

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020

N°:

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2020

Par Anaïs DUBRULLE

Née le 21 juillet 1994 à Dunkerque - France

**Résines polyméthylméthacrylates en prothèse dentaire :
toxicité et réactions allergiques**

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Philippe ROCHER
	<u>Monsieur le Docteur Corentin DENIS</u>
	Madame le Docteur Ingrid SOONEKINDT

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Dr. E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	Dr. A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER M.	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
DEHURTEVENT T.	Prothèses
DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER G.	Odontologie Pédiatrique
MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section de réhabilitation orale

Département de dentisterie restauratrice endodontie

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en sciences odontologiques

Docteur en odontologie de l'Université de Lille 2

Habilité à diriger des recherches

Ancien Doyen de la faculté de chirurgie dentaire de Lille

Membre associé national de l'académie national de chirurgie dentaire

Personne compétente en radioprotection

Ancien président de la société française d'endodontie

Chevalier dans l'ordre des palmes académiques

Vous me faites l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Doyen de la faculté et enseignant au cours de mes années universitaires, vous avez su me transmettre votre rigueur et votre passion pour notre métier. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Philippe ROCHER

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Études Approfondies de Génie Biologique et Médical – option

Biomatériaux

Diplôme Universitaire de Génie Biologique et Médical

Certificat d'Études Supérieures de Biomateriaux

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury et je vous en remercie.

*Au cours de mon cursus, j'ai particulièrement apprécié la forme de vos
enseignements, modernes et interactifs.*

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Corentin DENIS

Maître de Conférences des Universités (Associé) - Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Prothèses

Docteur en Chirurgie Dentaire

Master II « Sciences du médicament » - Parcours « Dispositifs Médicaux - Biomatériaux » - Université Lille2

C.E.S Prothèses fixées - Université d'Aix-Marseille

Assesseur Relations aux étudiants

Je vous suis reconnaissante pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être mon directeur de thèse. Si votre implication, votre soutien et votre disponibilité m'ont été d'une grande aide lors de ce travail, ce sont votre écoute, votre patience et votre constante bonne humeur qui l'auront rendu si plaisant.

Au-delà de cette thèse, j'avais pu profiter de ces mêmes qualités au cours de nos vacances cliniques communes, lesquelles m'avaient alors réconciliée avec la prothèse. Vous faites partie de ces enseignants qui disent ce qui ne va pas, mais aussi ce qui va, et c'est sans doute ce qui m'aura le plus permis de progresser au cours de mon cursus. Je tiens à vous remercier pour toutes ces choses que vous m'avez apportées, et espère que vous serez pleinement satisfait par ce travail.

Madame le Docteur Ingrid SOONEKINDT

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Prothèses

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous m'avez fait le plaisir de bien vouloir faire partie de ce jury et je vous en remercie. Des vacances cliniques passées à vos côtés je retiens avant tout votre rigueur, votre patience et votre empathie. Sachez que ces qualités ont pour moi été source d'inspiration et qu'elles le resteront pour ma pratique à venir. Aussi, c'est dans ce climat bienveillant que j'ai pu développer la confiance qui me manquait jusqu'alors, et pour cela je tenais à vous exprimer toute ma reconnaissance.

Je dédie cette thèse à...

Table des sigles et abréviations

CD : Cellules dendritiques

CFAO : Conception et fabrication assistées par ordinateur

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DCA : Dermatite de contact allergique

DCI : Dermatite de contact irritante

DIVS : Danger immédiat pour la vie ou la santé

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène

GSH : Glutathion

IgE : Immunoglobulines E

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

LIE : Limite inférieure d'explosibilité

MMA : Méthacrylate de méthyle

NAC : N-acétyl cystéine

PEI : Porte-empreinte individuel

PMMA : Polyméthacrylate de méthyle

SCA : Stomatite de contact allergique

SCI : Stomatite de contact irritante

Treg : Lymphocyte T régulateur

VEMP : Valeur d'exposition moyenne pondérée

Table des matières

Table des sigles et abréviations	12
Introduction	16
1 Les résines utilisées en prothèse dentaire.....	18
1.1 Définitions.....	18
1.2 Applications des résines acryliques en odontologie	18
1.3 Classifications et normes ISO	20
1.3.1 Classification des résines pour bases de prothèses adjointes	20
1.3.2 Classification des résines de rebasage	21
1.3.3 Classification des résines pour prothèse conjointe provisoire.....	21
1.4 Composition des résines acryliques	22
1.4.1 Composition des résines pour base de prothèse amovible.....	22
1.4.1.1 Composition de la poudre	22
1.4.1.2 Composition du liquide.....	24
1.4.2 Composition des résines de rebasage	25
1.4.3 Composition des résines pour prothèse conjointe provisoire	26
1.5 Réaction de polymérisation	28
1.5.1 La polymérisation des résines acryliques.....	28
1.5.2 La polymérisation radicalaire.....	29
1.5.3 Les facteurs déclenchants.....	30
1.5.4 Taux de conversion et concentration en monomères résiduels	30
1.5.4.1 La méthode de polymérisation.....	31
1.5.4.2 Le cycle de polymérisation.....	31
1.5.4.3 Le traitement de post-polymérisation.....	32
1.6 Biodégradation des résines acryliques.....	32
1.6.1 La biodégradation.....	32
1.6.2 Relargage de composés.....	33
1.6.2.1 Relargage de monomères	33
1.6.2.2 Relargage d'autres composés	33
2 La toxicité liée à l'utilisation des résines.....	36
2.1 Évaluation de la toxicité des résines	36
2.1.1 Biocompatibilité	36
2.1.2 Toxicité systémique	37
2.1.3 Toxicité locale et cytotoxicité	38
2.1.3.1 Études in vitro	39
2.1.3.1.1 Cultures cellulaires.....	39
2.1.3.1.2 Tests mutagènes et cancérogènes	40
2.1.3.2 Études in vivo.....	41
2.1.3.2.1 Études d'implantation.....	41
2.1.3.2.2 Tests dentinaires et pulpaires	42
2.2 Manifestations pathologiques chez le patient.....	42
2.2.1 Réactions de la gencive et de la muqueuse orale.....	42
2.2.2 Réactions inflammatoires et infectieuses	43
2.2.3 Réactions pulpaires	45
2.2.4 Réactions systémiques.....	45
2.3 Manifestations pathologiques chez le personnel.....	46
2.3.1 Les voies d'exposition	46

2.3.1.1	Les voies d'exposition aux résines PMMA.....	46
2.3.1.2	Caractéristiques de l'exposition au MMA.....	46
2.3.1.2.1	Exposition aux vapeurs.....	46
2.3.1.2.2	Exposition au liquide.....	47
2.3.2	Réactions cutanées.....	47
2.3.3	Effets sur le système nerveux.....	48
2.3.4	Effets sur l'épithélium nasal.....	49
2.3.5	Effets sur le système respiratoire.....	49
2.3.6	Effets gastro-intestinaux.....	49
3	Les réactions allergiques provoquées par la résine	50
3.1	L'allergie.....	50
3.1.1	Allergie et allergènes.....	50
3.1.2	Mécanismes de l'allergie.....	51
3.1.3	Physiopathologie.....	52
3.1.3.1	Pénétration de la substance.....	52
3.1.3.2	Phase afférente : phase de sensibilisation.....	52
3.1.3.3	Phase efférente : phase de révélation.....	53
3.1.4	Réactions croisées, réactions concomitantes.....	53
3.2	Réactions allergiques chez le patient.....	53
3.2.1	La stomatite de contact allergique.....	54
3.2.1.1	Définition.....	54
3.2.1.2	Immunité de la muqueuse buccale.....	55
3.2.1.3	Manifestations cliniques.....	55
3.2.1.4	Démarche diagnostique.....	57
3.2.1.5	Traitement et pronostic.....	57
3.2.2	Réaction allergique à une couronne provisoire.....	58
3.3	Réactions allergiques chez le personnel.....	59
3.3.1	Dermatite de contact allergique.....	59
3.3.1.1	Définition.....	59
3.3.1.2	Epidémiologie.....	60
3.3.1.3	Manifestations cliniques.....	60
3.3.1.4	Démarche diagnostique.....	64
3.3.1.5	Traitement et pronostic.....	66
3.3.1.5.1	Traitement de la DCA aiguë.....	66
3.3.1.5.2	Traitement de la DCA chronique.....	66
3.3.2	Urticaire de contact.....	67
3.3.3	Allergies respiratoires.....	68
3.3.3.1	Physiopathologie.....	68
3.3.3.2	Manifestations cliniques.....	68
3.3.3.3	Démarche diagnostique.....	69
3.3.3.4	Traitement et pronostic.....	69
4	Réglementation, recommandations et solutions alternatives	71
4.1	Réglementation.....	71
4.1.1	Classification du PMMA et du MMA selon le SIMDUT 2015.....	71
4.1.2	Fiches de données de sécurité des fabricants.....	72
4.2	Recommandations.....	74
4.2.1	Optimisation de la polymérisation afin d'améliorer le taux de conversion	74
4.2.1.1	Rapport polymère/monomère.....	75
4.2.1.2	Méthode de polymérisation.....	75
4.2.1.3	Durée de stockage et stockage de l'eau.....	76

4.2.2	Mesures de protection	76
4.2.2.1	Actions préventives collectives	76
4.2.2.2	Actions préventives individuelles	77
4.2.2.2.1	Protection cutanée	77
4.2.2.2.2	Protection oculaire	78
4.2.2.2.3	Protection des voies respiratoires	78
4.3	Solutions alternatives	79
4.3.1	Apport de la conception et fabrication assistées par ordinateur (CFAO) 79	
4.3.1.1	Taux de monomères résiduels des résines PMMA pour CFAO	79
4.3.1.2	Relargage de composés des résines PMMA pour CFAO	80
4.3.1.3	Biocompatibilité des résines PMMA pour CFAO	81
4.3.2	Résines hypoallergéniques	81
4.3.3	Résines thermoplastiques comme matériaux alternatifs	81
4.3.4	Incorporation de N-acetyl cystéine dans les résines pour prothèse provisoire	82
Conclusion		84
Références bibliographiques		86

Introduction

Les résines polyméthacrylate de méthyle (PMMA), dites résines acryliques, sont des polymères utilisés dans la plupart des spécialités de chirurgie dentaire, que ce soit en dentisterie restauratrice, en prothèse dentaire ou en chirurgie. Introduites par Walter Wright comme matériau idéal pour les bases de prothèses dentaires amovibles en 1937, elles sont depuis largement employées dans le domaine de la prothèse dentaire pour la confection de prothèses amovibles et de pièces prothétiques provisoires, mais également au cours des séances cliniques, par exemple pour la fabrication de porte-empreintes individuels (PEI), de bases d'occlusion ou de maquettes pour la coulée de restaurations (inlay-core par exemple) [20].

Leur intérêt s'explique par leur facilité de mise en œuvre, leur précision, leur stabilité dans l'environnement buccal et leurs excellentes propriétés esthétiques, obtenues avec un équipement peu coûteux. Malgré ces excellentes propriétés, il est nécessaire de s'intéresser aux aspects biologiques de leur biocompatibilité.

La notion de biocompatibilité, définie comme la capacité d'un matériau à provoquer une réponse biologique appropriée dans une application donnée, constitue à l'heure actuelle un élément essentiel dans l'exercice de l'odontologie en termes de sécurité du patient et du personnel dentaire, de conformité avec la réglementation et de responsabilité juridique. Le chirurgien-dentiste est amené à utiliser différentes sortes de matériaux quel que soit le type de soins à effectuer. Par conséquent, il doit connaître les matériaux employés et ce pour plusieurs raisons : tout d'abord choisir le matériau le mieux adapté à la situation clinique ; ensuite, savoir identifier et prendre en charge d'éventuelles réactions secondaires aux matériaux dentaires ; enfin, prendre les précautions nécessaires en amont afin d'éviter ce genre de désagréments [42].

Ainsi, il est attendu des résines dentaires qu'elles soient non toxiques, non irritantes et non nuisibles aux tissus buccaux [9]. Cependant, du fait de leur dégradation en milieu buccal et du relargage de composés potentiellement toxiques [35], tous les matériaux dentaires sont susceptibles d'induire des effets sur la santé,

qui sont principalement des effets toxiques systémiques, des réactions toxiques locales, ou des réactions allergiques [90].

L'objectif de ce travail est d'étudier la biocompatibilité des résines PMMA employées en prothèse dentaire, aussi bien pour les patients que pour le personnel dentaire. Devant l'étendue des applications des résines en odontologie et devant leur grand nombre disponible, le travail s'est concentré sur l'application spécifique des résines PMMA en prothèse dentaire.

Tout d'abord, les résines PMMA seront définies. Ensuite, dans les deuxième et troisième parties, le travail portera sur la toxicité et les réactions allergiques affectant les patients et le personnel dentaire au contact de ces résines. Enfin, les précautions à prendre seront étudiées quant à leur usage, ainsi que les solutions alternatives disponibles.

1 Les résines utilisées en prothèse dentaire

1.1 Définitions

La **résine polyméthylméthacrylate (abrégée PMMA)**, ou résine polyméthacrylate de méthyle, est un polymère.

Les **polymères** sont des matériaux constitués de plusieurs parties (monomères) reliées par des liaisons covalentes. Les polymères les plus couramment utilisés en odontologie sont :

- le polyméthylméthacrylate et les matériaux dérivés,
- les polysulfides, silicones et polyéthers (utilisés comme matériaux à empreintes élastiques),
- les polysaccharides (utilisés comme matériaux à empreintes élastiques),
- les acides polyacrylique et polymaléique dans les ciments verres ionomères (CVI),
- les résines dites de Bowen et les matériaux dérivés dans les résines composites.

Ils peuvent être d'origine naturelle (cellulose, caoutchouc, ADN), artificielle (gutta-percha) ou, comme les PMMA, complètement synthétique (résines vinyliques, acryliques, époxydes, polyamides, à base de silicone) [64].

Dans le cas des PMMA, le monomère utilisé est le méthacrylate de méthyle.

1.2 Applications des résines acryliques en odontologie

Les résines acryliques trouvent diverses applications en odontologie (tableau 1).

Elles sont principalement employées pour la confection des bases de prothèses adjointes partielles, complètes ou implanto-portées, ainsi que pour leur réparation et

leur rebasage temporaire ou définitif. Elles interviennent également lors des étapes prothétiques, notamment pour la réalisation de porte-empreintes individuels et de bases d'occlusion, et peuvent aussi être employées comme matériau à empreinte fonctionnelle (empreinte dite tertiaire) [35].

Appliqués dans l'intrados de prothèses immédiates anciennes ou inadaptées, les matériaux de conditionnement tissulaire à base de résine forment un coussin protecteur lors des forces masticatoires, amortissant les chocs exercés sur les tissus supportant la prothèse. Leur prise retardée permet de remodeler des tissus mous altérés avant la réalisation d'une nouvelle prothèse. Après une chirurgie, leur application aide à réduire les douleurs post-opératoires et protège le site opératoire [73].

En prothèse conjointe, ce matériau est utilisé pour la réalisation de pièces prothétiques provisoires unitaires et plurales (couronnes, inlay/onlay/overlay, facettes et bridges provisoires) et de maquettes pour la coulée de restaurations (inlay-core par exemple).

Ces résines sont également retrouvées dans les appareillages orthodontiques et en prothèse maxillo-faciale [35].

Tableau 1 : Différentes applications des résines PMMA [35]

Applications en odontologie	Autres applications
- Bases de prothèses adjointes - Dents prothétiques - Résines de rebasage - Résines de réparation - Porte-empreintes individuels - Bases d'occlusion - Pièces prothétiques provisoires - Appareillages orthodontiques - Prothèses maxillo-faciales	- Ciments osseux en chirurgie orthopédique - Ongles artificiels et vernis à ongle

1.3 Classifications et normes ISO

L'Organisation internationale de normalisation, également désignée ISO (abréviation du nom anglais, International Organization for Standardization), est un organisme de normalisation international composé de représentants d'organisations nationales de normalisation de 165 pays. L'ISO établit des documents qui définissent des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services [113].

1.3.1 Classification des résines pour bases de prothèses adjointes

La norme ISO 20795-1:2013 [109] établit la classification des polymères et des copolymères pour base de prothèses dentaires et en spécifie les exigences. Elle spécifie également les méthodes d'essai à utiliser pour déterminer la conformité à ces exigences. De plus, elle définit les exigences relatives à l'emballage et au marquage des produits ainsi qu'aux instructions à fournir pour l'utilisation de ces produits.

D'après cette norme ISO, les polymères constituant les bases de prothèses amovibles sont classés en cinq types (tableau 2). Les types 1 et 2 sont les plus couramment utilisés.

Tableau 2 : Classification des polymères constituant les bases de prothèses amovibles [109]

Type	Classe	Description
1	1	Thermopolymérisables (poudre et liquide)
1	2	Thermopolymérisables (granules)
2	1	Chémopolymérisables (poudre et liquide)
2	2	Chémopolymérisables (poudre et liquide pour résines coulées)
3	-	Thermoplastiques
4	-	Photopolymérisables
5	-	Polymérisables sous micro-ondes

1.3.2 Classification des résines de rebasage

Les résines souples sont classées en fonction de leur durée d'utilisation. Les produits à court terme sont distingués de ceux à long terme [51,113].

