



**HAL**  
open science

## Statut juridique de l'organe dentaire : quelle incidence pour la recherche ?

Adrien Lastrade

► **To cite this version:**

Adrien Lastrade. Statut juridique de l'organe dentaire : quelle incidence pour la recherche ?. Chirurgie. 2015. dumas-01171322

**HAL Id: dumas-01171322**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171322>**

Submitted on 3 Jul 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
Collège des Sciences de la Santé  
U.F.R. des Sciences Odontologiques

Année 2015

N°48

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Adrien LASTRADE

Né le 05/01/1988 à BORDEAUX

Le 26 Juin 2015

**Statut juridique de l'organe dentaire : quelle incidence  
pour la recherche ?**

Directeur de thèse :

Dr Hélène DENOST

Membres du Jury

Président	Mme C. BERTRAND	Professeur des Universités
Directeur	Mme H. DENOST	Assistant hospitalo-universitaire
Rapporteur	M. C. BOU	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	Mme O. LAVIOLE	Maître de Conférences des Universités

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

<i>Président</i>	M.	Manuel TUNON de LARA
<i>Directeur de Collège des Sciences de la Santé</i>	M.	Jean-Luc PELLEGRIN

## COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

<i>Directrice</i>	Mme	Caroline BERTRAND	58-02
<i>Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale</i>	Mme	Dominique ORIEZ	58-01
<i>Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche</i>	M.	Jean-Christophe FRICAÏN	57-02
<i>Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales</i>	M.	Jean-François LASSERRE	58-02

## ENSEIGNANTS DE L'UFR

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Christophe	FRICAÏN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Jean-Pierre	BLANCHARD	Prothèse dentaire	58-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Reynald	DA COSTA NOBLE	Parodontologie	57-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

### **ASSISTANTS**

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences biologiques	57-03
M.	Terence	BARSBY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Aurélié	BARSBY-EL-KHODER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CLINKEMAILLIE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Guillaume	CRESTE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Hélène	DENOST	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Nicolas	GLOCK	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-02
Mme	Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Mathieu	MEYER	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
Mme	Virginie	PANNEREC	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Candice	PEYRAUD	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

17/02/2015

## **REMERCIEMENTS**

---

## A notre Présidente de thèse

Madame le Professeur Caroline BERTRAND

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques

Sous-section Prothèse 58-02

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

*Veillez recevoir toute ma reconnaissance pour l'attention que vous portez à mon travail et pour m'avoir donné l'envie de traiter ce sujet.*

*Je tiens également à vous remercier pour l'humanité, la bonne humeur et la disponibilité de tous les instants dont vous faites preuve au sein de l'hôpital Xavier Arnozan.*

*A titre plus personnel, je tiens à vous remercier de nous avoir permis, avec Thibaut, de découvrir avec passion l'implantologie lors de notre dernier semestre de sixième année.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.*

## A notre Directrice de thèse

Madame le Docteur Hélène DENOST

Assistant Hospitalo-Universitaire

Sous-section Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale 56-03

*Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté la direction de ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de son écriture avec patience, compréhension, disponibilité et engagement.*

*Je souhaite aussi vous remercier pour l'accompagnement et la transmission de votre passion pour la dentisterie et ceci toujours avec bonne humeur.*

*Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.*

## A notre Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Christophe BOU

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale 56-03

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et d'en être le rapporteur.*

*Merci d'avoir apporté votre point de vue toujours juste et utile et d'avoir été si rapide et efficace dans l'élaboration du rapport de thèse.*

*Je n'ai malheureusement pas pu vous côtoyer à l'hôpital, mais je profite de l'occasion pour vous remercier pour la qualité de votre enseignement teinté d'humanité et d'humour.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

## A notre Assesseur

Madame le Docteur Odile LAVIOLE

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Prothèse 58-02

*Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.*

*Ce fut un très grand plaisir de travailler avec vous. Pour votre enseignement théorique et clinique lors de ces années d'études, vos conseils toujours précieux lors de mes vacances cliniques, votre disponibilité et votre bonne humeur, soyez assurée de ma profonde gratitude.*

*La route ne se termine pas aujourd'hui, et je vous remercie de la bienveillance avec laquelle vous, ainsi que toute la sous-section de prothèse, avez accueilli notre binôme de choc Thibaut et moi.*

*Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance et toute ma joie de vous compter parmi mon jury de thèse.*

### *A mes parents,*

Pour l'amour que vous avez su me donner, pour les valeurs que vous avez su m'inculquer, pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail de thèse de façon discrète mais bienveillante, parce que vous êtes des parents extraordinaires et parce que je vous dois tout, je vous dédie cette thèse. Je vous aime.

### *A ma grande sœur Caroline,*

Beaucoup d'années passées à se croiser sans jamais vraiment prendre le temps. Sache que je t'aime et que je suis vraiment heureux de notre rapprochement. J'en profite également pour te remercier, ainsi que **Rémi**, du plus beau cadeau que vous pouviez me faire en m'offrant la chance d'être le parrain de mon petit neveu, **Jules**. Pour toi Jules, je te souhaite la plus heureuse des vies et j'essaierai d'être à la hauteur.

### *A ma tante (et marraine) Véronique, et mes cousines Laurence et Emilie,*

Une petite famille par le nombre mais tellement grande par le cœur, comme une deuxième maman et deux autres sœurs. Nous avons accueilli avec une immense joie **Arnaud** et **Adrian** pour que la famille s'agrandisse et c'est chose faite avec **Romy** et ... à suivre!!!

