

# QUESTIONS ÉTHIQUES LIÉES À LA CRÉATION DES BIOTHÈQUES, PUBLIQUES OU PRIVÉES, DE CELLULES SOUCHES ISSUES DE LA PULPE DENTAIRE

Jean Pouëzat  
Comité national odontologique d'éthique  
Académie nationale de chirurgie dentaire  
30-01-2016

## A - INTRODUCTION

« *Les activités de collection et de traitement des échantillons biologiques d'origine humaine et des données d'information en résultant [...] suscitent des interrogations éthiques majeures*<sup>1</sup>. » Ces interrogations concernent toutes les *collections* et en particulier les *biothèques* de *cellules souches de la pulpe dentaire (CSPD)*. Ces questions sont à la source du développement de conceptions et de techniques nouvelles se rapportant à la *régénération* du complexe dentino-pulpaire, à *l'ingénierie tissulaire*<sup>2</sup>. Les réponses éthiques à ces interrogations auront des incidences sur les attitudes des chirurgiens dentistes et les relations avec leurs patients. Comment respecter leur autonomie et obtenir leur consentement, comment les protéger, comment partager les contenus et les bénéfices de ces *biothèques* ? Les prises de résolutions, faites à différents niveaux et selon des modalités *réglementaires* et *législatives* plus ou moins contraignantes, sont importantes pour les éventuelles applications de ces nouvelles connaissances.

## B - BIOTHÈQUE

### B -1- Définitions

Actuellement, un examen de la littérature, se rapportant aux *collections de matériels biologiques d'origine humaine* et à leurs *données* connexes, montre qu'il existe une grande variété de définitions. Dans le cadre d'un projet donné, elles doivent être clairement formulées.

Le dictionnaire médical de l'*Académie de Médecine*, ne mentionne ni *biothèque*, ni *biobanque*, seul le substantif *banque* est cité, par exemple banque de sang, « *centre de transfusion* », banque de sperme, « *Centre d'étude et de conservation du sperme (CECOS)* »<sup>3</sup>. Ce dictionnaire traduit *banque*, en anglais, par *library* qui signifie *bibliothèque*

---

[Tda] Traduction de l'auteur

<sup>1</sup> Avis n° 77, Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques » « biothèques », 20 03 2003, p. 2, Comité Consultatif National D'Éthique Pour Les Sciences De La Vie Et De La Santé

<sup>2</sup> « *L'ingénierie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui applique les principes de l'ingénierie et des sciences de la vie au développement des substituts biologiques qui restaurent, conservent ou améliorent les fonctions des tissus ou des organes.* » in Langer R, Vacanti JP, Tissue engineering. *Science*, 260: 920-926, 1993, p. 920 [Tda]

<sup>3</sup> *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2013*. <http://www.dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=banque>, consulté le 22-12-2013

mais aussi *collection*<sup>4</sup>. On parle ici de *banque* pour indiquer la conservation du sang ou celle des gamètes, sans préciser les conditions économiques de la réalisation de ces activités, la collecte étant organisée grâce au don<sup>5</sup>.

Le législateur français, quant à lui, n'utilise pas les termes de *biobanque* ou de *biothèque* mais celui de *collection*, collection d'« *échantillons biologiques d'origine humaine* ». « *Les termes "collections d'échantillons biologiques humains" désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements*<sup>6</sup>. »

Le Comité Consultatif National d'Éthique Pour Les Sciences De La Vie Et De La Santé (CCNE) retient *collection*, *biobanque* et *biothèque*. « *Le CCNE a été conduit à évoquer à ce propos un débat sémantique très révélateur*<sup>7</sup>. » Il fait remarquer que « *le terme de biobanque aujourd'hui semble évoquer le dépôt d'un bien approprié, ayant une valeur marchande*<sup>8</sup>. » On peut lui préférer *biothèque* qui évoque la partie déterminée où l'on dépose des collections, des archives, des données comme le suggère sa racine grecque *θηκη*<sup>9</sup>.

Les *biobanques* ont été définies, par exemple, comme « *une collection organisée de substances biologiques humaines et d'informations connexes déposées pour un ou plusieurs projets de recherche*<sup>10</sup>. » Une autre définition est donnée par le Conseil national d'éthique : « *Le terme "biobanques" désigne dans le présent avis des collections d'échantillons de substances corporelles humaines, qui sont ou pourront par la suite être associés à des données personnelles et des informations relatives aux donneurs*<sup>11</sup>. »

Les discussions communes, menées en 2002 et 2003, au sujet des *biobanques*, par le Conseil national d'éthique allemand et le Comité consultatif national d'éthique français, apportent cette précision : « *Les biobanques ou biothèques sont des institutions privées ou publiques qui servent au stockage à long terme d'échantillons en provenance du corps humain et de données d'informations personnelles liées à ces échantillons. Par échantillons humains, on entend les cellules, les tissus, le sang et l'ADN en tant que support de l'information génétique. Les données et informations recouvrent aussi bien les caractéristiques génétiques des personnes que des informations sur leur santé ou mode de vie. La particularité des biobanques, objets de ces avis, réside justement dans ce double*

---

<sup>4</sup> *Harrap's Unabridged Dictionary, English-French, Vol 1, Chambers Harrap Publishers Ltd, Edinburgh, 2001, p. 668*

<sup>5</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 14

<sup>6</sup> Code de la santé publique, Article L1243-3, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5

<sup>7</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 14

<sup>8</sup> *ibid.*, p. 15

<sup>9</sup> *θηκη* : *boîte, coffre, caisse où l'on dépose qqe ch (de l'argent, des trésors, etc.)* R. *θε, poser, placer ; v. θειν, « déposer qqe ch à soi entre les mains d'un autre »*, Bailly MA, *Dictionnaire Grec-Français*, 13<sup>e</sup> éd., Hachette, Paris, 1929, p. 934, p. 1930

<sup>10</sup> Public Population Project in Genomics and Society - *Lexicon*, 2005, [Tda] <http://www.p3gobservatory.org/lexicon/list.htm>, consulté le 20-12-2013

<sup>11</sup> Nationaler Ethikrat. Les biobanques destinées à la recherche, Avis. Conseil National D'Éthique, Berlin, 2004, p. 24

caractère : doivent être traitées, comme un ensemble, les collections, qu'elles concernent le matériel biologique ou les données de l'information en résultant<sup>12</sup> ; »

« Le terme " biobanques " écrit en lettres minuscules désigne les lieux où sont conservés les échantillons biologiques : les centres de ressources biologiques, les tumorothèques, et centres de ressources microbiologiques. Ce sont des structures locales, le plus souvent situées dans les centres hospitaliers. » « Le terme « BIOBANQUES », écrit en lettres majuscules, désigne toujours l'infrastructure, c'est-à-dire l'organisation nationale chargée de coordonner toutes les biobanques. » Ces BIOBANQUES rassemblent plus de 80 Centres de Ressources Biologiques (CRB) répartis dans toutes la France<sup>13</sup>.

En 1999, l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) a lancé l'idée de réaliser un réseau de CRB<sup>14</sup>. Ces centres sont « un élément essentiel de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les biotechnologies. Ils se composent de prestataires de services et de centres de conservation de cellules vivantes, du génome de divers organismes, et d'informations sur l'hérédité et les fonctions des systèmes biologiques. Les CRB détiennent des collections d'organismes cultivables (micro-organismes, cellules végétales et humaines, par exemple), des parties répliquables de ces organismes (par exemple, génomes, plasmides, virus, ADNc), des organismes, des cellules et des tissus viables mais pas encore cultivables, ainsi que des bases de données contenant des informations moléculaires, physiologiques et structurales sur ces collections, et la bioinformatique qui leur est associée. Les CRB doivent satisfaire aux critères élevés de qualité et d'expertise exigés par la communauté internationale des chercheurs et par les industriels concernant la diffusion d'informations et de matériels biologiques. Ils doivent assurer l'accès aux ressources biologiques dont dépendent la recherche-développement en science de la vie et les progrès des biotechnologies<sup>15</sup>. »

Ces CRB sont de remarquables outils de recherche pour l'amélioration de la santé. La publication de textes réglementaires et législatifs ne doit pas gêner la créativité des équipes de recherches. Ils doivent être comparés et adaptés<sup>16</sup>. Cette démarche permettra d'harmoniser les exigences techniques, juridiques et éthiques nécessaires à l'épanouissement de ces centres<sup>17</sup>.

Les CRB sont engagés dans une dynamique de certification. La norme française NF S96-900 a été élaborée par AFNOR Normalisation<sup>18</sup>. Il est à remarquer que les procédures

---

<sup>12</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 47

<sup>13</sup> Une infrastructure au service de votre santé. BIOBANQUES, un projet national. <http://biobanques.eu/fr/nous-connaître/infrastructure>, consulté le 09/05/2015

<sup>14</sup> *Biological Resource Centres, Underpinning the future of life sciences and biotechnology. Annex 1, OECD workshop Tokyo '99 on S&T infrastructure: support for biological resource centres. Conclusions and recommendations*, Tokyo, 17-18 February 1999, pp. 51-54

<sup>15</sup> Lignes directrices de l'OCDE relatives aux pratiques exemplaires concernant les centres de ressources biologiques, OCDE, Paris, 2007, p. 11

<sup>16</sup> Bourel M, Ardaillou R, Les centres de ressources biologiques dans les établissements de soins. *Bull Acad Natle Méd*, 186 : 1551-1564, 2002

<sup>17</sup> Clément O, Di Donato SH, Suaud-Chany MF, Les collections de ressources biologiques humaines. *Repères*, 23 p., février 2005, INSERM, Paris

<sup>18</sup> AFNOR Normalisation, NF S96-900, septembre 2011, Qualité des centres de ressources biologiques (CRB) - Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques

organisationnelles ne concernent pas « *les ressources biologiques d'origine humaine à usage diagnostique et thérapeutique.* »

Au niveau européen une *infrastructure*, *BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)*, « *agit comme une interface entre la recherche médicale de pointe et la population de l'Union européenne.* » « *Il s'agit d'harmoniser les pratiques de qualité relatives à la collecte, le stockage et l'analyse, d'assurer le transfert efficace de connaissance et des technologies, notamment informatiques et de définir un cadre légal éthique et financier de référence*<sup>19</sup>. »

## *B - 2 - Buts*

Selon leurs finalités, *scientifiques* ou *thérapeutiques*, on distingue deux groupes d'organisations.

*B - 2 - 1 - Conservation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques*

*B - 2 - 1- 1 - Biothèques de maladies ou biothèques thématiques* »

Certaines *biothèques* sont destinées à un domaine de recherche précis. Elles réunissent les échantillons et les données de patients souffrants d'une pathologie particulière et hospitalisés dans les *Centres Hospitaliers Universitaires (CHU)*. Ce type de *biothèque*, « *biobanque de maladie* » ou « *banque thématique* », concerne « *une maladie ou une même famille de maladies*<sup>20</sup>. » C'est le cas des *tumorothèques*, par exemple<sup>21-22</sup>.

L'activité du *Groupement d'Intérêt Économique (GIE)* à visée de recherche en neurologie (*neuro-CEB*) est celle d'une banque d'échantillons biologiques. Ce « *réseau national de don de tissu humain à destination de la recherche sur les maladies du cerveau* » repose sur un réseau de neuropathologistes. « *Le " don du cerveau pour la recherche " permet au patient ou à la personne, indemne de maladie neurologique mais désireuse d'aider la recherche dans ce domaine, de donner son consentement pour un prélèvement pot-mortem.* » Ce *GIE* réunit les associations de patients *France Alzheimer, France Parkinson, Connaître les syndromes cérébelleux, Fondation ARSEP (pour la recherche sur la sclérose en plaque)* pour une mise en commun des moyens et réaliser des économies<sup>23</sup>.

---

<sup>19</sup> Réseaux européens – *BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)*, <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/resea...>, consulté le 30 10 2015

<sup>20</sup> Bellivier F, Noiville C, *Les Biobanques*, Que sais-je, N° 3848, puf, Paris, 2009, p. 37

<sup>21</sup> *Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques*, Collection Référentiels et Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011

<sup>22</sup> Hofman V et col., Les biobanques en France : enjeux et contraintes. *Rev Fr Lab*, 418 : 49-53, 2010

<sup>23</sup> *GIE Neuro-CEB, Don du cerveau post-mortem pour la recherche scientifique. Informations générales : La banque d'échantillons biologiques à visée de recherche en neurologie (neuro-CEB)* <http://www.neuroceb.org/general2.htm>, consulté le 07/05/2015

D'autres *biothèques*, « à vocation généraliste » recueillent des échantillons, de nature variée, enveloppant un très large éventail de pathologies<sup>24</sup>. La *banque d'ADN et de cellules de Généthon* a pour but, depuis 1990, de promouvoir les avancées de la recherche sur les maladies génétiques rares, dans l'intérêt des patients et de leurs familles. Elle met à la disposition de la communauté médicale et scientifique des cellules et des produits humains de haute qualité<sup>25</sup>.

#### B - 2 - 1 - 2 - Banques populationnelles ou ressources

Les *banques populationnelles*, encore appelées *ressources*, sont à orientation *épidémiologique*<sup>26</sup>. Le *Conseil de l'Europe* a adopté cette définition :

« 1. Une *biobanque* à l'échelle d'une population est une collection de matériels biologiques répondant aux caractéristiques suivantes :

i la collection est basée sur une population ;

ii elle est établie ou sa finalité a été modifiée, afin de fournir du matériel biologique ou des données provenant de ce matériel pour de multiples projets de recherche futurs ;

iii elle contient des matériels biologiques et des données à caractère personnel associées pouvant inclure ou être liées à des données généalogiques, médicales et concernant le style de vie, et qui peuvent être régulièrement actualisées ;

iv elle reçoit et fournit des matériels biologiques de façon organisée<sup>27</sup>. »

Compte tenu de l'ampleur de leurs objectifs scientifiques et de leurs collaborations internationales, on peut se demander comment ces *biobanques* seront dirigées. Cette interrogation est justifiée et le concept de *gouvernance* s'impose. Il introduit une nouvelle manière de gérer le pouvoir. Depuis 25 ans, son usage s'est généralisé en empruntant une signification nouvelle. Venue de l'ancien français, cette notion de *gouvernance* est issue directement de l'anglo-américain *corporate governance*, *gouvernance d'entreprise*. Au XIII<sup>e</sup> siècle, les sens de *gouvernance* et de *gouvernement* étaient proches. Puis, aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, *gouvernance* a désigné les moyens qui permettaient d'équilibrer le pouvoir du roi et celui du parlement. Aujourd'hui ces deux notions tendent à s'affronter. « Il s'agit en fait d'une nouvelle forme de domination marquée par un évanouissement du politique. » Elle s'abrite derrière l'autorité de la « société civile ». « La société civile englobe toutes les associations privées qui se réclament de l'intérêt public en se substituant aux pouvoirs publics (ONG, associations charitables religieuses ou laïques, plus beaucoup de groupes qui naviguent à vue entre un idéalisme du volontariat toujours bon à prendre et l'appât du gain) et les entreprises constituant le marché<sup>28</sup>. »

Pour protéger les chercheurs et les participants de la distribution inégale des risques et des bénéfices et leur faciliter l'accès aux données, de nombreux pays, aux structures

<sup>24</sup> Clément O et col., *op. cit.*, pp. 5-6

<sup>25</sup> <http://www.genethon.fr/rd/banque-dadn-et-de-cellules/>, consulté le 29 10 2014

<sup>26</sup> Wallace S et al., *Governance mechanisms and population biobanks: Building a framework for trust. GenEdit*, 6: 1-11, 2008

<sup>27</sup> CONSEIL DE L'EUROPE - Comité des ministres. Recommandation Rec(2006)4 du Comité des ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine. Chapitre V - Biobanques à l'échelle d'une population - Article 17 - Champ d'application du chapitre V

<sup>28</sup> Dufour D-R, *Le rapport au politique : Tu combattras tout gouvernement et tu prôneras la bonne gouvernance !*, in *Le divin marché, La révolution culturelle libérale*, Folio essais, Ed. Denoël, 2007, pp. 168-195

législatives différentes et quelquefois insuffisantes, organisent un *cadre de gestion* ou *gouvernance* pour leurs *biothèques*. Celle-ci doit être équitable pour équilibrer risques et bénéfices entre tous les acteurs<sup>29</sup>. La participation altruiste des individus est indispensable à la création et au maintien de ces *biothèques*. Il est vital d'obtenir leur confiance. Pour cette raison, certaines *ressources* ont mis sur pied des structures indépendantes, *comités d'évaluation* ou *comités d'accès aux données*<sup>30</sup>. D'autre part, pour encourager et harmoniser ce développement, l'utilisation d'une terminologie commune devient nécessaire<sup>31</sup>. La *gouvernance* a été définie, par exemple, comme « *le processus d'orientation de la ligne de conduite et de la gestion de la recherche qui la guide et la régleme selon des normes éthiques et scientifiques pour que les résultats puissent être utilisés au bénéfice et à l'amélioration de la santé de la population, (définition adoptée par l'Organisation Panaméricaine de la Santé, 2005)*<sup>32</sup>. »

L'OCDE a proposé cette définition, « *Gouvernance : Procédures et structures utilisées par une entité pour définir ses objectifs et ses buts, nommer une direction ayant pour mission d'atteindre ces buts et contrôler cette direction dans la poursuite de ces buts. Les mécanismes de gouvernance servent aussi à mettre en place des contrôles internes et des systèmes de gestion des risques. La direction est responsable devant les organes de gouvernance, qui à leur tour en répondent habituellement - ou devraient en répondre - à ceux qui les ont nommés*<sup>33</sup>. »

*Gouvernance* et *réglementation* sont des termes qui sont souvent utilisés pour expliquer les mêmes activités<sup>34</sup>. Par contraste avec *gouvernance*, *réglementation* a une portée plus étroite. Elle ne s'applique qu'aux structures juridiques officielles et aux organismes de réglementation légalement établis et pouvant jouer un rôle dans la réglementation de la recherche biomédicale<sup>35</sup>.

### *B - 2 - 1 - 3 - Biothèques d'évaluation de molécules ou de tests nouveaux*

Il existe une troisième catégorie de *biothèques scientifiques*. Elles sont destinées à l'évaluation de *molécules* ou de *tests nouveaux* à l'aide de *biomarqueurs*, « *population de patients par population de patients. Dans cette perspective, il s'agit moins d'identifier un biomarqueur que d'en confirmer ou infirmer la valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique*<sup>36</sup>. »

---

<sup>29</sup> Chen H, Pang T, A call for global governance of biobanks. *Bull World Health Organ*, 93: 113-117, 2015

<sup>30</sup> Wallace S *et al.*, Les mécanismes de gouvernance et les biobanques populationnelles : établir un cadre de confiance. *GenEdit*, 6 : 1-11, 2008

<sup>31</sup> Fransson MN *et al.*, Toward a common language for biobanking. *Eur J Hum Genet*, 23: 22-28, 2015

<sup>32</sup> Public Population Project in Genomics and Society *Lexicon*, 2005  
<http://www.p3gobservatory.org/lexicon/list.htm>, consulté le 20-12-2013, [Tda]

<sup>33</sup> Lignes directrices de l'OCDE sur les biobanques et bases de données de recherche en génétique humaine - © OCDE 2009, *Glossaire*, p. 50

<sup>34</sup> Gottweis H *et al.*, *Biobanks for Europe; A challenge for governance. Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research*, European Commission, 2012, p. 10

<sup>35</sup> Kaye J *et al.*, *Governing Biobanks - Understanding the Interplay between Law and Practice*. First Ed. Hart Publishing, Oxford, UK, 2012

<sup>36</sup> Bellivier F, Noiville C, *op. cit.*, p. 41

## B - 2 - 2 - Conservation d'échantillons biologiques à des fins thérapeutiques

Pour illustrer ce point, deux exemples.

Le projet, *Infrastructure Nationale d'Ingénierie des Cellules Souches Pluripotentielles (INGESTEM)*, labellisé par le plan *Investissements d'Avenir 2012-2019*, dont la coordination est assurée par *l'Esteam Paris Sud* et *l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)*, propose d'organiser un réseau français d'innovation thérapeutique fondé sur les CS et *l'ingénierie des tissus humains*. Cette *biothèque* unique de CS aura une vocation *thérapeutique* et sera organisée autour d'un pôle industriel. Son domaine est celui de la *médecine régénératrice*. Grâce à sa base de données, elle permettra, dans le domaine de la modélisation des maladies humaines et celui de la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques, des progrès indéniables<sup>37</sup>.

Le deuxième exemple a trait à une catégorie de biothèques privées, spéciales, qui proposent à des particuliers de stocker lymphocytes, sang du cordon ombilical de leurs nouveau-nés, pulpes dentaires de leurs enfants, pour traiter, dans le futur, certaines maladies.

*L'Institut Clinident Biopharma*, filiale de *l'Institut Clinident*, est une société privée dont l'activité concerne la conservation des CSPD. Cet Institut « est en charge d'assurer les futurs développements biotechnologiques en relation avec les capacités des cellules souches dentaires. »

« L'activité de conservation de dents pulpées est le fruit d'un partenariat entre le laboratoire de Diagnostic Moléculaire de l'Institut Clinident BioPharma (France), l'équipe de recherche sur les cellules souches adultes du professeur Gianpaolo Papaccio de l'Université secondaire de Naples (Italie). »

« Les partenariats européens de l'Institut Clinident BioPharma permettent de proposer une solution technique adaptée à la collecte et à la conservation de la pulpe dentaire, riche en cellules souches adultes qui pourront être utilisées dans le futur pour soigner et éventuellement sauver la vie de leur propriétaire<sup>38</sup>. »

À la différence du projet *INGESTEM*, « infrastructure nationale en biologie et en santé, issue du plan *Investissements d'Avenir* »<sup>39</sup>, l'examen du dossier, présenté par la société privée, *Institut Clinident BioPharma*, va connaître de multiples rebondissements.

Ainsi l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)<sup>40</sup> a tout d'abord autorisé les activités de cette société puis « elle a estimé postérieurement que les activités projetées étaient de nature à porter atteinte au principe de non-patrimonialité des éléments et produits du corps humain en tant qu'elles prévoyaient " la conclusion d'un

---

<sup>37</sup> Infrastructures nationales en biologie et santé. PROJET INGESTEM. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Commissariat Général à l'Investissement

<sup>38</sup> *Institut Clinident Biopharma*, <http://www.institut-clinident.com/qui-sommes-nous.php>, consulté le 28 07 2014

<sup>39</sup> Bennaceur Griscelli A, *Les cellules souches pluripotentes*. Réseau national INGESTEM

<sup>40</sup> La loi n° 2011-2012 du 29 décembre relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a créé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui a remplacé, le 1<sup>er</sup> mai 2012, l'Agence française de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé (AFSSAPS)

*contrat à titre onéreux entre le donneur et la société Institut Clinident Biopharma ayant pour objet la conservation à des fins autologues de ces produits*<sup>41</sup>. »

Le tribunal administratif de Clermont Ferrand (TA) a donc été saisi par la société ICB « afin qu'il statue sur la légalité des deux décisions administratives prises par l'AFSSAPS. Par deux jugements en date du 13 mars 2012, la première chambre du TA a estimé, qu'à la lumière des travaux et de la volonté du législateur, la finalité thérapeutique exigée à l'article L.1243-2 du Code de la santé publique, dans sa rédaction alors en vigueur, devait présenter un caractère certain et qu'en l'absence d'une telle finalité avérée dans le cadre du projet souhaité par la société ICB, l'établissement public était fondé, pour ce seul motif, à prendre les décisions querellées<sup>42</sup>. »

La société ICB a présenté une requête, enregistrée le 11 mai 2012, et a demandé d'annuler le jugement n° 1102199 du 13 mars 2012. Cette requête a été rejetée le 4 juillet 2013<sup>43</sup>. Le litige concerne donc l'atteinte au principe de non-patrimonialité et la finalité thérapeutique non avérée du projet. Le donneur n'était pas rémunéré mais le service fourni avait un coût, 2440 € pour « la conservation simultanée de 1 à 2 pulpes dentaires pendant 20 ans (soit 10,16€ par mois) »<sup>44</sup>. Le CCNE rappelle que « Dans la mesure où les cellules souches du corps humain sont des éléments du corps humain, elles ne sauraient faire, en tant que telles, l'objet de commercialisation ou donner lieu à rémunération<sup>45</sup>. » Dans ce cas, la création de banques de CSPD n'enfreint pas le principe de non-patrimonialité puisqu'il n'y a ni commercialisation des cellules recueillies, ni rémunération du donneur volontaire. Debrion pense que, si le législateur français n'est apparemment pas disposé à autoriser la création de telles biothèques « au nom du principe de précaution », « la bioéthique doit quant à elle reposer sur des certitudes compte tenu des enjeux qu'elle représente et des dérives dont elle pourrait faire l'objet. Et cela, comment le reprocher au législateur français<sup>46</sup> ? »

Deux réflexions émergent de ce débat. Quelles peuvent être les relations entre les ressources financières et les biothèques ? Cette question de principe doit être discutée sans équivoque. « L'activité des biobanques doit-elle évoluer dans un cadre public ou privé, ou doit-on l'aménager en laissant ouvertes les deux possibilités ? » En France, elle relève du secteur public ou du secteur non lucratif, à l'étranger des biothèques privées sont organisées par l'industrie pharmaceutique. La préparation d'un nouvel ensemble de réglementations est nécessaire pour définir les obligations, les charges des collections publiques et privées<sup>47</sup>.