La **norme ISO 10139-1:2018** spécifie les exigences relatives aux propriétés physiques, aux méthodes d'essai, à l'emballage, au marquage et aux instructions du fabricant concernant les produits souples pour intrados de prothèses dentaires amovibles pour un usage **à court terme**, y compris la prise d'empreinte fonctionnelle réalisée à l'aide de prothèses dentaires amovibles existantes.

La **norme ISO 10139-2:2016** spécifie les exigences afférentes à la souplesse, à l'adhésion, à la sorption d'eau et à la solubilité dans l'eau des produits souples pour intrados de prothèses dentaires adaptés à un usage **à long terme**. Elle traite également des exigences relatives à leur conditionnement, à leur marquage et à leur mode d'emploi.

1.3.3 Classification des résines pour prothèse conjointe provisoire

En fonction de leur composition chimique, il existe deux grandes familles de résines pour prothèse conjointe provisoire :

- les **résines méthacrylates** chémozpolymérisables, photopolymérisables ou thermopolymérisables,
- les **résines composites** (dites bis-acryl) chémozpolymérisables ou photopolymérisables.

1.4 Composition des résines acryliques

1.4.1 Composition des résines pour base de prothèse amovible

La plupart des résines sont conditionnées sous la forme de poudre et de liquide, dont la composition est détaillée dans le tableau 3 [73].

Tableau 3 : Composition des résines acryliques pour base de prothèse adjointe [73]

Poudre	Polymère Initiateur Pigments	Sphères de polyméthylméthacrylate Peroxyde comme le peroxyde de benzoyle Sels de cadmium, fer ou colorants organiques
Liquide	Monomère Agent de réticulation Inhibiteur Activateur	Méthylméthacrylate Diméthylacrylate d'éthylène glycol Hydroquinone N N'-diméthyl-p-toluidine

1.4.1.1 Composition de la poudre

La poudre est majoritairement composée de **sphères de polyméthylméthacrylate** dont le diamètre ne dépasse pas 100 μm (figure 1). Celles-ci sont produites par un procédé de polymérisation en suspension à partir de monomères de méthylméthacrylate et d'un initiateur (figure 2). Lors de ce procédé, la température est augmentée de façon à décomposer le peroxyde, ce qui déclenche la polymérisation des monomères de méthylméthacrylate en sphères de polyméthylméthacrylate. Après séchage, elles donneront à température ambiante une poudre à écoulement libre [9,73].

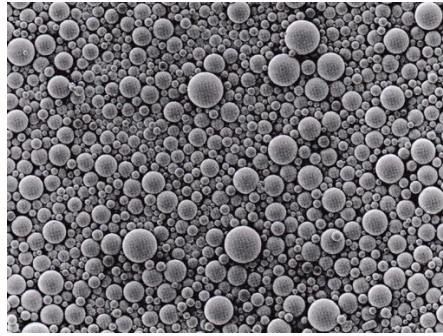


Figure 1 : Perles de PMMA observées au microscope électronique à balayage (x60) [73].

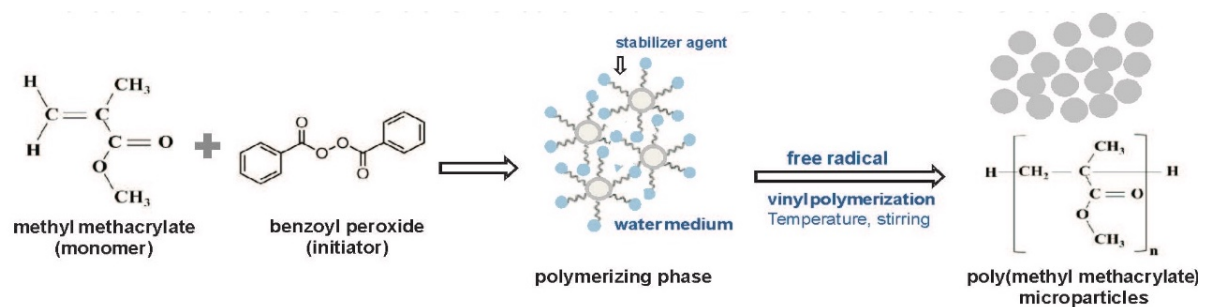


Figure 2 : Polymérisation en suspension des monomères de méthylméthacrylate (MMA). L'initiateur interagit avec le monomère dans l'eau pour former une émulsion. Un agent stabilisant soluble aide à obtenir des microparticules sphériques de taille contrôlée [73].

L'**initiateur** présent dans la poudre est le peroxyde n'ayant pas réagi lors de la polymérisation, auquel un supplément de peroxyde est ajouté après la production des sphères.

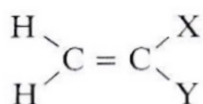
Le polymère obtenu est transparent. Les fabricants y incorporent alors des **opacifiants** et des **pigments**, comme par exemple les sels de cadmium pour obtenir la couleur rose des bases de prothèses adjointes [73].

Ces résines peuvent également être utilisées pour réaliser des couronnes et des bridges provisoires. Dans ce cas, les pigments sont blancs pour rappeler la couleur de la dent [102].

1.4.1.2 Composition du liquide

Le liquide, transparent, incolore et de faible viscosité, est principalement composé de **monomères de méthylméthacrylate (MMA)**. Ces monomères, capables d'induire une réaction de polymérisation radicalaire, permettront la formation de polyméthylméthacrylate. Le tableau 4 donne la formule générale de différents monomères capables de réagir pour former des polymères, dont celle du méthylméthacrylate.

Tableau 4 : Formule générale de molécules d'alcènes capables de polymérisation pour former des polymères [8]



X	Y	Monomère	Polymère
H	H	Ethylène	Polyéthylène
H	Cl	Vinyl chloride	Polyvinylchloride (PVC)
H	Phényl	Styène	Polystyrène
H	-CH=CH ₂	Butadiène	Polybutadiène
H	-CO ₂ CH ₃	Méthylacrylate	Polyméthylacrylate
CH ₃	-CO ₂ CH ₃	Méthylméthacrylate	Polyméthylméthacrylate

Un **agent de réticulation**, le plus souvent du diméthylacrylate d'éthylène glycol, est ajouté au liquide pour améliorer les propriétés physiques du matériau final.

L'**inhibiteur** permet de prolonger la durée de conservation des composants du liquide. En l'absence d'inhibiteur, la polymérisation des monomères et de l'agent de réticulation interviendrait progressivement, même à température ambiante, du fait de l'apparition aléatoire de radicaux libres dans le liquide. L'inhibiteur, dérivé de l'hydroquinone, a pour fonction de réagir rapidement avec les radicaux du liquide pour former des radicaux stabilisés incapables d'induire une polymérisation à température

ambiante (figure 3).

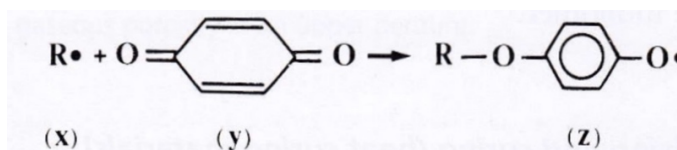


Figure 3 : Interaction de l'hydroquinone (y) avec les radicaux actifs (x) pour former des radicaux stabilisés [73].

L'**activateur** est présent uniquement dans les produits autopolymérisants. Lors du mélange, il réagira avec le peroxyde contenu dans la poudre afin de créer des radicaux libres qui initieront la polymérisation des monomères.

Dans la formulation des résines pour prothèses provisoires, un **accélérateur** est ajouté au liquide pour accélérer la cinétique de la polymérisation à température ambiante dès le mélange et la rendre ainsi compatible avec une utilisation clinique [102].

1.4.2 Composition des résines de rebasage

Appliquées au niveau de l'intrados des prothèses pour un usage temporaire, les résines à prise retardée, aussi appelées conditionneurs tissulaires, sont des matériaux résilients présentant des propriétés viscoélastiques. Ces résines s'adaptent intimement aux interfaces (muqueuse, prothèse) et forment un gel élastique compliant [51].

Ces résines se présentent sous la forme d'un liquide et d'une poudre à mélanger extemporanément. Le ratio volumique liquide/poudre varie généralement de 1/1,15 à 1/2 selon les produits et les indications. La composition classique d'un conditionneur tissulaire est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Composition d'un conditionneur tissulaire [72]

Poudre	Polymère	Polyméthacrylate d'éthyle (PEMA) ou PEMA-PMMA
Liquide	Solvant Plastifiant	Ethanol Butyl-phtalyl-butyl-glycolate

Ces matériaux sont des résines acryliques fortement plastifiées. Les proportions en solvant et plastifiant ainsi que le type de plastifiant utilisé varient significativement d'un produit à l'autre de façon à jouer sur la souplesse et l'élasticité du matériau.

Notons l'**absence de monomère** dans le liquide et l'**absence d'initiateur** dans la poudre. En effet, la réaction de prise est réalisée par l'enchevêtrement des chaînes externes de polymères, il n'y a pas de réaction de polymérisation.

L'alcool diffuse entre les particules de poudre, les gonflant et dissolvant les particules les plus fines. Le solvant pénètre facilement les billes de polymère acrylique les plus larges, ce qui permet au plastifiant d'entrer dans le polymère très rapidement de façon à créer une structure de gel. Des plastifiants sont ajoutés à l'alcool pour maintenir la souplesse et la flexibilité du matériau.

Des pigments roses peuvent être ajoutés pour obtenir une couleur se rapprochant de celle de la base prothétique. Néanmoins, ce type de résine est le plus souvent blanc pour la distinguer de la base prothétique rose [51,72].

1.4.3 Composition des résines pour prothèse conjointe provisoire

Il existe cinq grands types de résines pour prothèse conjointe provisoire selon leur composition et leur mode de polymérisation, détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Composition des différents types de résine pour prothèse conjointe provisoire [71]

Type	Polymérisation	Forme	Composition
Acrylique	Chémopolymérisation	Poudre Liquide	Sphères de PMMA, Peroxyde MMA, activateur
Acrylique	Prise duale	Pâte	PMMA, MMA, photoactivateur
Acrylique	Thermopolymérisation	Poudre Liquide	Sphères de MMA, peroxyde Isobutylméthacrylate, activateur
Composite	Chémopolymérisation	Pâte/Pâte	Méthacrylate polyfonctionnel, charges, initiateurs, activateurs
Composite	Prise duale	Pâte	Méthacrylate polyfonctionnel, charges, photoactivateur

Les résines acryliques et composites chémopolymérisables sont employées au cabinet dentaire, tandis que les résines photopolymérisables (à prise duale) et thermopolymérisables sont destinées à la réalisation de prothèses provisoires de laboratoire.

Les **résines acryliques chémopolymérisables** à froid ont des propriétés mécaniques insuffisantes pour un long séjour dans la cavité buccale, en raison de la polymérisation incomplète et de la porosité de surface. Le méthacrylate de méthyle est la molécule de base de ces résines, c'est pour cela qu'elles sont qualifiées de résines méthacrylates ou résines PMMA. Elles se présentent sous forme liquide/poudre à mélanger. Tab 2000® de Kerr Hawe ou Unifast Trad® de GC en sont des exemples commerciaux.

Les **résines composites chémopolymérisables** à froid sont aussi appelées résines bis-acryl car les monomères de base possèdent au moins deux groupes méthacryliques (diméthacrylates) ou plus (méthacrylates polyfonctionnels). Elles contiennent souvent du bis-GMA et une charge minérale radio-opaque comme les résines composites de restauration. Ces résines ont été développées pour contourner les défauts majeurs des résines méthacrylates, c'est-à-dire la rétraction et l'exothermie de prise. Elles se présentent en pâte/pâte, généralement en cartouche pour pistolet

mélangeur. Protemp® de 3M-ESPE et Structur® de Voco en sont des exemples commerciaux [46,101].

1.5 Réaction de polymérisation

1.5.1 La polymérisation des résines acryliques

La polymérisation est une réaction chimique durant laquelle des molécules de bas poids moléculaire (monomères) réagissent entre elles pour former des molécules de poids moléculaire plus élevé (polymères).

Les résines acryliques sont obtenues à partir de trois molécules de base : l'acide acrylique, l'acide méthacrylique et le méthacrylate de méthyle (figures 4A, 4B, 4C). Dans le cas des résines polyméthylméthacrylates, le monomère est le méthacrylate de méthyle, qui présente une structure équivalente à l'acide acrylique mais sans groupement carboxylique.

Le méthacrylate de méthyle possède une seule double liaison (acrylique C = C) appelée liaison vinylique. Le PMMA fait donc partie de la famille des polymères vinyliques [64].

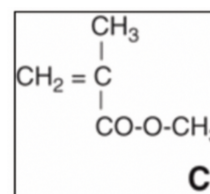
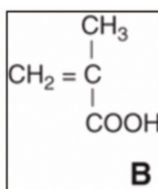
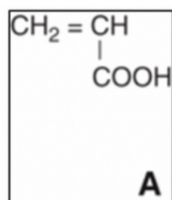


Figure 4A : Acide acrylique

Figure 4B : Acide méthacrylique

Figure 4C : Méthacrylate de méthyle [64]

1.5.2 La polymérisation radicalaire

Les polymères vinyliques sont obtenus par **polymérisation radicalaire**. Cette réaction résulte de l'ouverture de la double liaison et de l'adjonction des unités monomériques les unes à la suite des autres.

La réaction est initiée par la formation de radicaux libres (groupes possédant un ou plusieurs électrons non appariés) à partir d'un initiateur.

La polymérisation radicalaire comprend trois grandes étapes successives :

- l'amorçage (ou l'initiation) : c'est la réaction par laquelle un amorceur (ou initiateur), excité par un apport de chaleur ou de lumière, se dissocie pour former des radicaux libres. Ces radicaux libres, instables, vont rapidement interagir avec les monomères les plus proches avant de se recombinaison ou se transformer,
- la propagation : la longueur de la chaîne en croissance augmente de plusieurs unités de monomères,
- la terminaison : la croissance des chaînes est interrompue par des réactions de terminaison [102,103].

Dans le cas des PMMA, l'initiateur le plus utilisé est le peroxyde de benzoyle (figure 5). Sa dissociation initie la polymérisation des monomères de méthylméthacrylate en polyméthylméthacrylate (figure 6) [102].

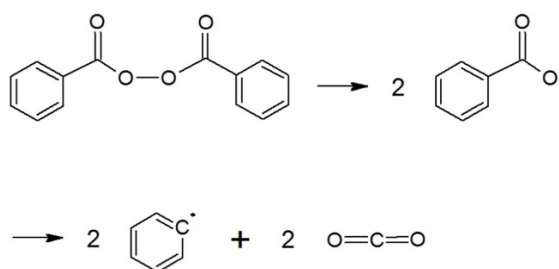


Figure 5 : Dissociation du peroxyde de benzoyle (amorceur de la polymérisation en PMMA) [110].

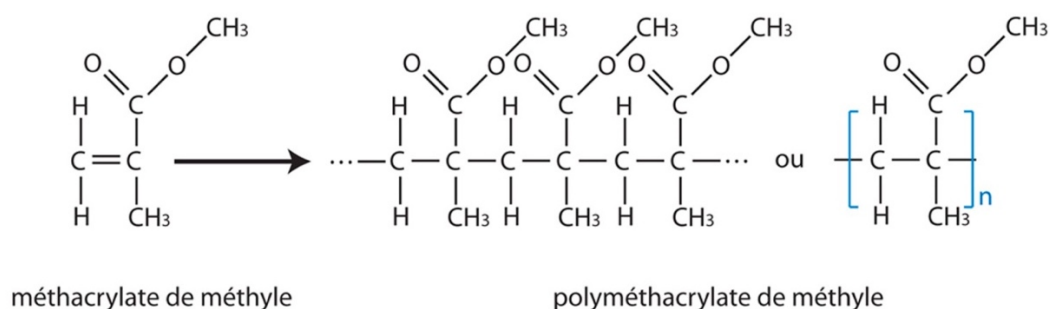


Figure 6 : Polymérisation radicalaire du méthacrylate de méthyle [102].

1.5.3 Les facteurs déclenchants

Il existe trois types de polymérisation selon le facteur déclenchant [9] :

- **thermopolymérisation** : la réaction est déclenchée à partir d'un apport de chaleur (bain d'eau chaude ou micro-ondes),
- **chémo- ou autopolymérisation** : la réaction est déclenchée par la présence d'un activateur chimique comme le N,N-diméthyl p-toluidine,
- **photopolymérisation** : la réaction est déclenchée par une exposition lumineuse.

1.5.4 Taux de conversion et concentration en monomères résiduels

A l'issue de la réaction de polymérisation des résines, tous les monomères n'auront pas été convertis en polymère. Deux notions sont alors importantes à prendre en compte : le taux de conversion et la teneur en monomères résiduels.

Le **taux de conversion** monomère-polymère indique combien de doubles liaisons non saturées ont réagi pendant la polymérisation.

Par **monomères résiduels** sont désignés les monomères qui n'ont pas été incorporés dans le réseau de polymère et sont susceptibles d'être relargués. Par la

suite ces composants pourraient causer des effets secondaires locaux et/ou systémiques.

