosthesis. Contact dermatitis 2004; 50-41.

97. Pigatto PD, Guzzi G, Persichini P, Barbadillo S. Recovery from mercury-induced burning mouth syndrome due to mercury allergy. Dermatitis. 2004 Jun;15(2):75-7. Department of Dermatological Sciences, University of Milan, Ospedale Maggiore-IRCCS, Milan, Italy.

98. Podoshin L et al. Treatment of pernnial allergic rhinitis with ascorbic solution. Ear Nose Throat J 1991;70:54-55.

99. Prochazkova J, Bartova J, Ivaskova E, Kupkova L, Sterzl I, Stejskal VD. HLA-association in patients with intolerance to mercury and other metals in dental materials. Dis Markers. 2000;16(3-4):135-8 Institute of Dental Research, Vinohradska 48, 120 60 Prague 2, Czech Republic.

100. Rajagopalan R, Anderson RT, Sarma S, Kallal J, Retchin C, Jones J, Fowler JF Jr, Sherertz EF. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. Am J Contact Dermat. 1998 Sep;9(3):149-54.

101. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. J Allergy Clin Immunol. 2002 Jan;109(1):119-21. Department of Paediatrics, University of Turku,

102. Reclaru L, Meyer JM. – Effects on fluorides on titanium and other dental alloys in dentistry. Biomatérials 1998. Jan-Feb; 19 (1-3): 85-92.

103. Richard B.T. Price, Mary Sedarous, Gregory S. Hiltz, B.Sc.(Hon.) « Le pH des produits de blanchiment des dents » - Journal Can. Dent. Assoc. Septembre 2000; 66 :421-6

104. Robertello FJ, Dishman MV, Sarrett DC, Epperly AC. Effect of home bleaching products on mercury release from an admixed amalgam. Am J Dent. 1999 Oct;12(5):227-30. Department of General Practice, School of Dentistry, Virginia Commonwealth University, Richmond 23298-0566, USA.

105. Roberts HW, Marek M, Kuehne JC, Ragain JC.- Disinfectants' effect on mercury release from amalgam. J Am Dent Assoc. 2005 Jul;136(7):915-9.

106. Rostoker G, Robin J, Binet O : Dermatoses d'intolérance aux métaux des matériaux d'ostéosynthèse et des prothèses (Ni, Cr, Co). Ann Dermatol Venerol, 1986, 11, 1097-1108.

107. Rotstein I, Dogan H, Avron Y, Shemesh H, Steinberg D. Mercury release from dental amalgam after treatment with 10% carbamide peroxide in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000 Feb;89(2):216-9.

108. Rotstein I, Mor C, Arwaz JR. Changes in surface levels of mercury, silver, tin, and copper of dental amalgam treated with carbamide peroxide and hydrogen peroxide in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997 Apr;83(4):506-9. Department of Endodontics, Hebrew University-Hadassah Faculty of Dental Medicine, Jerusalem, Israel.

109. Schiff N, Boinet M, Morgon L, Lissac M, Dalard F, Grosgogeat B. Galvanic corrosion between orthodontic wires and brackets in fluoride mouthwashes.
Eur J Orthod. 2006 Jan 20;L.E.I.B.O, Faculty of Odontology, UCBL, Lyon, France.

110. Schiff N, Dalard F, Lissac M, Morgon L, Grosgogeat B. Corrosion resistance of three orthodontic brackets: a comparative study of three fluoride mouthwashes.Eur J Orthod. 2005 Dec; 27(6):541-9. Epub 2005 Jul 27.

111. Schiff N, Grosgogeat B, Lissac M, Dalard F. Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys - Biomaterials. 2002 May;23(9):1995-2002. School of dentistry, University Claude Bernard of Lyon 1, France.

112. Schoenkerman et al. - Effect of flavonoïd substances on histaminic toxicity, anaphylactic shock and histamine-enhanced capillary permeability to dye.- J Allergy 21: 133-47,1950.

113. Shah M, Lewis FM, Gawkrodger DJ, - Delayed and immediate orofacial reactions following contact with rubber gloves during dental treatment . Br. Dent. J.1996; 181:137-9

114. Sheffner A. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, n-acetyl-l-cysteine. Ann. N Y. Acad Sci 1963;106:298-310.

115. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;12(3):232-6 (Division of Community Health Sciences: GP Section, University of Edinburgh, UK.)

116. Shen X, Lee K, Konig R. Effects of heavy metal ions on resting and antigen-activated CD4(+) T cells. Toxicology. 2001 Dec 1;169(1):67-80.

117. Stejskal, Vera D. M., Ph.D. - Human Hapten-Specific Lymphocytes: Biomarkers of Allergy in Man - Drug Information Journal, Vol. 31, pp. 1379-1382, 1997

118. Stejskal, Jenny, MD., Stejskal, Vera, PhD, - The role of metals in autoimmunity – Neuroendocrinology Letters 1999; 20:351-364

119. Stejskal V et al. - An in vitro tool for the study of metal allergy - Toxicology In Vitro 1994 ; 8 : 991-1000

120. Stejskal V et al.- Metal-specific lymphocytes: An indication of mercury allergy in man.- J Clin Immunol 1996 ; 16 : 31-40.