Un nouveau genre de biothèque "à visée autologue, de statut privé à but lucratif"<sup>48</sup> propose à des particuliers de conserver par exemple leurs pulpes dentaires, celles de leurs

---

<sup>41</sup> Debrion J-M, Les cellules souches confrontées au principe de non-patrimonialité du corps humain. *Revue générale de droit médical*, 45 : 71-77, 2012

<sup>42</sup> *ibid.*, p. 72

<sup>43</sup> Cour administrative d'appel de Lyon, N° 12LYO1188, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=re...>, consulté le 23 03 2014

<sup>44</sup> INSTITUT CLINIDENT BIOPHARMA, Prix de la prestation <https://doc-10-40docsviewer.googleusercontent.com/viewer/secure...>, consulté le 13 03 2013

<sup>45</sup> Avis n° 93, Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires, p. 23, 22 06 2006, Comité Consultatif National D'Éthique Pour Les Sciences De La Vie Et De La Santé.

<sup>46</sup> Debrion J-M, *op. cit.*, p. 77

<sup>47</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, pp. 27-29

<sup>48</sup> Avis n° 117, Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique, 20 02 2012, *op. cit.*, p. 13

enfants ou le sang du cordon ombilical de leurs enfants nouveau-nés. Il ne s'agit plus de *don* ou *d'abandon*<sup>49</sup> d'échantillons biologiques mais de *recueil* et de *conservation* ou de *stockage* de matériels biologiques à visée thérapeutique « *pour soi-même ou pour son enfant, « au cas où... »*<sup>50</sup>, le potentiel thérapeutique de ces cellules pouvant un jour devenir réalité.

« *Dès lors, les interrogations éthiques surgissent : peut-on fonder un commerce sur une perspective thérapeutique encore incertaine*<sup>51</sup> ? » La *justification scientifique* est un point essentiel souligné par la *Cour administrative d'appel de Lyon* à propos de la requête présentée par la *Société ICB*. La *Cour Européenne des Droits de l'Homme* vient, récemment, de le rappeler. Elle a décidé que la valeur scientifique d'une thérapie devait être prouvée avant d'être administrée à un patient. « *La valeur scientifique de la méthode " Stamina " n'est pas établie à l'heure actuelle*<sup>52</sup>. » Elle visait, notamment, à traiter les maladies *neurodégénératives* grâce à la transformation des CSM en *neurones*. La fille du requérant, ayant entamé la procédure judiciaire, était affectée d'une *leucodystrophie métagénétique*.

Le développement d'une nouvelle thérapie cellulaire est complexe et avant d'être administrée à un patient elle doit réunir des *normes*, de *qualité*, de *sécurité* et d'*efficacité* *inscrites* dans une *réglementation*<sup>53</sup> pour atteindre la norme « *qualité clinique* »<sup>54</sup>. L'*exactitude scientifique de la preuve*, l'*évaluation du risque* et la *méthode scientifique* sont capitales<sup>55</sup>. C'est pourquoi il est fortement conseillé, aux chercheurs envisageant de concevoir de tels traitements, de prendre langue avec le secrétariat scientifique du *Committee for Advanced Therapies* dès le début de leur entreprise<sup>56</sup>. L'*European Medicines Agency's (EMA) Committee for Advanced Therapies (CAT)* a, dès le début, joué un rôle de premier plan en jetant les fondements de dispositions réglementaires rigoureuses pour résoudre le problème des *traitements à base de cellules souches non prouvés*. Le *Parlement Européen*, en 2007, a publié une réglementation précise pour s'assurer que les thérapies cellulaires étaient soumises à une autorisation, à la surveillance de la recherche et à des contrôles de façon à réduire et maîtriser les risques<sup>57</sup>. L'application de ces règles strictes garantissait la sécurité et l'efficacité de ces thérapies<sup>58</sup>. La qualité et la fabrication de ces produits étaient redevables des *bonnes pratiques de fabrication*<sup>59</sup>. Le manque

---

<sup>49</sup> Le Breton A, Hervé C, Pirnay Ph, Informations et consentement au cours des soins dentaires associés à la recherche biomédicale. *Santé Publique*, 25 : 803-812, 2013

<sup>50</sup> Bellivier F, Noiville C, *op. cit.*, p. 115

<sup>51</sup> *Ibid.* pp. 116-117

<sup>52</sup> Cour Européenne des Droits de l'Homme, Deuxième Section. Décision. Requête n° 62804/13 Nivio DURISOTTO contre l'Italie, 6 04 2014, p. 3

<sup>53</sup> Ryan K, Nicholson D, Stem cells in the commercial world: an interview with Stephen Elliman. *EuroStemCell*. 15 05 2014, [http:// www.eurostemcell.org/fr/node/31353](http://www.eurostemcell.org/fr/node/31353)

<sup>54</sup> Thirumala S *et al.*, Clinical grade adult stem cell banking. *Organogenesis*, 5: 143-154, 2009

<sup>55</sup> Cattaneo E, Corbellini G, Stem cells: taking a stand against pseudoscience. *Nature*, 510: 333-335, 2014

<sup>56</sup> Use of unregulated stem-cell based medicinal products. Committee for Advanced Therapies and CAT Scientific Secretariat. *The Lancet*, 376: 514, 2010

<sup>57</sup> Regulation (EC) N° 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) N° 726/2004

<sup>58</sup> European Medicines Agency, Science Medicines Health, 14 January 2011. EMA/CAT/571134/2009. Committee for Advanced Therapies. *Reflection paper on stem cell-based medicinal products*, 14 p.

<sup>59</sup> Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational products for human use, Official Journal of the European Union, 14.10.2003

d'installations, répondant aux normes actuelles des bonnes pratiques de fabrication, constitue l'obstacle principal auquel se heurte la mise en œuvre des thérapies cellulaires<sup>60</sup>.

La sécurité et le contrôle des thérapeutiques, dérivées de la manipulation des CS sont étroitement surveillés. La *législation* de l'*European Medicines Agency*, concernant les *thérapies*, à base de CS, *non prouvées*, est claire. Cependant, au plan international, il a été difficile de faire observer cette réglementation et elle varie selon les juridictions administratives. Ceci est dû, en partie, à deux exceptions<sup>61</sup>. Leurs actions conjointes ont permis le *développement* de ces *traitements*, *non prouvés*, *non homologués*, qui sont désormais exploités commercialement. La *demande d'autorisation temporaire d'utilisation* a été récemment accompagnée par un discours qui revendique le " *droit du patient à essayer* " et soutenue par une rhétorique des *Droits de l'Homme* pour contourner les règles établies et les recommandations concernant la sécurité, l'efficacité et la pratique fondées sur des données probantes. L'affaire *Stamina* illustre parfaitement ce premier point. La seconde exemption concerne les soins médicaux et hospitaliers. Elle permet la mise à disposition de traitements contenant des CS, dans un hôpital européen, sous la responsabilité professionnelle, pleine et entière, d'un médecin. Produits personnalisés, utilisant les propres cellules du patient, ils sont habituellement préparés, de façon ponctuelle, en respectant les normes spécifiques de qualité. Médicaliser des traitements à base de CS, sans homologation scientifique, quand il n'y a pas d'alternative, est une démarche complexe<sup>62</sup>. Au sein de l'*Union Européenne* les exemptions de soins médicaux ou hospitaliers ne sont autorisées que par les organismes de réglementation de l'état membre où les traitements sont préparés<sup>63</sup>.

L'impact des groupes de pression sur la réglementation, voire la déréglementation, des thérapies cellulaires ne doit pas être négligé. Des traitements de CS prescrits sans preuve scientifique, potentiellement dangereux pourraient être introduits sur le marché de la santé si la réglementation était assouplie. Pour que les recherches sur les CS atteignent leur potentiel thérapeutique, *scientifiques, médecins, économistes et politiques* doivent unir leurs efforts<sup>64</sup>. Il faut agir avec prudence, « *vertu cardinale qui consiste à mesurer les bénéfices et les risques probables avant toute décision, risques probables donc mais pas incertains* » plutôt que s'abriter derrière le *principe de précaution* qui « *ne s'intéresse qu'aux dommages et fait fi des bénéfices probables, voire certains des antennes-relais, des pesticides, des produits chimiques, de l'industrie nucléaire, des vaccins...* »<sup>65</sup>.

---

<sup>60</sup> Huang GT-J, Garcia-Godoy F, Missing concepts in *De Novo* pulp regeneration. *J Dent Res*, 93: 717-724, 2014

<sup>61</sup> MacGregor C, Petersen A, Munsie M, Regulation of unproven stem cell therapies – medicinal product or medical procedure? *EuroStemCell*. 30 Jul 2015, <http://www.eurostemcell.org/commentanalysis/regulation-unproven-stem-cell-therapies--medicina...> Consulté le 31/07/2015

<sup>62</sup> Frati P *et al.*, Stem cell therapy: from evidence-based medicine to emotion-based medicine? The long italian way for a scientific regulation. *Stem Cell Res Ther*, 4: 122, 2013

<sup>63</sup> Medicines Agency/EMA (2013), Stem cell therapy treatments, 22 April 2013

<sup>64</sup> Bianco P, Sipp D, Sell help not hope. *Nature*, 510: 336-337, 2014

<sup>65</sup> De Kervasdoué J, Le principe de précaution est insensé. *Le Figaro*, 30 09 2014

Certains patients, désespérés et vulnérables, attirés par l'espoir d'un traitement, sont tentés par le tourisme lié aux CS<sup>66-67</sup>. Ils doivent être conseillés et avertis des conséquences de l'utilisation commerciale de ces cellules. Des cliniques, à l'étranger, proposent des traitements à base de CSPD sans fournir les preuves scientifiques de la valeur de la thérapie cellulaire et sans les procédures légales de validation garantissant la sécurité des patients. Il est nécessaire de réglementer le développement et la commercialisation des nouvelles thérapies cellulaires même s'il s'agit de CS autologues<sup>68</sup>. « *Tous les traitements à base de cellules souches ont recours à des techniques spécialisées. Par conséquent, ils devraient être administrés exclusivement dans des centres spécialisés agréés par les autorités de santé nationales. Tous les traitements devraient être considérés comme expérimentaux tant qu'ils n'ont pas franchi avec succès les tests rigoureux des différentes phases des essais cliniques. C'est alors seulement que le traitement peut recevoir l'autorisation pour une utilisation généralisée*<sup>69</sup>. » Par conséquent, si les avancées scientifiques dans ce domaine permettent d'entretenir des espoirs, on ne peut les considérer comme des acquis. Dans ce contexte, le tourisme médical présente des risques, les patients doivent les connaître<sup>70</sup>.

Dans un avenir indéterminé, l'ingénierie des CS pourrait modifier l'activité des chirurgiens dentistes. En effet le potentiel de guérison de ces cellules est virtuellement sans limite. Néanmoins des obstacles majeurs à la mise en œuvre, sans danger, de ces thérapies existent et ils doivent être abordés systématiquement<sup>71</sup>.

La biosécurité est primordiale. L'évaluation des risques possibles devrait être une étape préalable à l'utilisation clinique des thérapies à base de CS<sup>72</sup>. La production de CSM, en vue d'une utilisation clinique, requiert une identification minutieuse et un contrôle de toutes les phases des manipulations<sup>73</sup>. « *On considère que la transplantation de cellules autologues est sans danger; cependant cette remarque ne concerne que les cellules souches qui sont peu manipulées. Les risques associés aux cellules souches qui sont en grande partie manipulées (i.e. par culture de tissu ou par modification génétique) ou aux cellules qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur comme chez le donneur, ont besoin d'une évaluation plus approfondie*<sup>74</sup>. »

Les chartes d'utilisation existantes, concernant les installations de biosécurité et les normes de sécurité, des produits pharmaceutiques, sont inadaptées pour les cellules vivantes complexes. Il est donc indispensable de créer une réglementation particulière pour

---

<sup>66</sup> Einsiedel EF, Adamson H, Stem cell tourism and future stem cell tourists: policy and ethical implications. *Dev World Bioeth*, 12: 35-44, 2012

<sup>67</sup> Hyun I, Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell*, 12: 505-507, 2013

<sup>68</sup> Munsie M, Hyun I, A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Res*, 13: 647-653, 2014

<sup>69</sup> EuroStemCell, FAQ about stem cells and regenerative medicine. Barrandon Y, Que peut-on traiter avec les cellules souches ? <http://www.eurostemcell.org/de/node/25471>

<sup>70</sup> Crooks VA *et al.*, Ethical and legal implications of the risks of medical tourism for patients: a qualitative study of Canadian health and safety representatives' perspectives. *BMJ Open*. 2013 Feb 8;3(2). pii: 3:e002302. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002302.

<sup>71</sup> Leventhal A *et al.*, The benefits and risks of stem cell technology. *Oral Dis*, 18: 217-222, 2012

<sup>72</sup> Herberts CA, Kwa MS, Hermsen H, Risks factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med*, 9: 29, 2011

<sup>73</sup> Mariani E, Facchini A, Clinical applications and biosafety of human adult mesenchymal stem cells. *Curr Pharm Des*, 18: 1821-1845, 2012

<sup>74</sup> Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP, *op. cit.*, [Tda]

réduire les risques des thérapeutiques à base de CS et des activités de développement de ces produits<sup>75</sup>. Comme pour les CSM, la biosécurité est d'une importance capitale pour la thérapie cellulaire à base de CS dentaires. De nombreux obstacles entravent le transfert des thérapies cellulaires, potentiellement efficaces, à la clinique. Une nouvelle politique relative aux *procédures de bonnes pratiques de fabrication* doit permettre de contrôler la manipulation des cellules et la mise en place d'un protocole d'accès aux bibliothèques de cellules. Pour développer cette nouvelle approche, il est suggéré de normaliser quelques règles générales au lieu de tout codifier<sup>76</sup>.

Le profil des risques, engendrés par les produits thérapeutiques à base de CS, est tributaire de nombreux facteurs. On peut les classer en trois catégories, *intrinsèques* (caractéristiques cellulaires), *extrinsèques* (fabrication et manipulation) et *cliniques*. Le tableau 2, (p. 34), emprunté à *Herberts, Kwa* et *Hermsen*, présente une synthèse non exhaustive des facteurs de risques et des risques liés aux thérapies à base de CS<sup>77</sup>. Les *risques identifiés*, *i.e.* révélés par la pratique clinique et les *risques potentiels/théoriques i.e.* les risques observés au cours des études animales, englobent la *formation de tumeurs*, les *réponses immunitaires non souhaitées* et la *transmission d'agents accidentels*.

L'acquisition, par des lignées de CSPD, cultivées *ex vivo*, avant réintroduction chez le patient, d'un potentiel *tumorigène*, pourrait réduire la portée de leur potentiel thérapeutique. *Wilson et col.* ont montré que l'*immortalisation*, spontanée ou provoquée, des CSPD n'entraîne pas de tumeur chez la souris. Ces cultures de lignées cellulaires peuvent se différencier en *neurones*. Ces résultats parlent en faveur de l'utilisation thérapeutique future, *in vivo*, de ces cellules pour traiter les maladies neurobiologiques<sup>78</sup>.

L'intérêt suscité par les thérapies liées aux CS ne cesse de croître. Cet enthousiasme doit être tempéré car le plus souvent les applications cliniques n'ont jamais été prouvées<sup>79-80</sup>. Dans la majorité des cas les essais cliniques de petites tailles sont sans complication, suggérant que les *thérapies régénératrices* pourraient être relativement sûres. Cependant quelques essais cliniques ont montré des effets indésirables graves qui justifient le besoin de connaissances supplémentaires concernant en particulier les mécanismes biologiques et la sécurité à long terme<sup>81</sup>.

La détermination de la *longueur du télomère* et l'âge des CS sont des biomarqueurs qui doivent être connus avant l'utilisation de ces cellules pour des applications thérapeutiques *régénératrices*<sup>82</sup>. Les résultats préliminaires d'une étude, portant sur des cultures de longue durée, ont montré que 70%, environ, des CSPDh présentaient des anomalies du *caryotype*, *polyplôidie*, *aneuploïdie*, *chromosome en anneau*. La distribution

---

<sup>75</sup> Rao V, Stem cell technology - Emerging framework for hazard assessment and biosafety considerations. *Appl Biosaf*, 15: 15-24, 2010

<sup>76</sup> La Noce M *et al.*, Dental pulp stem cells: state of the art and suggestions for a true translation of research into therapy. *J Dent*, 42: 761-768, 2014

<sup>77</sup> Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP, *op. cit.*

<sup>78</sup> Wilson R *et al.*, Assessment of the tumorigenic potential of spontaneously immortalized and hTERT-immortalized cultured dental pulp stem cells. *Stem cell Transl Med*, 4: 905-912, 2015

<sup>79</sup> Wong VW *et al.*, Enabling stem cells therapies for tissue repair: current and future challenges. *Biotechnol Adv*, 31: 744-751, 2013

<sup>80</sup> Liu J *et al.*, Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem cells*, 33: 627-638, 2015

<sup>81</sup> Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP, *op. cit.*

<sup>82</sup> Mokry J *et al.*, Telomere attrition occurs during *ex vivo* expansion of human dental pulp stem cells. *J Biomed Biotechnol*, 2010;2010:673513. doi: 10.1155/2010/673513. Epub 2010 Oct 4

composite des anomalies était le signe de *mutations chromosomiques*, très fréquentes, survenant toujours dans les cultures de longue durée. Ces résultats soulignent la nécessité d'analyser minutieusement la *stabilité cytogénétique des CSPDh* avant de les utiliser en thérapies cliniques<sup>83</sup>. *In vitro*, le raccourcissement progressif de la longueur du *télomère entraîne* une abondante prolifération des *CSPD* humaines mais il diminue les capacités de *transplantation* de ces cellules. C'est pourquoi elles ne sont pas aptes aux applications thérapeutiques.

*In vitro*, il a été démontré qu'une *inflammation chronique* entraîne une *instabilité chromosomique* des *CSPD*. Elle est la cause de l'augmentation de leur prolifération tout en empêchant leur différenciation<sup>84</sup>. L'*instabilité génomique* est considérée comme étant un des freins le plus important au développement des thérapies à base de *CS*. Au moment où les applications cliniques de ces thérapies sont envisageables, il est nécessaire de garantir des normes de sécurité appropriées et d'établir des critères, parfaitement définis, capables de localiser les variantes nuisibles<sup>85</sup>.

*Lizier et col.* ont conçu une méthode permettant l'isolation de populations de *CS* d'une grande pureté et en quantité importante. Elle est fondée sur les mécanismes intrinsèques de l'activation des *CS*, mécanismes analogues à ceux qui se déroulent lorsque les *CS*, au repos, sont activées par un stimulus. Ce protocole diminue la probabilité de la survenance de *mutations génomiques* spontanées et d'éventuelles *anomalies du caryotype* apparaissant au cours des passages multiples<sup>86</sup>.

Une autre méthode illustre ce souci de la sécurité. De grandes quantités de cellules de pulpes dentaires humaines (*CPDh*) ont été obtenues en suivant les *lignes directrices des bonnes pratiques* de fabrication recommandées par l'*American Food and Drug Administration* et par l'*European Medicines Agency*. Cette démarche a permis, après sélection d'un milieu de culture approprié, *sans sérum*, d'isoler, cryoconserver, et amplifier, avec succès, ces cellules à partir de cultures d'explants de pulpes. Après décongélation des cultures de *CPDh*, les cellules, cultivées dans un milieu de différenciation, comparées aux cellules cultivées dans un milieu témoin, ne montraient *pas d'anomalie du caryotype* et l'*expression génique de la phosphatase alcaline, de l'ostéocalcine, de la sialophosphoprotéine dentinaire* était augmentée ainsi que la *minéralisation*. Cette approche doit constituer une base de travail pour chercher comment optimiser la production de *CPDh* en vue de leur utilisation en ingénierie tissulaire pulpodentinaire et osseuse<sup>87</sup>.

L'optimisation du milieu de culture est un des buts de la culture de *CS* destinées à être utilisées en *ingénierie tissulaire* et en *thérapie cellulaire*. La supplémentation en *sérum humain autologue* améliore significativement la prolifération des *CSPD* et *sans dommage cellulaire*<sup>88</sup>.

### B - 3 - Contenus

---

<sup>83</sup> Duailibi MT *et al.*, Cytogenetic instability of dental pulp stem cell lines. *J Mol Histol*, 43: 89-94, 2012

<sup>84</sup> Boyle M *et al.*, Chronic inflammation and angiogenic signaling impairs differentiation of dental-pulp stem cells. *PLoS One*. 2014 Nov 26;9(11):e113419. doi: 10.1371/journal.pone.0113419. eCollection 2014.

<sup>85</sup> Oliveira PH *et al.*, Concise review: Genomic instability in human stem cells: current status and future challenges. *Stem cells*, 32: 2824-2832, 2014

<sup>86</sup> Lizier NF *et al.*, *op. cit.*, p. 7 *sqq*

<sup>87</sup> Ducret M *et al.*, Production of human dental pulp cells with a medicinal manufacturing approach. *J Endod*, 41: 1492-1499, 2015

<sup>88</sup> Pisciolaro RL *et al.*, Tooth tissue engineering: The importance of blood products as a supplement in tissue culture medium for human pulp dental stem cells. *Tissue Eng Part A*, 21(21-22): 2639-2648, 2015

Ces *biothèques* réunissent à la fois des *collections de matériels biologiques humains* et les *données* qui y sont associées.

### B - 3 - 1 - Echantillons spécifiques

Elles recueillent des échantillons spécifiques, par exemple :

- le sang du cordon ombilical
- les cartes du test de Guthrie, « test servant au dépistage de la phénylcétonurie chez le nouveau-né par mise en évidence de phénylalanine dans une goutte de sang prélevée au talon sur un buvard test<sup>89</sup>. »
- du matériel génétique
- des tissus (os, muscles, déchets opératoires etc.)
- du sérum, plasma, urine, sperme
- des échantillons issus de patients malades

La *Biobanque de Picardie* rassemble des collections thématiques d'échantillons biologiques destinés à la recherche, par exemple : *carcinome hépatocellulaire, hépatite B, hépatite C, médecine interne, pédiatrie* etc. ; elle reçoit aussi des *cellules primaires humaines pathologiques, cellules mésenchymateuses du cordon ombilical, hépatocytes primaires, cellules mononucléées*<sup>90</sup>.