Au fil du temps, les monomères résiduels quittent le polymère et diffusent dans la salive, bien qu'une certaine quantité de monomères non-liés restent piégés dans la structure du polymère et ne diffusent jamais dans l'environnement extérieur [66].

Selon la norme ISO 1567:1999 s'appliquant aux polymères pour bases de prothèses dentaires [114], la quantité maximale de MMA résiduels autorisée pour l'acrylate polymérisé à chaud est de 2,2% et de 4,5% pour l'acrylate polymérisé à froid.

La concentration en monomères résiduels dépend de différents paramètres, dont les plus importants sont le type de polymérisation, les conditions de polymérisation, ainsi que la structure et l'état de surface obtenus [39,60].

1.5.4.1 La méthode de polymérisation

La polymérisation à des températures élevées se traduit par une structure plus compacte du matériau, et par conséquent une plus petite quantité de monomères résiduels. Au contraire, une polymérisation à froid effectuée à température ambiante et sans pression donne une structure plus poreuse, et donc une quantité de monomères résiduels plus élevée [60].

1.5.4.2 Le cycle de polymérisation

Le temps et la température au cours desquels la réaction se déroule sont deux facteurs importants.

Pour les résines thermopolymérisables et photopolymérisables, des cycles de durcissement longs sont préférables aux cycles courts.

Lors de la thermopolymérisation, une température proche de 100 °C permet un meilleur durcissement qu'à 70 °C.

Il est conseillé de traiter thermiquement les résines autopolymérisées pour diminuer la concentration résiduelle en monomères [35].

1.5.4.3 Le traitement de post-polymérisation

Une polymérisation supplémentaire à chaud ou aux micro-ondes, ainsi qu'une immersion dans des solutions aqueuses dans un bain-marie pendant 1 à 7 jours avant d'appliquer la prothèse au patient réduiraient considérablement la concentration en monomères résiduels. En effet, la liaison ultérieure du monomère ou sa libération dans une solution aqueuse réduirait la quantité de monomères résiduels jusqu'à 25% [47,59,79].

1.6 Biodégradation des résines acryliques

1.6.1 La biodégradation

Dans la cavité buccale, les matériaux sont soumis à un milieu complexe dans lequel entrent en action des substances endogènes (protéines, enzymes, polysaccharides) et exogènes (substances ingérées). Il en résulte un phénomène de biodégradation susceptible d'altérer les propriétés chimiques, physiques et mécaniques des matériaux. De plus, la biodégradation peut entraîner la libération de monomères et/ou d'additifs toxiques induisant une série de réponses cellulaires et tissulaires aux conséquences cliniques importantes.

Ces phénomènes interviennent sous l'influence de différents facteurs, tels que les composés salivaires, la mastication et les habitudes alimentaires [19].

1.6.2 Relargage de composés

La principale conséquence clinique de la biodégradation des résines est la libération de composés potentiellement toxiques.

Dans une revue de littérature publiée en 2010, Bettencourt et coll. se sont intéressés aux études portant sur la biodégradation de différentes résines acryliques [19]. Dans la plupart des études, les conditions expérimentales ont consisté à incuber des échantillons de polymères de tailles et de formes différentes (disques, rectangulaires, cylindres) préparés selon les instructions du fabricant dans un liquide à température ambiante ou à 37 °C pendant des durées allant de quelques heures à deux mois. Les monomères ou additifs résiduels ont été extraits au moyen de milieux aqueux (eau distillée, salive naturelle ou artificielle, solution de Ringer, diluants organiques). L'éthanol et des mélanges éthanol/eau ont également été utilisés pour augmenter la solubilité de composés insolubles dans l'eau tels que les phtalates. Peu d'études expérimentales sur sujets humains ont été conduites [15].

La majorité des études rapportent une élution de composés non liés, principalement de monomères de méthacrylate de méthyle [55,95].

1.6.2.1 Relargage de monomères

Les monomères sont libérés en concentration importante durant les 24 premières heures suivant la polymérisation initiale, puis sont relargués en concentration plus modérée pendant plusieurs mois voire années. Des monomères résiduels ont été détectés jusqu'à trente ans après polymérisation [19,60].

1.6.2.2 Relargage d'autres composés

Outre les composés non liés, des produits de dégradation ont également été retrouvés.

La libération d'hydroquinone dans l'environnement buccal a été démontrée dans

des conditions *in vitro* et *in vivo* [60].

Le peroxyde de benzoyle, initiateur de la polymérisation, n'est pas totalement consommé au cours de la réaction de polymérisation et est libéré dans la cavité buccale. Il est retrouvé en plus faible quantité dans les résines polymérisées sous micro-ondes ou ayant subi une post-polymérisation. Son produit de dégradation, l'acide benzoïque, a également été identifié [21].

Le formaldéhyde est produit de l'oxydation du monomère méthylméthacrylate. La quantité de formaldéhyde générée dépend de la concentration en MMA et donc de la polymérisation. Le formaldéhyde est retrouvé en plus grande quantité dans les résines polymérisées à froid [60,67].

L'acide méthacrylique, issu de l'hydrolyse de MMA, a été observé dans des échantillons de résines dures de rebasage [94] et de conditionnement tissulaire [95].

Des tests *in vitro* et *in vivo* ont montré que les acrylates utilisés pour le conditionnement des tissus buccaux libéraient une grande quantité d'esters de phtalates [60].

Dans le tableau 7 sont récapitulées les différentes substances relarguées qui ont été identifiées dans les études [39].

Tableau 7 : Ingrédients et substances relargués par les résines PMMA [39]

Substance	Fonction
Méthylméthacrylate (MMA)	Monomère
Acide méthacrylique	Produit de dégradation des monomères de méthacrylate
Diméthylacrylate d'éthylène glycol	Monomère
Peroxyde de benzoyle	Initiateur
N,N-diméthyl-p-toluidine	Accélérateur (résines chémozpolymérisables)
Hydroquinone	Stabilisateur
Résorcinol	Stabilisateur
Pyrogallol	Stabilisateur
Uréthane diméthacrylate (UDMA)	Monomère matriciel de résines photopolymérisables et polymérisées sous micro-ondes
Polyméthacrylate d'éthyle	Monomère matriciel de résines photopolymérisables
Diméthacrylate de bisphénol A éthoxylé	Monomère matriciel de résines photopolymérisables
Camphoroquinone	Photoinitiateur des résines photopolymérisables
Charges inorganiques	Charges des résines photopolymérisables
Pigments de synthèse (rouge de cadmium)	Colorant
Pigments organiques	Colorant
Phtalate de dibutyle	Plastifiant
Salicylate de phényle	Absorbeur UV
Phtalate de dicyclohexyle	Plastifiant
Biphényle	Produit de réaction du peroxyde de benzoyle
Benzoate de phényle	Produit de réaction du peroxyde de benzoyle
Acide benzoïque	Produit de réaction du peroxyde de benzoyle
Formaldéhyde	Produit d'oxydation du MMA

2 La toxicité liée à l'utilisation des résines

2.1 *Évaluation de la toxicité des résines*

2.1.1 Biocompatibilité

La biocompatibilité peut se définir comme la capacité d'un matériau à provoquer une réponse biologique appropriée dans une application donnée. Elle implique une interaction entre un hôte, un matériau et une fonction prévue pour ce matériau. Ces trois aspects doivent se combiner harmonieusement pour que le matériau soit considéré comme biocompatible.

Dire qu'un matériau est biocompatible ne signifie pas qu'il est inerte. En effet, lorsqu'un matériau est inséré dans un tissu vivant, des interactions se produisent avec les systèmes biologiques complexes qui l'entourent, interactions qui ont pour résultat une réponse biologique qui peut varier en fonction du matériau, de l'hôte, et des forces et conditions auxquelles le matériau est soumis. Le matériau a un effet sur l'hôte, et l'hôte a un effet sur le matériau [42].

Tous les biomatériaux dentaires libèrent des substances dans l'environnement oral à des degrés divers. Les réactions biologiques peuvent avoir lieu soit au niveau local, soit loin du site de contact, c'est-à-dire systémiquement.

Un matériau peut alors induire différentes réactions : une toxicité systémique, une toxicité locale ou des réactions allergiques [90].

Différents tests et méthodes sont employés afin d'évaluer la biocompatibilité des matériaux dentaires. Les résultats de ces évaluations dépendent du matériau testé mais aussi de la méthode d'essai utilisée. Le tableau 8 donne un aperçu des tests les plus couramment employés pour l'évaluation de la compatibilité des matériaux dentaires [89].

Tableau 8 : Méthodes d'essai les plus couramment utilisées pour l'évaluation de la compatibilité des matériaux dentaires [89]

	Toxicité systémique	Toxicité locale	Autres réactions
<i>In vitro</i>	(Cultures cellulaires)	Cultures cellulaires	
Expérimentations animales	LD ₅₀	Tests d'implantation Tests pulpaire et dentinaires	
Patient	← Études cliniques →		
Autres	← Exposition professionnelle →		

2.1.2 Toxicité systémique

La plupart des matériaux utilisés en chirurgie dentaire relarguent des substances dans la cavité orale. Celles-ci peuvent être absorbées par le corps humain par le biais de différentes voies, comme l'inhalation ou la déglutition, entraînant un passage des barrières épithéliales du système gastro-intestinal ou respiratoire. Ces substances peuvent être transportées vers différents organes via la circulation sanguine.

Deux formes de toxicité systémique existent :

- la **toxicité aiguë**, dont les effets surviennent après une exposition unique et forte pendant une courte période (quelques jours à quelques semaines),
- la **toxicité subaiguë ou chronique**, dont les effets se développent à long terme à la suite d'une exposition faible mais répétée pendant une longue période d'exposition (mois ou années) [90].

La toxicité systémique s'étudie principalement sur des animaux de laboratoire.

La DL₅₀ (DL pour Dose Létale) correspond à la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50% d'un groupe d'animaux d'essai. En dentisterie, la plupart des substances sont administrées par voie orale. Pour une

substance inhalée, la concentration létale CL_{50} est utilisée. Ces mesures permettent d'évaluer le potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'un matériau [112].

Il a été rapporté que la DL50 orale aiguë (dose létale médiane) de MMA chez le rat était d'environ 9 g/kg de poids corporel. Cette concentration très élevée indique une très faible toxicité systémique aiguë du MMA [35].

Une étude portant sur des rats recevant du MMA par voie orale par le biais d'un tube stomacal est en accord avec cette évaluation. Cinq minutes après l'application orale, l'acide méthacrylique, un produit de dégradation du MMA, a été identifié dans le sang avec un pic après 10-15 min. Aucune altération des organes (foie, reins, cœur, rate, cerveau, poumon et intestin) n'a été trouvée. Ces données indiquent une faible toxicité aiguë du MMA appliqué par voie orale, qui est rapidement hydrolysé par des enzymes dans le sérum sanguin et ensuite métabolisé en substances moins toxiques, telles que le pyruvate, via le cycle de l'acide citrique [18].

2.1.3 Toxicité locale et cytotoxicité

Les substances relarguées par les matériaux peuvent induire une toxicité locale qui se manifeste par une réaction au niveau des tissus exposés tels que la muqueuse orale, la gencive, le tissu pulpaire et l'os alvéolaire.

La cytotoxicité fait référence à la toxicité sur les cellules, par exemple dans les cultures cellulaires. En réponse à la stimulation de leur métabolisme, les cellules peuvent produire des médiateurs pro-inflammatoires, ou encore mourir par nécrose ou apoptose (mort cellulaire programmée) [90].

La toxicité locale peut être évaluée par de nombreux tests. Des méthodes de test relativement simples comme les cultures cellulaires évaluent la toxicité du matériau non soumis à un milieu spécifique, tandis que les tests *in vivo* s'appliquant sur l'animal ou chez l'Homme apportent des informations sur la toxicité du matériau en s'approchant de ses conditions d'utilisation [89].

2.1.3.1 Études *in vitro*

2.1.3.1.1 Cultures cellulaires

La plupart des données sur la biocompatibilité que communiquent les fabricants proviennent d'études de cultures cellulaires. Elles permettent de mesurer de manière indirecte la biocompatibilité du matériau par son action sur les cellules, mais aussi de déterminer les concentrations toxiques du matériau testé et ses conséquences sur la morphologie et la croissance cellulaires, le degré de dommages cellulaires et les activités enzymatiques. En d'autres termes, ce test définit le comportement biologique du matériau et ses composants [40].

Des cellules isolées dérivées de tissus animaux ou humains sont introduites dans des plaques de culture. Il s'agit le plus souvent de fibroblastes de souris ou de cellules épithéliales humaine. D'autres cellules obtenues à partir de biopsies de tissus cibles sont également utilisées, comme les fibroblastes gingivaux ou pulpaire.

Ces cultures cellulaires sont incubées avec des extraits d'échantillons de résine acrylique. Une série de paramètres sont ensuite mesurés, par exemple le nombre de cellules survivantes, la synthèse protéique, l'activité enzymatique ou la synthèse de médiateurs inflammatoires [89].

Arenas-Arrocena et coll. ont réalisé une revue des études cellulaires qui étudient la cytotoxicité des résines PMMA [9]. Les études montrent que des facteurs tels que la méthode de polymérisation, la température, le cycle de polymérisation et le temps de stockage de la résine acrylique peuvent influencer la quantité de monomères, et donc la cytotoxicité du matériau [29,48]. La résine auto-polymérisée, au taux de monomères résiduels plus élevé, présente un niveau de cytotoxicité plus élevé que la résine polymérisée à chaud après 1 et 24 heures d'incubation [7,11,29].

L'effet cytotoxique des résines pour couronnes et bridges provisoires a aussi été démontré sur des cellules épithéliales et pulpaire [32,58].

Plus spécifiquement, il a été démontré que l'activateur N,N-diméthyl-p-toluidine [28] et l'hydroquinone [99] étaient cytotoxiques, que le formaldéhyde était cytotoxique à des concentrations plus faibles que le MMA [56], que les esters de phtalate, en plus de leur activité cytotoxique, avaient une activité œstrogénique [45], et que le peroxyde de benzoyle induisait la nécrose de cellules gingivales humaines [70].

Outre la cytotoxicité, les effets microbiens, la promotion ou l'inhibition de la prolifération des micro-organismes peuvent également influencer la biocompatibilité d'un matériau. Les résines PMMA, et en particulier les matériaux de rebasage, favorisent la croissance de divers champignons et bactéries tels que *Candida albicans* et d'autres espèces de *Candida*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* [30,39]. Il a aussi été démontré que l'agent de réticulation EGDMA pouvait augmenter la prolifération de deux pathogènes importants de la carie, *Streptococcus sobrinus* et *Lactobacillus acidophilus* [52].

2.1.3.1.2 Tests mutagènes et cancérogènes

Les études de mutagénicité, également appelées études de génotoxicité, impliquent la recherche de changements dans les cellules et l'ADN cellulaire. Des cellules saines sont exposées au matériau testé puis sont analysées à la recherche de signes de mutation.

Les auteurs ont rapporté des changements dans la structure et la fonction cellulaires de base tels que la perte de l'intégrité de la membrane, l'altération des activités enzymatiques et de la synthèse des macromolécules [13], la réduction des antioxydants [13,58], l'arrêt de la croissance cellulaire, la réduction de la viabilité [105] et de l'inhibition de la prolifération et de la différenciation cellulaires, la mutation génique [106], le retard du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose et de la nécrose cellulaires [13,58].

D'après une revue de littérature de Juráňová et coll., des études ont rapporté que les monomères réduisaient les niveaux de glutathion (GSH), piège à radicaux libre, dont le rôle est de protéger les structures cellulaires des dommages causés par les

dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). L'épuisement du pool intracellulaire de GSH pourrait alors contribuer de manière significative à la cytotoxicité, une augmentation des niveaux de DRO pouvant activer les voies conduisant à l'apoptose [53].

Des mutations géniques *in vitro* ont été observées. Les dommages chromosomiques, l'induction de ruptures de brins d'ADN, ainsi que les retards de cycle cellulaire étaient directement corrélés aux concentrations en monomères [91].

2.1.3.2 Études *in vivo*

2.1.3.2.1 Études d'implantation

Lors des tests d'implantation, les échantillons de diverses résines acryliques sont implantés par voie sous-cutanée, intramusculaire ou dans l'os d'un animal expérimental (rats, lapins). Après différentes périodes d'implantation du matériau dans les tissus (entre une semaine et plusieurs mois), le tissu est étudié de manière macroscopique et microscopique [89].

Ces implantations provoquent une irritation tissulaire légère à sévère. L'irritation tissulaire diminue entre le premier et le seizième jour de la période d'implantation. Cela peut s'expliquer par une réduction de la libération de monomères résiduels au fil du temps [39].

Concernant l'exposition à des vapeurs de monomères de méthacrylate de méthyle, des manifestations histopathologiques des poumons et de la trachée ont été observées. Les changements pathologiques statistiquement significatifs étaient la perte de cils de la trachée et de l'épithélium respiratoire bronchique, l'hyperplasie des follicules lymphoïdes péribronchiques et l'hyperémie capillaire respiratoire [41].

