

La biocompatibilité ou la tolérance entre un système technique et un système biologique

L'incertitude que suscitent le choix et l'utilisation d'un matériau dentaire tient tant au patient qu'au médecin traitant. Cette incertitude se manifeste de plus en plus depuis quelques années. Les explications qui suivent mettent en lumière la biocompatibilité et fournissent des conclusions dont nous pouvons tirer parti dans l'intérêt de nos patients. C'est le principe scientifique en vertu duquel le progrès n'est possible que par une remise en question permanente qui est à la base de notre réflexion. La science ne peut accepter aucun dogme même s'il est en général plus facile d'appliquer des dogmes que de mettre en pratique des découvertes scientifiques.

Matthias Bickel

Laboratoire de biologie cellulaire orale

Clinique de prothétique médico-dentaire de l'université de Berne

Mots-clés: biocompatibilité, matériaux dentaires

(Traduction française Julien Perrier)

(Texte allemand et illustrations voir page 859)

La situation au cabinet médico-dentaire

La muqueuse est rouge dans la région du support de la prothèse. Nous avons tous déjà constaté ce tableau clinique. La muqueuse et le tissu sous-jacent ont réagi à l'influence d'un matériau ou à un foyer microbien. Nous avons aussi appris à interpréter les examens avec des obturations qui provoquent des modifications des muqueuses. Des études scientifiques ont évoqué çà et là les rapports entre les modifications lichenoïdes et les obturations à l'amalgame. Des liens entre des alliages de couronnes et des modifications des gencives marginales et du parodonte ont été mis en évidence. Si la manifestation est visible, autrement dit si la constatation est objective, nous devons en général intervenir. La décision est plus délicate à prendre si l'on ne voit rien et si nous n'avons que le témoignage du patient qui décrit ou sent quelque chose. En dernier ressort, le besoin d'un traitement sera déterminé par ce que dit et ce que souhaite le patient et par ce que le médecin-dentiste peut lui offrir. Autrement dit, le besoin spécifique ne peut toujours être rendu objectif. De ce fait, il pourra être difficile pour le médecin-dentiste traitant de choisir la bonne voie thérapeutique. Avons-

nous les moyens de clarifier une situation insatisfaisante avec les matériaux dentaires et les réactions biologiques qu'ils provoquent?

Le matériau comme moyen thérapeutique à long terme

Nous devrions partir de l'idée que tout matériau étranger introduit dans la bouche du patient est susceptible de provoquer des réactions. Ce principe est inhérent à la biologie: il n'y a pas d'action sans réaction. D'un point de vue statistique, des effets secondaires apparaîtront nécessairement chez un pourcentage donné de la population. Pourquoi ne considérerions-nous pas les matériaux dentaires comme des médicaments à effet longue durée? Finalement, ce sont des corps étrangers qui servent à un traitement. Dans notre cas, ils servent en général à remplacer une substance biologique perdue. Dans le cas des matériaux fixés dans la bouche, comme les obturations et les couronnes, ce sont même des moyens thérapeutiques à long terme.

Si nous mettons les matériaux dentaires sur le même rang que les produits pharmaceutiques, nous devrions tout d'abord connaître le spectre thérapeutique d'un matériau pour pouvoir évaluer ses utilisations possibles. Le spectre thérapeutique d'un

matériau nous permettrait ensuite de définir la marge de tolérance et servirait ainsi de mesure pour la biocompatibilité. Mais les paramètres physiques et chimiques de ces matériaux qui ont été déterminés pour leur développement ne nous aident en général guère. Un matériau qui n'a pas la résistance physique requise ou qui ne peut être travaillé convenablement n'entre d'emblée pas en considération pour une application thérapeutique. Il en va de même pour les caractéristiques physiques et chimiques prises en compte lors du développement d'un médicament. Dans un cas comme dans l'autre, les valeurs physico-chimiques et les caractéristiques des matériaux telles qu'elles ont été calculées ne sont pour ainsi dire d'aucune utilité dans les essais cliniques. Il est cependant impossible d'évaluer le spectre thérapeutique d'une substance sans essais cliniques. Nous avons cependant besoin de toute une série de possibilités qu'offrent les évaluations précliniques. Ces dernières permettent d'évaluer à partir de quand une nouvelle substance peut véritablement être considérée comme sûre. Ne devons-nous alors pas appliquer les mêmes critères que pour des médicaments? Les standards de ces critères deviennent de plus en plus sévères avec l'étendue des connaissances en biologie. Plus nous en savons en biologie, plus nous voulons comprendre les effets d'un nouveau médicament.