- des cellules souches (CS), (voir ANNEXE, p. 52)

### B - 3 - 2 - Les CS de la pulpe dentaire

#### B - 3 - 2 - 1 - Introduction

Des CS peuvent être isolées, par exemple, de la pulpe des *dents de lait*<sup>91-92</sup>, des *dents de sagesse*<sup>93-94</sup>, des *couronnes de dents de sagesse incluses*<sup>95</sup>, des dents en *surnombre* au maxillaire supérieur, dans la région incisive, *incisives incluses*<sup>96</sup> et *mésiodens*<sup>97</sup>, au cours de *pulpectomies*<sup>98</sup>. Il est, aussi, possible d'isoler des CS de la pulpe

---

<sup>89</sup> *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2014*, <http://dictionnaire.academie-medicine.fr/?q=guthrie>, consulté le 5 09 2014

<sup>90</sup> <http://www.biobanque-picardie.com>

<sup>91</sup> Bernardi L *et al.*, The isolation of stem cells from human deciduous teeth pulp is related to the physiological process of resorption. *J Endod*, 37: 973-979, 2011

<sup>92</sup> Martacić JD *et al.*, Characterization of deciduous teeth stem cells isolated from crown dental pulp. *Vojnosanit Pregl*, 71: 735-741, 2014

<sup>93</sup> Woods EJ *et al.*, Optimized cryopreservation method for human dental pulp-derived stem cells and their tissues of origin for banking and clinical use. *Cryobiol*, 59: 150-157, 2009

<sup>94</sup> Atari M *et al.*, Dental pulp of the third molar: a new source of pluripotent-like stem cells. *J Cell Sci*, 125: 3343-3356, 2012

<sup>95</sup> Hadaegh Y *et al.*, Characterization of stem cells from the pulp of unerupted third molar tooth. *Indian J Dent Res*, 25: 14-21, 2014

<sup>96</sup> Shoi K *et al.*, Characterization of pulp and follicle stem cells from impacted supernumerary maxillary incisors. *Pediatr Dent*, 36: 79-84, 2014

<sup>97</sup> Huang HA *et al.*, Isolation and characterization of human dental pulp stem cells from a supernumerary tooth. *J Oral Pathol Med*, 37: 571-574, 2008

<sup>98</sup> d'Aquino R *et al.*, Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death Differ*, 14: 1162-1171, 2007

des *dents de lait cariées*<sup>99</sup> et des *dents définitives atteintes de parodontolyse avancée*<sup>100</sup>. Plus rarement, elles sont isolées de *polypes pulpaire*<sup>101</sup>. Ces populations cellulaires représentent moins de 1% de la totalité des cellules de la pulpe dentaire<sup>102</sup>.

Les CSPD des dents *cariées*, comme les CSPD des dents *saines* sont capables de se différencier en cellules analogues aux cellules *dopaminergiques* fonctionnelles mais leurs capacités de différenciation n'égalent pas celles des CSPD des dents *saines*. C'est pourquoi les auteurs de ces observations pensent que les CS, quelles que soient leurs origines, avant toute utilisation en *médecine régénératrice*, doivent faire l'objet d'une étude approfondie, en respectant le cadre des normes conventionnelles telles que celles qui sont proposées par l'*International Society for Cellular Therapy*<sup>103</sup>.

Depuis la parution de l'ouvrage fondamental de Baume<sup>104</sup>, l'origine et l'identification précise des *cellules progéniteurs/cellules souches* de la pulpe ont fait l'objet de nombreuses recherches. Actuellement elles sont discutées, vraisemblablement en raison d'une *terminologie imprécise (progéniteurs vs cellules souches)* et de *conditions expérimentales différentes (in vivo vs in vitro)*. Les *péricytes*, les *cellules mésenchymateuses indifférenciées/les cellules méséctodermiques*, et les *cellules de Höhl, fibroblastes de la couche sous-odontoblastique* ont été proposés comme *cellules progéniteurs* de la pulpe dentaire<sup>105</sup>. Ces cellules, *in vitro*, peuvent se différencier en odontoblastes, ostéoblastes, cellules endothéliales, myoblastes, adipocytes, chondrocytes, neurones et hépatocytes<sup>106</sup>. Les *péricytes* sont des cellules essentielles à la formation et au développement du réseau vasculaire. Elles possèdent de nombreuses propriétés similaires à celles des CS. On peut les considérer comme des *cellules souches mésenchymateuses (CSM)*. Elles peuvent se différencier en adipocytes, chondrocytes, phagocytes, ostéoblastes. Elles favorisent plus la *fibrose* que l'accélération de la *cicatrisation*<sup>107</sup>. Les CSPD des dents âgées perdent leur capacité de différenciation totalement ou partiellement<sup>108</sup>. Au sein de la pulpe dentaire humaine il y a une population de CS dérivées de la crête neurale qui peuvent se différencier en *ostéoblastes, mélanocytes et cellules de Schwann* pouvant être recrutées pour de multiples thérapies de régénération<sup>109</sup>. Des observations ont suggéré que des *cellules progéniteurs non-résidents*, et des *cellules hématopoïétiques* participaient à la formation de

---

<sup>99</sup> Werie SB *et al.*, Carious deciduous teeth are a potential source for dental pulp stem cells. *Clin Oral Investig*, 20: 75-81, 2016

<sup>100</sup> Derakhshani A *et al.*, Isolation and evaluation of dental pulp stem cells from teeth with advanced periodontal disease. *Arch Iran Med*, 18: 211-217, 2015

<sup>101</sup> Attar A *et al.*, Dental pulp polyps contain stem cells comparable to the normal dental pulps. *J Clin Exp Dent*, 6: e53-59, 2014

<sup>102</sup> Smith AJ *et al.*, Dentine regeneration: key roles for stem cells and molecular signalling. *Oral Biosci Med*, 213: 127-132, 2005

<sup>103</sup> Gnanasegaran N, Govindasamy V, Abu Kasim NH, Differentiation of stem cells derived from carious teeth into dopaminergic-like cells. *Int Endod J*. 2015 Sep 9. doi: 10.1111/iej. 12545. [Epub ahead of print]

<sup>104</sup> Baume LJ, *The Biology of Pulp and Dentine. A Historic, Terminologic-Taxonomic, Histologic-Biochemical, Embryonic and clinical survey*. Monographs in Oral Science, Vol. 8, Basel, New York, Karger, 1980, p. 174

<sup>105</sup> Yildirim S, *Dental Pulp Stem Cells*, Springer Briefs in Stem cells, 2013, p. 27

<sup>106</sup> Egusa H *et al.*, Stem cells in dentistry - Part I: Stem cells sources. *J Prosthodont Res*, 56: 151-165, 2012

<sup>107</sup> Mills SJ, Cowin AJ, Kaur P, Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process. *Cells*, 2: 621-634, 2013

<sup>108</sup> Wu W *et al.*, Derivation and growth characteristics of dental pulp stem cells from patients of different ages. *Mol Med Rep*, 12: 5127-5134, 2015

<sup>109</sup> Al-Zer H *et al.*, Enrichment and Schwann cell differentiation of neural crest-derived dental pulp stem cells. *In Vivo*, 29: 319-326, 2015

dentine de réparation<sup>110</sup>. Chez la souris, des cellules stromales de la moelle osseuse peuvent migrer dans le canal radiculaire des dents et participer à la régénération d'un tissu analogue à la pulpe dentaire. L'application intracanalair de *SDF-1* (*stromal cell-derived factor-1*) augmente l'efficacité de l'écotaxie des cellules stromales de la moelle osseuse et l'angiogenèse<sup>111</sup>.

« Un des obstacles majeurs de la recherche sur les cellules souches est la difficulté à les isoler en raison du manque de marqueurs universellement acceptés pour ces cellules<sup>112</sup>. » Les populations de CSPD manifestent des propriétés analogues à celles des CSM et affichent la capacité de former des colonies de cellules. Cependant le concept de CSM devient de plus en plus confus. Des observations récentes soulignent, au sein des populations de CSM, l'hétérogénéité des populations cellulaires et il n'existe pas de marqueur véritablement caractéristique des CSM. D'autre part l'expression des marqueurs n'est pas constante. Cependant un marqueur de surface unique, le marqueur CD271, semble efficace pour identifier les CSM de la pulpe dentaire ayant un grand potentiel odontogène. Ces cellules pourraient être utilisées pour des applications cliniques ultérieures en médecine dentaire et en médecine régénératrice<sup>113</sup>.

Le phénotype des CSM est influencé par les conditions de culture, la confluence des cellules, certains facteurs de croissance et cytokines ou encore par des conditions pathologiques comme l'inflammation. Enfin l'exacte identité des CSM n'est pas élucidée. Des observations ont suggéré que fibroblastes et péricytes pouvaient être à l'origine des CSM et une théorie récente propose une origine neuroectodermique<sup>114</sup>. Des cellules, isolées au sein de la pulpe dentaire des dents permanentes, ont les caractéristiques des CSM. Elles expriment l'aldéhyde déshydrogénase 1, *ALDH1*, tout comme les CSPD principalement situées au voisinage des vaisseaux et des fibres nerveuses. Ce marqueur peut être utilisé pour les CSPD<sup>115</sup>.

Toutes les CSPD, isolées à l'aide de différentes méthodes, sont multipotentes, cependant l'expression des marqueurs de surface est quelque peu différente entre elles<sup>116</sup>. Elle a été étudiée, en fonction du nombre de générations de cellules, sur des CS, provenant de pulpes de dents de sagesse extraites pour raison orthodontique, mises en culture dans des milieux adipogène et ostéogène. L'expression de *STRO-1* diminue lorsque le nombre de générations augmente alors que les expressions de *CD73*, *CD90*, *CD105*, *CD166* restent relativement stables<sup>117</sup>. Après cryoconservation, les cellules souches de la pulpe dentaire humaine (*CSPDh*) expriment les marqueurs des CSM, cependant, selon sa durée,

---

<sup>110</sup> Frozoni M *et al.*, Analysis of the contribution of nonresident progenitor cells and hematopoietic cells to reparative dentinogenesis using parabiosis model in mice. *J Endod*, 38: 1214-1219, 2012

<sup>111</sup> Zhang LX *et al.*, Systemic BMSC homing in the regeneration of pulp-like tissue and the enhancing effect of stromal cell-derived factor-1 on BMSC homing. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):10261-71. eCollection 2015

<sup>112</sup> Yildirim S, *op. cit.* p. 27, [Tda]

<sup>113</sup> Alvarez R *et al.*, Single CD271 marker isolates mesenchymal stem cells from human dental pulp. *Int J Oral Sci*, 18: 205-212, 2015

<sup>114</sup> Lv FJ *et al.*, Concise review: The surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 32: 1408-1419, 2014

<sup>115</sup> Machado CV *et al.*, The dental pulp stem cell niche based on aldehyde dehydrogenase 1 expression. *Int Endod J*. 2015 Jul 22. doi: 10.1111/iej. 12511. [Epub ahead of print]

<sup>116</sup> Kawashima N, Characterisation of dental pulp stem cells: a new horizon for tissue regeneration? *Arch Oral Biol*, 57: 1439-1458, 2012

<sup>117</sup> Gao L *et al.*, [Exploring the stem cell surface markers expressed in human dental pulp stem cells] *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 24: 257-262, 2015

elle peut affecter leur expression, probablement en altérant la configuration spatiale des protéines membranaires cellulaires ou en compromettant le devenir des cellules maintenues à un certain niveau de différenciation<sup>118</sup>. La morphologie, le taux de prolifération et le potentiel de différenciation des CSPD ne sont pas affectés par le processus inflammatoire<sup>119</sup>. Les marqueurs des CSM, *STRO-1*, *CD90*, *CD105* et *CD146* sont exprimés plus fortement par les pulpes dentaires enflammées que par les pulpes normales<sup>120</sup>.

Les conditions de culture, évoquées plus haut, influencent les caractéristiques des cellules. Les CSPD/cellules progéniteurs peuvent facilement se multiplier pour engendrer des unités formant colonies de fibroblastes (UFC-Fs) adhérentes au plastique et un grand nombre de cellules requises pour la transplantation. Cependant l'adhérence au plastique change inévitablement l'expression des marqueurs de surface et les propriétés biologiques des cellules. De ce fait, les phénotypes originaux des cellules précurseurs qui donnent naissance aux UFC-Fs adhérentes au plastique sont actuellement peu connus. Pour mieux connaître les fonctions *in vivo* et le potentiel de la thérapie translationnelle des CSPD il est nécessaire d'identifier des marqueurs de cellules, sélectifs, à la surface des cellules progéniteurs. Yasui *et al.* ont isolé une population cellulaire, propre à la pulpe, grâce aux profils d'expression de deux marqueurs de surface *LNGFR* (*CD271*) et *THY-1* (*CD90*)<sup>121</sup>. Éventuellement isolées, les cellules *LNGFR*<sup>Low+</sup> et *THY*<sup>High+</sup> provenant de la pulpe, représentent une population très riche en cellules du même phénotype ; ces cellules isolées manifestent, *in vitro*, une prolifération à long terme et un potentiel de différenciation en cellules multipotentes. Elles expriment, aussi, les marqueurs connus des cellules mésenchymateuses et favorisent la néoformation osseuse pour corriger les défauts de taille critique de la calvaria *in vivo*. Ces résultats suggèrent que les cellules *LNGFR*<sup>Low+</sup> et *THY-1*<sup>High+</sup> dérivées de la pulpe fournissent une excellente source de matériel pour les stratégies de régénération osseuse<sup>122</sup>.

« Malgré le fait que la pulpe dentaire soit un tissu hétérogène, l'accès aux données « omiques » pourrait aider à la mise au point de méthodes d'isolation des CSPD plus ciblées à l'avenir<sup>123</sup>. » « Les sciences omiques : disciplines qui visent à mieux connaître les mécanismes de la biologie sous l'angle des systèmes, en ayant généralement recours à des technologies de pointe et aux avancées des technologies de l'information. Sont, notamment regroupées sous cette expression la génomique, la protéomique, la transcriptomique<sup>124</sup>, la métabolomique<sup>125</sup> et l'épigénétique<sup>126</sup>. » Une analyse du protéome

---

<sup>118</sup> Munévar JC *et al.*, Evaluation of two human dental pulp stem cell cryopreservation methods. *Acta Odontol Latinoam*, 28: 114-121, 2015

<sup>119</sup> Pereira LO *et al.*, Comparison of stem cell properties of cells isolated from normal and inflamed dental pulps. *Int Endod J*, 45: 1080-1090, 2012

<sup>120</sup> Alongi DJ *et al.*, Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regen Med*, 5: 617- 631, 2010

<sup>121</sup> CD90, THY-1, fonction : adhésion cellulaire, CD271, LNGFR, fonctions : apoptose, différenciation, neurogenèse, *in Human and mouse CD Markers Handbook*, BD Biosciences, Becton, Dickinson and Company, 2010, p. 10, p. 22

<sup>122</sup> Yasui T *et al.*, Purified human dental pulp stem cells promote osteogenic regeneration. *J Dent Res*. 2015 Oct 22. pii: 0022034515610748. [Epub ahead of print]

<sup>123</sup> Yildirim S, *op. cit.*, p. 54, [Tda]

<sup>124</sup> « Le transcriptome est l'ensemble des ARN transcrits à partir d'un génome précis en réponse à un environnement donné », *Dictionnaire médical de l'Académie de médecine - version 2015*

<sup>125</sup> Métabolomique : « Etude de l'ensemble des voies métaboliques d'une cellule ou d'un tissu. ». *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2015*

<sup>126</sup> Génome Québec. Cadre d'éthique et de gouvernance de la biobanque. Document approuvé par le Comité d'éthique et de gouvernance de la biobanque le 23 octobre 2009. *Glossaire*, p. 15

de cinq molaires permanentes, sans carie, fournies par cinq personnes adultes, a permis l'identification de 289 protéines<sup>127</sup>. Une étude du *protéome*<sup>128</sup> des *CSPD* d'une dent natale, d'une dent de lait, d'une dent de sagesse incluse, provenant de trois donneurs différents, a montré que la morphologie, les taux de prolifération, l'expression de différents marqueurs cellulaires de surface, les potentiels de différenciation étaient identiques. Cette étude a permis d'établir un *profil protéomique* qui contribuera à une meilleure compréhension de ces cellules<sup>129</sup>. L'identification de protéines, très fortement exprimées, par les *cellules souches des dents déciduales exfoliées (CSDE)* a montré que les *profils protéomiques* étaient similaires à ceux des cellules ressemblant aux *CSM* d'autres tissus<sup>130</sup>.

Une autre approche est possible grâce aux *marqueurs* des *CS*, liés aux *mitochondries* ; ils sont précieux pour identifier et isoler les cellules souches primitives<sup>131</sup>. Des *CSPDh*, cultivées sur des spécimens de dentine humaine (dent de sagesse), et implantées chez la souris, ont permis la régénération de tissus analogues à la dentine. L'origine humaine de ces nouveaux tissus a été confirmée grâce à l'expression, par les cellules de cette nouvelle dentine, d'*anticorps anti-mitochondries* humains typiques<sup>132</sup>.

Enfin, un ensemble de *gènes* caractéristiques des *cellules de la pulpe dentaire (CPD)* peut servir à les identifier et à les individualiser pour des études fondamentales et des *thérapies régénératrices* à base de cellules pulpaires. En effet, il a été observé que les niveaux d'*ARN messenger* pour les gènes *MSX1* (*msh homeobox 1*), *MSX2* (*msh homeobox 2*), *TBX2* (*T-box 2*) et *ENTPD1* (*ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1*) étaient plus élevés dans les *CPD* que ceux identifiés dans les *CSM* de la moelle osseuse, dans le tissu synovial et adipeux et dans les cellules telles que les fibroblastes, les ostéoblastes, les adipocytes et les chondrocytes. De plus, ces gènes sont exprimés à des taux élevés, dans la pulpe dentaire *in vivo*, quel que soit l'âge des donneurs, le type de dent, le milieu de culture<sup>133</sup>.

La *spectroscopie Raman*<sup>134</sup> est une technique connue permettant de caractériser les *CS*. Elle autorise aussi le *contrôle des changements*, au fil du temps, observés, dans une population de cellules stromales de la pulpe dentaire, cultivées pendant 28 jours dans un *milieu ostéoinducteur*. Des mesures *successives*, réalisées dans des *conditions aseptiques*, ont permis de suivre l'*évolution spectrale* de l'*ostéoinduction*. Au 28<sup>e</sup> jour, celle-ci est confirmée par une coloration positive au *rouge d'alizarine* et par l'augmentation significative de la *phosphatase alcaline* et de l'*ostéocalcine*<sup>135</sup>.

---

<sup>127</sup> Jágr M *et al.*, Comprehensive proteomic analysis of human dentin. *Eur J Oral Sci*, 120: 259-268, 2012

<sup>128</sup> *Protéome* : « Ensemble des protéines exprimées par un génome à un moment précis en réponse à un environnement donné. ». *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2014*

<sup>129</sup> Akpınar G *et al.*, Phenotypic and proteomic characteristics of human dental pulp derived mesenchymal stem cells from a natal, an exfoliated deciduous, and an impacted third molar tooth. *Stem cells Int.* 2014;2014:457059. doi: 10. 1155/2014/457059. Epub 2014 Oct 14.

<sup>130</sup> Pivriūnas A *et al.*, Proteomic analysis of stromal cells derived from dental pulp of human exfoliated deciduous teeth. *Stem Cells Dev*, 19; 1081-1093, 2010

<sup>131</sup> Hwang H *et al.*, Cell proliferation-inducing protein 52/Mitofilin is a surface antigen on undifferentiated human dental pulp stem cells. *Stem Cells Dev*, 24: 1309-1319, 2015

<sup>132</sup> Tran HL, Doan VN, Human dental pulp stem cells cultured onto dentin derived scaffold can regenerate dentin-like tissue in vivo. *Cell Tissue Bank*, 16: 559-568, 2015

<sup>133</sup> Fujii S *et al.*, Characteristic expression of MSX1, MSX2, TBX2 and ENTPD1 in dental pulp cells. *Biomed Rep*, 3: 566-572, 2015

<sup>134</sup> Elliott JC, Infrared and Raman spectroscopy of calcified tissues, in *Methods of calcified tissue preparation*. Ed. Dickson GR, Elsevier, 1984, pp. 413-434

<sup>135</sup> Mitchell A *et al.*, Aseptic Raman spectroscopy can detect changes associated with the culture of human dental pulp stromal cells in osteoinductive culture. *Analyst*, 140: 7347-7354, 2015

Les CSPD ont une *capacité de prolifération* et une *activité immunosuppressive* augmentées comparées à celles des CSM de la moelle osseuse<sup>136</sup>. Récemment, des études ont attiré l'attention sur les remarquables propriétés *immunomodulatrices*<sup>137</sup> des CSM qui pourraient être mises en valeur pour de nouvelles approches thérapeutiques des maladies immunes<sup>138-139</sup>. La *réponse immunitaire* pourrait être induite par les CSPD grâce à l'inhibition de la prolifération des *lymphocytes* et à la modulation de la production des *cytokines in vitro*. Dans ce cas, il se peut que la sécrétion de *TGF-β1* soit impliquée<sup>140</sup>. D'autre part, elles sont plus accessibles que les CSM de la moelle osseuse et leurs propriétés *immunomodulatrices* confortent leur intérêt thérapeutique pour les *maladies immunes* et *inflammatoires*<sup>141</sup>. Les réponses immunitaires naturelles des odontoblastes et celles des fibroblastes pulpaire à l'égard des microorganismes de la cavité buccale qui envahissent la pulpe ne sont pas identiques<sup>142</sup>. Les cultures à long terme de CSPD, de CSDE et de *cellules souches du ligament parodontal*, à des fins de transplantation, pourraient ne pas être possibles. Des études récentes ont montré que les gènes du système immunitaire de chaque lignée cellulaire étaient instables. Une caractérisation biologique complète des CS, cultivées à long terme, y compris celle des propriétés immunitaires, est un prérequis avant leur utilisation clinique<sup>143</sup>.

Il est envisagé de créer des bibliothèques de *CSPD allogéniques*, conservant des lignées cellulaires de *qualité clinique*, ayant un *phénotype antigénique leuco plaquettaire humain* compatible avec les patients à traiter. Le *typage HLA*<sup>144</sup>, en assurant la compatibilité entre donneur et receveur, permet de développer une nouvelle stratégie pour les applications cliniques du potentiel des CSPD. A ce jour, en dépit de données théoriques pleines de promesses, les essais cliniques manquent<sup>145</sup>. Cette démarche est pertinente. Les utilisations potentielles des bibliothèques de CSPD pourraient s'apparenter à celles des bibliothèques de sang du cordon et des CS issues de la paroi du cordon, *allogéniques solidaires* et *allogéniques familiales et solidaires*<sup>146</sup>.

<sup>136</sup> Pierdomenico L *et al.*, Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. *Transplantation*, 80: 836-842, 2005

<sup>137</sup> *Immunomodulation*, « Possibilité de modifier (généralement par stimulation ou par inhibition) la réponse immunitaire d'un organisme. ». *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2014* <http://dictionnaire.academie-medecine.fr?q=immunomodulation>

<sup>138</sup> Wada N *et al.*, Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontol 2000*, 63: 198-216, 2013

<sup>139</sup> Makino Y *et al.*, Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth. *J Dent Res*, 92: 609-615, 2013

<sup>140</sup> Ding G, Niu J, Liu Y, Dental pulp stem cells suppress the proliferation of lymphocytes via transforming growth factor-β1. *Hum Cell*, 28: 81-90, 2015

<sup>141</sup> Li Z *et al.*, Immunomodulatory properties of dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Oral Dis*, 20: 25-34, 2014

<sup>142</sup> Staquet MJ *et al.*, Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. *J Dent Res*, 87: 256-261, 2008

<sup>143</sup> Jayaraman P *et al.*, Expression patterns of immune genes in long-term cultured dental stem cells. *Clin Oral Investig*, 20: 109-116, 2016

<sup>144</sup> HLA antigens: acronyme de "Human-Leucocyte-Associated antigens" ou antigènes HLA (antigènes associés aux leucocytes humains), in Alberts B *et al.*, *Biologie Moléculaire De La Cellule*, Le système immunitaire, traduction de l'américain par Minkowski M, Flammarion Médecine Sciences, 1986, p. 1000

<sup>145</sup> Collart-Dutilleul P-Y *et al.*, Allogenic banking of dental pulp stem cells for innovative therapeutics. *World J Stem Cells*, 7: 1010-1021, 2015

<sup>146</sup> Avis n° 117, Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique. Annexe 2, Biobanques et conservation du sang de cordon et des cellules souches issues de la paroi du cordon et du placenta lui-même. 23 02 2012, pp. 23-25 Comité Consultatif National D'Éthique Pour Les Sciences De La Vie Et De La Santé

Les caractéristiques spécifiques et les avantages de ces cellules ont fait l'objet d'une mise au point récente de *Martens et col*<sup>147</sup>. Une revue succincte de la littérature expose les grandes lignes des propriétés de différentes populations de *cellules souches dentaires humaines (CSDh)* et les progrès à réaliser pour leur utilisation en thérapie régénératrice. Plusieurs biothèques de *CSD*, de par le monde, sont aussi présentées en vue de leur application clinique future<sup>148</sup>.