2.1.3.2.2 Tests dentinaires et pulpaire

La compatibilité pulpaire d'un matériau est étudiée sur les dents d'animaux de laboratoire ou sur des dents humaines. Dans les deux cas, les dents sont préparées aussi atraumatiquement que possible et sont ensuite exposées au matériau testé. L'augmentation de température à l'intérieur de la chambre pulpaire est ensuite mesurée [89].

Dans une étude *in vitro* conduite en 2015, Singh et coll. ont comparé les changements de température pulpaire pendant la fabrication de prothèses provisoires en technique directe avec trois résines de compositions différentes. Les différences d'élévation de température étaient statistiquement significatives pour les trois résines. Le polyméthacrylate de méthyle a montré la valeur d'élévation de température la plus élevée, suivie par le méthacrylate de polyéthyle et le composite bis-acrylate. Il a aussi été observé que l'étendue des dommages dépendait de l'épaisseur résiduelle de dentine [93].

2.2 Manifestations pathologiques chez le patient

Bien que les matériaux en résine soient considérés comme biologiquement acceptables, il existe des preuves des effets nocifs de leurs composants sur l'organisme, à la fois au niveau local et systémique. Chez les patients, les effets secondaires associés aux matériaux acryliques sont, dans la plupart des cas, de nature locale.

2.2.1 Réactions de la gencive et de la muqueuse orale

Bien que la résine acrylique soit un matériau à faible risque biologique, plusieurs auteurs ont signalé des symptômes directement liés à l'exposition des patients aux monomères résiduels.

Les symptômes rapportés sont [36,40,68] :

- une irritation chimique locale,
- une hypersensibilité,
- une inflammation,
- une ulcération des muqueuses,
- une sensation de brûlure dans la muqueuse palatine, la langue, la muqueuse buccale et l'oropharynx,
- une douleur de différentes intensités,
- un œdème,
- un érythème local.

Les changements décrits sont plus fréquents chez les patients dont les muqueuses de la cavité buccale sont déjà infectées, irritées et endommagées par divers médicaments ou vomissements. Le plus grand nombre de ces irritations est de caractère aigu et les symptômes disparaissent rapidement après élimination de la cause [60].

2.2.2 Réactions inflammatoires et infectieuses

L'irritation de la muqueuse buccale est l'effet indésirable local le plus courant. La muqueuse réagit par une inflammation sous forme de **stomatite prothétique**.

La stomatite de contact irritante (SCI) est plus courante que la variante allergique. La présentation clinique de la stomatite de contact irritante peut être très similaire à la stomatite de contact allergique, cependant le patch test est négatif dans le cadre d'une stomatite de contact irritante. Les lésions peuvent être causées par une irritation mécanique, ainsi que par des éléments chimiques ou physiques [25].

Des études épidémiologiques indiquent que la prévalence de la stomatite chez les porteurs de prothèses varie de 15% à plus de 70% [37].

Elle se caractérise par une inflammation et un érythème des muqueuses buccales couvertes par la prothèse. La réaction érythémateuse peut être localisée ou diffuse, et la muqueuse peut être lisse ou papillaire hyperplasique [44].

La classification de Newton décrit trois aspects cliniques de la stomatite prothétique [5,16,63] :

- type I : inflammation localisée avec tâches rouges autour des glandes salivaires palatines, associée à une inflammation diffuse d'une zone délimitée de la muqueuse palatine en rapport avec un traumatisme prothétique (figure 7A),
- type II : hyperhémie muqueuse diffuse lisse de toute la muqueuse en rapport avec la prothèse (figure 7B),
- type III : hyperhémie muqueuse avec un aspect granulaire et nodulaire (figure 7C).

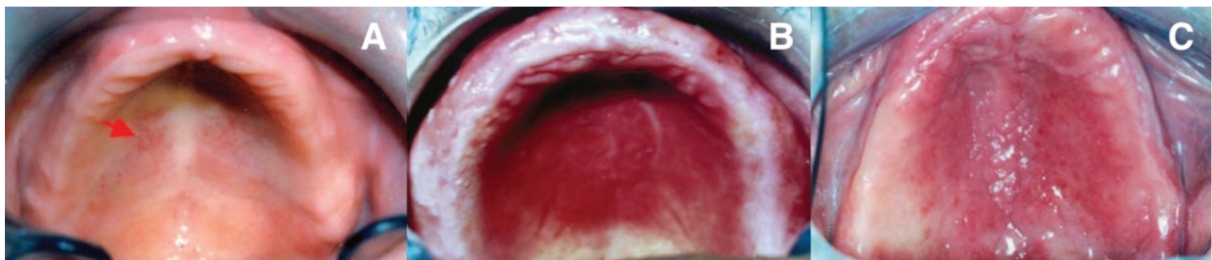


Figure 7A : stomatite de type I Figure 7B : stomatite de type II Figure 7C : stomatite de type III [63]

Malgré sa fréquence, la stomatite prothétique est le plus souvent asymptomatique ; seule une minorité de personnes souffrent de douleurs, de démangeaisons ou de sensations de brûlure. Le trouble est principalement diagnostiqué lors de l'examen comme la présence d'une inflammation ou d'un gonflement des tissus muqueux couverts par la prothèse.

L'étiologie de la stomatite est mal connue. Des associations de stomatite prothétique ont été signalées avec un traumatisme muqueux en raison d'un mauvais ajustement de la prothèse, de l'augmentation de l'âge de l'utilisateur de la prothèse, de l'augmentation de l'âge de la prothèse, d'une infection bactérienne et fongique et d'une mauvaise hygiène de la prothèse [37].

L'adhésion de micro-organismes, par exemple de *Candida albicans*, peut contribuer de façon significative au développement et à la gravité d'une stomatite prothétique [16]. Alors que la plupart des lésions liées à *Candida* sont des événements aigus, les lésions chroniques se produisent presque toujours au palais mou et sont associées au port de prothèses dentaires, où *Candida albicans* est l'espèce la plus répandue. Son adhésion et son accumulation sont favorisées par une structure de surface rugueuse des prothèses à base de PMMA [3,4,37]

2.2.3 Réactions pulpaires

Les résines PMMA autopolymérisables provoquent des irritations pulpaires lorsqu'elles sont utilisées pour des restaurations temporaires. Cela est lié à la libération des monomères résiduels, en particulier pendant les premiers jours suivant la polymérisation [39].

D'autre part, la prise du matériau peut provoquer une température élevée qui pourrait être responsable d'une irritation de la pulpe dentaire [33,75]. Les résultats montrent que la montée en température varie selon le matériau de restauration provisoire utilisé. La résine de polyméthacrylate de méthyle produit des températures intrapulpaires plus élevées que les résines bis-acryliques [43,57,93].

2.2.4 Réactions systémiques

Aucune réaction systémique grave liée au PMMA n'a été rapportée chez les patients [39].

L'ingestion de MMA peut provoquer une irritation gastro-intestinale, des nausées, des vomissements et de la diarrhée, ainsi que des effets indésirables sur le système nerveux central, notamment des maux de tête, une somnolence, des étourdissements, des troubles de l'élocution et une vision trouble [41].

2.3 Manifestations pathologiques chez le personnel

Les monomères des résines à base de PMMA sont volatils. Si les patients absorbent les substances libérées par les résines à travers la cavité buccale, c'est principalement aux vapeurs de MMA que sont exposés le personnel dentaire et les techniciens de laboratoire.

2.3.1 Les voies d'exposition

2.3.1.1 Les voies d'exposition aux résines PMMA

Les travailleurs sont exposés aux résines PMMA par trois grandes voies d'exposition :

- l'exposition par **inhalation**, il s'agit de la voie essentielle de pénétration des produits de dégradation émis lors de la fabrication de la résine,
- l'exposition par **contact cutané** par franchissement de la barrière cutanée,
- l'exposition par **ingestion**, les poussières peuvent être ingérées si l'hygiène n'est pas adéquate, ou encore se retrouver dans le système gastro-intestinal après déglutition lorsqu'elles sont inhalées [17].

2.3.1.2 Caractéristiques de l'exposition au MMA

L'exposition au méthacrylate de méthyle en milieu de travail se fait autant par les vapeurs que par le liquide, en raison de son point d'ébullition semblable à celui de l'eau et de sa faible volatilité [108].

2.3.1.2.1 Exposition aux vapeurs

La VEMP (Valeur d'Exposition Moyenne Pondérée, concentration moyenne de MMA présente dans l'air au niveau de la zone respiratoire du travailleur) est estimée à

50 ppm, la valeur seuil de DIVS (Danger Immédiat pour la Vie ou la Santé) à 1 000 ppm, et la LIE (Limite Inférieure d'Explosibilité) à 21 000 ppm.

L'odeur du méthacrylate de méthyle peut être détectée à partir de 0,05 ppm. Elle peut représenter un signe d'avertissement adéquat à une exposition dangereuse [108].

2.3.1.2.2 Exposition au liquide

À cause de sa faible volatilité, le méthacrylate de méthyle peut demeurer suffisamment longtemps sur la peau pour être absorbé.

Lors de contact accidentel du liquide avec la peau, sa faible solubilité dans l'eau nécessite l'utilisation du savon et de l'eau afin d'éliminer le produit [108].

2.3.2 Réactions cutanées

La dermatite de contact est une maladie cutanée inflammatoire relativement fréquente, il s'agit de la dermatose la plus fréquente [26]. Chez le personnel de santé, deux formes sont à différencier : la dermatite de contact irritante causée par des produits chimiques qui exercent des effets irritants, pour laquelle aucune réaction immunitaire ne rentre en jeu, et la dermatite de contact allergique consécutive à l'exposition préalable à des substances allergènes qui induisent des réponses immunologiques.

La dermatite de contact irritante peut se manifester sous forme de lésions aiguës et chroniques :

- la **forme aiguë** se caractérise généralement par un érythème, des cloques, des pustules, une hémorragie, des croûtes, des écailles et des érosions, ainsi que par un prurit ou même une douleur. Les lésions cutanées sont bien délimitées, situées dans les zones de contact et généralement asymétriques ;
- la **forme chronique** est caractérisée par des lésions localisées ou diffuses, sous forme de plaques squameuses érythémateuses mal définies, une

sécheresse de la peau, des lichénifications et une desquamation (figure 8) [65,81].



Figure 8 : Dermatitis de contact irritante chronique [81].

Les signes apparaissent sur les sites directement exposés, généralement les pulpes des trois premiers doigts de la main, avant de s'étendre sur une surface plus importante.

La dermatite de contact peut parfois survenir sur le visage ou les yeux du personnel dentaire [60].

2.3.3 Effets sur le système nerveux

Une action neurotoxique directe est possible chez les prothésistes dentaires, qui manipulent la résine à mains nues. Les plaintes neurologiques sont plus fréquentes chez les personnes ayant une carrière plus longue et une exposition plus lourde. Le méthacrylate de méthyle est absorbé par la peau et est connu pour affecter la fonction nerveuse myélinisée.

Des signes de neurotoxicité périphérique ont été observés chez des techniciens dentaires exposés à la fois par contact cutané et par inhalation (paresthésie, engourdissement des doigts, faiblesse dans les extrémités).

Des effets indésirables sur le système nerveux central sont également rapportés, notamment des maux de tête, une somnolence, des étourdissements, des troubles de l'élocution et une vision trouble [41].

2.3.4 Effets sur l'épithélium nasal

Le MMA, volatil, est une substance irritante et corrosive. L'épithélium olfactif nasal est le premier tissu cible. La dégénérescence et la nécrose des muqueuses nasales sont signalées à de faibles concentrations. L'acide méthacrylique provoque lui aussi des lésions de l'épithélium olfactif [69,84].

2.3.5 Effets sur le système respiratoire

Le méthacrylate de méthyle est un irritant respiratoire et un sensibilisant qui a été associé à l'asthme professionnel dans quelques rapports de cas.

Contrairement à l'asthme, l'irritation respiratoire est une réaction non immunologique des voies respiratoires. Elle résulte de l'inhalation de substances irritantes à des doses suffisantes pour provoquer une inflammation. Les irritants respiratoires peuvent provoquer des syndromes cliniquement similaires à ceux qui résultent de la sensibilisation respiratoire allergique et il peut être difficile de déterminer cliniquement qu'une personne souffre d'une maladie respiratoire provoquée par un sensibilisant ou par un irritant. Pour cette raison, les médecins parlent d'asthme professionnel (OA), une catégorie qui comprend à la fois la sensibilisation et l'irritation [41].

2.3.6 Effets gastro-intestinaux

L'inhalation de MMA provoque une diminution de la mobilité gastro-intestinale, et son ingestion des nausées, des vomissements et de la diarrhée [52].

3 Les réactions allergiques provoquées par la résine

3.1 L'allergie

3.1.1 Allergie et allergènes

L'allergie est une réponse exacerbée du système immunitaire contre des protéines extrinsèques appelées allergènes.

Le MMA résiduel libre et les molécules de formaldéhyde peuvent être associés à des protéines de la bouche du patient, formant de grosses molécules appelées haptènes responsables de réactions allergiques des tissus buccaux qui se manifestent le plus souvent par des réactions d'hypersensibilité de type I ou de type IV [60].

Dans l'hypersensibilité de type I, dite immédiate, l'allergène induit, par le biais de cellules dendritiques puis de l'activation de lymphocytes T, la sécrétion d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques par des lymphocytes B. Le tableau clinique peut varier selon la gravité. Le délai de survenue entre les manifestations et le contact avec l'allergène est généralement court, souvent inférieur à 2 heures. Lors d'un nouveau contact, la reconnaissance de l'allergène induit une activation puis la dégranulation des cellules effectrices de l'anaphylaxie [6].

L'hypersensibilité de type IV, dite retardée, fait intervenir des lymphocytes T spécifiques. Ici, deux phases sont nécessaires : une phase initiale de sensibilisation cliniquement muette, et une phase de révélation. Lors de la sensibilisation, les haptènes, après avoir traversé la couche cornée, interagissent avec les cellules de Langerhans qui migrent jusqu'au ganglion lymphatique et activent des lymphocytes T. Lors d'un nouveau contact avec l'haptène, les manifestations cliniques d'eczéma apparaissent. Il s'agit de la réaction allergique conduisant aux stomatites et dermatites de contact [6].

Le méthacrylate de méthyle est reconnu fortement sensibilisant [25]. La prévalence de l'allergie aux acrylates et méthacrylates dans la population est estimée à environ 1% [27]. Elle toucherait préférentiellement les femmes [82].

Outre le MMA, presque tous les autres composants des résines PMMA peuvent provoquer une allergie. Le peroxyde de dibenzoyl provoque des réactions allergiques relativement souvent, en particulier chez les assistantes dentaires et les prothésistes dentaires. Des sensibilisations à l'hydroquinone, au N N'-diméthyl-p-toluidine et aux phtalates sont également fréquemment retrouvées lors des tests [38].

Il a été documenté dans des expérimentations animales que des allergies croisées avec d'autres acrylates pouvaient se développer après sensibilisation au MMA [39].

Seules les formes monomères sont à risque de sensibilisation, les polymères dans le matériau fini ne causant pas eux-mêmes de dermatose allergique de contact [6].

3.1.2 Mécanismes de l'allergie

La cascade allergique commence par la reconnaissance et l'absorption des allergènes par des cellules présentatrices d'antigènes, principalement les cellules dendritiques (CD). Il a été démontré que les CD jouaient un rôle crucial dans l'orchestration des manifestations allergiques. En utilisant différents récepteurs, les CD sont capables de reconnaître et d'intérioriser un certain nombre d'allergènes provenant de diverses sources conduisant à une sensibilisation.

Le rôle des cellules épithéliales a également été mis en évidence dans le déclenchement et la modulation des réponses immunitaires aux allergènes. En plus de fournir une barrière physique, les cellules épithéliales peuvent interagir avec les allergènes et influencer le comportement des CD [88].

3.1.3 Physiopathologie

3.1.3.1 Pénétration de la substance

Un prérequis au déclenchement de la réaction allergique de contact est la pénétration de la substance à travers la couche cornée de l'épiderme.

Il est généralement admis que les molécules impliquées dans l'eczéma de contact allergique ont un poids moléculaire inférieur à 1000 kilodaltons (kDA). Au cours des dernières années, de nombreuses publications ont attesté du fait que des molécules à poids moléculaire beaucoup plus élevé (> 1000 kDA), en particulier des protéines et/ou des enzymes, étaient susceptibles de pénétrer dans la peau, en particulier lorsque la barrière cutanée est altérée [98].

3.1.3.2 Phase afférente : phase de sensibilisation

La substance incriminée est un haptène, c'est-à-dire une molécule qui n'est pas intrinsèquement sensibilisante, mais qui le devient en se fixant sur des protéines épidermiques, intracellulaires et/ou des membranes cellulaires. Ayant atteint les couches vivantes de l'épiderme, l'haptène est internalisé par des cellules dendritiques, dénommées cellules de Langerhans ou encore cellules présentatrices d'antigènes. Ces cellules associent alors l'haptène en surface à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classes I et II. Ces réactions biologiques entraînent la formation de nombreuses cytokines, essentiellement diverses interleukines.

Les cellules de Langerhans migrent alors vers les ganglions lymphatiques régionaux et entrent en contact avec des lymphocytes T CD8+. Ces lymphocytes deviennent spécifiques de l'allergène, prolifèrent et circulent à travers l'organisme, en particulier la peau. Ils jouent donc un rôle primordial dans l'éclosion future de l'eczéma de contact allergique, tandis que les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle immunomodulateur [98].