Comment réagit notre organisme?

Ce qui nous intéresse dans l'utilisation d'un matériau, ce sont les effets sur l'ensemble de la biologie de notre organisme. Tous les niveaux sont concernés, y compris le niveau psychique. Nous devons toujours partir de l'idée que le corps tout entier est susceptible de réagir. Notre chance, c'est qu'un grand nombre de matériaux ont, d'une manière générale, déjà fait leurs preuves depuis des années, voire des décennies. Par expérience, nous savons donc que leur spectre thérapeutique est très large. Nous avons plusieurs moyens et techniques à disposition pour connaître les réactions du corps tout entier. On peut appliquer, injecter ou implanter sur la peau des matériaux afin de déterminer la tolérance à leur égard. Ensuite, les irritations ou les réactions font l'objet d'une étude histologique. Le plus souvent, il n'est cependant possible d'appliquer ces méthodes que lors d'essais avec des animaux. La tolérance de l'homme est ensuite mesurée au moyen de différents tests sur la peau effectués par des dermatologues. Des spécialistes complémentaires utilisent encore d'autres procédés pour évaluer la tolérance. Mais dans un cas comme dans l'autre, il manque des explications sur les mécanismes moléculaires tels qu'ils sont généralement acceptés du point de vue biologique. Tandis qu'un test dermatologique pourra montrer l'effet d'un métal sur la peau, un autre sur la muqueuse de la bouche fera apparaître une autre pathologie du fait des différences entre les compositions cellulaires. Les différentes évaluations des médecines complémentaires reposent sur des systèmes énergétiques ou sur des cercles de fonctions. Les pratiques de l'une et l'autre ne sont pas contestées et ne peuvent être reproduites pour chacun.

Le travail devient plus simple s'il est possible de se concentrer sur un seul tissu. Dans le cas d'une allergie de contact, il est possible d'imaginer des mécanismes d'effets sur le tissu qui expliquent l'actiologie ou la rendent tout au moins plausible. Actuellement, des mécanismes d'action plus détaillés peuvent uniquement être testés sur des cultures cellulaires ou tissulaires *in vitro*. L'influence de matériaux et de leurs composants peuvent être testés dans de tels systèmes de cultures. Toutefois, les résultats doivent être relativisés dans la mesure où un grand

nombre d'influences sont d'emblée écartées. Si nos tests ne font apparaître aucune réaction, cela ne signifie pas pour autant que le matériau n'aura pas d'effets secondaires. S'il présente des effets avec nos systèmes de culture simples, nous devons conclure à un effet secondaire potentiel et remettre en question l'utilisation de ce matériau.

Biofonctionnalité et biocompatibilité

Nous devons par ailleurs réfléchir aux caractéristiques des matériaux que nous voulons tester et aux tests qui s'y prêteront le mieux. D'innombrables caractéristiques sont en jeu comme par exemple la corrosion, la conductibilité, la tension superficielle, la solubilité, etc. Du point de vue biologique, il faut que nos systèmes de cultures se rapprochent le plus possible des conditions naturelles. Nous ajoutons aux cellules une solution-tampon physiologique dans laquelle le matériau a au préalable été trempé et mesurons les réactions cellulaires. Celles-ci peuvent revêtir toutes sortes de formes. La première démarche consistera à mesurer la prolifération cellulaire qui ne doit subir aucune influence en présence du matériau testé. Parmi les autres critères, citons la différenciation, la morphologie de la cellule, les propriétés d'adhésion, les produits du métabolisme, les interactions avec d'autres cellules et la transmission de signaux. Pour connaître de telles informations cellulaires, la biologie moléculaire et cellulaire moderne propose des techniques et des instruments extrêmement raffinés. Dans l'état actuel des connaissances, nous ne pouvons plus admettre que les constatations morphologiques faites au microscope optique constituent l'unique critère!

