

## **Le Comité national odontologique d'éthique**

Présidents : PH. PIRNAY (exécutif)

G. BOUTEILLE

Secrétaire Général : J.- P. LOUIS

Conseillers : Cl. HURIET, H. GAUMONT- PRAT

Membres du comité : J. DECLERCQ, M. FOLLIGUET, M. GARNIER, G. LE BRETON, A. MICOULEAU, J. MOLLA, P. SAMAKH, A. SCOHY, C. SÉVERIN

Rapporteurs : P. LAFFORGUE, J. POUËZAT, P. PIRNAY

### **QUESTIONS ÉTHIQUES LIÉES AUX RECHERCHES SUR LES CELLULES SOUCHES ISSUES DE LA PULPE DENTAIRE ET LA CREATION DE BIOTHEQUES**

*Le Comité national odontologique d'éthique, en sa séance du 3 avril 2013, s'est saisi d'une réflexion sur les questions éthiques soulevées dans le cadre des recherches liées aux cellules souches issues de la pulpe dentaire et à la création de biothèques.*

*Le Comité a bénéficié du :*

*- Dossier de Philippe Pirnay du 13 mars 2013 : affaire Clinident / Biothèques / Cellules souches issues de la pulpe dentaire : Questions éthiques préliminaires.*

*- Rapport de Jean Pouëzat du 30/01/2015 complété le 12/04/2015, le 27/12/2015, et le 26/01/2016 : Questions éthiques liées à la création des biothèques (publiques ou privées) de cellules souches issues de la pulpe dentaire. (Annexe 1)*

*- Rapport de Pierre Lafforgue du 2/02/2015 : Quelques questions éthiques liées à la participation des patients dans le cadre de la recherche sur les cellules souches issues de la pulpe dentaire. (Annexe 2)*

*Le Comité a auditionné des chercheurs dans le domaine des cellules souches :*

*- Pr. Michel Goldberg : audition du 21 mai 2014*

*- Pr. Anne Polliard : audition du 15 avril 2015*

*Plusieurs réunions par groupe de travail se sont tenues au siège de l'Académie nationale de chirurgie dentaire. Des réunions plénières ont permis les débats de l'ensemble des membres, elles ont bénéficié de la présence de deux invités :*

- Professeur Claude Huriet

- Docteur Guy Bias.

Le document ci-dessous présente un résumé (J. Pouëzat). Les rapports sont présentés en annexes.

Questions éthiques liées à la création des biothèques, publiques ou privées, de cellules souches de la pulpe dentaire, (Résumé, 26 01 2016)

« *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* » Elles 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 pulpo-dentinaire, à *l'ingénierie tissulaire*. 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 résolution, 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.

Le potentiel permanent de réparation des *CSPD* est connu depuis environ quarante ans. La *régénération in situ* de la pulpe dentaire repose sur *l'écotaxie cellulaire endogène*, la *stimulation fonctionnelle* et la *réponse tissulaire locale*. La *thérapie vitale* de la pulpe représente le plus grand potentiel de la *médecine dentaire régénératrice* et il est préférable d'exploiter la fonctionnalité des *CS in situ* plutôt que de les prélever pour les transplanter.

Actuellement, 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 la restauration de la vitalité pulpaire. La transplantation éventuelle de *cellules souches de la pulpe dentaire induites à la pluripotence* demande à être évaluée pour savoir si elles peuvent se transformer en odontoblastes fonctionnels dans l'espace canalaire.