3.1.3.3 Phase efférente : phase de révélation

Cette phase correspond au déclenchement de l'eczéma de contact allergique et de ses manifestations cliniques.

Lors d'un nouveau contact avec l'haptène, celui-ci sera de nouveau présenté par les cellules de Langerhans aux lymphocytes T CD8+ spécifiques de l'allergène. Dans cette situation nouvelle, le contact s'établit dans l'épiderme, c'est-à-dire sur le site même de pénétration de l'haptène. Divers lymphocytes sont attirés par les médiateurs cellulaires. La réaction inflammatoire s'amplifie, car des interactions complexes s'enchaînent avec divers lymphocytes cytotoxiques.

C'est ainsi que démarre la réaction eczémateuse, le plus souvent après 48 ou 72 heures, parfois plus précocement [98].

3.1.4 Réactions croisées, réactions concomitantes

Les réactions croisées sont intéressantes à connaître parce qu'elles permettent, dans une certaine mesure, de prédire des réactions allergiques vis-à-vis de substances apparemment différentes [98].

Dans une étude conduite en 2010, Aalto-Korte et coll. ont conclu que l'exposition aux méthacrylates pouvait induire une réactivité croisée aux acrylates, tandis que l'exposition aux acrylates ne conduisait généralement pas à une sensibilisation croisée aux méthacrylates [2].

3.2 Réactions allergiques chez le patient

Les allergies chez les patients sont plus rares que celles rencontrées chez le personnel dentaire. Cela peut s'expliquer de plusieurs façons :

- la réaction de polymérisation ayant déjà eu lieu, le taux de MMA relargué est plus faible [98],

- la salive dilue rapidement les antigènes potentiels, les lave et les digère avant qu'ils ne puissent pénétrer dans la muqueuse buccale [41],
- la muqueuse buccale étant plus vascularisée que la peau, les antigènes potentiels qui pénètrent la muqueuse sont éliminés avant qu'une réaction allergique ne puisse s'établir [41].

Si un patient est sensibilisé à un allergène par la peau, la muqueuse buccale peut ne pas développer de manifestations cliniques allergiques ; cependant, si la sensibilisation se fait par voie orale, il est hautement probable que le patient développera également des signes allergiques cutanés et des manifestations cliniques [25].

3.2.1 La stomatite de contact allergique

3.2.1.1 Définition

La stomatite de contact allergique (SCA) est un trouble immuno-inflammatoire provoqué par une réaction immunitaire d'hypersensibilité spécifique à un allergène exogène ou à des allergènes qui sont en contact direct avec la muqueuse buccale [34].

Elle n'a pas de prédilection d'âge mais est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes [34].

La SCA survient chez les patients qui y sont génétiquement sensibles, mais une exposition préalable à un sensibilisateur particulier est nécessaire pour générer une réponse immunitaire à hypersensibilité retardée spécifique à l'antigène après l'exposition primaire. En effet, une SCA ne se développera qu'après une exposition répétée à une concentration sous-seuil de l'allergène, chaque exposition étant insuffisante pour générer des signes et symptômes allergiques. Cela peut donc nécessiter des semaines ou des mois d'expositions répétées avant que la réaction allergique ne se produise [54].

La réponse allergique des stomatites de contact peut être médiée par une hypersensibilité de type I, qui est très rare, ou une hypersensibilité de type IV, qui est la plus courante [25].

3.2.1.2 *Immunité de la muqueuse buccale*

La muqueuse buccale est constamment exposée à un large éventail d'agents étrangers, dont certains peuvent être des allergènes.

L'épithélium de la muqueuse buccale représente la barrière la plus externe, protégeant les tissus plus profonds des dommages physiques, de l'invasion par les micro-organismes et de la pénétration de l'eau et des molécules hydrosolubles. L'épithélium kératinisé de la muqueuse masticatoire du palais dur et de la gencive est moins perméable et physiquement plus dur que l'épithélium non kératinisé de la muqueuse buccale, du ventrum de la langue et du plancher de la bouche.

L'épithélium et la lamina propria sous-jacente sont dotés de cellules immunitaires intrinsèques, comprenant des cellules dendritiques présentant des antigènes, des cellules tueuses naturelles et des leucocytes polymorphonucléaires avec leurs cytokines et chimiokines associées. Ceux-ci, ainsi que les médiateurs biologiques dérivés des kératinocytes, le flux salivaire, l'immunoglobuline sécrétoire salivaire A et le fluide gingival contribuent à l'immunité de la muqueuse buccale [34].

3.2.1.3 *Manifestations cliniques*

Cliniquement, la SCA peut se manifester par un érythème intense (figure 9), des vésicules, des érosions, des ulcères, une hyperkératose hirsute ou une combinaison qui peut s'étendre au-delà de la zone présumée de contact avec l'allergène. Ces signes sont souvent accompagnés de douleur, de sensation de brûlure ou de démangeaisons.



Figure 9 : Stomatite de contact chez un patient allergique aux méthacrylates [82].

L'aspect clinique dépend de la nature et de la puissance de l'allergène, de la période d'exposition et de la concentration de l'allergène.

Un cas d'urticaire étendu chez une patiente de 58 ans a été rapporté (figure 10). Le patch test s'est révélé positif à l'hydroquinone, produit relargué par la prothèse de la patiente [39].

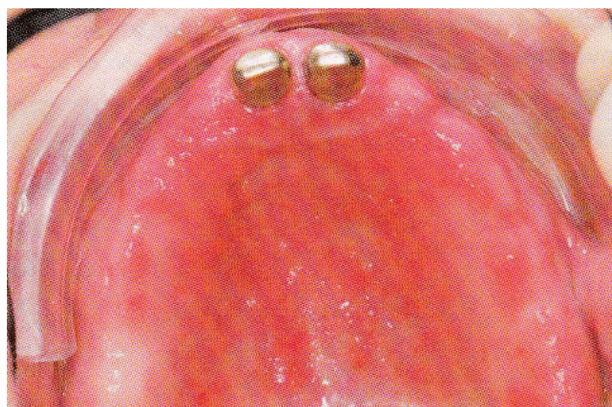


Figure 10 : Réaction allergique à l'hydroquinone [39].

La réaction allergique peut être aggravée par une exposition simultanée à un autre agent allergène, générant des réactions immunitaires additives ou synergiques en plus de l'allergène de contact.

L'irritation mécanique locale réduit le seuil critique de l'allergène nécessaire à la génération d'une réponse immunitaire d'hypersensibilité retardée médiée par les

cellules T. Ainsi, si l'épithélium est perturbé par une irritation mécanique, il devient plus perméable et l'allergène de contact peut plus facilement atteindre les kératinocytes profonds et les cellules immunitaires innées. L'irritation mécanique régule également à la hausse l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs inflammatoires potentialisant la réaction immunitaire provoquée par l'allergène de contact [34].

3.2.1.4 Démarche diagnostique

Les caractéristiques de la SCA ne sont ni cliniquement ni histopathologiquement spécifiques, de sorte que le diagnostic est généralement présomptif et ne peut être confirmé que par la résolution de l'inflammation après le retrait ou l'élimination de l'allergène responsable présumé.

Plusieurs affections muqueuses buccales doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel de l'SCA :

- stomatite de contact irritante,
- érythroplasie,
- érythroleucoplasie,
- lichen plan,
- gingivite à plasmocytes,
- changements muqueux secondaires à une anémie,
- syndrome de bouche brûlante,
- mucite inflammatoire non spécifique,
- affections immuno-inflammatoires telles que le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde muqueuse [34].

3.2.1.5 Traitement et pronostic

Le traitement consiste en l'élimination de l'agent causal. Les signes et symptômes cliniques disparaissent généralement progressivement après le retrait de l'allergène responsable [25].

3.2.2 Réaction allergique à une couronne provisoire

Il existe de nombreux rapports de cas de réactions allergiques au méthacrylate de méthyle dans les prothèses dentaires ou les appareils orthodontiques, la cause principale étant les monomères résiduels résultant de la réaction de polymérisation incomplète.

Mesquita et coll. ont décrit le cas d'une réaction allergique consécutive à la réalisation d'une couronne provisoire [74]. Un patient de 33 ans a consulté en raison d'une gêne et de douleurs situées au niveau de la première prémolaire supérieure gauche (24). Le patient a indiqué que son dentiste avait réalisé une couronne en acrylique provisoire deux mois auparavant. Depuis, il souffre d'inconfort et de gencives érythémateuses saignantes. L'examen clinique intra-oral a révélé une lésion érythémateuse avec des caractéristiques granulomateuses, saignant au contact, mesurant environ 1,5 cm de diamètre dans la région de la gencive marginale et attachée de la prémolaire maxillaire gauche (figure 11). La radiographie rétroalvéolaire n'a montré aucune anomalie. Le sondage autour de la limite de la couronne a montré une bonne adaptation et l'absence d'excès de matériau ou de ciment.



Figure 11 : Lésion siégeant au niveau de la dent 24 [74].

Une biopsie de la lésion a été prélevée dans la région vestibulaire et envoyée au laboratoire de pathologie. Le diagnostic d'inflammation chronique a été posé. Au vu de toutes ces informations, il a été conclu que l'agent causal était la résine acrylique provisoire.

Les signes et symptômes inflammatoires ont disparu après scellement de la

Les signes et symptômes inflammatoires ont disparu après scellement de la couronne définitive (figure 12).



Figure 12 : Diminution des symptômes après scellement de la couronne définitive [74].

3.3 Réactions allergiques chez le personnel

Les dentistes et techniciens de laboratoire sont particulièrement à risque de développer des affections cutanées. Les données de la littérature suggèrent que 20 à 40% des prothésistes dentaires seraient sensibilisés aux acrylates [60].

3.3.1 Dermatite de contact allergique

Si les patients développent rarement une stomatite de contact aux produits dentaires, le risque de développer une dermatite de contact d'origine professionnelle est très élevé chez les chirurgiens-dentistes et le personnel dentaire.

3.3.1.1 Définition

La dermatite de contact allergique (DCA), aussi appelée eczéma de contact, est un terme clinique utilisé pour décrire une réaction inflammatoire cutanée. Il s'agit d'une maladie cutanée courante causée par des réponses d'hypersensibilité retardée de type IV aux allergènes qui entrent en contact avec la peau [78].

Chez l'homme, la dermatite de contact allergique survient généralement en réponse à des composés de faible poids moléculaire après de nombreuses expositions sous-seuil répétées qui n'induisent pas de signes et symptômes allergiques initialement. Ceci est appelé la phase afférente, dite de sensibilisation de la dermatite allergique de contact. La phase afférente peut prendre des semaines ou des mois d'expositions répétées au produit sensibilisant.

Progressivement, le patient devient allergique au composé incriminé et une dermatite survient lors d'expositions supplémentaires à l'allergène. Il s'agit de la phase efférente, dite de révélation de la dermatite allergique de contact.

3.3.1.2 Epidémiologie

Bien que l'incidence et la prévalence de la DCA dans la population générale ne soient pas précisément estimées, la prévalence est estimée entre 15% et 25% [81]. Cause majeure de maladie professionnelle de la peau, elle représente environ 20% de toutes les plaintes liées à la santé liées au travail [54]. Elle toucherait 1% des dentistes et prothésistes dentaire [87].

Aalto-Korte et coll. ont analysé les cas de dermatite de contact allergique aux acrylates et méthacrylates chez le personnel dentaire répertoriés par le FIOH (Finnish Institute of Occupational Health). Les allergènes les plus fréquemment positifs sont le 2-HEMA chez les dentistes et les assistantes dentaires et le MMA et l'EGDMA chez les prothésistes dentaires [1]. Chez les techniciens dentaires présentant une dermatite de contact allergique d'origine professionnelle, les acrylates et méthacrylates sont les allergènes les plus fréquemment positifs, affectant environ un tiers des techniciens [27].

3.3.1.3 Manifestations cliniques

Sur le plan clinique, l'aspect des dermatites de contact d'irritation est très proche des dermatites de contact allergiques. Cependant, certains signes sont plutôt en

faveur d'une dermatite de contact allergique, comme un prurit intense, une extension des lésions au-delà de la zone de contact voire à distance, l'aspect polymorphe associant érythème, vésicules, suintement, desquamation, croûtes. Les autres différences cliniques entre la DCI et la DCA sont l'apparition plus rapide de la DCI et la tendance de la DCA à se propager [26].

Chez le personnel dentaire, la forme la plus typique est la pulpите douloureuse (figure 13), hyperkératosique, squameuse et fissuraire. Elle touche particulièrement le bout des doigts (figure 14), en particulier des trois premiers doigts de la main non dominante, bien que les parties latérales et dorsales des doigts soient également fréquemment touchées (figure 15) [66, 73].



Figure 13 : Pulpite allergique aux acrylates chez une dentiste [26].



Figure 14 : Dermatite de contact allergique chez un dentiste affectant le bout des trois premiers doigts [87].



Figure 15 : Dermatite de contact allergique chez une dentiste affectant les faces dorsales des doigts [111].

L'association à des paresthésies des doigts est très évocatrice d'une exposition cutanée aux acrylates. Elles peuvent persister de plusieurs semaines à plusieurs mois après la guérison de l'eczéma.

L'eczéma peut également toucher le visage, les paupières et le cou par voies manuportée (mains contaminées) ou aéroportée (produits volatiles) (figure 16 et 17) [26,27]. Des cas de conjonctivites professionnelles associées à une sensibilisation au contact du méthacrylate ont également été rapportées [87].



Figure 16 : Dermatite de contact allergique aux acrylates chez un prothésiste dentaire avec un eczéma localisé au visage [111].



Figure 17 : Dermatite de contact allergique aux acrylates chez un prothésiste dentaire avec un eczéma localisé au cou [111].

Plusieurs phases cliniques se succèdent :

- la **phase érythémateuse**, avec un érythème ou un œdème cutané mal défini,
- la **phase humide**, caractérisée par des érosions et de l'humidification (figure 18), suivie par l'apparition de croûtes,
- la **phase squameuse**, lorsque la couche cornée se répare [81].



Figure 18 : Dermatite allergique de contact en phase humide [81].

La DCA aiguë se développe après 24 à 48 heures. Les lésions cutanées sont initialement asymétriques et limitées à la zone de contact. En cas de réactions sévères, il y a un gonflement et des cloques.

Lorsque les lésions cutanées persistent, une DCA chronique peut se développer. La principale caractéristique de la DCA chronique est la réaction épidermique avec lichénification, fissures et prurit.

3.3.1.4 Démarche diagnostique

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, l'anamnèse et le bilan allergologique permettant de différencier :

- la dermatite de contact d'irritation : exposition professionnelle à des irritants, guérison complète pendant les congés, absence d'allergie de contact aux produits manipulés,
- la dermatite de contact allergique : exposition professionnelle à des allergènes, confirmation de la sensibilisation par des tests épicutanés [27].

Actuellement, le diagnostic de dermatite de contact allergique repose donc sur l'association d'un aspect clinique évocateur et de tests cutanés positifs et pertinents avec l'exposition du patient [26].

Le bilan allergologique devant une suspicion de dermatite de contact allergique repose sur la pratique de tests épicutanés, aussi appelés patch-tests, avec la batterie standard européenne. Il existe aussi des batteries de tests spécialisées selon l'activité professionnelle, dont la batterie dentaire et la batterie acrylates (figure 19). Il est également possible de tester les produits utilisés par le patient [26].

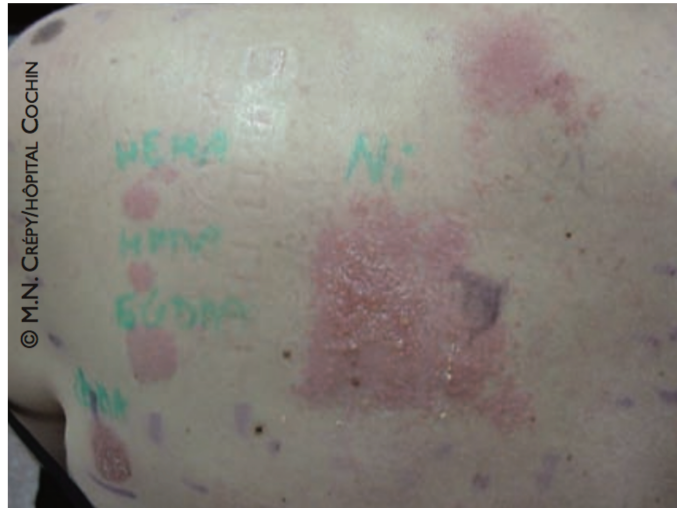


Figure 19 : Tests épicutanés positifs aux acrylates et au nickel chez une assistante dentaire présentant un eczéma des mains [26].

Le patch-test est une procédure de diagnostic normalisée qui est nécessaire pour confirmer la dermatite de contact allergique. Celui-ci permet de reproduire la lésion primitive (eczéma) au contact des substances auxquelles le patient s'est sensibilisé. Les allergènes potentiels sont appliqués sur la peau du dos du patient, qui présente une grande densité de cellules de Langerhans. Après 2 jours, le site d'application de chaque allergène potentiel est évalué (figure 20). Un patch test positif récapitule la phase efférente de la dermatite de contact allergique (c'est-à-dire que l'allergène induit une dermatite) et cela aide à identifier le produit chimique incriminé initial.