Isolées de la pulpe des dents définitives et des dents déciduales, les CS peuvent être *reprogrammées en CS induites à la pluripotence (CSPDiP)*.

### B - 3 - 2 - 2 - Les Cellules Souches de la Pulpe Dentaire, (CSPD) des dents définitives

La capacité de la pulpe à réagir, localement, à un stimulus approprié, en sécrétant une *matrice dentinaire tertiaire*, est connue depuis longtemps. La *dentine tertiaire* est l'expression morphologique de deux types de dentinogenèse, *réactionnelle et réparatrice*<sup>149</sup>. Ces formations, distinctes, permettent d'expliquer les mécanismes moléculaires sous-jacents.

Les définitions suivantes ont été proposées :

« *Dentine réactionnelle* : c'est une matrice dentinaire tertiaire sécrétée par les odontoblastes postmitotiques, survivants, en réponse à un stimulus approprié. ».

« *Dentine de réparation* : c'est une matrice dentinaire tertiaire sécrétée, par une nouvelle génération de cellules analogues à des odontoblastes, en réponse à un stimulus approprié, après la disparition des odontoblastes originaux, postmitotiques, responsables de la sécrétion de la dentine primaire et de la dentine secondaire physiologique<sup>150</sup>. »

La différenciation de nouveaux odontoblastes résulte de l'activité spécifique de *cellules progéniteurs/cellules souches*.

Après l'effraction, *iatrogène* ou *thérapeutique*, de la pulpe, et *coiffage* à l'aide d'*hydroxyde de calcium* par exemple, un pont dentinaire, fait d'une matrice organique calcifiée ou *fibrodentine*<sup>151</sup>, au contact immédiat de la plaie pulpaire, protège la vitalité de la pulpe. Cette *matrice extracellulaire* va jouer le rôle clé de *médiateur*. L'*induction secondaire* de la différenciation de nouveaux odontoblastes n'est initiée qu'en présence de la *fibrodentine* primaire, nourrie par un *réseau capillaire*<sup>152</sup>. C'est une nécessité préalable, semble-t-il. Elle résulte de l'activité spécifique de cellules pulpaires *progéniteurs/cellules souches*. Il s'agit d'une interaction *épigénétique* induisant l'histodifférenciation odontoblastique.

---

<sup>147</sup> Martens W *et al.*, Dental stem cells and their promising role in neural regeneration: an update. *Clin Oral Invest*, 17: 1969-1983, 2013

<sup>148</sup> Liu J *et al.*, Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem cells*, 33: 627-638, 2015

<sup>149</sup> Smith AJ *et al.*, Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol*, 39: 273-280, 1995

<sup>150</sup> *ibid.*, p. 274, [Tda]

<sup>151</sup> « *Minéralisation désigne la formation du minéral à proprement parler, tandis que calcification désigne la formation complète d'un tissu calcifié, i. e., la formation d'une matrice organique et sa minéralisation subséquente y compris les différentes activités cellulaires.* » [Tda], Linde A, Non-collagenous proteins and proteoglycans in dentinogenesis, in *Dentin and Dentinogenesis*, Vol II, Ed. Linde A, CRC Press, 1984, p. 57

<sup>152</sup> Baume LJ, *op. cit.*, p. 174

Il est à remarquer que le rôle de cette *matrice organique extracellulaire (MEC)* est indispensable *in vitro*. Pour préserver la morphologie phénotypique des odontoblastes et celle d'autres cellules de la pulpe dentaire en culture, il est nécessaire que le contact entre ces cellules et la matrice dentinaire soit maintenu<sup>153</sup>. La culture de cellules pulpaires en présence de *MEC* reproduit au mieux l'environnement *in vivo*, conservant un phénotype de *CS* convenant à des applications d'*ingénierie tissulaire* ultérieures<sup>154</sup>.

La matrice dentinaire déminéralisée induit la différenciation odontoblastique des *CSPD*<sup>155</sup>. Des extraits de matrice dentinaire déminéralisée ont une action biologique directe sur les *CSPD* en contribuant aux mécanismes de réparation d'un tissu calcifié<sup>156</sup>. Un *Iacis* de *MEC* obtenu à partir de *CS* pulpaires a stimulé la différenciation odontogène de *CS* du ligament parodontal humain et de cellules stromales de la moelle osseuse humaine, sans apport exogène de facteurs de croissance et de différenciation. Cette association de cellules souches somatiques et de *MEC* laisse entrevoir une possible application thérapeutique pour la régénération de la pulpe<sup>157-158</sup>.

Le potentiel permanent de régénération des *CSPD* est utilisé, en thérapeutique, depuis environ quatre-vingts ans<sup>159</sup>. « *Le coiffage est une opération consistant à placer au voisinage ou au contact immédiat de la pulpe une substance isolante exerçant sur elle une action biologique tendant à la conservation de son intégrité vitale. Il peut s'adresser à une pulpe encore éloignée du foyer de carie par une mince épaisseur de dentine plus ou moins altérée (coiffage indirect) à une pulpe franchement dénudée (coiffage direct)*<sup>160</sup>. » La réalisation d'un coiffage pulpaire efficace est le point essentiel de la régénération du complexe dentino-pulpaire, il permet la transformation des *CSPD en odontoblastes* capables de produire une dentine de réparation.

L'application d'*hydroxyde de calcium, in situ*, par exemple, peut stimuler la formation d'un nouveau tissu calcifié. Une étude rétrospective récente souligne les nombreux paramètres susceptibles de peser sur le taux de réussite du *coiffage direct* avec de l'*hydroxyde de calcium*<sup>161</sup>. La nature du mécanisme d'action du  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  était mal connue. On pensait que la libération d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  par les vaisseaux de la pulpe, favorisait la formation d'une barrière calcifiée. On sait aujourd'hui que le *pH élevé* de certains produits de coiffage, comme l'*hydroxyde de calcium*, permet la libération de molécules bioactives telle que *TGF-*

---

<sup>153</sup> Heywood BR, Appleton J, The ultrastructure of the rat incisor odontoblast in organ culture. *Arch Oral Biol*, 29: 327-329, 1984

<sup>154</sup> Smith JG *et al.*, Dental pulp cell behavior in biomimetic environments. *J Dent Res*, 94: 1552-1559, 2015

<sup>155</sup> Liu G *et al.*, Demineralized dentin matrix induces odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells. *Cells Tissues Organs*, 201: 65-76, 2016

<sup>156</sup> Lee CP *et al.*, Elucidating the cellular actions of demineralised dentine matrix extract on a clonal dental pulp stem cell population in orchestrating dental tissue repair. *J Tissue Eng*. 2015; 6: 2041731415586318. Published online 2015 May 14 doi: 10.1177/2041731415586318

<sup>157</sup> Ravindran S *et al.*, Extracellular matrix of dental pulp stem cells: applications in pulp tissue engineering using somatic MSCs. *Front Physiol*, 4: 395, 2014

<sup>158</sup> Ravindran S, George A, Biomimetic extracellular matrix mediated somatic stem cell differentiation: applications in dental pulp tissue regeneration. *Front Physiol*, 6: 118, 2015

<sup>159</sup> Sloan A, Alastair Sloan: 'dentists have already been practising regenerative medicine for about 80 years'. *Br Dent J*, 213: 579-581, 2012

<sup>160</sup> Held AJ, *Traitements dentaires conservateurs*, Georg & C<sup>ie</sup>, Genève, 1951, p. 183

<sup>161</sup> Willershausen B *et al.*, Retrospective study on direct pulp capping with calcium hydroxide. *Quintessence Int*, 42: 165-171, 2011

$\beta$ , entre autres, conservées au sein de la dentine et/ou la mobilisation de CS, conduisant à la formation d'une dentine nouvelle ou d'une matrice calcifiée ressemblant à la dentine<sup>162</sup>.

Quand des *cellules de la pulpe dentaire* (CPD) sont au contact direct de ciments au *silicate tricalcique*, on peut observer une augmentation de l'activation des gènes qui pourrait entraîner une réparation pulpaire plus efficace et la formation de dentine de réparation plus rapide et plus prévisible<sup>163</sup>.

Une autre approche thérapeutique est réalisée grâce aux *canaux ORAI1*. Ils jouent un rôle déterminant, en régulant l'influx  $\text{Ca}^{2+}$ , au cours de la différenciation et de la minéralisation des CSPD, et en favorisant la formation de dentine de réparation<sup>164</sup>. *ORAI calcium release-activated calcium modulator 1* est un canal  $\text{Ca}^{2+}$  encodé par le gène ORAI1.

Le potentiel de réparation de la pulpe et celui de ses *cellules souches/progéniteurs* est tributaire de la *réponse inflammatoire* et de sa progression. *Non contrôlée*, elle devient chronique et annihile toute capacité naturelle de réparation de la pulpe<sup>165</sup>. La combinaison explosive d'une *infection bactérienne* et de l'*inflammation* subséquente hypothéquera le processus de régénération<sup>166</sup>. L'inflammation chronique perturbe la régénération de la pulpe dentaire en déstructurant le processus de recrutement des cellules progéniteurs destinés à la réparation tissulaire. Des pulpes dentaires de rats ont été exposées à l'environnement buccal pendant 48 heures après fractures des dents. Les colonies cellulaires isolées de ces pulpes montrent une capacité odontogène diminuée et un potentiel ostéogène<sup>167</sup> augmenté<sup>168</sup>. La réaction inflammatoire, au sein de la pulpe dentaire, peut endommager la formation du collagène par les CSPD et retarder ou perturber la cicatrisation de la pulpe. Une diminution du facteur *nucléaire- $\kappa\text{B}$*  (*nuclear factor- $\kappa\text{B}$* , *NF- $\kappa\text{B}$* ) dans les CSPD, en présence des *cytokines inflammatoires*, favoriserait la différenciation des odontoblastes et la formation du collagène<sup>169</sup>. Les CSPD présentes sur le site d'une inflammation sont soumises à l'activité de *molécules chimioattractantes*, traitées par l'*interféron  $\gamma$*  (*IFN $\gamma$* ) elles libèrent des facteurs qui contribuent à l'*écotaxie*<sup>170</sup> des CSM<sup>171</sup>.

---

<sup>162</sup> Sloan AJ, Lynch CD, Dental tissue repair: novel models for tissue regeneration strategies. *Open Dent J*, 6: 214-219, 2012

<sup>163</sup> Rathinam E *et al.*, Gene expression profiling and molecular signaling of dental pulp cells in response to tricalcium silicate cements: a systematic review. *J Endod*, 41: 1805-1817, 2015

<sup>164</sup> Sohn S *et al.*, The role of ORAI1 in the odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*, 94: 1560-1567, 2015

<sup>165</sup> Cooper PR *et al.*, Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: a double-edged sword. *J Endod*, 40: S46-S51, 2014

<sup>166</sup> Sloan AJ, Waddington RJ, Dental pulp stem cells: what, where, how? *Int J Paed Dent*, 19: 61-70, 2009

<sup>167</sup> « Ostéogène, qui produit du tissu osseux : p. ex. sarcome ostéogène. »

« Ostéogénique, qui provient de l'os, qui fabrique de l'os, qui se développe sur le squelette: p. ex. exostose ostéogénique, sarcome ostéogénique. »

*Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2015 - 2*

<sup>168</sup> Wang Y *et al.*, Dental pulp stem cells from traumatically exposed pulps exhibited an enhanced osteogenic potential and weakened odontogenic capacity. *Arch Oral Biol*, 58: 1709-1717, 2013

<sup>169</sup> Hozhabri NS *et al.*, Decreasing NF- $\kappa\text{B}$  expression enhances odontoblastic differentiation and collagen expression in dental pulp stem cells exposed to inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2015 Jan 28; 10(1):e0113334. doi: 10.1371/journal.pone.0113334. ecollection 2015.

<sup>170</sup> *Écotaxie*, « Phénomène par lequel des cellules circulantes migrent vers des territoires tissulaires particuliers. ». En anglais *écotaxie* est traduit par *homing*. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2015*

<sup>171</sup> Strojny C *et al.*, Interferon gamma-treated dental pulp stem cells promote human mesenchymal stem cell migration in vitro. *J Endod*, 41: 1259-1264, 2015

L'*IFN* $\gamma$  pourrait être un modulateur possible de l'activité inflammatoire, améliorant les fonctions des *CSPD* isolées de pulpes sièges d'*inflammation irréversible*. La transplantation autologue de ces cellules, activées par l'*IFN* $\gamma$ , pourrait devenir prochainement une stratégie thérapeutique nouvelle, pleine de promesse, pour l'ingénierie pulpo-dentinaire<sup>172</sup>.

L'*interféron*  $\gamma$  stimule les *cellules souches du follicule dentaire (CSFD)* en déclenchant un effet immunomodulateur sur les cellules mononucléaires du sang périphérique humain de donneurs sains alors qu'il supprime l'apoptose et la prolifération et augmente le nombre de cellules CD4(+) FoxP3(+)<sup>173</sup>.

La capacité de guérison des *CSPD* est associée à leur capacité à sécréter des *facteurs de croissance* y compris les facteurs de l'*angiogenèse*, processus indispensable à la régénération de la pulpe. Le rôle de l'*angiogenèse*, formation de nouveaux vaisseaux à partir de capillaires préexistants, est incontestable au cours de la régénération du complexe dentino-pulpaire et de la pulpe dentaire. Une publication récente relate une analyse de la littérature, faite, de janvier 2005 à avril 2014, à l'aide de la base de données *Pubmed*, concernant les relations entre l'*angiogenèse*, les *CSPDh* et les facteurs de stimulation et d'inhibition de l'*angiogenèse* au cours de la régénération pulpaire<sup>174</sup>. Elle est de la plus haute importance. Ces cellules ont la capacité d'induire l'*angiogenèse*, processus indispensable à la régénération de la pulpe dentaire. Elles ont un grand potentiel clinique non seulement pour les applications d'*ingénierie tissulaire* mais aussi pour le *traitement des atteintes chroniques*, attaques cérébrales et infarctus du myocarde<sup>175</sup>. Elles partagent, avec les cellules souches du follicule dentaire, la capacité de favoriser la vascularisation des tissus dentaires régénérés<sup>176</sup>.

La connaissance approfondie des mécanismes de la régulation et de l'usage des facteurs de croissance, au cours de l'initiation et de la progression de l'*angiogenèse au sein de la pulpe*, fait défaut. Les processus de néovascularisation devront faire l'objet de recherches ultérieures<sup>177</sup>. L'application d'une *métalloprotéinase matricielle (MMP-3)*, sur un tissu pulpaire lésé, chez le rat, dégrade la matrice extracellulaire et favorise l'*angiogenèse* et la *cicatrisation*. Il a été, récemment, montré que cette *protéase* possède aussi des propriétés anti-inflammatoires<sup>178</sup>.

La *néovascularisation* assure un apport sanguin qui permet le transport d'oxygène, d'éléments nutritifs et le recrutement de cellules souches périvasculaires nécessaires à la régénération. Elle doit être établie rapidement, dans le cas contraire une *nécrose* surviendra. Induite par les *CSPD* au sein d'une pulpe, siège d'une *inflammation initiale*, elle peut promouvoir la cicatrisation du tissu lésé grâce à la production de dentine de réparation.

---

<sup>172</sup> Sonoda S *et al.*, Interferon-gamma improves impaired dentinogenic and immunosuppressive functions of irreversible pulpitis-derived human dental pulp stem cells. *Sci Rep.* 2016 Jan 18;6:19286. doi: 10.1038/srep19286.

<sup>173</sup> Yildirim S *et al.*, The comparison of the immunologic properties of stem cells isolated from human exfoliated deciduous teeth, dental pulp, and dental follicles. *Stem cells Int.* 2016;2016:4682875. doi: 10.1155/2016/4682875. Epub 2015 Dec 6.

<sup>174</sup> Saghiri MA *et al.*, Role of angiogenesis in endodontics: Contributions of stem cells and proangiogenic and antiangiogenic factors to dental pulp regeneration. *J Endod*, 41: 797-803, 2015

<sup>175</sup> Bronckaers A *et al.*, Angiogenic properties of human dental pulp stem cells. *PLoS One*, 8: e71104, 2013

<sup>176</sup> Hilkens P *et al.*, Pro-angiogenic impact of dental stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cell Res*, 12: 778-790, 2014

<sup>177</sup> Saghiri MA *et al.*, *op. cit.*, p. 802

<sup>178</sup> Takimoto K *et al.*, Down-regulation of inflammatory mediator synthesis and infiltration of inflammatory cells by MMP-3 in experimentally induced rat pulpitis. *J Endod*, 40: 1404-1409, 2014

Bien que les données concernant la différenciation directe des *CSPD* en *cellules endothéliales* soient rares<sup>179</sup>, cette différenciation directe est absolument indispensable pour les procédures de régénération. Il faut aussi signaler le rôle des plaquettes sanguines. Activées par la lésion, elles libèrent des *neurotransmetteurs*, *dopamine* et *sérotonine*, nécessaires à la réparation dentinaire<sup>180</sup>.

La survie d'un tissu pulpaire, conçu et isolé par *ingénierie tissulaire*, pour être transplanté dans un espace pulpaire canalaire, est étroitement associée à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins aux endroits sélectionnés. C'est le cas des transplantations de tissus pulpaire dans les canaux vides des dents définitives. Dans ce cas, la fermeture des apex est un grand sujet de préoccupation pour la formation d'une anastomose entre les vaisseaux néoformés du tissu transplanté et le réseau vasculaire périapical<sup>181</sup>.

La *revascularisation* ou *revitalisation*<sup>182</sup> d'un canal dentaire vide, en raison d'une nécrose de la pulpe, est un autre domaine d'investigations de l'*endodontie régénératrice*<sup>183</sup>. Un traitement préalable à la *néovascularisation* est une étape critique, nécessaire. Le système canalaire doit être irrigué à l'aide de solutions d'*hypochlorite de sodium* et d'*éthylènediamine* puis désinfecté à l'aide d'une *pâte antibiotique*, associant *ciprofloxacine*, *métronidazole* et *minocycline*, pour éliminer les microorganismes<sup>184-185</sup>. Des pâtes antibiotiques, utilisées sur le modèle des *lacis*, faits de fibres, élaborées à partir de solutions de *polydioxanone*, enrichies en *ciprofloxacine*, *métronidazole* et *minocycline*, recèlent un potentiel notable pour éradiquer/éliminer le biofilm bactérien (*A. naeslundii*, ATCC 43146)<sup>186</sup>. Une réduction de la concentration de *ciprofloxacine*, incorporée dans les *lacis*, n'affecte pas ses propriétés antimicrobiennes et augmente la viabilité et la prolifération des *CSPD*<sup>187</sup>. La désinfection du canal radiculaire et la stimulation des cellules souches résiduelles peuvent induire la formation, sur les parois dentinaires existantes, d'un nouveau tissu calcifié et la poursuite du développement de la racine<sup>188</sup>. Le traitement de la dentine à l'aide d'une solution d'*acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA)* favorise l'adhésion, la migration et la différenciation des *CSPD* en *direction de* ou *sur* la dentine. Le prétraitement par l'*EDTA*, étape finale d'un protocole d'irrigation réalisé dans le cadre de procédures de régénération endodontique, favorise la formation d'un nouveau tissu au sein du canal

---

<sup>179</sup> Bento LW *et al.*, Endothelial differentiation of SHED requires MEK1/ERK signaling. *J Dent Res*, 92: 51-57, 2013

<sup>180</sup> Baudry A *et al.*, Essential roles of dopamine and serotonin in tooth repair: Functional interplay between odontogenic stem cells and platelets. *Stem Cells*, 33: 2586-2595, 2015

<sup>181</sup> Saghiri MA *et al.*, *op. cit.*, p. 802

<sup>182</sup> Huang GT-J, Garcia-Godoy F, *op. cit.*

<sup>183</sup> Simon SR *et al.*, Regenerative endodontics: regeneration or repair? *J Endod*, 40: S70-S75, 2014

<sup>184</sup> Windley W *et al.*, Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod*, 31: 439-443, 2005

<sup>185</sup> Parasuraman VR, Muljibhai BS, 3Mix-MP in endodontics - An overview. *J Dent Med Sci*, 3: 36-45, 2012

<sup>186</sup> Albuquerque MT *et al.*, Antimicrobial effects of novel triple antibiotic paste-mimic scaffolds on actinomyces naeslundii biofilm. *J Endod*, 41: 1337-1343, 2015

<sup>187</sup> Kamocki K *et al.*, Effects of ciprofloxacin-containing antimicrobial scaffolds on dental pulp stem cell viability- in vitro studies. *Arch Oral Biol*, 60: 1131-1137, 2015

<sup>188</sup> Wigler R *et al.*, Revascularisation: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod*, 39: 319-326, 2013

radiculaire<sup>189</sup>. Ce préconditionnement est essentiel<sup>190</sup>. La stimulation du périapex facilite l'écoulement du sang dans le canal vide pour apporter les cellules souches de la papille apicale et aussi pour former une matrice pour la croissance et la différenciation de ces cellules en cellules pulpaires. Le rôle de l'*angiogenèse* est donc de fournir les CS de la papille apicale et les éléments nécessaires au processus de régénération pulpaire. La maîtrise et la suppression de l'infection sont les éléments clés permettant la réparation des tissus dentaires. Cependant la mise en œuvre de traitements *anti-inflammatoires et immunomodulateurs* à l'aide de *technologies moléculaires, épigénétiques et photobiomodulatrices* pourraient également se révéler bénéfiques<sup>191</sup>.