Le potentiel de réparation des *CSPD* est tributaire de plusieurs facteurs, la *réponse inflammatoire* et sa progression, les facteurs de *l'angiogenèse* permettant la revascularisation d'un canal vide, la *maîtrise de l'infection canalaire* pour la favoriser. 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*. 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*. L'*évaluation du risque*, la *méthode scientifique* et l'*exactitude scientifique de la preuve* sont capitales. Pour ces raisons, 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 leurs entreprises. 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 CS, 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 à maîtriser les risques. 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 *biothèques* de CS. Elles permettront d'éviter la survenance de *mutations génomiques* et d'éventuelles *anomalies du caryotype*. L'identification des *installations* répondant aux normes des *bonnes pratiques de fabrication actuelles* est le principal obstacle auquel se heurte la thérapie cellulaire. La mise au point de protocoles de manipulation normalisés pour préparer des CS de *qualité clinique*, demande des études animales complémentaires et des études cliniques pour le contrôle de la sécurité.

Il ne faut pas négliger l'impact des *groupes de pression* sur la *réglementation*, voire la *déréglementation* des thérapies utilisant des CS. Des traitements prescrits sans preuve scientifique, potentiellement dangereux, pourraient être introduits sur le marché de la santé si la réglementation était assouplie. D'autre part, certains patients, désespérés et vulnérables, attirés par l'espoir d'un traitement, sont tentés par le tourisme lié aux CS. Ils doivent être conseillés et avertis des conséquences de l'utilisation commerciale de ces traitements non homologués.

Les CSPD, la *thérapie cellulaire*, *effet d'annonce* ou *espoir*. 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 l'éventualité de faciliter la *régénération* et celle de développer l'*ingénierie du tissu pulpaire*.

Des « *collections d'échantillons biologiques humains* » peuvent être réunies à des *fins thérapeutiques*. C'est le cas des *biobanques*, *biothèques de CSPD*. Les thérapies liées à ces cellules suscitent de plus en plus d'intérêts bien que les applications cliniques n'aient jamais été prouvées. L'*origine* et l'*identification précises* 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 CSPD rencontre un obstacle majeur. Elles sont difficiles à isoler car il n'y a pas de marqueurs universellement acceptés pour ces cellules.

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. La création de biothèques de CSPD doit aussi respecter les principes bioéthiques français, promulgués dans la loi de bioéthique de 1994, adoptée le 6 août 2004, et, plus précisément le consentement, la non patrimonialité et la gratuité. Le Comité Consultatif National D'Éthique 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. »

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. 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/progéniteurs au cours de la régénération tissulaire naturelle et l'exploiter *in vivo*. Lorsque la vitalité des odontoblastes est compromise, par une carie, par un trauma, le développement de matériaux stimulant la migration des CSPD/progéniteurs 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.

La finalité thérapeutique des CSPD réside-t-elle dans la création de biothèques « à visée autologue, de statut privé à but lucratif » ? 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. 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 .

Le passage de la recherche, concernant les CS, à la clinique soulève des questions nouvelles de plus en plus 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. Les indications thérapeutiques doivent être reconnues. Ce point essentiel, figurant au deuxième alinéa de l'Article L1243-2 du Code de la santé publique,

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 biothèques de CS *doit être avérée*. Malgré ces raisons, le refus d'autorisation d'installations de biothèques de CSPD en France peut-il durer car, selon les principes du droit communautaire, ces entreprises peuvent librement s'installer en Europe et proposer leurs services ? 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 fausse, gérer en confiance le passage du laboratoire au chevet du malade, ces principes ne sont pas propres à la mise en œuvre des CS. Néanmoins, la recherche sur les CSPD et leurs applications thérapeutiques, mérite une attention particulière. L'observance de ces règles doit « *rester conforme à nos valeurs éthiques, en particulier altruisme, recherche indépendante, amélioration de la santé* »

La *réflexion éthique*, accompagnant la création des biothèques 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, se nourrir de l'examen minutieux de la littérature scientifique soumise à une évaluation rigoureuse et tendre à « *une ascèse intellectuelle permanente* ». 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. La *maîtrise d'œuvre* d'une biothèque 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*. Les biothèques doivent être conçues, structurées, financées, gérées avec souplesse, stabilité. Des collaborations internationales seront à l'origine de la création de réseaux facilitant les transferts de données.