Figure 20 : Patch test positif à l'acrylate chez un dentiste [104].

3.3.1.5 Traitement et pronostic

À l'heure actuelle, il n'existe aucune possibilité de désensibilisation dans le cadre de la dermatite allergique de contact. Chez l'homme, des tentatives d'immunotolérance à certains haptènes n'ont pas permis d'obtenir de résultats fiables et constants [98].

Le traitement de choix de la dermatite de contact allergique consiste alors à éviter les allergènes du produit chimique incriminé.

3.3.1.5.1 Traitement de la DCA aiguë

Au stade d'eczéma aigu et en fonction du suintement, il faut assécher les lésions et éviter toute application de corps gras pouvant favoriser l'occlusion et la macération. Les bains ou les compresses humides permettent une sédation rapide des sensations.

Très rapidement, les bains ou les compresses humides font place aux corticostéroïdes à usage topique. Le traitement est maintenu pendant 7 à 10 jours. Par la suite, le sevrage du corticostéroïde local peut être débuté par l'application d'émollients en alternance.

Dans les formes généralisées et sévères, la dermatite de contact aiguë peut requérir l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique, voire d'antihistaminiques pour calmer un prurit ou favoriser la sédation [78,98].

3.3.1.5.2 Traitement de la DCA chronique

Dans certains cas, la dermatite allergique de contact peut perdurer et devenir chronique, tout particulièrement lorsque l'allergène mis en cause ne peut être évité, faisant partie de l'environnement professionnel. Les mesures de protection individuelles et collectives prennent alors toute leur importance, et une collaboration étroite avec la médecine du travail est souvent indispensable [98].

Les corticostéroïdes topiques restent indiqués, utilisés avec prudence au long cours, en surveillant l'apparition d'éventuels effets secondaires.

Des préparations contenant de l'acide salicylique peuvent être prescrites lorsque la dermatite de contact devient chronique, sèche et hyperkératosique. Les émollients eau dans l'huile sont recommandés.

Les corticostéroïdes par voie générale doivent être évités au long cours. Leur usage entraînerait, dans le cadre d'une dermatite de contact chronique, l'apparition d'effets secondaires inévitables ainsi qu'un phénomène de rebond à leur arrêt.

La PUVAthérapie (irradiation par des rayons Ultra-Violets A) peut avoir son utilité dans le cadre du traitement d'une dermatite allergique de contact chronique. Elle serait particulièrement efficace et justifiée pour une dermatite des mains.

Les immunosuppresseurs par voie générale peuvent, dans des cas exceptionnels, être envisagés. La ciclosporine représente, actuellement, la molécule de choix pour ces cas mais doit rester une thérapeutique d'exception. Elle est susceptible d'atténuer considérablement les symptômes, malgré le maintien du contact avec l'allergène. Elle ne peut toutefois constituer qu'une solution à court terme en raison de son risque de néphrotoxicité et de l'éventuelle apparition d'une hypertension [98].

Les dermatoses professionnelles aux acrylates et méthacrylates entrent dans le cadre des maladies professionnelles indemnisables du régime général de la Sécurité sociale [27].

3.3.2 Urticaire de contact

L'urticaire de contact est caractérisée par des papules et/ou des plaques érythémato-œdémateuses à bords nets. Il n'y a aucun signe épidermique, c'est-à-dire ni desquamation, ni croûte, ni suintement, ni fissure, en dehors de rares signes de

grattage surajoutés. Le prurit est souvent intense. Le caractère immédiat de l'éruption survenant dans les minutes ou l'heure suivant le contact avec la substance responsable et la disparition rapide en quelques heures après arrêt de ce contact laissant une peau normale sans séquelle évoquant d'emblée le diagnostic [26].

3.3.3 Allergies respiratoires

Les causes les plus fréquentes d'asthmes professionnels concernent l'asthme au méthacrylate de méthyle. Les observations d'asthme se sont multipliées depuis les années 80, sous forme de cas cliniques isolés chez des dentistes, assistantes et prothésistes dentaires [86].

3.3.3.1 Physiopathologie

La structure chimique des acrylates montre qu'il s'agit de molécules très réactives, pouvant se lier de façon covalente avec les protéines de l'organisme, leur conférant ainsi le rôle d'haptène. Toutefois, des IgE spécifiques des méthacrylates n'ont jamais été mises en évidence chez les sujets atteints et les prick-tests (tests pratiqués pour identifier les allergènes respiratoires) réalisés avec les mêmes substances sont négatifs. Que ces conjugués ne représentent pas l'allergène en cause ou que l'asthme soit dû à un mécanisme IgE-indépendant reste en question.

La présence d'un temps de latence avant le début des symptômes, la constatation de réponses bronchiques tardives lors des tests de provocation spécifique, le petit nombre de sujets atteints, l'observation d'urticaires associées et d'eczémas suggèrent cependant qu'un mécanisme immuno-allergique est en jeu [86].

3.3.3.2 Manifestations cliniques

La symptomatologie survient après un temps de latence de quelques semaines ou mois à plusieurs années après le début du contact sensibilisant.

Une rhinite allergique associant prurit nasal, rhinorrhée aqueuse et obstruction nasale peut accompagner ou non l'asthme, elle peut aussi le précéder. Une conjonctivite, laryngite et pharyngite ou urticaire de contact peuvent aussi être associées [6].

L'asthme survient habituellement chez un sujet préalablement indemne de toute affection respiratoire, au travail et/ou le soir au retour du travail. Les symptômes peuvent s'aggraver progressivement au cours de la semaine de travail. Les week-end sont épargnés et les symptômes respiratoires disparaissent pendant les congés [86].

3.3.3.3 Démarche diagnostique

L'interrogatoire permet de déterminer l'origine des symptômes.

La spirométrie de pointe, réalisée par le sujet lui-même 4 à 6 fois par jour au travail et pendant les périodes de repos, permet de mettre en évidence les effets favorables de l'arrêt de travail et la chute des débits de pointe avec la reprise.

Afin de préciser l'étiologie, différents tests peuvent être réalisés :

- les tests immunologiques (prick tests) : une goutte de solution contenant l'allergène est déposée à la face antérieure de l'avant-bras, qui est ensuite percée avec une lancette pour permettre l'introduction de l'allergène dans l'épiderme,
- le test de provocation nasale,
- le test de provocation bronchique [86].

3.3.3.4 Traitement et pronostic

Si l'exposition se poursuit, la rhinite, si elle est apparue isolément, va se compliquer d'un asthme, puis de l'aggravation des symptômes respiratoires.

Après éviction, il y a guérison si l'éviction est survenue suffisamment tôt. Mais plus souvent, il y a persistance d'un état asthmatique de gravité variable, d'autant plus à craindre que l'exposition a été poursuivie plus longtemps après que les symptômes respiratoires soient apparus [86].

4 Réglementation, recommandations et solutions alternatives

4.1 Réglementation

4.1.1 Classification du PMMA et du MMA selon le SIMDUT 2015

Selon le SIMDUT 2015 (Système d'Information sur les Matières Dangereuses Utilisées au Travail), le polyméthacrylate de méthyle n'est pas un produit dangereux.

Cependant, le méthacrylate de méthyle rentre dans plusieurs catégories :

- liquides inflammables : **catégorie 2**,
- corrosion cutanée/irritation cutanée : **catégorie 2**,
- sensibilisation cutanée : **catégorie 1A**,
- toxicité pour certains organes cibles : **catégorie 3 - irritation des voies respiratoires**.

Les pictogrammes attribués au méthacrylate de méthyle par le SIMDUT 2015 sont la flamme (figure 21) et le point d'exclamation (figure 22).



Figure 21 : Pictogramme flamme [108].



Figure 22 : Pictogramme point d'exclamation [108].

Les dangers évoqués sont :

- H225 - liquide et vapeurs très inflammables,
- H315 - provoque une irritation cutanée,
- H317 - peut provoquer une allergie cutanée,

- H335 - peut irriter les voies respiratoires [108].

4.1.2 Fiches de données de sécurité des fabricants

La fiche de données de sécurité (FDS) est un formulaire contenant les données relatives aux propriétés d'une substance chimique. La conception des FDS est régie par le règlement européen REACH.

Ces fiches sont un élément important de la sécurité sur le lieu de travail, en informant les travailleurs et le personnel d'urgence de la façon de manipuler le composé en question en minimisant les risques. Des informations y sont données, notamment sur les propriétés physiques (température de fusion, température d'ébullition, point d'éclair), la toxicité, les effets sur la santé, les mesures d'aide d'urgence, la réactivité, le stockage, l'élimination, l'équipement de protection nécessaire ainsi que les mesures à prendre en cas d'écoulement accidentel.

Ces fiches sont utilisées pour cataloguer l'information sur les produits chimiques. Elles doivent être disponibles là où une substance est utilisée. En Europe, elles doivent notamment être distribuées par le fabricant ou le distributeur du produit au client et dans la langue de ce dernier. Elles sont également transmises au médecin du travail [115].

Ainsi, la consultation des fiches de données de sécurité de différents matériaux dentaires à base de résine PMMA, notamment celle d'une résine de rebasage souple (Fitt® de Kerr), d'une résine de rebasage dur (Reline® de GC), d'une résine photopolymérisable pour confection de PEI (Palatray XL® de Kulzer), d'une résine pour prothèse provisoire (Tab 2000® de Kerr), et d'une résine calcinable (Palavit G® de Kulzer), permet d'obtenir des informations quant à leurs dangers potentiels.

Les pictogrammes retrouvés dans les FDS de ces différents produits sont récapitulés dans le tableau 9. Notons qu'ils sont présents en plus grand nombre dans les fiches des flacons de liquides, contenant les monomères.

Tableau 9 : Pictogrammes retrouvés dans les fiches de données de sécurité de différents produits dentaires à base de résine PMMA

	Flamme	Dangers d'incendie
	Danger pour la santé	Peut avoir ou est présumé avoir de graves effets sur la santé
	Point d'exclamation	Peut entraîner des effets moins sévères sur la santé ou couche d'ozone
	Environnement	Peut être nocif pour le milieu aquatique

Les mentions de danger évoquées sont :

- H225 - liquide et vapeurs très inflammables (Fitt[®], Palavit[®], Tab 2000[®]),
- H315 - provoque une irritation cutanée (Palavit[®], Reline[®], Tab 2000[®]),
- H317 - peut provoquer une allergie cutanée (Palavit[®], Palatray XL[®], Reline[®], Tab 2000[®]),
- H319 - provoque une sévère irritation des yeux (Fitt[®], Reline[®]),
- H335 - peut irriter les voies respiratoires (Palavit[®], Reline[®], Tab 2000[®]),
- H360Df - peut nuire au fœtus, susceptible de nuire à la fertilité (Fitt[®], Palavit[®]),
- H400 - très toxique pour les organismes aquatiques (Fitt[®]),
- H411 - toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme (Palavit[®], Reline[®]).

Des conseils de prudence concernant la toxicité des produits sont donnés :

- P233 - maintenir le récipient fermé de manière étanche,
- P260 - ne pas respirer les poussières / fumées / gaz / brouillards / vapeurs / aérosols,
- P261 - éviter de respirer les poussières / fumées / gaz / brouillards / vapeurs / aérosols,
- P264 - se laver les mains soigneusement après manipulation,
- P280 - porter des gants de protection, un équipement de protection des yeux,
- P303, P361, P353 - en cas de contact avec la peau ou les cheveux, enlever immédiatement tous les vêtements contaminés, rincer la peau à l'eau,
- P302, P352 - en cas de contact avec la peau : laver abondamment à l'eau,
- P308, P313 - en cas d'exposition prouvée ou suspectée, consulter un médecin,
- P333, P313 - en cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin,
- P337, P313 - si l'irritation oculaire persiste, consulter un médecin,
- P363 - laver les vêtements contaminés avant réutilisation,
- P403, P235 - stocker dans un endroit bien ventilé, tenir au frais,
- P501 - éliminer le contenu/récipient dans un centre de collecte de déchets dangereux ou spéciaux, conformément à la réglementation locale, régionale, nationale et/ou internationale.

Pour comparaison, les dangers identifiés dans les FDS de résines bis-acryl (Structure 2[®] de Voco, Luxatemp-Plus[®] de DMG) sont significativement moins nombreux. Seul le pictogramme « point d'exclamation » est retrouvé. Ces produits sont classés irritants pour la peau et les yeux (H319) et sensibilisants cutané (H317).

4.2 Recommandations

4.2.1 Optimisation de la polymérisation afin d'améliorer le taux de conversion

L'inflammation, l'irritation et les réponses allergiques induites par les résines sur la muqueuse buccale proviennent principalement des monomères résiduels, résultant

d'une conversion incomplète du monomère en polymère. Afin de réduire la toxicité des résines pour le patient, il faut veiller à minimiser le taux de monomères résiduels.

4.2.1.1 Rapport polymère/monomère

Le rapport polymère/monomère est l'une des principales causes de la cytotoxicité. Plus il y a de monomères ajoutés au mélange, plus la quantité de monomères résiduels augmente, et donc plus il y a de potentielle cytotoxicité. Il a également été observé que la préparation des résines avec un ratio polymère/monomère plus élevé (5:3 au lieu de 3:1) réduisait la quantité de monomères résiduels, les rendant ainsi moins toxiques pour le porteur [10].

4.2.1.2 Méthode de polymérisation

Le degré de polymérisation obtenu des résines chémo-polymérisées est inférieur à celui des résines thermo-polymérisées, laissant ainsi une plus grande quantité de monomères résiduels. Les résines polymérisées par activation chimique contiennent généralement 3% à 5% de monomères, alors que les résines activées par la chaleur présentent 0,2% à 0,5% de monomères libres. L'effet cytotoxique est donc plus important dans les résines autopolymérisées que dans les résines polymérisées à chaud [10].

Afin de réduire ce taux de monomères résiduels dans les résines autopolymérisées, il est possible d'effectuer une post-polymérisation par un apport de chaleur. L'exécution d'une post-polymérisation par micro-ondes augmente le taux de conversion des monomères en polymère. Aussi, il a été démontré que l'immersion de prothèses réparées avec une résine autopolymérisée dans un bain d'eau chauffée à 60°C pendant 30 min réduisait considérablement le taux de monomères résiduels [22].

4.2.1.3 Durée de stockage et stockage de l'eau

Des études ont montré que l'immersion des prothèses dans l'eau chaude diminuait les réactions d'hypersensibilité chez les patients [24,100].

En effet, immergées dans un milieu aqueux, les substances toxiques sont soit décomposées, soit complexées avec d'autres produits chimiques du milieu, ce qui réduit l'effet cytotoxique.

Ainsi, il est recommandé de tremper la prothèse dans l'eau pendant au moins 24 heures avant de l'insérer dans la bouche du patient, afin de réduire la quantité de monomères libérés [10].

4.2.2 Mesures de protection

La loi sur la santé et la sécurité du travail vise l'élimination des dangers à la source. Lorsque des mesures d'ingénierie et les modifications de méthode de travail ne suffisent pas à réduire l'exposition à cette substance, le port d'équipements de protection individuelle conformes à la réglementation peut s'avérer nécessaire [108].

4.2.2.1 Actions préventives collectives

La protection collective est indispensable et doit être envisagée avant toute mesure de protection individuelle. Afin de limiter l'exposition aux acrylates et méthacrylates les mesures préventives sont :

- substitution des produits aux forts pouvoirs irritants et sensibilisants par des produits de moindre risque lorsque c'est possible,
- suppression ou réduction de l'exposition cutanée aux acrylates et méthacrylates par l'automatisation des opérations,
- utilisation de techniques « no-touch »,
- automatisation des opérations à risque,
- ventilation générale des locaux, captages à la source des produits irritants ou

allergènes volatils,

- conditionnement des produits permettant d'éviter le contact cutané direct lors de l'ouverture/fermeture des bouchons,
- mettre à disposition des appareils de protection respiratoire,
- nettoyage régulier des locaux de travail pour limiter toute contamination par contact cutané,
- avertissement du personnel des risques liés à la manipulation du produit, formation à la lecture des fiches de données de sécurité et aux bonnes pratiques d'hygiène [27,86].

4.2.2.2 Actions préventives individuelles

Le port d'équipements de protection individuelle peut s'avérer nécessaire en complément des mesures de protection collective : gants, vêtements de protection, appareils de protection respiratoire adaptés, lunettes de sécurité [27].

4.2.2.2.1 Protection cutanée

Il est recommandé de porter un équipement de protection de la peau. Si les gants de protection offrent une bonne protection contre les micro-organismes, la plupart des irritants et allergènes cutanés, de petits poids moléculaires, peuvent les imprégner assez rapidement. La protection peut être améliorée en utilisant des gants en caoutchouc nitrile ou en doublant les gants. Pour limiter les risques de sensibilisation, des gants en latex ou polyvinyle peuvent être portés pour une tâche n'excédant pas 15 minutes. Les gants épais en nitrile permettent quant à eux jusqu'à 30 minutes de protection au contact de la substance. Les gants doivent être jetés dès lors qu'il y a contamination avec le méthacrylate. Les deux gants doivent être changés fréquemment et après chaque utilisation.