Le traitement des pulpes nécrosées exige « un traitement canalaire antiseptique et une obturation apicale hermétique<sup>192</sup>. » Celui des dents permanentes immatures nécrosées reste un défi<sup>193</sup>. L'extravasation sanguine, provoquée, est une étape du protocole de régénération. Elle entraîne une accumulation de cellules souches indifférenciées dans l'espace canalaire. Ces cellules pourraient contribuer à la régénération, après traitement par une pâte antibiotique, du tissu pulpaire des dents immatures, nécrosées, de jeunes patients<sup>194</sup>. Dans ces cas, d'autres approches peuvent être proposées. Des CS, associées à une *matrice support* ou *lacis*, transplantées dans le canal radiculaire, pourraient entraîner la formation d'un tissu analogue à la pulpe et celle d'une dentine tubulaire. Des procédures d'*endodontie régénératrice*<sup>195</sup> ont été envisagées pour restaurer la vitalité pulpaire. Elles font appel à trois éléments clés, les *cellules progéniteurs /cellules souches*, les *supports* ou *matrices extracellulaires* et les *facteurs de croissance*. On décrit trois types de *lacis* ou *réseaux*<sup>196</sup> : *naturels*, collagène et glycosaminoglycanes, *synthétiques*, polymères biocompatibles et biodégradables, *minéraux*, phosphates de calcium. Une revue de la littérature, publiée au cours des dix dernières années, effectuée à l'aide du moteur de recherche *Medline*, donne un aperçu de ces procédures de *régénération*. La revue réunit 181 articles répartis, comme suit, selon les mots clés utilisés pour l'examen de la littérature : *cellules souches dentaires* (111 articles), *endodontie régénératrice* (36 articles), *procédures d'endodontie régénératrice* (17 articles), *revascularisation canalaire* (9 articles), *implantation de tissu pulpaire* (8 articles). Diverses manipulations d'endodontie

---

<sup>189</sup> Galler KM *et al.*, EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J.* 2015 Jun 25. doi: 10.1111/iej.12492. [Epub ahead of print]

<sup>190</sup> Conde MC *et al.*, Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *Int Endod J.* 2015 Jun 22. doi:10.1111/iej.12489. [Epub ahead of print]

<sup>191</sup> Cooper PR *et al.*, *op. cit.*, p. S49

<sup>192</sup> Baume LJ, Essai d'une classification clinique des pulpopathies. *Med et Hyg*, 20 : 419, 1962

<sup>193</sup> Hilkens P *et al.*, Dental stem cells in pulp regeneration: near future or long road ahead? *Stem Cells Dev*, 24: 1610-1622, 2015

<sup>194</sup> Lovelace TW *et al.*, Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod*, 37: 133-138, 2011

<sup>195</sup> American Association of Endodontists. *Glossary of Endodontics Terms* (Revised 2011), Eight edition, 2012 p. 44

<sup>196</sup> Le Glossaire américain des termes d'endodontie, donne cette définition de *scaffold* : « *Scaffold-A lattice that provides a framework for stem cells to grow for pulpal regeneration.* » (*AAE Glossary of endodontics terms* (revised 2011) eight edition, American Association of Endodontists, 2012, p. 46)

On peut traduire cette définition par : « un *lacis* qui fournit une structure permettant la prolifération des cellules souches destinées à régénérer la pulpe dentaire. » [Tda]

*Lacis 1. Réseau de fils, de vaisseaux, de routes, etc., entrecroisés, entrelacés : Lacis veineux. Lacis de ruelles.* (*Grand dictionnaire encyclopédique Larousse*, Tome 9, Librairie Larousse, 1984, p. 6071)

*Lattice* signifie aussi *maille élémentaire*. La maille élémentaire d'un cristal est la plus petite partie d'un cristal qui caractérise l'agencement spatial des ions au sein du cristal. On retrouve, ici, la notion de **réseau**.

régénératrice ont été proposées, *revascularisation canalaire, thérapies à base de cellules souches, implantation de tissu pulpaire, implantation de matrice support, administration par injection de matrice extracellulaire, impression cellulaire en 3D, thérapie génique*. Toutes ces démarches rencontrent de très nombreux obstacles, ils doivent être surmontés<sup>197</sup>. Actuellement il n'y a pas une seule *matrice support*, un seul *lacis* implantable, capable de guider, de manière fiable, la croissance et le développement des divers tissus impliqués dans la régénération d'un complexe pulpo-dentinaire fonctionnel<sup>198</sup>.

Les *CSPD* ont, aussi, été utilisées pour réparer ou *régénérer* les *tissus non dentaires*. Par exemple, le potentiel thérapeutique des *CSPD* a été testé, chez le cochon, pour régénérer le tissu nerveux. Un *lacis de collagène* contenant des *CSPD*, transplanté sur les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> nerfs intercostaux sectionnés, a restauré la morphologie et la fonction de ces nerfs<sup>199</sup>.

La capacité d'une matrice, en trois dimensions, de *polycaprolactone/hydroxyapatite*, à être utilisée pour une application d'*ingénierie osseuse*, a été étudiée à l'aide de trois types de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse, de la pulpe dentaire, et du tissu adipeux. Ce type de support favorise la croissance des trois types de *CS*. Les meilleurs résultats, plus haut degré de minéralisation, meilleure biocompatibilité, sont obtenus avec les *CSPD*<sup>200</sup>.

Des *CSPD* de sujets humains sains, âgés de 30 à 45 ans, se différencient en précurseurs d'ostéoblastes puis en ostéoblastes capables, *in vitro*, de produire un tissu osseux fibreux autologue, source idéale d'ostéoblastes et de tissu calcifié pour obtenir une régénération osseuse. Ce dernier, après transplantation, *in vivo*, induit la formation d'ostéocytes et de tissu osseux lamellaire<sup>201</sup>. De faibles doses du *facteur de nécrose tumorale  $\alpha$*  (*tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$* ) favorise la minéralisation alors que des doses élevées du même facteur supprime la différenciation ostéogène des *CSPD* et les modes d'expression des gènes de la minéralisation<sup>202</sup>. Lorsque les concentrations de *TNF $\alpha$*  augmentent de façon significative la minéralisation est réduite ainsi que l'expression de *BMP2* (*bone morphogenetic protein 2*), *ALP* (*alkaline phosphatase*) et *RUNX2* (*runt-related transcription factor 2*). La suppression de la différenciation ostéogène est due à l'augmentation de l'expression du gène *RAC1*<sup>203</sup>. « *Cbfa1/RUNX2 est un facteur essentiel de l'engagement et de la différenciation des ostéoblastes*<sup>204</sup>. »

Un bilan systématique de la littérature de langue anglaise, se rapportant à la régénération osseuse produite par des *CSPD*, faite à l'aide du moteur de recherche *Pubmed*, réunit 17 études animales (souris et rats). Ces cellules, déposées au sein de poches sous-cutanées ou de défauts osseux (crânes et mandibules) sont capables de

---

<sup>197</sup> Bansal R *et al.*, Regenerative endodontics: A road less travelled. *J Clin Diagn Res*, 8: ZE20-ZE24, 2014

<sup>198</sup> Albuquerque MT *et al.*, Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res*, 93: 1222-1231, 2014

<sup>199</sup> Spyridopoulos T *et al.*, Regenerated nerve defects with a nerve conduit containing dental pulp stem cells in pigs: an immunohistochemical and electrophysiological evaluation. *J Reconstr Microsurg*, 31: 516-526, 2015

<sup>200</sup> Chuenjitkuntaworn B *et al.*, The efficacy of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffold in combination with mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*, 104: 264-271, 2016

<sup>201</sup> Laino G *et al.*, A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res*, 20: 1394-1402, 2005

<sup>202</sup> Qin Z *et al.*, High dose of TNF- $\alpha$  suppressed osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J Mol Histol*, 46: 409-420, 2015

<sup>203</sup> Feng G *et al.*, RAC1 regulate tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated impaired osteogenic differentiation of dental pulp stem cells. *Dev Growth Differ*, 57: 497-506, 2015

<sup>204</sup> Marie P, Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *médecine/sciences*, 17 : 1252-1259, 2001

régénération osseuse, à l'exception d'un cas. Il est, néanmoins, impossible de tirer une conclusion catégorique quant à leur efficacité en raison du nombre limité d'essais *in vivo* et de l'hétérogénéité des méthodes<sup>205</sup>.

Une revue de la littérature, consacrée aux études, *in vivo*, à l'aide des CSPD des dents permanentes et déciduales, pour réparer ou régénérer les tissus non dentaires, a été faite à l'aide des moteurs de recherche suivants, Pubmed (707 articles), Cab Abstracts (17 articles), Scopus (771 articles) et Web of Science (814 articles). Les manuscrits, écrits en anglais et publiés entre les années 2000 et 2012, ont été examinés à l'aide de mots clés et/ou d'abréviations : [CSDE] et/ou [SCPD] et [régénération tissulaire] et [réparation tissulaire]. 2309 publications ont été distinguées, seules 14 ont été retenues. Si dans la moitié des études de cette revue, soit 7 articles, les CS étaient d'origine humaine, la transplantation des cellules chez l'animal, cochons, rats, souris, était rapportée dans les 14 articles. Les résultats de l'analyse des études, *in vivo*, sélectionnées, utilisant des CSPD et des CSDE et portant sur la réparation/régénération du tissu osseux, montrent que leur utilisation semble être efficace. Cependant, il y a très peu d'études consacrées au potentiel des CS à promouvoir le rétablissement fonctionnel du tissu nerveux, des vaisseaux sanguins, des muscles, du cartilage, ou d'autres tissus. Par conséquent, il est difficile de savoir si ces cellules sont susceptibles d'être utilisées pour la réparation d'autres tissus non dentaires. Il n'est pas encore possible de garantir la gestion clinique appropriée de cette technique. Les auteurs de cette étude font remarquer que le manque de protocoles normalisés, de modèles de types cellulaires et de *lacis* peuvent influencer les réponses cellulaires et altérer leurs propriétés lors d'une utilisation clinique de bioingénierie. À vrai dire, les différents types cellulaires et les différentes structures et porosités des *lacis* et/ou des systèmes d'administration sont quelques-uns des problèmes qui compliquent les comparaisons entre les études de cette revue. Sans protocole normalisé, y compris les conditions de culture des cellules et leurs propriétés d'adhésion sur les surfaces tissulaires, il n'est pas possible de garantir la gestion clinique appropriée de ces techniques<sup>206</sup>.

### B - 3 - 2 - 3 - Les Cellules Souches de la pulpe dentaire des Dents Déciduales Exfoliées, (CSDE)

Les CSDE représentent une excellente source de jeunes CS. Fraîchement isolées ou cryoconservées pendant plus de deux ans (25-30 mois) elles possèdent les mêmes propriétés et la même efficacité thérapeutique sur les désordres du système immunitaire et sur les affections osseuses. La cryoconservation est une technique adaptée et recommandée pour la thérapie immunitaire et le génie tissulaire en médecine régénératrice<sup>207</sup>. À partir du profil d'expression génique, trois populations de CS, au moins, ont pu être identifiées, une population similaire aux CSM dérivées de la moelle osseuse, une population de cellules analogues aux cellules souches épithéliales, et/ou une population mélangée composée des deux types cellulaires<sup>208</sup>. La pulpe des dents de lait a de multiples niches de CS, localisées au sein de réseaux capillaires et nerveux de la zone sans cellule, à l'intérieur de la couche la plus profonde de la zone riche en cellules et dans la couche odontoblastique (fibroblastes

<sup>205</sup> Morad G, Kheiri L, Khojasteh A, Dental pulp stem cells for in vivo bone regeneration: a systemic review of literature. *Arch Oral Biol*, 58: 1818-1827, 2013

<sup>206</sup> Daltoé FP et al. Can SHED or DPSCs be used to repair/regenerate non-dental tissues? A systematic review of in vivo studies. *Braz Oral Res*, 28: 1-7, 2014

<sup>207</sup> Ma L et al., Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS ONE*, 7: e51777, 2012

<sup>208</sup> Kerkis I, Caplan AI, Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. *Tissue Eng Part B Rev*, 18: 129-138, 2012

et cellules mésenchymateuses indifférenciées)<sup>209</sup>. Elles peuvent provenir d'un microenvironnement périvasculaire, des cellules positives à *STRO-1* et *CD 146* ont été trouvées à proximité des vaisseaux sanguins de la pulpe<sup>210</sup>.

Elles ont été isolées et caractérisées par *Miura et col.* Elles ont un taux de prolifération élevé, présentent les mêmes caractéristiques génétiques et ont un potentiel de différenciation multiple, *cellules nerveuses*, *adipocytes* et *odontoblastes*. Après transplantation, *in vivo*, elles sont capables de causer la formation de tissu osseux, de dentine et de survivre, chez la souris, au sein du tissu cérébral, en exprimant des marqueurs neuraux. Il est possible que les *CSDE* puissent représenter une population de cellules souches *multipotentes* plus immatures que les *CSPD*. À la différence de ces dernières, elles échouent à reconstituer un véritable complexe dentino-pulpaire<sup>211</sup>. Les *CSDE* ont des taux de prolifération et d'autorenouvellement plus élevés que ceux des *CSPD*. La capacité de synthèse de la matrice et des molécules informatives des *CSPD* est plus élevée que celle des *CSDE*<sup>212</sup>. Elles produisent une *chimiokine*, *stromal cell-derived factor-1α (SDF-1α)*. Cette protéine, de type *CXC*, en permettant le recrutement de *CSM*, également impliquées dans les processus de réparation, joue un rôle important au cours de l'homéostasie tissulaire et des processus de *réparation* et de *régénération* de la dentine<sup>213</sup>. Le potentiel de régénération, plus élevé, des populations satellites de cellules pulpaire, pourrait être dû à de puissants facteurs trophiques, tels que les *chimiokines*, *CXCL-14* et *MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)*, qui favorisent la *migration cellulaire* et l'*angiogenèse*<sup>214</sup>. Les *taux de croissance*, la *morphologie*, l'*immunohistochimie*, et la *plasticité* des *CS* des pulpes de *dents de lait retenues* et de *dents définitives* d'un même patient sont semblables. Elles constituent une source alternative de *CS* pour l'*ingénierie tissulaire* et la *régénération*<sup>215</sup>.

Le rôle des *CSDE* au cours de la résorption radiculaire physiologique est mal connu. Des cellules de pulpes de dents déciduales ont été prélevées à différents stades de résorption, d'autres cellules proviennent de pulpes de dents de lait sans résorption radiculaire. Les *CSDE* dont les racines ne montrent pas de signe de résorption étaient

---

<sup>209</sup> Lizier NF *et al.*, Scaling-up of dental pulp stem cells isolated from multiple niches. *PLoS One*. 2012;7(6):e39885. doi: 10.1371/journal.pone.0039885. Epub 2012 Jun 29.

<sup>210</sup> Bakopoulou *et al.*, Assessment of the impact of two different isolation methods on the osteo/odontogenic differentiation potential of human dental stem cells derived from deciduous teeth. *Calcif Tissue Int*, 88: 130-141, 2011

<sup>211</sup> Miura M. *et al.*, SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 5807-5812, 2003

<sup>212</sup> Kaukua N *et al.*, Molecular differences between stromal cell populations from deciduous and permanent human teeth. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Apr 18;6:59. doi: 10.1186/s13287-015-0056-7.

<sup>213</sup> Akazawa Y *et al.*, Recruitment of mesenchymal stem cells by stromal cell-derived factor 1α in pulp cells from deciduous teeth. *Int J Mol Med*, 36: 442-448, 2015

<sup>214</sup> Hayashi Y *et al.*, CXCL14 and MCP1 are potent trophic factors associated with cell migration and angiogenesis leading to higher regenerative potential of dental pulp side population cells. *Stem Cell Res Ther*. 2015 May 29;6(1):111. doi: 10.1186/s13287-015-0088-z.

<sup>215</sup> Kushnerev E *et al.* High-plasticity mesenchymal stem cells isolated from adult-retained primary teeth and autogenous adult tooth pulp-A potential source for regenerative therapies ? *Arch Oral Biol*, 62: 43-48, 2015

incapables de proliférer *in vitro*<sup>216</sup>. Les CSDE influencent la genèse des ostéoclastes au cours de la résorption radiculaire physiologique<sup>217</sup>.

Une revue de la littérature, publiée en anglais, de janvier 2002 à juillet 2011, effectuée à l'aide du moteur de recherche *Pubmed*, était consacrée au potentiel thérapeutique des CSDE. Les mots clés suivants, *cellules souches, cellules pulpaire des dents de lait humaines, dents de lait humaines exfoliées*, étaient utilisés. Sur un nombre total de 475 publications, consacrées aux applications des CS des dents de lait humaines à la *thérapie cellulaire* et/ou à la *bioingénierie*, seules 11 études étaient sélectionnées. Les résultats montraient que les études relatives au potentiel de ces cellules pour améliorer les symptômes, chez l'animal, *du lupus érythémateux systémique*, de la *maladie de Parkinson* et de la *régénération de la cornée*, étaient intéressantes et pleines de promesses. Cependant, chez l'homme, il n'y avait pas de résultats concrets<sup>219</sup>.

Les caractéristiques et les avantages de ces cellules ont fait l'objet d'une mise au point récente<sup>220-221</sup>.

#### B - 3 - 2 - 4 - Les Cellules Souches de la Pulpe Dentaire induites à la Pluripotence, (CSPDiP)

Les CSPDiP, encore appelées, en anglais, *iPSCs (induced Pluripotent Stem Cells)*, sont identiques aux cellules souches embryonnaires (CSE) mais elles sont obtenues par *reprogrammation génétique* de cellules adultes différenciées. Quatre gènes sont introduits dans la cellule pour qu'ils s'y expriment *Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4*<sup>222</sup>. Ces cellules peuvent se différencier en tous les types de cellules de l'organisme en fonction du milieu où elles se trouvent et se multiplier indéfiniment. Elles sont facilement prélevées par simple biopsie, leur utilisation ne pose *pas de problème éthique*. La découverte de ces cellules a ouvert des perspectives sans précédent pour l'industrie pharmaceutique, la clinique et la recherche. Les applications médicales, en particulier, la modélisation de maladies et la thérapie cellulaire progressent rapidement<sup>223</sup>.

Les CSPD et les CSDE, reprogrammées en CSPDiP<sup>224</sup>, ont un potentiel de différenciation analogue à celui des CSE humaines et peuvent se différencier *in vitro* et *in vivo* en cellules des trois couches germinatives primaires. Leurs propriétés sont analogues à celles des CSM, elles pourraient donc constituer une source alternative importante pour

---

<sup>216</sup> Bernardi L *et al.*, The isolation of stem cells from human deciduous teeth pulp is related to the physiological process of resorption. *J Endod*, 37: 973-979, 2011

<sup>217</sup> Zhu Y *et al.*, Deciduous dental pulp stem cells are involved in osteoclastogenesis during physiologic root resorption. *J Cell Physiol*, 228: 207-215, 2013

<sup>219</sup> de Souza PV *et al.*, Human immature dental pulp stem cells (hIDPSCs), their application to cell therapy and bioengineering: an analysis by systematic revision of the last decade of literature. *Anat Rec*, 296: 1923-1928, 2013

<sup>220</sup> Telles PD *et al.*, Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. *J Appl Oral Sci*, 19: 189-194, 2011

<sup>221</sup> Martens W *et al.*, *op. cit.*

<sup>222</sup> Takahashi K, Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126: 663-676, 2006

<sup>223</sup> Takahashi K, Yamanaka S, Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*, 140: 2457-2461, 2013

<sup>224</sup> Yildirim S, chap. 7, Reprogramming of DPSC to induced pluripotent stem cells. *op. cit.*, pp. 65-71

la production de CSPDiP et être ultérieurement transplantées<sup>225</sup>. Cependant « *L'exploration des cellules souches induites à la pluripotence est encore à ses débuts et la compréhension de la capacité réelle de ces cellules requiert recherche permanente, compréhension et comparaison approfondies avec les cellules souches embryonnaires humaines*<sup>226</sup>. »

La transplantation éventuelle de *cellules souches mésenchymateuses pulpaire induites à la pluripotence (CSMiP)* a été envisagée. Sa réalisation demandera des études supplémentaires pour éclaircir leur niveau d'activité et évaluer leurs capacités de transdifférenciation en odontoblastes fonctionnels lors de leur transplantation dans le microenvironnement canalaire radiculaire<sup>227</sup>.

#### B - 3 - 3 - 4 - Niche - Epigénétique

Deux notions importantes, *niche* et *épigénétique*, sont associées aux CSPD. Les CS adultes, d'une lignée cellulaire donnée, peu nombreuses, sont rassemblées dans des zones très précises appelées *niches*<sup>228-229</sup>. « *Les niches de cellules souches sont des territoires fonctionnels singuliers et actifs qui modifient le comportement des cellules souches pour régir l'homéostasie tissulaire dans des conditions variées, physiologiques (développement et vieillissement) et pathologiques (lésion et maladie)*<sup>230</sup>. » Les niches de progéniteurs/cellules souches résident à différents endroits au sein de la pulpe. La réactivité de ces niches à une lésion semble varier selon la localisation<sup>231</sup>.

« *Expression créée au XIX<sup>e</sup> siècle, redéfinie par Waddington en 1942 dans son sens actuel, l'épigénétique désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression des gènes. Pour prendre une métaphore, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon les circonstances*<sup>232</sup>. » « *Actuellement ce terme correspond à "l'influence de l'environnement cellulaire et physiologique sur l'expression des gènes" (INSERM) mais aussi aux changements héréditaires du phénotype sans modification du génome*<sup>233</sup>. »

Les modifications *épigénétiques* de l'ADN et celles des *histones* associées à l'ADN contrôlent le phénotype cellulaire et dirigent le renouvellement et la pluripotence des populations de CS de la pulpe dentaire. Les activités des enzymes nucléaires, *histone déacétylases*, sont de plus en plus reconnues comme des cibles possibles pour la différenciation et la dédifférenciation des CSPDiP grâce à leurs propriétés thérapeutiques.

---

<sup>225</sup> Tonumi T *et al*, Characterization of mesenchymal progenitor cells in the crown and root pulp of primary teeth. *Biomed Res*, 36: 31-45, 2015

<sup>226</sup> Lizier NF, Kerkis I, Wenceslau CV, Generation of induced pluripotent stem cells from dental pulp somatic cells, in *Pluripotent stem cells*, Bhartiya D and Lenka N, (Ed.), InTech, 2003, pp. 131-149, (p. 144, [Tda])

<sup>227</sup> Cao Y *et al.*, Pulp-dentin regeneration: current state and future prospects. *J Dent Res*, 94: 1544-1551, 2015

<sup>228</sup> Li L, Xie T, Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 21: 605-631, 2005

<sup>229</sup> Voog J, Jones L, Stem cells and the niche: A dynamic duo. *Cell Stem Cell*, 6: 103-115, 2010

<sup>230</sup> *ibid.*, p. 103, [Tda]

<sup>231</sup> Sloan AJ, Waddington RJ, *op. cit.*, p. 62

<sup>232</sup> Dossier d'informations Épigenétique. INSERM, [www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinforma...](http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinforma...), (date d'accès : 02 04 2013)

<sup>233</sup> *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2014*. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr?q=epigenetique>

Elles agissent sur les modifications *épigénétiques* des CS, en particulier sur l'altération de leurs phénotypes. *Duncan et col.* ont suggéré que les inhibiteurs de l'*histone déacétylase* agissent sur les cellules de la pulpe dentaire et favorisent *épigénétiquement* les événements de *réparation* en diminuant la prolifération cellulaire et en augmentant la minéralisation<sup>234-235</sup>. Les inhibiteurs de l'*histone déacétylase* et de l'*ADN méthyl transférase* augmentent considérablement la reprogrammation des cellules somatiques en *CSPDiP* pour un usage thérapeutique de régénération<sup>236</sup>.

#### B - 4 - Statuts

A l'origine de certaines biothèques il y a une loi ou un accord entre les membres fondateurs, universités, hôpitaux, administrations, associations. Certaines dépendent du secteur privé à but lucratif ou non lucratif, d'autres du secteur public. Quant à la forme juridique elle est le reflet du but de la biothèque. « *C'est que la biobanque se définit en général davantage par ce qu'elle fait que par ce qu'elle est*<sup>237</sup>. »

Quel statut adopté pour les biothèques de CSPD ? Cette question a été soulevée pour les banques du sang de cordon ombilical. « *Un statut non commercial des banques de sang de cordon ombilical, privilégiant le don allogénique, paraît justifié d'un point de vue tant juridique qu'éthique, et ce en accord avec les autorités scientifiques*<sup>238</sup>. » Ces principes recueillent l'avis favorable du Sénat et du Conseil d'État tout en acceptant la possible autorisation des banques mixtes<sup>239</sup>. Ils pourraient également inspirer le statut des biothèques de CSPD.

#### B - 5 - Conclusion

Les thérapies liées aux CS suscitent de plus en plus d'intérêt. Généralement les applications cliniques n'ont jamais été prouvées. L'origine et l'identification précise des *cellules progéniteurs/cellules souches* de la pulpe sont discutées, vraisemblablement en raison d'une terminologie imprécise (*progéniteurs vs cellules souches*) et des conditions expérimentales différentes (*in vivo vs in vitro*). D'autre part, la recherche sur les CS rencontre un obstacle majeur. Elles sont difficiles à isoler car il n'y a pas de marqueurs universellement acceptés pour ces cellules.

Le potentiel permanent de réparation des *CSPD* est connu depuis environ quatre-vingts ans et, actuellement, il est préférable d'exploiter la fonctionnalité des *CSPD in situ* plutôt que de les prélever pour les transplanter. La régénération tissulaire *in situ* repose sur l'*écotaxie* cellulaire *endogène*, la *stimulation fonctionnelle* et la *réponse tissulaire locale*<sup>240</sup>.