121. Stejskal V et al. : Metal-specific lymphocytes : biomarkers of sensitivity in man. Neuroendocrinology Letters 1999 ; 20 :289-298

122. Stejskal V., Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M - MELISA-an in vitro tool for the study of metal allergy.-Toxic in Vitro 8 (1994) 990-1000

123. Sterzl Ivan , MD., et al Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and in autoimmunity. Neuroendocrinology Letters 1999; 20:221-228

124. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review.
Eur Respir J. 2000 Aug;16(2):253-62.Dept of Internal Medicine, Medical Polyclinic, University Hospital Zurich, Switzerland.

125. Sunay H, Tanalp J, Guler N, Bayirli G. Delayed type allergic reaction following the use of nonlatex rubber dam during endodontic treatment.
International Endodontic Journal. 2006 ; 39 : 576-580
Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Yeditepe University, Istanbul, Turkey.

126. Tang A., Bjorkman I., Ekstrand J.- New Filling materials – an occupational health hazard. Am. R. Australas Coll. Dent. Surg. 2000;15:102-5

127. Tennstedt D., Jacobs M-C., Lachapelle J-M., Gerda - Guide introductif à la batterie standard européenne des tests épicutanés et à ses ajouts, 1996, Médiscript
Dermatitis 1999 Nov;41(5):268-71.

128. Tschernitschek H, Borchers L, Geurtsen W. Nonalloyed titanium as a bioinert metal--a review. Quintessence Int. 2005 Jul-Aug;36(7-8):523-30. Department of Prosthodontics, Medical University of Hannover, Germany.

129. Toumelin-Chemla F, Rouelle F, Burdairon G. Corrosive properties of fluoride-containing odontologic gels against titanium. J Dent. 1996 Jan-Mar;24(1-2):109-15. Laboratoire de Biomateriaux, Faculté de Chirurgie Dentaire, l'Universite Paris V, France.

130. Valentine-Thon, Elisabeth, PhD.et al.- Validity of MELISA for metal sensitivity testing.- Neuroendocrinology Letters, 2003; 24(1/2): 57-64.

131. Vamnes JS, Morken T, Helland S, Gjerdet NR. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. Contact Dermatitis. 2000 Mar;42(3):128-33.Department of Odontology--Dental Biomaterials, University of Bergen, Norway.

132. von Baehr V, Mayer W, Liebenthal C, von Baehr R, Bieger W, Volk HD: Improving the in vitro antigen specific T cell proliferation assay: the use if interferon-alpha to elicit antigen specific stimulation and decrease bystander proliferation. J Immunol Methods 251(2001) 63 - 71

133. Von der Weid T, Ibnou-Zekri N, Pfeifer A. Novel probiotics for the management of allergic inflammation. Dig Liver Dis. 2002 Sep;34 Suppl 2:S25-8. Nestle Research Center, Lausanne 26, Switzerland

134. Wagner M, Klein CL, van Kooten TG, Kirkpatrick CJ. Mechanisms of cell activation by heavy metal ions. J Biomed Mater Res. 2000 Sep 5;51(3):540.Institute of Pathology, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany.

135. Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, Gotz M, Jarisch R. - Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. Allergy. 1995 Mar;50(3):274-6.

136. Wataha JC, Lockwood PE, Khajotia SS, Turner R. Effect of pH on element release from dental casting alloys. J Prosthet Dent. 1998 Dec;80(6):691-8. Medical College of Georgia, School of Dentistry, Augusta, GA, USA

137. Watanabe T, Kuroda Y. The effect of a newly developed ointment containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. J Med Invest. 1999 Aug;46(3-4):173-7. Department of Pediatrics, Kagawa Prefectural Tsuda Hospital, Japan.

138. Williams D. Taking the nickel out of the medicine. Med Device Technol. 2004 Mar;15(2):8-10. Department of Clinical Engineering, University of Liverpool

139. Wirz Jakob, Schmidli Fredy, Giorgio Petrini Michele - Le « Splittertest »
Article publié dans Revue Mensuelle Suisse Odontostomalgol. Vol. 113 ; 3/2003
Institut des matériaux dentaires, de technologie et de l'enseignement propédeutique,
Centre de médecine dentaire de l'Université de Bâle.

140. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions and mercury in amalgam fillings. Contact Dermatitis 2003 ;48: 74-9.

Docteur Pascal EPPE

ALLERGIES ET INTOLERANCES EN IMPLANTOLOGIE

Résumé en Français du mémoire de l'Attestation :
Les allergies sont de plus en plus nombreuses et le chirurgien-dentiste est également confronté à ces pathologies. L'implication et le rôle du système immunitaire semblent incontournables mais certains mécanismes immunologiques sont encore mal élucidés.
Certaines manifestations relèvent plus d'irritations ou d'intolérances sans constituer de réelles allergies.
Les réactions retardées avec participation cellulaire (type IV) sont les plus fréquentes. De nombreux allergènes sont rencontrés dans notre pratique et les métaux peuvent devenir des haptènes.
Le diagnostic d'allergie et la confirmation éventuelle de celle-ci par une équipe pluridisciplinaire sont d'une importance clé dans la prise de décision de la dépose éventuelle des métaux ou prothèses présentes dans la bouche du patient.

Mots clefs du mémoire :
- allergène
- haptène
- diagnostic

Mots clefs en Anglais :
- allergen
- hapten
- diagnosis

Docteur Pascal EPPE
37, Rue du Moulin
6740 ETALLE (Belgique)

Directeur de Mémoire : Professeur Marie-Françoise Harmand
(Université Bordeaux II)