Voyons donc les autres propriétés et réactions citées plus haut. S'il s'agit, comme c'est le plus souvent le cas, de réactions allergiques à un matériau, on examinera la molécule qui joue un rôle au niveau de l'irritation. Se pose alors un problème qui ne doit pas être sous-évalué: le développement des connaissances dans ce domaine récent mais extrêmement actif de la recherche se fait à un rythme incroyablement rapide. Il y a dix ans encore, seul un petit nombre d'agents cellulaires irritants comme les cytokines était connu. Aujourd'hui, il ne se passe pas de mois sans que paraisse dans la littérature biomédicale une nouvelle cytokine ou une nouvelle molécule réceptrice d'une cytokine. Comme si ce n'était pas assez, on découvre aussi régulièrement de nouvelles fonctions avec des cytokines déjà connues. Le fait que ces molécules jouent un rôle dans tous les processus d'irritation possibles doit être pris en compte lorsque nous voulons tester des matériaux quant à leur potentiel d'irritabilité. Nous avons la possibilité de tester la biocompatibilité *in vitro* ou *in vivo*. Par *in vitro*, nous entendons les tests sur des cultures de cellules, de tissus ou d'organes. Ces tests de screening permettent de tirer toutes sortes d'enseignements et sont beaucoup plus simples et moins chers que les tests *in vivo*. Les matériaux qui présentent des effets négatifs dans de tels tests relativement simples à effectuer peuvent donc être éliminés d'office. En outre, ces tests permettent de clarifier d'intéressantes questions métaboliques au niveau moléculaire. Ils permettent d'établir des liens plausibles entre certaines caractéristiques du matériau et des réactions cellulaires. En revanche, ils ne permettent guère de déclarer des matériaux comme étant biocompatibles d'une manière générale. Par tests *in vivo*, nous entendons les études cliniques sur les animaux ou les êtres humains. Ils sont très compliqués et chers dans la mesure où ils portent sur une longue période mais ils fournissent des indications sur le comportement d'ensemble d'un organisme. Toutefois, ils n'éclairent guère sur les méca-

nismes moléculaires et les liens de causalité et ne permettent que des spéculations sur la pathogénèse.

Les tests de biocompatibilité présentent par-dessus le marché une très grande marge d'erreur dans l'efficacité à long terme. Nous observons à peine les réactions qui apparaissent immédiatement. Dans la pratique médico-dentaire quotidienne, les réactions allergiques immédiates sont plutôt connues avec les médicaments prescrits qu'avec les matériaux. Nous sommes parfois confrontés à des allergies tardives et connaissons surtout les allergies au nickel. Les tests *in vivo* permettent de renforcer la compatibilité observée *in vitro*. Dans ces tests, l'organe cible (la muqueuse orale et non la peau) doit être au premier plan. Pour avoir des réponses à ces problèmes, nous devons élaborer un grand nombre de bases. Nous avons aujourd'hui à disposition de nouvelles méthodes et instruments très prometteurs. Dans notre laboratoire de recherche, nous travaillons sur ces problèmes avec l'espoir fondé de comprendre les mécanismes d'action moléculaire, d'expliquer les effets non désirés et de pouvoir ainsi les diminuer.

Des matériaux pour le bénéfice du patient

Que reste-t-il de ces problèmes lorsqu'il s'agit de soigner correctement nos patients? Il y a en premier lieu l'information et le conseil. Il ne sert à rien de voir les choses sans nuances. Pour cette raison, il n'est pas raisonnable, à mon avis, de vouloir (déjà?) créer un label de biocompatibilité. Pour informer les patients sensibilisés au problème des matériaux, nous pouvons tenir le discours suivant:

- comparer, à titre de simplification, les matériaux et les médicaments;
- toujours partir du principe que des effets secondaires indésirables sont susceptibles de survenir;
- reconnaître notre manque de connaissances à propos du comportement biologique à long terme des nouveaux matériaux;
- insister sur le fait que les nouveaux matériaux sont souvent beaucoup plus complexes et compliqués à fabriquer et par conséquent plus chers;
- évoquer la vaste gamme de matériaux connus et éprouvés depuis de longues années;
- rappeler que seule la dent naturelle et en bonne santé sur un parodonte sain n'a pas d'effets secondaires.