---

<sup>234</sup> Duncan HF *et al.*, Histone deacetylase inhibitors induced differentiation and accelerated mineralization of pulp-derived cells. *J Endod*, 38: 339-345, 2012

<sup>235</sup> Duncan HF *et al.*, Histone deacetylase inhibitors epigenetically promote reparative events in primary dental pulp cells. *Exp Cell Res*, 319: 1534-1543, 2013

<sup>236</sup> Duncan HF *et al.*, Epigenetic modulation of dental pulp stem cells: implications for regenerative endodontics. *Int Endod J*. 2015 May 26. doi: 10.1111/iej.12475. [Epub ahead of print]

<sup>237</sup> Bellivier F, Noiville C, *op. cit.*, pp. 36-37

<sup>238</sup> Marville I *et al.*, Quel statut pour les banques de sang de cordon ombilical ? *Médecine & Droit*, 102 : 81-85, 2010

<sup>239</sup> *Ibid*, p.84

<sup>240</sup> Chen FM *et al.*, Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials*, 32: 3189-3209, 2011

Cette approche implique les éléments suivants, les *CS endogènes* de la pulpe ou celles de la région périapicale, et un *produit de coiffage*, ou un *lacs bioactif injectable*, éventuellement susceptible de se résorber, pour être remplacé par une matrice naturelle extracellulaire, et l'*utilisation* de puissantes *substances chimioattractantes* et de *facteurs de croissance* pour induire la *migration*, la *prolifération* et la *différentiation cellulaire*. La *thérapie vitale* de la pulpe dentaire représente le plus grand potentiel de la *médecine dentaire régénératrice*<sup>241-242-243</sup>.

Le potentiel de réparation de la pulpe est tributaire de plusieurs facteurs, la *réponse inflammatoire et sa progression*, les *facteurs de l'angiogenèse* permettant la revascularisation d'un canal dentaire vide, la *maîtrise de l'infection canalaire* pour favoriser la *revascularisation*.

Pour le moment il n'y a pas de procédure d'ingénierie endodontique, proposée pour transplanter des *CSPD* et pour guider de manière fiable, la croissance et le développement des tissus impliqués dans la régénération d'un complexe pulpo-dentinaire fonctionnel et restaurer la vitalité pulpaire. La transplantation éventuelle de *CSPDiP* demande à être évaluée pour savoir si elles peuvent se transformer en odontoblastes fonctionnels dans l'espace canalaire.

Les *CSPD* sont capables de régénération osseuse, il est néanmoins impossible de tirer une conclusion catégorique quant à leur efficacité en raison du nombre limité d'essais *in vivo* et de l'hétérogénéité des méthodes.

Il est difficile de savoir si les *CSPD* sont susceptibles d'être utilisées *in vivo* pour la *réparation/régénération* d'autres *tissus non dentaires* car très peu d'études sont consacrées à ce sujet. D'autre part, sans protocole normalisé, y compris les conditions de culture, Il n'est pas encore possible de garantir la gestion clinique appropriée de cette technique.

La transplantation des *CSPD* rencontre de nombreux obstacles, obstacles scientifiques, obstacles ayant trait aux dispositions réglementaires et à l'exploitation commerciale<sup>244</sup>. Tant que ces barrières n'auront pas été levées, elle restera confinée au laboratoire, sans réalité clinique<sup>245</sup>.

Le développement d'une nouvelle thérapie cellulaire est complexe et avant d'être administrée à un patient elle doit réunir des normes, de qualité, de sécurité et d'efficacité inscrites dans une réglementation pour atteindre la norme *qualité clinique*. La *biosécurité* est primordiale. L'évaluation des risques éventuels devrait être un préalable à l'utilisation clinique des thérapies à base de *CS*. Les recommandations de l'*American Food and Drug Administration* et de l'*European Medicines Agency*, relatives aux procédures de *bonnes pratiques de fabrication*, doivent permettre de contrôler la manipulation des *CS* et la mise en place d'un protocole d'accès aux bibliothèques de cellules. Elles permettront d'éviter la survenance de mutations génomiques et d'éventuelles anomalies du caryotype.

---

<sup>241</sup> Sloan A, *op. cit.*

<sup>242</sup> Sloan AJ, Lynch CD, *op. cit.*

<sup>243</sup> Sloan AJ, Waddington RJ, *op. cit.*

<sup>244</sup> Cao Y *et al.*, *op. cit.*

<sup>245</sup> Kim SG *et al.*, Regenerative endodontics: Barriers and strategies for clinical translation. *Dent Clin North Am*, 56: 639-649, 2012

La conservation des dents demande de nombreuses études et des efforts de mise au point pour améliorer, actualiser les stratégies d'endodontie régénératrice existantes pour les rendre efficaces, sûres et biologiques<sup>246</sup>.

La future recherche sur les *CSD*, en général, et les *CSPD*, en particulier, doit atteindre plusieurs objectifs touchant plus particulièrement les points suivants :

- identifier les marqueurs de surfaces spécifiques et comprendre les mécanismes de l'autorenouvellement,
- comprendre les mécanismes de contrôle des *CSD* au cours de la différenciation et de la genèse d'un tissu spécifique,
- clarifier les effets à long terme des *CSD* transplantées chez le receveur,
- comprendre comment les caractéristiques, phénotypiques et fonctionnelles, hétérogènes des *CSD* sont déterminées au sein de la population cellulaire,
- expliquer les mécanismes à l'origine des propriétés immunomodulatrices des *CSD*,
- savoir si les *CSD* sont sujettes aux effets de l'âge en raison de facteurs intrinsèques ou de l'environnement somatique,
- développer des systèmes, sûrs et reproductibles, pour déposer les *CSD* chez le receveur,
- créer des bibliothèques de *CSD*, pour soutenir la recherche fondamentale et les applications de transfert, requiert une collaboration internationale. Des normes fondamentales communes garantiront indubitablement leur bien-fondé<sup>247</sup>.

---

<sup>246</sup> Bansal R, Jain A, Mittal S, Current overview on challenges in regenerative endodontics. *J Conserv Dent*, 18: 1-6, 2015

<sup>247</sup> Liu J *et al.*, *op. cit.*, pp. 635-636

**Tableau 2 - Synthèse des facteurs de risques et des risques associés aux traitements à base de cellules souches**

	<b>Facteurs de risques ou aléas</b>	<b>Risques identifiés</b>
<b>Facteurs intrinsèques</b> Caractéristiques cellulaires	- Origine des cellules (e.g. autologue vs allogénique, donneur/tissu malade vs sain)	- Rejet des cellules
	- Degré de différenciation - Potentiel tumoral	- Prédilection à la maladie - Effet biologique non désiré (e.g. apparition <i>in vivo</i> de types cellulaires non désirés)
<b>Facteurs extrinsèques</b> Fabrication et manipulation	- Capacité de prolifération - Durée de vie - Viabilité à long terme - Profils d'élimination (e.g. facteurs de croissance, cytokines, chimiokines)	
	- Absence d'antécédents du donneur	- Transmission d'une maladie
<b>Caractéristiques cliniques</b>	- Ingrédient actif et matières premières	- Réactivation de virus latents
	- Dérivés plasmatiques	- Contamination d'une lignée cellulaire (e.g. par des cellules non désirées, les composants des milieux de croissance, des produits chimiques)
	- Contamination par des agents occasionnels (virus/bactéries/mycoplasmes/champignons/prions/parasites)	- Mélange de matériel autologue
	- Méthodes de manipulation cellulaire (e.g. procurement)	- Formation tumorale (bénigne ou maligne)
	- Durée de la culture	
	- Potentiel tumoral (e.g. modification causée par la culture, élimination incomplète de cellules indifférenciées)	
	- Les composants non cellulaires	
	- Groupement de populations cellulaires allogéniques	
	- Conservation (e.g. agents cryoprotecteurs)	
	- Conditions de stockage (e.g. défaut de traçabilité, étiquetage du matériel humain)	
	- Réponse immunitaire inattendue (e.g. réaction du greffon contre l'hôte)	
	- Conséquences physiologiques et anatomiques accidentelles (e.g. arythmie)	
	- Greffe à un endroit non souhaité	
	- Toxicité	
	- Manque d'efficacité	
	- Formation tumorale (bénigne ou maligne)	
	- Maladie sous-jacente	
	- Irréversibilité du traitement	

Source : Table 2, in Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP, Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med*, 9: 29, 2011, [Tda]

## C - LES QUESTIONS ÉTHIQUES LIÉES A LA CRÉATION DES BIOTHÈQUES, PUBLIQUES OU PRIVÉES, DE CELLULES SOUCHES ISSUES DE LA PULPE DENTAIRE

Les activités de préparation et de conservation des CSPD, comme celles des autres CS, sont soumises à des *contraintes législatives, réglementaires* et au *respect des principes de l'éthique*.

### C - 1 - Contraintes législatives et réglementaires

Les *principes généraux* organisant la conservation d'échantillons biologiques humains sont exposés dans la *directive européenne* du 31 mars 2004. « *Le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution de tissus et cellules humains destinés à des applications humaines devraient répondre à des normes élevées de qualité et de sécurité, afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé dans la communauté*<sup>248</sup>. » Les Etats membres étaient tenus de se conformer à cette directive au plus tard le 7 avril 2006.

Dans le *droit français*, les *biothèques* n'ont pas d'existence juridique. Néanmoins elles sont régies par des *normes juridiques* caractéristiques des *collections* d'échantillons biologiques d'origine humaine et des *organismes* ayant des activités de *biothèques*. Selon la nature de ces activités, le contrôle administratif peut demander une simple *déclaration* ou, parfois, délivrer une *autorisation*.

Lorsque la *biothèque* pilote ses propres recherches, une simple *déclaration* est présentée. L'activité doit être déclarée au ministère de la recherche et le projet de déclaration est soumis à un *Comité de protection des personnes*. Si les échantillons biologiques d'une *biothèque* sont utilisés ou cédés dans un *but thérapeutique* ou pour une *recherche scientifique*, une *autorisation* est nécessaire.

Dans le premier cas, les dispositions de l'article L1243-2 du Code de la santé publique<sup>249</sup> sont appliquées, aux termes desquelles « *Peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui s'assure du respect des dispositions du titre 1<sup>er</sup> du présent livre.* » L'alinéa 2 apporte ces informations « *L'autorisation [.....], précise [.....] et mentionne les accords [.....] ainsi que les indications thérapeutiques reconnues.* »

Cette autorisation doit être distinguée de celles nécessaires pour procéder à des *prélèvements d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques*, articles L1233-

---

<sup>248</sup> Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. JOUE, L 102 du 07/04/2004, pp. 0048 - 0058

<sup>249</sup> Code de la santé publique, Article L1243-2, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 – art. 5, Modifié par LOI n°2012-387 du 22 mars 2012 – art. 122

1<sup>250</sup> et L1242-1<sup>251</sup>, pour les *produits thérapeutiques annexes*, article L1261-1<sup>252</sup>, et les *prélèvements au cours d'interventions chirurgicales*, article L1245-2<sup>253</sup>. Enfin des initiatives privées pour constituer des biothèques de sang placentaire ou de sang du cordon ou de pulpes dentaires pour une *utilisation autologue* sont aussi soumises à la demande d'autorisation. Il s'agit de biothèques à *visée autologue, de statut privé à but lucratif*.

Les biothèques destinées à la recherche scientifique doivent être « *titulaires d'une autorisation [.....] après avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 précitée*<sup>254</sup>. » Le législateur distingue deux catégories de *biothèques*. Les unes, pour leur propre besoin de recherche, conservent le matériel biologique. Elles sont régies par l'article L1243-3 du Code de la santé publique<sup>255</sup>. Les autres conservent aussi le matériel biologique à des fins de recherche scientifique mais cette fois pour le céder à des chercheurs, à titre onéreux ou gratuit, Art L1243-4<sup>256</sup>.

En outre, il existe un *cadre juridique européen*, complexe, ensemble de règles et de principes, émanant de différentes autorités publiques, qui intéresse la protection des donneurs et celle de leurs données personnelles<sup>257</sup>.

### C - 2 - Principes d'éthique

Malgré « *un réseau d'obligations législatives et réglementaires*<sup>258</sup> » les activités des biothèques « *suscitent des interrogations éthiques majeures*<sup>259</sup>. » Pour éviter les craintes du public, elles doivent gagner sa confiance<sup>260</sup>.

Les principes bioéthiques français, promulgués dans la *loi de bioéthique de 1994*<sup>261</sup>, adoptée le 6 août 2004<sup>262</sup>, et, plus précisément, le *consentement*, la *non-patrimonialité*, évoquée plus haut, la *gratuité* doivent être respectés<sup>263</sup>. Les *biothèques* ne peuvent recevoir d'échantillons corporels d'origine humaine qu'après *consentement éclairé* des donneurs. Le *don* est *gratuit*, il ne peut y avoir de rétribution du don d'échantillons.

---

<sup>250</sup> Code de la santé publique, Article L1233-1, Modifié par la LOI n°2004-800 du 6 août 2004 – art. 11 JORF 7 août 2004, Modifié par la LOI n°2004-800 du 6 août 2004 – art. 9 JORF 7 août 2004

<sup>251</sup> Code de la santé publique, Article L1242-1, Modifié par LOI n°2011 – 2012 du 29 décembre 2011 – art. 5

<sup>252</sup> Code de la santé publique, Article L1261-1, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 – art. 14 JORF 7 août 2004

<sup>253</sup> Code de la santé publique, Article L1245-2, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 – art. 12 JORF 7 août 2004

<sup>254</sup> Code de la santé publique, Article L1243-4, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 12 JORF 7 août 2004

<sup>255</sup> Code de la santé publique, Article L1243-3, Modifié par Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011

<sup>256</sup> Code de la santé publique, Article L1243-4, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 12 JORF 7 août 2004

<sup>257</sup> Zyka E *et al.*, *Biobanks in Europe: Prospects for Harmonisation and Networking*, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010

<sup>258</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 3

<sup>259</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 2

<sup>260</sup> Wallace S *et al.*, *op. cit.*, p. 4

<sup>261</sup> LOI n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. JORF n°175 du 30 juillet 1994, p. 11060

<sup>262</sup> LOI n° 2004-800 du 6 août relative à la bioéthique, JORF n°182 du 7 août 2004, p. 14040

<sup>263</sup> Code civil, Chapitre II : Du respect du corps humain, Articles 16-3, 16-5, 16-6. Version en vigueur au 30 septembre 2014

Deux questions importantes, en particulier, ont été soulevées en 2003 par le *Comité Consultatif National d'Éthique français (CCNE)* :

- « *Les droits des personnes dont proviennent les éléments biologiques collectés* »
- « *Le partage des bienfaits* »<sup>264</sup>

C - 2 - 1 - « *Les droits des personnes dont proviennent les éléments biologiques collectés* »

« *Il y a lieu [.....] de s'interroger sur la protection qui doit être assurée contre un usage abusif des éléments et informations collectés et sur l'éventualité d'un retour des bienfaits de la recherche sur la personne qui l'a rendue possible par son consentement*<sup>265</sup>. » Cette interrogation est extrêmement importante pour le donneur, elle donne matière à réflexion.

Comment protéger l'intégrité du donneur ? Il faut respecter son *autonomie*, garantir un *consentement éclairé*, qu'il s'agisse d'une personne adulte, d'un enfant, d'un incapable ou d'une personne décédée et *ne pas nuire* à ses intérêts.

#### C - 2 - 1 - 1 - *Autonomie*

Le respect de son autonomie doit s'inscrire dans une approche souple du consentement éclairé. Il faut faire une *distinction* entre *être autonome* et *exercer son autonomie*. Cette *différentiation* permet d'expliquer que le patient, tout en faisant confiance au médecin ou au chirurgien dentiste, puisse faire des *choix autonomes*<sup>266</sup>. Les patients autonomes endossent la responsabilité de s'engager, ils assument la responsabilité de déléguer leur responsabilité, « *They have, in short, accepted responsibility for delegating responsibility*<sup>267</sup>. » La question est alors de savoir si les choix des patients sont convenablement compris. Le médecin ou le chirurgien dentiste peuvent, par leurs conseils les guider pour choisir (*modèle interprétatif*) ou les aider à privilégier ce qui est le mieux pour leur santé (*modèle délibératif*)<sup>268</sup>.

#### C - 2 - 1 - 2 - *Consentement*

Le préambule de l'avis N° 58 du CCNE fait le point sur le consensus actuel sur l'*information* et le *consentement*<sup>269</sup>.

La directive européenne du 31 mars 2004 encadre le consentement :

##### *Article 13 - Consentement*

1 *L'obtention de tissus ou de cellules humains n'est autorisée que si toutes les exigences obligatoires en matière de consentement ou d'autorisation en vigueur dans l'Etat membre concerné sont satisfaites.*

---

<sup>264</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 5 et p. 9

<sup>265</sup> *Ibid.*, p. 5

<sup>266</sup> Tauber AI, *Patient autonomy and the ethics of responsibility*, The MIT Press, Cambridge, MA, 2005, p. 132

<sup>267</sup> *Ibid.*, p. 133

<sup>268</sup> Emanuel EJ, Emanuel LL, Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*, 267: 2221-2226, 1992, cité par Tauber AI, *op. cit.*, p. 134

<sup>269</sup> Avis n° 58, *Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin et de recherche*, 12 juin 1998, Comité Consultatif National D'Éthique Pour Les Sciences De La Vie Et De La Santé

*2 Les Etats membres prennent, conformément à leur législation nationale, toutes les mesures nécessaires pour garantir que les donneurs, leurs proches ou les personnes qui fournissent l'autorisation pour le compte des donneurs reçoivent toutes les informations appropriées visées à l'annexe<sup>270</sup>. »*

La personne qui consent à un prélèvement d'éléments biologiques a des droits. « *Le moment du dépôt en banque devient crucial, et c'est à cette occasion que doivent être proposés une information et un consentement qui permette vraiment à la personne d'assimiler la complexité de la situation<sup>271</sup>. »*

Il existe d'autres recommandations importantes. Parmi celles-ci, on peut citer Les *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains* :

*Ligne directrice 4*

*Consentement éclairé individuel*

*« Pour toute recherche biomédicale impliquant des êtres humains, l'investigateur doit obtenir le consentement libre et éclairé du sujet pressenti ou, si celui-ci n'est pas en mesure de le donner, l'autorisation d'un représentant dûment mandaté à cet effet conformément au droit applicable. La dispense de consentement éclairé doit être considérée comme inhabituelle et exceptionnelle et doit, dans tous les cas, être approuvée par un comité d'éthique<sup>272</sup>. »*

On peut encore citer *La Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme* :

*Article 6 - Consentement*

*1. « Toute intervention médicale de caractère préventif, diagnostique ou thérapeutique ne doit être mise en œuvre qu'avec le consentement préalable, libre et éclairé de la personne concernée, fondé sur des informations suffisantes. Le cas échéant, le consentement devrait être exprès et la personne concernée peut le retirer à tout moment et pour toute raison sans qu'il en résulte pour elle aucun désavantage ni préjudice<sup>273</sup>. »*

La finalité du consentement, avant tout prélèvement d'échantillons du corps humain à des  *fins scientifiques ou thérapeutiques*  est de veiller à la protection de l'intégrité du donneur.

Trois options sont proposées en France<sup>274</sup> :  *l'obligation d'un consentement libre et éclairé, le consentement est donné pour un programme précis et il peut être refusé.*

*1 - 1<sup>ère</sup> option : L'obligation d'un consentement libre et éclairé*

---

<sup>270</sup> Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, *op. cit.*

<sup>271</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 5

<sup>272</sup> Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Elaborées par le Conseil des organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). CIOMS, Genève, 2003

<sup>273</sup> Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, 19 octobre 2005. Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture. Division de l'éthique des sciences et des technologies. Secteur des sciences sociales et humaines. UNESCO, 2006

<sup>274</sup> Noiville C, Biobanks for research. Ethical and legal aspects in human biological samples collections in France. *J Int Bioéthique*, 23: 165-172, 2012

Un *consentement libre et éclairé* est toujours exigé avant tout prélèvement d'échantillons du corps humain à des *fins scientifiques ou thérapeutiques* et *recueil des données* associées aux échantillons. Le principe du consentement éclairé est contenu dans l'article L1211-2 du Code de la santé publique. « *Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révoquant à tout moment*<sup>275</sup>. »

Le consentement peut se manifester sous deux formes<sup>276</sup>. La première dite « *opt in* »<sup>277</sup> caractérise, en général, le consentement préalable aux prélèvements d'échantillons. C'est le cas lors d'un prélèvement fait dans un contexte de soins, chirurgie, extraction par exemple. On parle de *consentement exprès*. Le donneur, informé du but de la recherche, exprime de façon *explicite* son consentement. Si la santé du donneur demande une intervention chirurgicale, cette règle peut être modifiée. Dans ce cas, on estime que le patient consent *tacitement* au prélèvement lors de l'intervention pour une utilisation thérapeutique ou scientifique. Dûment informé de cette éventualité, il peut s'y opposer.

La seconde forme dite « *opt out* »<sup>278</sup> ou *consentement présumé* concerne le plus souvent le *recueil des données* associées aux échantillons. Il est présumé que l'accord du patient est acquis. Le patient, prévenu de l'utilisation prévue de ses données peut s'y opposer.

Dans ces deux cas, la participation des personnes ne peut être obtenue qu'après avoir pris connaissance des buts de la démarche, recherche ou thérapeutique, et que ceux-ci soient acceptés. L'article L1241-1 du Code de la santé publique précise « *Le prélèvement de tissus ou de cellules autres que les cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, ou la collecte de produits du corps humain en vue de don à des fins thérapeutiques [.....] ne peut avoir lieu qu'à la condition que le donneur, dûment informé de l'objet du prélèvement ou de la collecte et de leurs conséquences et des risques qui y sont attachés, ait donné son consentement par écrit. Ce consentement est révoquant sans forme et à tout moment*<sup>279</sup>. »

Le patient mineur et le patient majeur sous tutelle se trouvent juridiquement dans l'incapacité de donner leur consentement, celui-ci sera donné par leurs représentants légaux parents, tuteurs ou représentants :

« *Article 6 - Protection des personnes n'ayant pas la capacité de consentir*  
.....] 2. *Lorsque, selon la loi, un mineur n'a pas la capacité de consentir à une intervention, celle-ci ne peut être effectuée sans l'autorisation de son représentant, d'une autorité ou d'une personne ou instance désignée par la loi. L'avis du mineur est pris en considération comme un facteur de plus en plus déterminant, en fonction de son âge et de son degré de maturité.*

3 *Lorsque, selon la loi, un majeur n'a pas, en raison d'un handicap mental, d'une maladie ou pour un motif similaire, la capacité de consentir à une intervention, celle-ci ne*

---

<sup>275</sup> Code de la santé publique, Article L1211-2, Modifié par la Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 7 JORF 7 août 2004

<sup>276</sup> Bellivier F, Noiville C, *op. cit.*, pp. 59-63

<sup>277</sup> *Opt in, choisir de participer*, Harrap's Unabridged Dictionary, Vol 1, *op. cit.*, p. 817

<sup>278</sup> *Opt out, se retirer de, choisir ne pas participer à qqc*, Clapp JE, *Dictionary of The Law*, Random House, New York, 2000, p. 311, [Tda]

<sup>279</sup> Code de la santé publique, Article L1241-1, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5

*peut être effectuée sans l'autorisation de son représentant, d'une autorité ou d'une personne ou d'instance désignée par la loi.*

*La personne concernée doit dans la mesure du possible être associée à la procédure d'autorisation<sup>280</sup>. »[.....*

*Si les représentants légaux refusent les soins, le médecin les délivre pour éviter des conséquences graves. « Dans le cas où le refus d'un traitement par la personne titulaire de l'autorité parentale ou par le tuteur risque d'entraîner des conséquences graves pour la santé du mineur ou du majeur sous tutelle, le médecin délivre les soins indispensables<sup>281</sup>. »*

*Si l'autorité parentale est exercée en commun par des parents, divorcés ou séparés, à l'occasion d'une décision grave concernant leur enfant, ils doivent être prévenus et consultés. « A l'égard des tiers de bonne foi, chacun des parents est réputé agir avec l'accord de l'autre, quand il fait seul un acte usuel de l'autorité parentale relativement à la personne de l'enfant<sup>282</sup>. ».*

*La portée du consentement des parents est limitée dans le temps lorsque les enfants grandissent et qu'ils atteignent un certain degré de maturité<sup>283</sup>. Ils doivent être en droit d'exprimer leur avis sur le devenir des collections les concernant et avoir la possibilité de les retirer d'une biothèque. Il est nécessaire de mettre, à la disposition du législateur, du chercheur, de tous ceux qui ont une part de responsabilité dans la conservation d'échantillons biologiques d'enfants dans une biothèque, les éléments permettant de bonnes pratiques de recherche dans un cadre clinique<sup>284</sup>.*

*Les dispositions relatives aux organes concernent aussi les cellules prélevées, en vue d'un don, sur une personne décédée, Art. L1241-6 du Code de la santé publique<sup>285</sup> :*

*« Le prélèvement de tissus et de cellules et la collecte de produits du corps humain sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peuvent être effectués qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques et dans les conditions prévues au chapitre II du titre III. »*

*L'article L1232-1 précise « Le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques<sup>286</sup>. »*

*« Si la personne décédée était un mineur ou un majeur sous tutelle, le prélèvement à l'une ou plusieurs des fins mentionnées à l'article L1232-1 ne peut avoir lieu qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y consente par écrit<sup>287</sup>. »*

---

<sup>280</sup> Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. Chapitre II : Consentement, Article 6, al. 2, al. 3, Oviedo, 4.IV.1997

<sup>281</sup> Code de la santé publique, Article L1111-4, Modifié par Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 - art. 3 JORF 23 avril 2005 rectificatif JORF 20 mai 2005

<sup>282</sup> Code civil, Article 372-2 créé par LOI n°2002-305 du 4 mars 2002 - art. 5 JORF 5 mars 2002

<sup>283</sup> Hens K *et al.*, Children, biobanks and the scope of parental consent. *Eur J Hum Genet*, 19: 735-739, 2011

<sup>284</sup> Hens K *et al.*, Developing a policy for paediatric biobanks: principles for good practice. *Eur J Hum Genet*, 21: 2-7, 2013

<sup>285</sup> Code de la santé publique, Article L1241-6, créé par la Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 12 JORF 7 août 2004

<sup>286</sup> Code de la santé publique, Article L1232-1, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 9 JORF 7 août 2004

<sup>287</sup> Code de la santé publique, Article L1232-2, Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 9 JORF 7 août 2004

Une revue des normes internationales, européennes, canadiennes et québécoises, « *encadrant l'utilisation secondaire de données et de matériaux biologiques de personnes décédées* » a fait l'objet d'une publication par *Tassé et col.*<sup>288</sup>.