Dans l'idéal, le contact direct avec la peau doit être évité. Il est important de développer des techniques sans contact dites « no touch » pour éviter l'exposition de la peau aux produits chimiques, et de former les travailleurs aux règles de sécurité et

aux risques environnementaux [27,76,77,108].

Sachant que l'altération de la barrière cutanée favorise la pénétration des allergènes, la sensibilisation et l'absorption systémique de substances toxiques, il convient de prendre les mesures suivantes afin de prévenir l'apparition de dermatites de contact :

- se laver les mains à l'eau tiède, en évitant l'eau chaude qui aggrave l'irritation cutanée,
- bien se rincer et sécher les mains avant d'enfiler des gants,
- ne pas porter de bagues sur le lieu de travail (facteur de rétention des substances irritantes),
- appliquer des émollients sur les mains propres après le travail, riches en lipides et sans parfum, avec des conservateurs ayant le plus faible potentiel sensibilisant, en insistant sur les espaces interdigitaux, la pulpe des doigts et le dos des mains [27].

4.2.2.2.2 Protection oculaire

Il est aussi recommandé de porter un équipement de protection des yeux [17].

4.2.2.2.3 Protection des voies respiratoires

Il est recommandé de porter un appareil de protection respiratoire si la concentration dans le milieu de travail est supérieure à la VEMP (50 ppm) [108].

Les locaux où sont traitées les résines dentaires et les laboratoires dentaires doivent être ventilés régulièrement et pendant une période suffisamment longue pour minimiser la concentration de composés acryliques volatils dans l'air compartimenté et ainsi réduire le risque d'inhalation [39].

Dans un guide de ventilation pour les prothésistes dentaires publié en 2016, l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité) recommande l'installation d'un

caisson aspirant ouvert seulement en face avant et équipé d'une aspiration en face arrière (figure 23) comme dispositif de captage des produits de dégradation thermique du polyméthacrylate de méthyle aux postes de manipulation de la résine [17].



Figure 23 : Caisson utilisé pour la manipulation de la résine [17].

4.3 Solutions alternatives

4.3.1 Apport de la conception et fabrication assistées par ordinateur (CFAO)

Avec les progrès de la conception et fabrication assistées par ordinateur (CFAO), la fabrication des prothèses est devenue un processus plus rapide et plus fiable, tout en permettant de réduire les inexactitudes liées à la technique [85].

4.3.1.1 Taux de monomères résiduels des résines PMMA pour CFAO

Récemment, une large gamme de PMMA et de matériaux polymères ont été commercialisés pour la CFAO. L'un des principaux avantages de ce mode de conception tient dans la fabrication des blocs de résines, prépolymérisées selon des conditions de température et de pression contrôlées industriellement, promettant une

teneur résiduelle en MMA inférieure à celle des résines traditionnelles [31,85]. La prépolymérisation des blocs permet également de réduire l'exposition des professionnels aux monomères volatiles, importante lors du mélange manuel [85].

Publiée en 2017, une étude conduite par Ayman a cherché à comparer par chromatographie gazeuse le taux de monomères résiduels contenus dans des blocs de résine PMMA pré-polymérisés pour un usage CFAO par rapport à des échantillons de résine PMMA conventionnelle obtenus par thermopolymérisation. Les résultats ont montré un taux de monomères résiduels significativement moins important dans les blocs de résine pour CFAO. Les auteurs expliquent ces résultats par la polymérisation industrielle qui est réalisée à des températures et pressions plus importantes [14].

4.3.1.2 Relargage de composés des résines PMMA pour CFAO

Dans une étude expérimentale publiée en 2020, Engler et coll. ont cherché à quantifier par spectrophotométrie UV la quantité de MMA relarguée par différentes résines fabriquées en méthode traditionnelle et CFAO. Pendant les périodes de temps étudiées, les matériaux ont montré des taux d'élution variables. De façon similaire au PMMA traditionnel, les polymères CFAO ont libéré du MMA et d'autres monomères par un processus d'élution. D'après les auteurs, l'élution serait plus liée au matériau (fabricant, composition) qu'au processus de fabrication lui-même [31].

Des résultats similaires ont été rapportés par Steinmassl et coll. dans une étude publiée en 2017 qui a comparé l'élution de monomères de prothèses fabriquées par CFAO à celle de prothèses conventionnelles polymérisées à chaud. Ils n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative [97].

En outre, il a été démontré dans ces études que, bien qu'en faible quantité, une certaine élution de monomères se produisait toujours à partir des polymères à base de PMMA au cours du vieillissement, indépendamment du processus de fabrication. Les quantités de MMA résiduels étaient toutes inférieures aux limites établies pour les polymères dentaires dans la norme ISO 20795-1 [109].

4.3.1.3 Biocompatibilité des résines PMMA pour CFAO

Une étude Lee et coll. a cherché à évaluer les effets de différentes résines pour prothèses provisoires sur le tissu pulpaire. Parmi les produits testés, les résines chémozpolymérisées étaient plus toxiques sur les cellules pulpaires que les résines pour CFAO [62].

D'autres études se sont concentrées sur la biocompatibilité des résines pour provisoires sur les tissus parodontaux. Aucune cytotoxicité n'a été mise en évidence lorsque que les cellules étaient indirectement exposées aux résines. Lors d'un contact direct, les résines autopolymérisées et bis-acryliques étaient statistiquement plus cytotoxiques que les résines thermopolymérisées. Selon les marques testées, les résines PMMA pour CFAO n'ont montré aucune cytotoxicité, ou alors une cytotoxicité significativement plus faible que les autres matériaux intervenant après un contact prolongé [12,23,85,92].

Concernant les prothèses amovibles usinées, l'étude de Srinivasan et coll. a conclu que les prothèses complètes issues de CFAO offraient une biocompatibilité au moins équivalente à celle des résines thermopolymérisées en laboratoire, mais aussi qu'elles offraient de meilleures propriétés mécaniques [96].

4.3.2 Résines hypoallergéniques

Des matériaux hypoallergéniques ont été développés, tels que les méthacrylates modifiés, par exemple l'Eclipse® de Dentsply à base d'uréthane diméthacrylate (UDMA) exempt de MMA, de PMMA et de peroxyde de benzoyle [83].

4.3.3 Résines thermoplastiques comme matériaux alternatifs

Les matériaux thermoplastiques tels que le polyamide, la résine acétal, la résine époxy, le polystyrène, la résine polycarbonate, le polyuréthane et la résine thermoplastique acrylique ont été introduits en dentisterie comme alternative aux

résines classiques, en particulier pour pallier leur inconvénient majeur qui est la toxicité du monomère résiduel. Ces matériaux correspondent au type 3 de la classification développée dans la partie 1.3.1.

Les principales caractéristiques des résines thermoplastiques utilisées en dentisterie sont les suivantes :

- elles sont **injectées** à l'aide de dispositifs spéciaux,
- **aucune réaction de polymérisation** n'a lieu, elles sont sans monomères et par conséquent non toxiques et non allergènes,
- elles sont **biocompatibles**,
- elles ont une esthétique améliorée,
- elles sont confortables à porter.

Les indications des résines thermoplastiques comprennent les prothèses amovibles partielles et complètes (figure 24), les couronnes et bridges provisoires, les appareils orthodontiques, les dispositifs anti-ronflement, différents types de protège-dents et les attelles [8].



Figure 24 : Prothèse amovible partielle en polyamide (Valplast®) [8].

4.3.4 Incorporation de N-acetyl cystéine dans les résines pour prothèse provisoire

Les restaurations provisoires à base de PMMA autopolymérisable sont appliquées directement sur les dents vitales préparées. Selon l'épaisseur de dentine restante, le MMA et d'autres composés peuvent diffuser et déclencher des réponses

cellulaires adaptatives dans le tissu pulpaire. Les résultats d'études récentes suggèrent que ces effets cytotoxiques des résines seraient liés à la génération d'un stress oxydatif [61].

Des antioxydants tels que la N-acétyl cystéine (NAC) ont alors été identifiés pour protéger les tissus exposés des dommages cellulaires. L'efficacité du NAC dans la prévention du stress oxydatif induit par le MMA et de la mort des cellules par apoptose a été démontrée sur des cellules épithéliales [80] et de la pulpe dentaire humaine [50]. Les auteurs ont récemment démontré que l'addition de NAC à une concentration spécifique (0,15 ou 0,30%) réduisait la cytotoxicité, sans détériorer significativement les propriétés mécaniques de la résine PMMA [49,107].

Conclusion

Les matériaux à base de résine PMMA sont aujourd'hui largement employés en prothèse dentaire. Cependant, des préoccupations demeurent concernant leur biocompatibilité. En effet, malgré leurs bonnes propriétés physiques, mécaniques et esthétiques, ces résines sont susceptibles de provoquer certains effets secondaires.

Il existe dans la littérature de nombreuses études portant sur la libération de composés des polymères, et plus particulièrement sur l'élution de monomères non-liés des PMMA. Ces composés, libérés dans la cavité buccale, peuvent être à l'origine de réactions toxiques et allergiques, aboutissant parfois à des stomatites aux symptômes d'intensités variables, ou à des irritations pulpaires. Chez les chirurgiens-dentistes, assistants et prothésistes dentaires, des effets toxiques et réactions allergiques sont également retrouvés. Au niveau local, il s'agit principalement de dermatites de contact d'origine irritative ou allergique. Des manifestations systémiques sont également rapportées au niveau du système nerveux et de l'appareil respiratoire des travailleurs.

Le taux de monomères résiduels, principal facteur incriminé, peut être réduit lors des étapes de polymérisation. Il a en effet été démontré que la thermopolymérisation offrait un taux de conversion significativement supérieur à celui des résines chimopolymérisables. Concernant les conditions de polymérisation, l'augmentation des durées et températures de polymérisation permettent d'optimiser la polymérisation. Il est également possible d'effectuer un traitement de post-polymérisation sous micro-ondes ou par immersion dans un bain d'eau chauffée afin de réduire la quantité de monomères non-liés susceptibles d'être relargués du polymère.

L'évolution des techniques pourrait également améliorer la biocompatibilité des résines. En effet, d'après de récentes études expérimentales, les blocs de PMMA préfabriqués pour CFAO offriraient une meilleure cytocompatibilité que les résines conventionnelles, aussi bien au niveau des tissus pulpaires que parodontaux.

Pour les patients allergiques, les fabricants ont développé des résines dites hypoallergéniques aux propriétés semblables à celles des résines PMMA. L'emploi d'autres polymères tels que le polyamide peut représenter une solution alternative. Il s'agit de résines thermoplastiques aux taux de monomères résiduels réduits voire nuls, qui peuvent se substituer à l'emploi des résines PMMA pour la réalisation de prothèses amovibles ou de pièces prothétiques provisoires.

Afin de réduire les risques, il est primordial de mettre en œuvre des actions préventives collectives et individuelles, consistant principalement à réduire l'exposition des patients et du personnel dentaire aux monomères pendant la manipulation des résines. Cela passe par l'information, le respect des recommandations d'usage et d'hygiène, le port d'équipements de protection adaptés, une ventilation efficace des lieux de travail et l'application de techniques « no touch » dès que cela est possible.

Références bibliographiques

1. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Derm.* 2007;57(5):324-30.
2. Aalto-Korte K, Henriks-Eckerman M-L, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational methacrylate and acrylate allergy - cross-reactions and possible screening allergens. *Contact Derm.* 2010;63(6):301-12.
3. Acosta LD, Pérez-Camacho O, Acosta R, Escobar DM, Gallardo CA, Sánchez-Vargas LO. Reduction of *Candida albicans* biofilm formation by coating polymethyl methacrylate denture bases with a photopolymerized film. *J Prosthet Dent [Internet]*. 2019 [consulté le 19 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022391318308370>
4. Ali AA, Alharbi FA, Suresh CS. Effectiveness of coating acrylic resin dentures on preventing *Candida* adhesion. *J Prosthodont.* 2013;22(6):445-50.
5. Altarawneh S. Characterization of salivary, mucosal and denture surfaces role in denture stomatitis: an exploratory study. University of North Carolina at Chapel Hill; 2011.
6. Amsler E. Allergie et stomatologie. *EMC - Médecine buccale.* 2012;7(4):1-13.
7. de Andrade Lima Chaves C, Machado AL, Vergani CE, de Souza RF, Giampaolo ET. Cytotoxicity of denture base and hard chairside reline materials: a systematic review. *J Prosthet Dent.* 2012;107(2):114-27.
8. Ardelean L, Bortun CM, Podariu AC. Thermoplastic resins used in dentistry [Internet]. InTech; 2015 [consulté le 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/thermoplastic-elastomers-synthesis-and-applications/thermoplastic-resins-used-in-dentistry>
9. Arenas-Arrocena MaC, Argueta-Figueroa L, García-Contreras R, Martínez-Arenas O, Camacho-Flores B, Rodriguez-Torres M del P, et al. New trends for the processing of poly(methyl methacrylate) biomaterial for dental prosthodontics. In: *Acrylic polymers in healthcare [Internet]*. InTech; 2017 [consulté le 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/acrylic-polymers-in-healthcare/new-trends-for-the-processing-of-poly-methyl-methacrylate-biomaterial-for-dental-prosthodontics>
10. Ashok N, Ganapathy D. Cytotoxicity of denture base resins and preventive

measures. *Res J Pharm, Biol Chem Sci.* 2017;8(2):155.

11. Ata SO, Yavuzylmaz H. In vitro comparison of the cytotoxicity of acetal resin, heat-polymerized resin, and auto-polymerized resin as denture base materials. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2009;91(2):905-9.
12. Atay A, Gürdal I, Bozok Çetintas V, Üşümez A, Cal E. Effects of new generation all-ceramic and provisional materials on fibroblast cells. *J Prosthodont.* 2019;28(1):383-94.
13. Att W, Yamada M, Kojima N, Ogawa T. N-Acetyl cysteine prevents suppression of oral fibroblast function on poly(methylmethacrylate) resin. *Acta Biomater.* 2009;5(1):391-8.
14. Ayman A-D. The residual monomer content and mechanical properties of CAD\CAM resins used in the fabrication of complete dentures as compared to heat cured resins. *Electron Physician.* 2017;9(7):4766-72.
15. Baker S, Brooks SC, Walker DM. The release of residual monomeric methyl methacrylate from acrylic appliances in the human mouth : an assay for monomer in saliva. *J Dent Res.* 1988;67(10):1295-9.
16. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, de Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(1):51-9.
17. Becker T, Boisorieux P, Morin S, Leberre G, Lepage E, Marteau E, et al. Guide pratique de ventilation pour les prothésistes dentaires [Internet]. INRS. 2016 [consulté le 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/actualites/ventilation-prothesistes-dentaires.html>
18. Bereznowski Z. In vivo assessment of methyl methacrylate metabolism and toxicity. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995;27(12):1311-6.
19. Bettencourt AF, Neves CB, de Almeida MS, Pinheiro LM, Oliveira SA e, Lopes LP, et al. Biodegradation of acrylic based resins: A review. *Dent Mater.* 2010;26(5):171-80.
20. Bhola R, Bhola SM, Liang H, Mishra B. Biocompatible denture polymers – a review. *Trends Biomater Artif Organs.* 2010;23(3):129-36.
21. Boeckler AF, Morton D, Poser S, Dette K-E. Release of dibenzoyl peroxide from polymethyl methacrylate denture base resins: an in vitro evaluation. *Dent Mater.* 2008;24(12):1602-7.
22. Bural C, Aktaş E, Deniz G, Ünlüçerçi Y, Kızılcın N, Bayraktar G. Effect of post-

- polymerization heat-treatments on degree of conversion, leaching residual MMA and in vitro cytotoxicity of autopolymerizing acrylic repair resin. *Dent Mater J*. 2011;27(11):1135-43.
23. Campaner M, Takamiya AS, Bitencourt SB, Mazza LC, de Oliveira SHP, Shibayama R, et al. Cytotoxicity and inflammatory response of different types of provisional restorative materials. *Arch Oral Biol*. 2020;111:104643.
24. Campanha NH, Pavarina AC, Giampaolo ET, Machado AL, Carlos IZ, Vergani CE. Cytotoxicity of hard chairside relined resins : effect of microwave irradiation and water bath postpolymerization treatments. *Int J Prosthodont*. 2006;19(2):195-201.
25. Cifuentes M, Davari P, Rogers RS. Contact stomatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):435-40.
26. Crépy MN. Dermatitis de contact professionnelles chez les personnels de santé. *DMT*. 2011;(125):121-39.
27. Crépy MN. Dermatitis de contact aux acrylates et méthacrylates. *DMT*. 2018;(156):103-15.
28. Dix KJ, Ghanbari K, Hedtke-Weber BM. Disposition of [¹⁴C]N,N-dimethyl-p-toluidine in F344 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2007;70(10):789-98.
29. Ebrahimi Saravi M, Vojdani M, Bahrani F. Evaluation of cellular toxicity of three denture base acrylic resins. *J Dent (Tehran)*. 2012;9(4):180-8.
30. Emami E, Séguin J, Rompré PH, de Koninck L, de Grandmont P, Barbeau J. The relationship of myceliated colonies of *Candida albicans* with denture stomatitis: an in vivo/in vitro study. *Int J Prosthodont*. 2007;20(5):514-20.
31. Engler MLPD, Güth J-F, Keul C, Erdelt K, Edelhoff D, Liebermann A. Residual monomer elution from different conventional and CAD/CAM dental polymers during artificial aging. *Clin Oral Investig*. 2020;24(1):277-84.
32. Ergün G, Mutlu-Sagesen L, Karaoglu T, Dogan A. Cytotoxicity of provisional crown and bridge restoration materials: an in vitro study. *J Oral Sci*. 2001;43(2):123-8.
33. Farah RI. Effect of simulated pulpal blood flow rate on the rise in pulp chamber temperature during direct fabrication of exothermic provisional restorations. *Int Endod J*. 2017;50(11):1097-103.
34. Feller L, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J. Review: allergic contact stomatitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.