Avant de consentir à des *actes de recherches* ou de *soins*, le patient doit être correctement informé. « *Ce consentement du patient ne doit pas constituer un acte purement formel et les conditions du consentement importent plus que le consentement lui-même*<sup>289</sup>. »

Selon le *CCNE*, l'information, indispensable au consentement, fournit par les instigateurs des projets de recherche doit comprendre :

- « *la description des buts de la recherche, rappelant l'état des connaissances,*
- *la présentation du cadre dans lequel cette recherche doit se dérouler : équipes médicales et non médicales, éventuelle intervention d'acteurs du monde industriel ;*
- *la description des conséquences envisageables de la recherche sur le plan du diagnostic, de la prévention, de la thérapie, en précisant ce que pourrait être les conséquences pour les personnes participant à l'étude ;*
- *l'utilisation des données acquises, publications, brevets, accords de recherche et développement envisagés ;*
- *le devenir des échantillons à la cessation de la recherche menée par les initiateurs du programme. Dans le cas où une recherche à finalité scientifique différente serait envisagée à partir des mêmes éléments, un nouveau consentement devrait être obtenu dans les mêmes conditions que précédemment*<sup>290</sup>. »

Le consentement, selon les *Comités nationaux d'éthique français et allemand*, « *est au cœur du débat sur la régulation éthique et juridique des biobanques.* ». [...] « *La question se pose ici de savoir quels objectifs de recherche sont concernés par le consentement du donneur de substances corporelles. S'agit-il exclusivement des objectifs de diagnostic ou de thérapeutique, autrement dit des objectifs primaires qui ont entraîné la collecte, ou également de tous les autres buts scientifiques possibles, qui n'étaient pas prévisibles auparavant, par ce qu'ils naissent de la dynamique cognitive du processus de recherche ? Les donneurs doivent-ils faire confiance à l'intégrité de la recherche et consentir d'emblée à l'utilisation d'éléments de leur corps et des informations en résultant pour tous les objectifs de recherche qu'une question scientifique peut générer et qui ne sont pas prévisibles d'avance, doivent-ils donner en quelque sorte " un consentement en blanc*<sup>291</sup> ? »

Actuellement, quelle est la limite de l'information qui peut être donnée aux donneurs de *CSPD*, peuvent-ils consentir à une information actuellement imprécise ? Créer une *biothèque* de *CSPD*, à vocation thérapeutique, sous le prétexte qu'elles pourraient être utiles dans le futur n'est pas satisfaisant. Effectivement la tendance actuelle est d'isoler, collecter, cryoconserver les *cellules progéniteurs/CSPD* pour constituer une *biothèque*.

---

<sup>288</sup> Tassé AM, Letendre M, Knoppers BM, La recherche et les personnes décédées : l'utilisation secondaire des dossiers médicaux et du matériel biologique. *GenEdit*, 8 : 1, 2010

<sup>289</sup> Le Breton A, Hervé C, Pirnay Ph, *op. cit.*, p. 812

<sup>290</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 18

<sup>291</sup> Avis n° 77, Document commun, *op. cit.*, p. 49

Dans le futur il est possible que la nécessité de le faire s'impose. Cette probabilité aura des retombées certaines pour lutter contre la carie. Cependant le potentiel et le comportement des CSPD et les modalités de traitements cliniques ultérieurs ont besoin d'être mieux cernés. Toutes les revues de la littérature sur ce sujet s'accordent sur la nécessité d'études complémentaires, théoriques et appliquées, pour mettre au point des pratiques cliniques *fondées sur la preuve*, pour les faire connaître aux chirurgiens dentistes et pour donner aux patients une information éclairée en leur faisant comprendre le sens et la portée de ces pratiques novatrices<sup>292-293-294-295-296</sup>. « *En résumé, bien que des avancées considérables dans le domaine de la régénération des dents aient été accomplies grâce à des stratégies touchant à la fois à la transplantation cellulaire et à l'écotaxie cellulaire nous avons besoin de méthodes et de démarches de plus en plus incontestables pour passer aux applications cliniques*<sup>297</sup>. » D'autre part, des études récentes montrent que les *cellules progéniteurs/CSPD* pourraient constituer une source de cellules très efficaces pour d'autres applications d'ingénierie tissulaire (cartilage, os, muscle, follicule pileux, cornée, cellules nerveuses, mélanocytes, cellules endothéliales) mais elles montrent aussi que le potentiel de ces CSPD reste indéterminé<sup>298</sup>. Le développement des biothèques de CSPD a besoin d'être soutenu par des expérimentations *in vitro* et des essais cliniques. Une alternative future, hautement vraisemblable, est celle des *biothèques* de dents autologues qui permettraient des autotransplantations<sup>299</sup>.

Pour le moment il est préférable d'exploiter la fonctionnalité des CSPD *in situ*, chez le patient, plutôt que de les prélever pour les utiliser en les réinjectant. Le développement de matériaux ou de stratégies induisant un processus de réparation permettrait de contrôler leur comportement, *in situ*, au sein du tissu pulpaire. La *thérapie vitale* de la pulpe représente le plus grand potentiel de la *médecine dentaire régénératrice*<sup>300-301-302</sup>.

## 2 - 2<sup>e</sup> option : Le consentement est donné pour un programme précis

Le consentement peut-il être global ? En France, il ne l'est pas. Il est donné pour un programme précis et tout changement dans la recherche prévue doit être annoncé au donneur. Il peut s'y opposer.

Si un praticien veut conserver ou utiliser un échantillon biologique humain, déjà prélevé, pour une nouvelle recherche scientifique on parle de *réutilisation* ou plus généralement de *requalification*. Des dispositions particulières encadrent cette démarche. L'annexe 12.3. de la *Recommandation N° R (97) 5* précise « *Sous réserve de conditions*

---

<sup>292</sup> Ulmer FL *et al.*, Stem cells - Prospects in dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 120: 860-872, 2010.

<sup>293</sup> Egusa H *et al.*, *op. cit.*, pp. 151-165

<sup>294</sup> Egusa H *et al.*, Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res*, 56: 229-248, 2012.

<sup>295</sup> Yildirim S, *op. cit.*

<sup>296</sup> Kabir R *et al.*, Imperative role of dental pulp stem cells in regenerative therapies: A systematic review. *Niger J Surg*, 20: 1-8, 2014

<sup>297</sup> Yildirim S, *op. cit.*, p. 75, [Tda]

<sup>298</sup> Daltoé FP *et al.*, Can SHED or DPSCs be used to repair/regenerate non dental tissues? A systematic review of in vivo studies. *Braz Oral Res*, 28: 1-7, 2014

<sup>299</sup> Huang Y-H *et al.*, Dental stem cells and tooth banking for regenerative medicine. *J Exp Clin Med*, 2: 111-117, 2010

<sup>300</sup> Sloan AJ, Waddington RL, *op. cit.*

<sup>301</sup> Sloan AJ, Lynch CD, *op. cit.*

<sup>302</sup> Sloan A, *op. cit.*

*complémentaires prévues par le droit interne, les professionnels des soins de santé habilités à mener leurs propres recherches médicales devraient pouvoir utiliser les données médicales qu'ils détiennent pour autant que la personne concernée ait été informée de cette faculté et ne s'y soit pas opposée<sup>303</sup>. »*

*La Convention d'Oviedo stipule que « Lorsqu'une partie du corps humain a été prélevée au cours d'une intervention, elle ne peut être conservée et utilisée dans un but autre que celui pour lequel elle a été prélevée que conformément aux procédures d'information et de consentement appropriées<sup>304</sup>. »*

*La loi du 6 août 2004 a complété l'article L.1211-2 du Code de la santé publique par deux alinéas. Le premier est ainsi rédigé. « L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L.1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé<sup>305</sup>. »* Lorsque la personne a été dûment informée de la réutilisation du prélèvement et qu'elle n'a pas exprimé son opposition, une copie du document d'information doit être conservée au dossier du patient. Si le patient est opposé à cette réutilisation son désaccord sera mentionné dans le dossier ou il signera un document où son opposition sera mentionnée. La description des procédures de recueillement du consentement et de la vérification de l'absence d'opposition sera mentionnée dans le dossier du patient<sup>306</sup>.

### *3 - 3<sup>e</sup> option : Le consentement peut être refusé*

*A tout moment, les donneurs peuvent refuser leur consentement, les prélèvements sont alors détruits ou au moins anonymisés. La possibilité de refuser le consentement est inscrite dans la Déclaration d'Helsinki<sup>307</sup>. « ...] The potential subject must be informed of*

---

<sup>303</sup> Conseil de l'Europe, Comité des ministres, Recommandation N° R (97) 5 du Comité des ministres aux états membres relative à la protection des données médicales (adoptée par le Comité des ministres le 13 février 1997, lors de la 584<sup>e</sup> réunion des délégués des ministres).

<sup>304</sup> Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Chapitre VII - Interdiction du profit et utilisation d'une partie du corps humain, Article 22 - Utilisation d'une partie du corps humain prélevée. Oviedo 4.IV.1997

<sup>305</sup> Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Titre III : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Article 7

<sup>306</sup> Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain, Annexe 1, Partie III, Renseignements scientifiques, rubrique 4 consentement des donneurs. JORF n° 190 du 18 août 2007 p. 13825 texte n° 30

<sup>307</sup> WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

*the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. [...]*». Certains pensent que cette règle doit être abandonnée pour s'inspirer du *Code de Nuremberg*. Par souci d'honnêteté, ceux qui souhaitent retirer leurs échantillons d'une recherche peuvent le faire mais doivent présenter des raisons suffisantes. La responsabilité d'une recherche médicale est partagée entre les chercheurs et les donneurs. La décision de se retirer d'une *biothèque* de recherche ne doit pas être prise à la légère<sup>308</sup>. Le *Code de Nuremberg* précise, art. 9 « *During the course of the experiment, the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end, if he has reached the physical or mental state, where continuation of the experiment seemed to him to be impossible*<sup>309</sup>. »

Selon *Noiville*, les règles du consentement semblent bien protéger l'intégrité du donneur mais il subsiste deux difficultés<sup>310</sup>.

La première a trait à l'équilibre entre la protection du donneur et les exigences de la recherche. Faut-il maintenir ces règles du consentement, voire les renforcer ? Certains pensent que la protection accordée par les règles actuelles est excessive et préjudiciable à la recherche. Faut-il les maintenir ou les assouplir en acceptant des *consentements généraux* pour des projets de recherche divers, en évolution ou encore nouveaux ?

Comment transposer dans le cadre des *biothèques* l'exigence du consentement libre et éclairé ? Actuellement, une tendance se dessine pour passer d'un modèle de *consentement individuel libre et éclairé* à un modèle de *consentement général*. Doit-on prendre la décision de suivre cette idée<sup>311</sup> ?

Ce modèle est de plus en plus accepté, par des instances internationales, pour la recherche issue des *biothèques*. Par exemple cette possibilité est reconnue par l'*OCDE*. « *27. Dans certaines circonstances, l'exigence du consentement éclairé peut être levée. Dans certains pays, par exemple, l'obligation d'obtenir le consentement éclairé peut être levée lorsqu'il ne peut pas être obtenu, que le risque est jugé minimal pour le participant, et qu'il n'est pas porté atteinte aux droits et au bien-être du participant. Dans ces circonstances, l'exigence du consentement éclairé peut être levée par un organe autorisé, tel un comité d'éthique de la recherche, conformément au cadre juridique et aux principes d'éthique applicables à la recherche impliquant des sujets humains, et les conditions varieront d'un pays à l'autre*<sup>312</sup>. »

La nature de la recherche évoluant il est naturel que le contrat social entre participants et chercheurs change. Il s'agit de savoir si les manières d'engager le dialogue avec les participants sont adaptées aux nouvelles formes *dynamiques, changeantes*, d'entreprendre la recherche. Il leur est demandé de consentir à s'impliquer dans des recherches en cours soulevant des questions nouvelles et utilisant des méthodes émergentes où il est possible que le risque d'entrave à la vie privée et la révélation d'informations personnelles concernant la santé soit un souci plus grand que le risque de

---

<sup>308</sup> Eriksson S, Helgesson G, Potential harms, anonymization, and the right to withdraw consent to biobank research. *Eur J Hum Genet*, 13: 1071-1076, 2005

<sup>309</sup> The Nuremberg Code. <http://www.history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>

<sup>310</sup> Noiville C, *op. cit.*, pp. 168-169

<sup>311</sup> Kosseim P, Jospe D, La mise en œuvre du consentement dans le cadre des biobanques. Article présenté dans le cadre du 4<sup>e</sup> séminaire international sur la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme de l'UNESCO, organisé par la chaire UNESCO de bioéthique de l'Université de Barcelone et l'organisme catalan de protection des données, 21 01 2011

<sup>312</sup> Lignes directrices de l'OCDE sur les biobanques et bases de données de recherche en génétique humaine - © OCDE 2009, *op. cit.*, 2<sup>e</sup> partie : Notes explicatives, 4. Conditions de participation, pp. 30-31

dommage physique. Il faut donc qu'ils puissent choisir et contrôler ce qui est fait de leurs dossiers personnels et de leurs prélèvements<sup>313</sup>.

L'informatique a transformé la recherche biomédicale en permettant un partage sans précédent d'ensembles de données de plus en plus grands, entraînant la possibilité que les individus puissent être identifiés directement ou indirectement grâce à eux. Les projets actuels, concernant les *réglementations européennes de la protection des données*, suggèrent que les prérequis pour la recherche médicale requerront le *consentement explicite*, ce qui amène à se demander si le *consentement général* peut être encore une option licite pour la recherche<sup>314</sup>. Les méthodes permettant d'engager les participants n'ont pas suivi. À une époque où l'information est numérisée et partagée à l'échelle du monde, les mécanismes attachés au recueil du *consentement, libre et informé*, restent *statiques*, utilisant les supports papiers, bénéficiant d'un cadre légal au sein des frontières nationales.

Une autre approche, celle du *consentement dynamique, changeant*, permet la rencontre des exigences, éthiques et légales, requises par le consentement, en fournissant les moyens pour communiquer, informer, et engager les individus, dans une recherche et dans la durée, grâce à l'utilisation de l'*informatique*. C'est une manière d'examiner les problèmes éthiques par le biais d'informations concrètes<sup>315</sup>. Le travail fondamental, présenté dans le projet *EnCoRe – Ensuring Consent and Revocation*<sup>316</sup>, mis en œuvre par l'industrie et le monde universitaire britanniques, donne aux individus un plus grand contrôle de leur engagement dans une recherche. Au cœur du *consentement dynamique*, une interface de communication numérique relie chercheurs et participants et les place au sein de la prise de décision. C'est une nouvelle approche pour informer les individus de l'utilisation de leurs dossiers, elle leur évite d'être contraints à l'unique possibilité de donner un *consentement général*. Nouvelle interface, elle permet un dialogue personnalisé avec les participants. Ils peuvent s'informer comme bon leur semble, peu ou prou, et modifier leur choix de consentement dans l'instant même, lorsque les circonstances le demandent, en ayant l'assurance que ces nouveaux choix prendront effet. Cette démarche favorise les chercheurs en rationalisant les méthodes de recrutement et en leur permettant de reprendre

---

<sup>313</sup> Whitley EA, Informational, privacy, consent and the "control" of personal data. *Information Security Technical Report*, 14: 154-159, 2009

<sup>314</sup> Regulation of the European Parliament and of the Council on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation) Inofficial consolidated version after libe committee vote provided by the rapporteur, 22 October 2013

Chapter I General provisions, *Article 4, Definitions*

(8) 'the data subject's consent' means any freely given specific, informed and explicit indication of his or her wishes by which the data subject, either by a statement or by a clear affirmative action, signifies agreement to personal data relating to them being processed

Chapter II Principles, *Article 7, Conditions for Consent*

(4) Consent shall be purpose-limited and shall lose its validity when the purpose ceases to exist or as soon as the processing of personal data is no longer necessary for carrying out the purpose for which they were originally collected. The execution of a contract or the provision of a service shall not be made conditional on the consent to the processing of data that is not necessary for the execution of the contract or the provision of the service pursuant to Article 6(1), point (b).

Chapter IX Provisions relating to specific data processing situations, *Article 81, Processing of personal data concerning health*

1b. Where the data subject's consent is required for the processing of medical data exclusively for public health purposes of scientific research, the consent may be given for one or more specific and similar researches. However, the data subject may withdraw the consent at any time.

<sup>315</sup> D'Abramo F, Biobank research, informed consent and society. Towards a new alliance ? *J Epidemiol Community Health*, 69: 1125-1128, 2015

<sup>316</sup> EnCoRe-Ensuring Consent & Revocation, A collaborative IT research project being undertaken by UK industry & academia. <http://www.hpl.hp.com/breweb/encoreproject/index.html>

contact, plus efficacement, avec les participants<sup>317</sup>. Grâce à ce consentement les participants à une recherche peuvent aller plus loin que l'option "tout ou rien". Ils peuvent décider qui peut avoir accès à leurs *informations anonymisées* ou à leurs *coordonnées*<sup>318</sup>.

Dans certaines circonstances, le consentement individuel ne peut être exigé. « *Lorsque l'équilibre du tandem " Protection du participant-Avancement de la recherche " est atteint, il pourra s'agir d'une situation justifiant une exception au consentement individuel classique*<sup>319</sup>. » Lévesque et col. distinguent six éléments de justification, « a) l'importance de la recherche, b) la recherche épidémiologique, c) l'impossibilité [l'impossibilité de mener la recherche en obtenant le consentement individuel exprès de chacun des participants], d) la préexistence des données et du matériel biologique, e) le risque minimal, et f) la protection des droits<sup>320</sup>. » En l'absence de consentement, comment protéger les droits des personnes concernées par la recherche ? Divers mécanismes d'autorisation ont été retenus : « *l'approbation par un organisme indépendant, la conformité à la loi et, finalement, l'information et l'absence d'opposition*<sup>321</sup>. »

La seconde difficulté, plus précise, concerne le droit des donneurs de *connaître ou non* les résultats de la recherche. Selon la loi française deux points sont explicites. Tout donneur concerné doit être informé des résultats globaux de la recherche. Selon la *Convention d'Oviedo*, art. 10, al. 2 et 3, « *Toute personne a le droit de connaître toute information recueillie sur sa santé. Cependant, la volonté d'une personne de ne pas être informée doit être respectée.* » « *A titre exceptionnel, la loi peut prévoir, dans l'intérêt du patient, des restrictions à l'exercice des droits mentionnés au paragraphe 2*<sup>322</sup>. » L'article L1111-2 du Code de la santé publique précise « *La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission*<sup>323</sup>. » Second point, le donneur a-t-il le droit de connaître d'autres informations qui pourraient être utiles pour sa santé ? Doit-on l'avertir dans le cas de la découverte d'une mutation génétique ? La législation française ne dit rien à ce propos.

### C - 2 - 1 - 3 - Confidentialité

La confidentialité concerne aussi la protection du donneur. C'est une question délicate et "*certainement une source de défiance de la société*" envers les *biothèques*<sup>324</sup>. Une grande accumulation de données personnelles, en général sensibles, peuvent circuler entre les équipes de recherche et ces données, par exemple des données génétiques, peuvent aussi intéresser d'autres structures, assurances, employeurs, police.

---

<sup>317</sup> Kaye J et al., Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet*, 23: 141-146, 2015

<sup>318</sup> D'Abramo F, Schildmann J, Vollmann J, Research participants' perceptions and views on consent for biobank research: a review of empirical data and ethical analysis. *BMC Medical Ethics*. (2015) 16:60. doi 10.1186/s12910-015-0053-5

<sup>319</sup> Lévesque E et col., Le consentement à la recherche : les situations d'exception. *GenEdit*, 7 : 1-13, 2009

<sup>320</sup> *ibid.*, p. 9

<sup>321</sup> *ibid.*, p. 9

<sup>322</sup> Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. Article 10 - Vie privée et droit à l'information, al. 2, al. 3, Oviedo, 4.IV.1997

<sup>323</sup> Code de la santé publique, Article L1111-2, Modifié par LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 37

<sup>324</sup> Noiville C, *op. cit.*, pp. 169-170

La protection des données est un sujet de préoccupation pour les autorités de l'Union européenne. Le G29, groupe des "CNIL" européennes, est un groupe rassemblant les représentants de chaque autorité indépendante de protection des données nationales. Ce groupe a été créé par la directive du 24 octobre 1995<sup>325</sup>. Une déclaration commune a été adoptée le 25 novembre 2014, lors de sa séance plénière. Elle commence ainsi :

« **La protection des données à caractère personnel est un droit fondamental.** Les données à caractère personnel (y compris les métadonnées de communication) ne peuvent être traitées comme un seul objet de commerce, un actif économique ou un bien de consommation » (**Valeurs européennes -1**)<sup>326</sup>.

Comment, en France, l'accès aux données personnelles est-il protégé ? Les principes de cette démarche sont exposés dans la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés<sup>327</sup>. Schématiquement les chercheurs doivent observer trois règles :

- Les demandes d'accès aux données sont adressées à la *Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)*<sup>328</sup>. Il est à remarquer qu'une autorisation doit être demandée à la CNIL si une recherche précise, utilisant les données rassemblées, est envisagée<sup>329</sup>.

- L'accès aux données implique que les donneurs soient informés de leur utilisation pour un autre objet et de leur droit à s'y opposer (art. 54 et art. 57<sup>330</sup>).

- L'article 55 stipule, au deuxième paragraphe, que « lorsque ces données permettent l'identification des personnes, elles doivent être codées avant leur transmission<sup>331</sup>. »

Des règles strictes ont été prescrites pour interdire l'accès aux données personnelles en vue de leur exploitation (e. g. assurances, employeurs). « L'accès au dossier médical personnel est notamment interdit lors de la conclusion d'un contrat relatif à une protection complémentaire en matière de couverture des frais de santé et à l'occasion de la conclusion de tout autre contrat exigeant l'évaluation de l'état de santé d'une des parties<sup>332</sup>. » Les tendances légales et éthiques actuelles tendent à faciliter l'utilisation secondaire des échantillons. De multiples facteurs facilitent l'ouverture des *biothèques*. Une attention croissante veille au dialogue et à la consultation *administration/partie prenante*.

---

<sup>325</sup> Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. *Journal officiel* n° L 281 du 23/11/1995 p. 0031 - 0050

<sup>326</sup> Déclaration commune des autorités européennes de protection des données réunies au sein du groupe de l'article 29. <http://europeandatagovernance-forum.com>

<sup>327</sup> Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014

<sup>328</sup> Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014, Article 23, modifié par Loi n°2004-801 du 6 août 2004 - art. 4 JORF 7 août 2004

<sup>329</sup> Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014, Chapitre IX : Traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Article 54, créé par Loi n°2004-801 du 6 août 2004 - art. 9 JORF 7 août 2004

<sup>330</sup> Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014, Chapitre IX : Traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, article 57, créé par Loi n°2004-801 du 6 août 2004 - art. 9 JORF 7 août 2004

<sup>331</sup> Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014, Chapitre IX : Traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, article 55, créé par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 - art. 9 JORF 7 août 2004

<sup>332</sup> Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, Titre 1<sup>er</sup> : Dispositions relatives à l'organisation de l'offre de soins et à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Section 1 : Coordination des soins, Art 3, section 5 « Dossier médical personnel, Art. L. 161-36-3. »

Le rôle des *Comités d'éthique* s'affirme. Des structures plus perfectionnées protègent les données et favorisent la *gouvernance* des *biothèques*<sup>333</sup>. Aujourd'hui, elles manifestent une grande activité et certains pensent que l'accent devrait être mis sur les données et sur les informations en découlant plutôt que sur les échantillons<sup>334</sup>. De grandes quantités de données, privées et collectives, sont, aujourd'hui, mises à la disposition de *réseaux* ou d'*infrastructures internationales* et doivent être protégées. La confidentialité prend une dimension collective. Dans les infrastructures de recherche des procédures internes seront mises en place pour rassembler les données et les distribuer en respectant l'implication des participants. Le consentement éclairé doit, dès le début du projet, anticiper l'utilisation et la diffusion des données. Dans le cas de traitements de données *rétrospectives*, des procédures doivent être mises en place pour recontacter les participants et leur demander leur consentement. Si cette démarche est impossible on sollicitera une dispense d'un *Comité d'éthique*. Plutôt que d'utiliser une *fiction légale*<sup>335</sup>, un cadre précis doit entourer toutes les questions relatives aux activités des biothèques. Les mécanismes de gouvernance prennent toute leur importance pour garantir les défis soulevés par la protection de cette « *nouvelle confidentialité* ».

#### C - 2 - 2 - « Le partage des bienfaits »

Comment partager le contenu et les bénéfices des biobanques ? Deux questions sont ici débattues<sup>336</sup>.

##### C - 2 - 2 - 1 - L'accès aux échantillons biologiques

Le CCNE rappelle que les conditions d'accès aux biothèques ne sont pas réglées<sup>337</sup>. Cette question est loin d'être technique, elle est *éthique* et même *politique* pour la recherche médicale. Un large consensus existe sur le fait que le contenu des biothèques doit être accessible à tous les chercheurs. C'est le cas des *biothèques d'associations de patients*. C'est leur intérêt et cette démarche favorise les progrès de la recherche. D'autres *biothèques* sont moins accessibles. Elles tendent à garder leurs collections ou elles définissent des conditions d'accès très strictes. La compétitivité et les brevets, issus de la recherche, se développent dans un contexte économique difficile.

Ce conflit entre ces deux points de vue met au jour deux problèmes qui n'ont pas été résolus par le législateur français. Le premier est celui de la valeur de la collection. Qui peut prétendre avoir des *droits* sur son contenu ? Les établissements abritant la recherche, les chercheurs, les firmes qui éventuellement développeront les médicaments ? Le second problème est celui des *droits de propriété*. Qui est le détenteur légal des collections

---

<sup>333</sup> Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM, Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*, 3: 373-382, 2007

<sup>334</sup> Rial-Sebbag E, Cambon-Thomsen A, Biobanks: a step forward database infrastructure ethical and legal challenges. *Poster presentation*, International Data Sharing Conference, 20-22 September 2010, St Hugh's College, Oxford

<sup>335</sup> Note : « Fiction légale ou fiction de droit, procédé juridique par lequel on suppose l'existence d'un fait non réel pour en faire le fondement d'un droit. » *Grand Dictionnaire Encyclopédique Larousse*, Tome 6, Librairie Larousse, 1983, p. 4250

<sup>336</sup> Noiville C, *op. cit.*, pp. 170-172

<sup>337</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, pp. 26-27

d'échantillons ? Les médecins, les chercheurs, les firmes sont des prétendants légitimes mais en France il y a un fort sentiment pour qu'aucun d'entre eux ne le soit. Ainsi on évite que les échantillons ne soient accaparés par quelques-uns au détriment des autres. Une « *autorité régulatrice* » pourrait veiller au respect des droits et des obligations des chercheurs inscrits dans un *guide de bonnes pratiques*<sup>338</sup>.

#### C - 2 - 2 - 2 - Le partage des bénéfices avec les donneurs

Le CCNE parle de « "*partage des avantages ou des bienfaits*" plutôt que "*partage de bénéfices*"<sup>339</sup>. » En France la tendance est assez nette, il n'y a ni profit personnel, ni bénéfice financier. Cependant une forme collective de profit est débattue au sein du CCNE. Une tendance générale se fait pour que les donneurs puissent réellement bénéficier des retombées de la recherche qu'ils contribuent à aider. Plusieurs décisions concernent en particulier la législation des *brevets*. Les privilèges accordés à un donneur en particulier seront plafonnés pour ne pas bloquer d'autres recherches. Ainsi les droits et les obligations de tous les intervenants seront clairement explicités pour que la communauté des donneurs bénéficie de la recherche sans partager les bénéfices financiers. La *non-commercialisation* du corps humain est une règle reconnue en France et en Allemagne. « *Pour les deux comités, s'il s'agissait de reconnaître, à la personne qui a contribué, un droit personnel et un retour financier sur les résultats, ceci risquerait d'affaiblir le principe selon lequel le corps humain, étant hors commerce, conduit à considérer qu'éléments et données ne sont rassemblées dans la banque qu'à la suite d'un don à la recherche*<sup>340</sup>. »

#### D - CONCLUSION

Les *CSPD*, la thérapie cellulaire, *effet d'annonce* ou *espoir*<sup>341</sup> ? Les nombreux travaux consacrés aux *CSPD* donnent à penser qu'une nouvelle ère de la médecine dentaire commence grâce à la création des *biothèques* réservées à ces cellules. La compréhension de leurs possibilités et de leurs comportements laisse entrevoir la possibilité de faciliter la *régénération* et celle de développer l'*ingénierie du tissu pulpaire*. Cependant, la thérapie cellulaire utilisant des *CSM* ou des *CSPD* est loin d'être une technologie clinique arrivée à maturité<sup>342-343</sup>.

Pour répondre à ces nouvelles perspectives, il faut rappeler que la création et les activités des *biothèques* de *CSPD* restent subordonnées à l'autorisation du législateur français. Elles doivent bénéficier d'un *cadre législatif et réglementaire* où les droits et les devoirs de tous les intervenants sont clairement énoncés. Le passage de la recherche concernant les *CS* à la clinique soulève des questions nouvelles de plus en plus

---

<sup>338</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, pp. 9-10

<sup>339</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 9

<sup>340</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, p. 51

<sup>341</sup> Roopa RN, Stem cell therapy - Hype or hope? A review. *J Conserv Dent*, 12: 131-138, 2009

<sup>342</sup> Wei X *et al.*, Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin*, 34: 747-754, 2013

<sup>343</sup> Ledesma-Martinez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Osorio E, Mesenchymal stem cells derived from dental pulp : A review. *Stem cells Int*, Volume 2016, Article ID 4709572

controversées, qu'il s'agisse de la conduite éthique des essais cliniques, de la gestion des lignées cellulaires, ou de la commercialisation des traitements non prouvés<sup>344</sup>.

La *finalité scientifique* de la régénération et de l'ingénierie pulpaire réside-t-elle dans le développement des *biothèques* de CSPD ? « *In vivo veritas, in vitro artificia* », les approches *in vitro* ont des limites qui sont souvent sous-estimées et on refuse de les envisager<sup>345</sup>. La communauté scientifique devrait en tenir compte au moment de l'interprétation des résultats des expériences *in vitro* et mettre davantage l'accent sur les approches *in vivo*. Elles prennent en considération l'environnement dynamique *cellules/matrice organique* et les *processus intracellulaires* caractéristiques, typiques d'une *physiologie normale*. Les efforts des chercheurs devraient se concentrer sur la compréhension du rôle joué par les CSPD/progénérateurs au cours de la *régénération tissulaire naturelle* et l'exploiter *in vivo*. Lorsque la vitalité des odontoblastes est compromise, par une *carie* ou un *trauma*, le développement de matériaux stimulant la *migration des CSPD/progénérateurs* vers le site de l'agression devrait permettre la différenciation d'une nouvelle génération de cellules analogues à des odontoblastes. La caractérisation des signaux chimiotactiques spécifiques envoyés à ces cellules pourrait favoriser leur recrutement. La *thérapie vitale* de la pulpe représente le *plus grand potentiel* de la médecine dentaire régénératrice<sup>346-347-348</sup>.

La finalité thérapeutique des cellules souches de la pulpe dentaire réside-t-elle dans la création de *biothèques* "à visée autologue, de statut privé à but lucratif"<sup>349</sup> ? Bellivier et Noiville posent la question essentielle, "La biobanque entre marché et solidarité" ? Deux logiques s'opposent, celle du *marché et du profit* et celle de la *solidarité et de la santé*<sup>350</sup>. Conserver ses propres cellules, la perspective thérapeutique étant encore incertaine, est une démarche *égoïste, éloignée de la solidarité*. C'est une source d'inégalités entre les citoyens, favorisant les plus fortunés, seuls capables d'accéder aux prestations de ces biothèques. Le coût de la cryopréservation dans le temps, utilisée principalement par les *biothèques privées*, peut conduire à une discrimination importante entre ceux qui peuvent acquitter les frais des prestations et ceux qui ne le peuvent pas<sup>351</sup>.

Les indications thérapeutiques doivent être reconnues. Ce point essentiel, figurant au deuxième alinéa de l'Article L1243-2 du Code de la santé publique<sup>352</sup>, vient d'être, opportunément, rappelé par l'ANSM et la *Cour Européenne des Droits de l'Homme*. La *finalité thérapeutique* d'un projet de création de *biothèque* de CS doit être *avérée*. Malgré ces raisons, le refus d'autorisation d'installation de biothèques de CSPD en France peut-il

---

<sup>344</sup> Caulfield T *et al.*, The evolution of policy issues in stem cell research: an international survey. *Stem Cell Rev Rep*, 8: 1037-1042, 2012

<sup>345</sup> Matarese G, La Cava A, Horvath TL, In vivo veritas, in vitro artificia. *Trends Mol Med*, 18: 439-442, 2012

<sup>346</sup> Sloan AJ, Waddington RL, *op. cit.*

<sup>347</sup> Sloan AJ, Lynch CD, *op. cit.*

<sup>348</sup> Sloan A, *op. cit.*

<sup>349</sup> Avis n° 117, *op. cit.*, p. 13

<sup>350</sup> Bellivier F et Noiville C, *op. cit.* pp. 113-114

<sup>351</sup> Liras A, Future research and therapeutic applications of human stem cells: general, regulatory, and bioethical aspects. *J Transl Med*, 8: 131, 2010. doi: 10.1186/1479-5876-8-131.

<sup>352</sup> Article L1243-2, *op. cit.*

durer car selon les principes du droit communautaire ces entreprises peuvent librement s'installer en Europe et proposer leurs services<sup>353</sup> ?

Le *typage HLA*, en assurant la compatibilité entre donneur et receveur, devrait permettre de développer une nouvelle stratégie pour les applications cliniques du potentiel thérapeutique des *CSPD* et affirmer leur *finalité altruiste* en évitant la mise en place d'une structure à visée *autologue, égoïste*.

Minimiser les risques de préjudice, obtenir un consentement libre et informé, réduire la probabilité d'une thérapeutique reposant sur une idée fautive, gérer en confiance le passage du laboratoire au chevet du malade, ces principes ne sont pas propres aux *CS*, néanmoins, leur mise en pratique, pour la recherche sur les *CSPD* et leurs applications thérapeutiques, mérite une attention toute particulière<sup>354</sup>. L'observance de ces règles doit « *rester conforme à nos valeurs éthiques, en particulier altruisme, recherche indépendante, amélioration de la santé*<sup>355</sup>. »

La réflexion éthique, accompagnant la création des bibliothèques de *CSPD*, devra s'appuyer sur des principes permanents, les droits et les devoirs de tous les intervenants, en particulier les droits des personnes dont proviennent les éléments biologiques collectés<sup>356</sup>, se nourrir de l'examen minutieux de la littérature scientifique soumise à une évaluation rigoureuse et tendre à "*une ascèse intellectuelle permanente*"<sup>357</sup>. Il est important que les règles éthiques relatives à la recherche soient appliquées de manière claire et cohérente pour promouvoir un savoir-faire équitable et pertinent<sup>358</sup>. La maîtrise d'œuvre d'une bibliothèque est celle d'une infrastructure de recherche plutôt que celle d'une initiative particulière. Ce point de vue soulève l'espoir d'une réflexion commune impliquant la *participation de scientifiques, de juristes, de philosophes, de sociologues et de décideurs politiques*<sup>359</sup>. Les bibliothèques doivent être conçues, structurées, financées, gérées avec souplesse, stabilité. Des collaborations internationales seront à l'origine de la création de réseaux facilitant le transfert de leurs données<sup>360</sup>.

---

<sup>353</sup> « L'Institut Clinident est une société française spécialisée en biologie cellulaire et moléculaire appliquée à la médecine orale depuis 2003. Grâce au développement des technologies sur les cellules souches, son antenne Institut Clinident Biopharma Swiss est aujourd'hui capable de proposer un service de conservation des cellules souches de la pulpe dentaire. » <http://www.clinidentstemcell.fr/qui-sommes-nous/> (consulté le 04 12 2015)

L'Institut est installé à Bâle en Suisse. Ses partenaires étrangers sont *BioKryo* à Sulzbach en Allemagne, *Stemade Biotech Pvt.Ltd*, Mumbai, Inde, *Criodental Biopharma* à Saragoza, Espagne.

<sup>354</sup> King NM, Perrin J, Ethical issues in stem cell research and therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Jul 7;5(4):85. doi: 10.1186/scrt474.

<sup>355</sup> Noiville C, *op. cit.*, p. 172, [Tda]

<sup>356</sup> Avis n° 77, *op. cit.*, pp. 5-6

<sup>357</sup> Israël L, *La décision médicale - Essai sur l'art de la médecine*. Calmann-Lévy, 1980, p. 25

<sup>358</sup> Caulfield T *et al.*, Research ethics and stem cells: Is it time to re-think current approaches to oversight ? *EMBO reports*, 16: 2-6, 2015

<sup>359</sup> Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM, *op. cit.*

<sup>360</sup> Harris JR *et al.*, Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur J Human Genet*, 20: 1105-1111, 2012

## ANNEXE

### LES CELLULES SOUCHES (CS)

#### 1- DÉFINITION

« Le terme de " cellule souche " est utilisé pour désigner une cellule qui, lorsqu'elle est placée dans un environnement tissulaire approprié, est capable de se multiplier (capacité de prolifération) et de produire des cellules spécialisées, qui acquièrent une morphologie et une fonction spécifiques du tissu. Ce processus dit de différenciation est (classiquement) irréversible. Une cellule souche n'exprime, quant à elle, aucune spécialisation, on la dit " indifférenciée ". Les cellules souches embryonnaires se distinguent des cellules souches adultes par une propriété essentielle : elles ont la possibilité de conduire à la formation de tous les tissus de l'organisme, y compris à celle de la lignée germinale. Les cellules souches adultes sont, pour leur part, déjà engagées dans un programme tissulaire spécifique, ce qui explique leur hétérogénéité et même si certaines d'entre elles peuvent conduire à la formation ou à la régénération de tissus distincts (multipotence), elles ne sont pas comme leurs homologues embryonnaires, totipotentes<sup>361</sup>. »

#### 2 - CLASSIFICATION

Selon leurs caractéristiques, différents types de CS ont été décrits. On peut les classer selon leurs *origines*, leurs *possibilités de développement*, leurs différents *modèles de différenciation tissulaire*<sup>362</sup>.

##### 2 - 1 - Origines

On distingue quatre grands types de CS :

- les CS embryonnaires
  - les CS embryonnaires du blastocyste (5-7 jours),
  - les CS embryonnaires de la crête gonadique (6 semaines).
- les CS fœtales
  - isolées à partir de fœtus résultant d'avortements.
- les CS du nouveau-né
  - les CS sanguines du cordon ombilical,
  - les CS de la gelée de Wharton.
- les CS de l'adulte
  - la lignée germinale : spermatogonie et ovogonie,

---

<sup>361</sup> Les cellules souches adultes et leurs potentialités d'utilisation en recherche thérapeutique. Comparaison avec les cellules souches embryonnaires. Rapport établi à la demande de Roger-Gérard Schwartzenberg, ministre de la recherche, par le groupe de travail présidé par François Gros, secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences, Novembre 2000, p. 5

<sup>362</sup> Singh AP *et al.*, Stem cells - Biological solution to biological problems: A review. *Int J Oral Maxillofac Pathol*, 3: 37-42, 2012

- la lignée somatique :
  - hématopoïétique (CS de la moelle osseuse et du sang périphérique)
  - mésenchymateuse (stroma de la moelle osseuse)<sup>363</sup>.

Il a été proposé, en 2006, une définition des *cellules souches mésenchymateuses (CSM)*, (*Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy*)<sup>364</sup>.

Ces cellules doivent réunir au minimum les 3 critères suivants :

- 1 - adhérer au plastique dans des conditions de culture normalisées,
- 2 - exprimer les marqueurs cellulaires de surface tels que *CD105*, *CD73*, *CD90* mais sans exprimer les *marqueurs cellulaires de surface hématopoïétiques* et les *antigènes associés aux leucocytes humains*,
- 3 - être capables de se différencier en *ostéoblastes*, *adipocytes* et *chondrocytes in vitro*.

Cet ensemble, minimal, de critères normalisés, doit stimuler une caractérisation plus uniforme de ces cellules et faciliter l'échange des données entre les chercheurs. Cependant cet ensemble de critères a des limites car les marqueurs cellulaires cités plus haut sont aussi présents sur des *CS non mésenchymateuses*, sur des *fibroblastes* et d'*autres populations cellulaires*.

Les conditions habituelles de culture des *CSM* (20% O<sub>2</sub>) peuvent avoir des inconvénients lors du passage du laboratoire à la clinique. Un environnement hypoxique (2-9% O<sub>2</sub>) améliore beaucoup la cinétique de croissance, la stabilité génétique et l'expression des récepteurs de chimiokines durant la prolifération de ces cellules *in vitro* et, finalement, il peut augmenter l'efficacité des thérapies régénératrices à base de *CSM*<sup>365</sup>.

- *autres* : (foie, épiderme, système nerveux central, œil, tractus gastro-intestinal, pancréas).

## 2 - 2 - Potentiel de développement : caractéristiques

Les CS peuvent être :

- *totipotentes*, elles peuvent conduire au développement de tous les types de cellules y compris les cellules germinales,
- *pluripotentes*, elles ont vocation à former tous les types de cellules, excepté celles de la membrane embryonnaire,
- *multipotentes*, elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules matures,
- *unipotentes*, elles donnent naissance à un seul type de cellules différenciées,

<sup>363</sup> Bongso A, Lee EH, Stem cells: their definition, classification and sources, in *Stem cells: from bench to bedside*, Bongo A & Lee EH (Eds), World Scientific Publishing Company, Singapore, 2005, pp. 1-13

<sup>364</sup> Dominici M *et al.*, Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8: 315-317, 2006

<sup>365</sup> Haque N *et al.*, Hypoxic culture conditions as a solution for mesenchymal stem cell based regenerative therapy. *ScientificWorldJournal*. 2013 Article ID 632972, 12 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/632972>

- *autorenewement*, les cellules se divisent sans différenciation et assurent une réserve permanente,
- *plasticité*, c'est l'ensemble des modifications durables, en réponse à une modification de l'environnement. Le déclenchement de la plasticité est le stress ou une agression tissulaire qui stimulent les CS et libèrent les *facteurs chimiotactiques* et les *facteurs de croissance*.

### 2 - 3 - Les différents modèles de différenciation tissulaire

- *différenciation*, c'est un changement du phénotype de la cellule dû à l'expression de gènes associés plus à la fonction qu'à la division cellulaire<sup>366</sup>. Les CS se différencient par des divisions dites *asymétriques* entraînant la formation d'une cellule fille identique et d'une cellule fille plus différenciée. Cependant la division peut être *symétrique*, produisant des *cellules souches filles* ou des *progéniteurs d'amplification transitoire ou cellules TA (Transit Amplifying progenitors)*. Ces dernières ont un potentiel de division limité et deviennent progressivement des cellules différenciées.

- *transdifférenciation*, c'est la transformation d'une lignée cellulaire en une lignée cellulaire différente accompagnée de la perte des fonctions et des marqueurs tissulaires spécifiques originaux et l'acquisition de nouveaux marqueurs et de nouvelles fonctions sans processus de divisions cellulaires. Ce mécanisme implique une reprogrammation nucléaire. Il s'agit donc d'une forme de *métaplasie* ou d'une *altération des gènes clés du développement*.

- *fusion*, la fusion d'une CS avec une *cellule somatique* peut être à l'origine d'une nouvelle lignée cellulaire

---

<sup>366</sup> Gargett CE, Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update*, 13: 87-101, 2007

## TABLE

### A - Introduction

### B - Biothèque

#### B - 1 - Définitions

#### B - 2 - Buts

##### B - 2 - 1 - Conservation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques

###### B - 2 - 1 - 1 - Biothèques de maladies ou biothèques thématiques

###### B - 2 - 1 - 2 - Banques populationnelles ou ressources

###### B - 2 - 1 - 3 - Biothèques d'évaluation de molécules ou de tests

#### nouveaux

##### B - 2 - 2 - Conservation d'échantillons biologiques à des fins thérapeutiques

#### B - 3 - Contenus

*Le sang du cordon ombilical*

*Les cartes du test de Guthrie*

*Du matériel génétique*

*Des tissus (os, muscles, déchets opératoires etc.)*

*Du sérum, plasma, urine, sperme*

*Des échantillons issus de patients malades*

*Des cellules souches (CS), (voir ANNEXE, p. 52)*

*Les Cellules Souches de la Pulpe Dentaire, (CSPD), des dents définitives*

*Les Cellules Souches de la Pulpe Dentaire des Dents Déциuales Exfoliées, (CSDE)*

*Les Cellules Souches de la Pulpe Dentaire induites à la Pluripotence, (CSPDiP)*

*Niche-Epigénétique*

#### B - 4 - Statuts

#### B - 5 - Conclusion

### C - Les questions éthiques liées à la création des biothèques (publiques/privées) de cellules souches issues de la pulpe dentaire

#### C - 1 - Contraintes législatives et réglementaires

#### C - 2 - Principes d'éthique

*C - 2 - 1- « Les droits des personnes dont proviennent les éléments biologiques collectés »*

*C - 2 - 1 - 1 - Autonomie*

*C - 2 - 1 - 2 - Consentement*

*C - 2 - 1 - 3 - Confidentialité*

*C - 2 - 2 - « Le partage des bienfaits »*

*C - 2 - 2 - 1 - L'accès aux échantillons biologiques*

*C - 2 - 2 - 2 - Le partage des bénéfices avec les donateurs*

*D - Conclusion*

*C - Annexe : Les cellules souches (CS)*