2017;123(5):559-65.

35. Gautam R, Singh RD, Sharma VP, Siddhartha R, Chand P, Kumar R.

Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2012;100(5):1444-50.

36. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):479-85.

37. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011;20(4):251-60.

38. Géraut C, Tripodi D. Dermatoses professionnelles. *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement*. 2006;1-30.

39. Geurtsen W. Polymethylmethacrylate resins. In: *Biocompatibility of dental materials*. Springer; 2009.p.255-70.

40. Goiato M, Freitas E, dos Santos D, de Medeiros R, Sonogo M. Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base: Literature Review. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2015 [consulté le 13 sept 2019];24(4):679-86. Disponible sur:

<http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2015/24/4/679/>

41. Gosavi SS, Gosavi SY, Alla RK. Local and systemic effects of unpolymerised monomers. *Dent Res J (Isfahan)*. 2010;7(2):82-7.

42. Grégoire G, Populer P, Magne S, Guyonnet J-J. Biocompatibilité des matériaux utilisés en odontologie. *EMC Médecine buccale*. Elsevier Masson; 2008;3(1):1-12.

43. Gubrellay P, Karia M, Talesara K, Sharma C, Raghav S, Sujatha P. Effect of dentin bonding agent on intrapulpal temperature during fabrication of provisional restorations by a direct method: an in vitro study. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(8):947-51.

44. Hannah VE, O'Donnell L, Robertson D, Ramage G. Denture stomatitis: causes, cures and Prevention. *Prim Dent J*. 2017;6(4):46-51.

45. Hashimoto Y, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Estrogenic activity of tissue conditioners in vitro. *Dent Mater*. 2003;19(4):341-6.

46. Hinet M, Nisky A. Temporisation avec des résines bis-acryl. *Clinic*. 2018;(39):419-25.

47. Jang D-E, Lee J-Y, Jang H-S, Lee J-J, Son M-K. Color stability, water sorption and cytotoxicity of thermoplastic acrylic resin for non metal clasp denture. *J Adv Prosthodont*. 2015;7(4):278-87.

48. Jiang Y, Jia T, Gong W, Wooley PH, Yang S-Y. Effects of Ti, PMMA, UHMWPE,

and Co-Cr wear particles on differentiation and functions of bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(10):2817-25.

49. Jiao Y, Ma S, Li J, Shan L, Yang Y, Li M, et al. The influences of N-acetyl cysteine (NAC) on the cytotoxicity and mechanical properties of poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin. *PeerJ*. 2015;3:e868.

50. Jiao Y, Ma S, Wang Y, Li J, Shan L, Liu Q, et al. N-acetyl cysteine depletes reactive oxygen species and prevents dental monomer-induced intrinsic mitochondrial apoptosis in vitro in human dental pulp cells. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147858.

51. Jordana F, Colat-Parros J. Produits à court terme pour intrados de prothèses amovibles dentaires, dits « résines à prise retardée ». *EMC - Médecine buccale*. 2016;11(5):1-18.

52. Jorge JH, Giampaolo ET, Machado AL, Vergani CE. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review. *J Prosthet Dent*. 2003;90(2):190-3.

53. Juránová J. Illuminating the cellular and molecular mechanism of the potential toxicity of methacrylate monomers used in biomaterials. *Drug Chem Toxicol*. 2019;1-13.

54. Kaplan DH, Igyártó BZ, Gaspari AA. Early events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):114-24.

55. Kawahara T, Nomura Y, Tanaka N, Teshima W, Okazaki M, Shintani H. Leachability of plasticizer and residual monomer from commercial temporary restorative resins. *J Dent*. 2004;32(4):277-83.

56. Ke YJ, Qin XD, Zhang YC, Li H, Li R, Yuan JL, et al. In vitro study on cytotoxicity and intracellular formaldehyde concentration changes after exposure to formaldehyde and its derivatives. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(8):822-30.

57. Khajuria RR, Madan R, Agarwal S, Gupta R, Vadavadgi SV, Sharma V. Comparison of temperature rise in pulp chamber during polymerization of materials used for direct fabrication of provisional restorations: an in-vitro study. *Eur J Dent*. 2015;9(2):194-200.

58. Kojima N, Yamada M, Paranjpe A, Tsukimura N, Kubo K, Jewett A, et al. Restored viability and function of dental pulp cells on poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin supplemented with N-acetyl cysteine (NAC). *Dent Mater*. 2008;24(12):1686-93.

59. Kostić M, Krunić N, Nikolić L, Nikolić V, Najman S, Kocić J. Residual monomer

content determination in some acrylic denture base materials and possibilities of its reduction. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(3):223-7.

60. Kostic M, Pejicic A, Igic M, Gligorijevic N. Adverse reactions to denture resin materials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(23):5298-305.

61. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials*. 2013;34(19):4555-63.

62. Lee J-H, Jun S-K, Moon H-J, Lee H-H. Cytotoxicity and proinflammatory cytokine expression induced by interim resin materials in primary cultured human dental pulp cells. *J Prosthet Dent*. 2017;118(4):524-34.

63. Leila F, Faiza B, Nadia M, Bouabid EM, Ahmed A. Diagnostic et gestion des lésions muqueuses d'origine prothétique chez l'édenté complet. *AOS*. 2008;(243):225-38.

64. Leprince J, Leloup G, Vreven J, Weiss P, Raskin A. Polymères et résines composites. *EMC - Médecine buccale*. 2010;5(4):1-26.

65. Lugovic-Mihic L, Ferček I, Duvančić T, Bulat V, Ježovita J, Bilić G, et al. Occupational contact dermatitis amongst dentists and dental technicians. *Acta Clin Croat*. 2016;55:293-300.

66. Lung CYK, Darvell BW. Methyl methacrylate monomer–polymer equilibrium in solid polymer. *Dent Mater*. 2007;23(1):88-94.

67. Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, Tzekova M, Kisselova-Yaneva A. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(5):797-807.

68. Lygre GB, Gjerdet NR, Grønningsæter AG, Björkman L. Reporting on adverse reactions to dental materials – intraoral observations at a clinical follow-up. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(3):200-6.

69. Mainwaring G, Foster JR, Lund V, Green T. Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology*. 2001;158(3):109-18.

70. Masuki K, Nomura Y, Bhawal UK, Sawajiri M, Hirata I, Nahara Y, et al. Apoptotic and necrotic influence of dental resin polymerization initiators in human gingival fibroblast cultures. *Dent Mater J*. 2007;26(6):861-9.

71. McCabe J, Walls A. Temporary crowns. In: *Applied dental materials*. John Wiley

& Sons; 2013.p.265-6.

72. McCabe JF, Walls AWG. Denture lining materials. In: Applied dental materials. John Wiley & Sons; 2013.p.124-32.

73. McCabe JF, Walls AWG. Denture base polymers. In: Applied dental materials. John Wiley & Sons; 2013.p.110-23.

74. Mesquita AMM, Silva JHM, Kojima AN, Moura RV, Giovani EM, Özcan M. Allergic reaction to acrylic resin in a patient with a provisional crown: case report. BDS. 2017;20(1):115-8.

75. Michalakis K, Pissiotis A, Hirayama H, Kang K, Kafantaris N. Comparison of temperature increase in the pulp chamber during the polymerization of materials used for the direct fabrication of provisional restorations. J Prosthet Dent. 2006;96(6):418-23.

76. Mikov I, Turkalj I, Jovanović M. Occupational contact dermatitis in dentistry. Vojnosanit Pregl. 2011;68(6):523-5.

77. Minamoto K. Allergic contact dermatitis from two-component acrylic resin in a manicurist and a dental hygienist. Jnl of Occup Health. 2014;56(3):229-34.

78. Murphy PB, Hooten JN, Atwater AR, Gossman W. Allergic contact dermatitis [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [consulté le 28 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532866/>

79. Neves CB, Lopes LP, Ferrão HF, Miranda JP, Castro MF, Bettencourt AF. Ethanol postpolymerization treatment for improving the biocompatibility of acrylic relined resins. Biomed Res Int. 2013;2013:1-9.

80. Nishimiya H, Yamada M, Ueda T, Sakurai K. N-acetyl cysteine alleviates inflammatory reaction of oral epithelial cells to poly (methyl methacrylate) extract. Acta Odontol Scand. 2015;73(8):616-25.

81. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. Acta Clin Croat. 2018;57(4):713-20.

82. Olms C, Yahiaoui-Doktor M, Remmerbach TW. Contact allergies to dental materials. Swiss Dent J. 2019;129(7-8):571-9.

83. Padipatvuthikul P, Satterthwaite JD. Contemporary denture base resins: part 2. Dent Update. 2012;39:176-87.

84. Parizi JLS, Nai GA, Batalha CF, Lopes CCB, Rizzo MF, Falcone CE, et al.

Assessment of methyl methacrylate vapor toxicity on the rat tracheal epithelium. *Braz Oral Res.* 2005;19(3):223-7.

85. Rizo-Goritta M, Herráez-Galindo C, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo M, Gutiérrez-Pérez J. Biocompatibility of polymer and ceramic CAD/CAM materials with human gingival fibroblasts (HGFs). *Polymers (Basel)*. 2019;11(1446):1-15.

86. Rosenberg N. Allergies respiratoires aux acrylates, méthacrylates et cyanoacrylates. *DMT*. 2001;28(88):411-8.

87. Rustemeyer T, Frosch PJ. Occupational contact dermatitis in dental personnel. In: *Handbook of Occupational Dermatology*. Springer; 2000.p.899-905.

88. Salazar F, Ghaemmaghami A. Allergen recognition by innate immune cells: critical role of dendritic and epithelial cells. *Front Immunol*. 2013;4(356):1-10.

89. Schmaltz G. Determination of biocompatibility. In: *Biocompatibility of dental materials*. Springer; 2009.p.13-40.

90. Schmaltz G, Arenholt-Bindslev D. Basic aspects. In: *Biocompatibility of dental materials*. Springer; 2009.p.1-5.

91. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res*. 2006;85(10):870-7.

92. Shim JS, Kim HC, Park SI, Yun HJ, Ryu JJ. Comparison of various implant provisional resin Mmaterials for cytotoxicity and attachment to human gingival fibroblasts. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019;34(2):390-6.

93. Singh R, Tripathi A, Dhiman RK, Kumar D. Intrapulpal thermal changes during direct provisionalization using various autopolymerizing resins: ex-vivo study. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(2):313-20.

94. Sofou A, Tsoupi I, Emmanouil J, Karayannis M. HPLC determination of residual monomers released from heat-cured acrylic resins. *Anal Bioanal Chem*. 2005;381(7):1336-46.

95. Sofou A, Tsoupi I, Karayannis M, Owall B. Determination of residual monomers released from soft lining materials with the use of HPLC. *PakJ AnalEnvironChem*. 2007;8(1):41-52.

96. Srinivasan M, Gjengedal H, Cattani-Lorente M, Moussa M, Durual S, Schimmel M, et al. CAD/CAM milled complete removable dental prostheses: an in vitro evaluation of biocompatibility, mechanical properties, and surface roughness. *Dent Mater J*. 2018;37(4):526-33.

97. Steinmassl P-A, Wiedemair V, Huck C, Klaunzer F, Steinmassl O, Grunert I, et

- al. Do CAD/CAM dentures really release less monomer than conventional dentures ? Clin Oral Investig. 2017;21(5):1697-705.
98. Tennstedt D, Herman A, Baeck M. Dermatite allergique de contact. EMC - Dermatologie. 2018;13(4):1-22.
99. Terasaka H, Morshed SR, Hashimoto K, Sakagami H, Fujisawa S. Hydroquinone-induced apoptosis in HL-60 cells. Anticancer Res. 2005;25(1A):161-70.
100. Urban VM, Machado AL, Oliveira RV, Vergani CE, Pavarina AC, Cass QB. Residual monomer of reline acrylic resins : effect of water-bath and microwave post-polymerization treatments. Dent Mater. 2007;23(3):363-8.
101. Viennot S, Malquarti G, Guiu C, Pirel C. Prothèse fixée de temporisation. EMC - Médecine buccale. 2008;3(1):1-24.
102. Weiss P. La chimie des polymères [Internet]. unf3s. 2009 [consulté le 7 oct 2020]. Disponible sur:
<http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap3/site/html/cours.pdf>
103. Wong JY, Bronzino JD. Hard tissue replacements. In: Biomaterials. CRC Press; 2007.p.9-10.
104. Wu B. Skin problems in dentists and dental technicians [Internet]. DermNet NZ. 2016 [consulté le 23 févr 2020]. Disponible sur:
<https://dermnetnz.org/topics/occupational-skin-disorders-in-dentists-and-dental-technicians/>
105. Yamada M, Kojima N, Att W, Hori N, Suzuki T, Ogawa T. N-Acetyl cysteine restores viability and function of rat odontoblast-like cells impaired by polymethylmethacrylate dental resin extract. Redox Rep. 2009;14(1):13-22.
106. Yang H-W, Chou LS-S, Chou M-Y, Chang Y-C. Assessment of genetic damage by methyl methacrylate employing in vitro mammalian test system. Biomaterials. 2003;24(17):2909-14.
107. Zhang Y, Xiao J-F, Yang H-F, Jiao Y, Cao W-W, Shi H-M, et al. N-acetyl cysteine as a novel polymethyl methacrylate resin component : protection against cell apoptosis and genotoxicity. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1301736.
108. Méthacrylate de méthyle (monomère) [Internet]. CNESST. 2012 [consulté le 15 févr 2020]. Disponible sur: https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=3889
109. ISO 20795 - 1:2013, Médecine bucco-dentaire - Polymères de base - Partie 1 :

- Polymères pour base de prothèses dentaires [Internet]. ISO. 2013 [consulté le 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/62277.html>
110. Diacyl peroxides [Internet]. Polymer properties database. 2015 [consulté le 10 oct 2019]. Disponible sur: <https://polymerdatabase.com/polymer%20chemistry/Diaroyl%20Peroxides.html>
111. Acrylates - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet]. Atlas de dermatologie professionnelle. 2017 [consulté le 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Acrylates>
112. Qu'est-ce que DL50 et CL50 ? [Internet]. CCHST. 2018 [consulté le 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>
113. Normes [Internet]. ISO. [consulté le 4 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/standards.html>
114. ISO 1567:1999 Art dentaire - Polymères pour base de prothèses dentaires [Internet]. ISO. [consulté le 28 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/02/02/20266.html>
115. Dossiers CHSCT : fiche de données sécurité [Internet]. Officiel prévention. [consulté le 6 mars 2020]. Disponible sur: http://www.officiel-prevention.com/sante-hygiene-medecine-du-travail-sst/fiche-de-donnees-securite/detail_dossier_CHSCT.php?rub=37&ssrub=131&dossierid=107

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2020 – N°:

Résines polyméthylméthacrylates en prothèse dentaire : toxicité et réactions allergiques / **DUBRULLE Anaïs**.- p. (95) : ill. (33) ; réf. (115).

Domaines : Prothèses, Matériaux

Mots clés Rameau : Résines acryliques ; Polyméthacrylate de méthyle ; Toxicologie ; Allergie ; Prothèses dentaires ; Matériaux dentaires

Mots clés FMeSH : Résines acryliques ; Poly(méthacrylate de méthyle) ; Tests de toxicité ; Allergie et immunologie ; Odontologie ; Matériaux dentaires

Résumé de la thèse :

Les résines à base de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste, et plus particulièrement dans le domaine de la prothèse dentaire.

La notion de biocompatibilité, définie comme la capacité d'un matériau à provoquer une réponse biologique appropriée dans une application donnée, constitue à l'heure actuelle un élément essentiel dans l'exercice de l'odontologie. Cependant, du fait de leur dégradation en milieu buccal et du relargage de composés potentiellement toxiques, tous les matériaux dentaires sont susceptibles d'induire des effets sur la santé.

L'objectif de ce travail est d'étudier la biocompatibilité des résines PMMA employées en prothèse dentaire ainsi que les manifestations toxiques et allergiques pouvant survenir suite à leur utilisation, se manifestant le plus souvent sous forme de stomatites et dermatites de contact. Enfin, des mesures sont proposées afin de prévenir l'apparition de ces réactions lors de leur manipulation au cabinet dentaire et au laboratoire de prothèse.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX

Assesseurs : Monsieur le Docteur Philippe ROCHER

Monsieur le Docteur Corentin DENIS

Madame le Docteur Ingrid SOONEKINDT