### *A mes grands-parents,*

Je vous ai peu ou pas connu, mais j'espère faire votre fierté de là où vous êtes.

### *A ma nouvelle famille,*

**Marie et Peio**, merci de m'accueillir au sein de votre foyer si souvent. Merci **Marie** pour la fille que vous avez faite.

**Sébastien**, continue à être le mec génial que tu es. Je te souhaite la plus grande des réussites tant sur le plan amoureux (félicitation pour ton mariage avec la géniale **Sabrina** à cette date on peut le dire...) que sur le plan professionnel ou je le sais tu vas encore briller.

**Mathieu**, un moment passé en ta présence ne peut jamais rester sans éclat de rire. Je nous souhaite encore plein de moments guitare/foot/pizza/Play... Merci aussi de m'avoir accepté, je suppose que ce n'est jamais facile pour les jumeaux.

**Pierre (Poulicousin)**, merci pour tes précieux conseils lors du commencement de ma thèse. Je te souhaite une longue et heureuse carrière d'avocat. Et au plaisir d'un thé vert !

**Bernard et Béatrice**, merci pour votre écoute pendant mes études.

***A Julie,***

Une amitié débutée sur les chaises de collégiens et qui a duré jusque sur les bancs de la Fac. Je ne sais que te dire d'autre que : je t'aime d'amitié !  
Tu es une personne unique : tu as du caractère à revendre, de l'audace, de l'autodérision, du courage, de l'ambition, un talent certain de dentiste mais surtout un énorme cœur. Je nous souhaite de faire durer notre amitié assise jusqu'à la chaise de nos bébés voire même peut-être jusqu'à la chaise longue de la retraite...!

***A Thomas,***

Pour cette amitié construite depuis les bancs de P1 et qui n'a cessée de grandir. J'ai parfois l'impression d'avoir été construit dans un moule peu différent du tien, peut-être comme un frère que je n'ai jamais eu.

***A la DT,***

**Sarah, Cha, Jenny, Cédric**, nous avons presque tous pris des chemins différents mais je ne vous oublie pas. En une soirée la cohésion et l'harmonie, qui règnent entre nous, effacent les mois d'absence. Je n'ai qu'un seul mot vous concernant DT forever !

***Au groupe de P1,***

**Cla, Jeanne, Hélène, Max, Jeff, Flo**, merci pour ces deux premières années de médecine faites de fous rires nerveux, de soirées mouvementées et de cession ski mémorable pour certains... Nos vies ne font plus que se croiser mais je garde une immense amitié pour vous tous.

***A Thibaut,***

Mon binôme ! Tellement de souvenirs depuis maintenant quatre années. Je pense souvent à notre amitié peu banale, quelquefois je me dis qu'elle est surtout professionnelle mais dans ces instants là ressurgissent tous les fous rires à l'hôpital et à la Fac (l'empreinte d'un étudiant peu conventionnelle...), les matchs endiablés du BOF, les sorties qui nous rappellent à l'ordre le lendemain, et c'est là que je me rend compte que tu comptes maintenant beaucoup pour moi.

***A Damien,***

Pour notre année de garde à Robert Picqué, des nuits dantesques mais qui nous ont beaucoup rapproché. Pour notre passion commune pour le foot. Pour ces soirées avec notre nouveau groupe de Toulouse. Parce qu'on est très différents mais qu'une fois que les masques tombent plus rien ne nous arrête. Pourvu que ça dure !

***A la Toulouse team,***

**Mathilde**, une place toute particulière pour toi. Je regrette de ne pas t'avoir mieux connu plus tôt mais il reste toute la vie. Ta sensibilité, ta gentillesse et ton écoute font de toi une personne extraordinaire dont l'amitié se mérite. Je vous souhaite avec **Hubert** le plus grand bonheur. J'en profite pour remercier Hubichou mon Planus à moi et j'espère que l'on se retrouvera dans quelques années au sein de la Fac!

**Cécile**, je t'ai totalement découverte à Toulouse et ce fût une vraie révélation. Tu es une personne pleine d'humour et d'esprit. J'espère te découvrir toujours mieux. Je te souhaite la plus longue et heureuse histoire d'amour avec **Fabien**. J'en profite pour remercier Fabi mon numéro 10 favori, pour les quelques pépites qui me reviennent : qui c'est les plus fort évidemment c'est les verts...c'est compliqué gros !

**Ségo**, ton caractère, ta franchise, ta jovialité, ton ouverture d'esprit font de toi une personne détonnante ! Comment ne pas passer un bon moment en ta présence ? Ton histoire d'amour avec **Nicolas**, la plus longue de ce groupe après la mienne, est tout simplement géniale je vous souhaite tout simplement de continuer. J'en profite également pour remercier Nico, le hipster, pour toutes ces bonnes soirées qui je l'espère en amèneront d'autres...

**Marine**, je suis fan de ta spontanéité, de ta fraîcheur, de ta gentillesse et de ta joie de vivre. Je te souhaite de trouver l'homme qui te correspondra mais je peux te dire qu'il va falloir qu'il s'accroche avant d'être à ta hauteur... Je te souhaite également la plus grande réussite pour ta thèse à venir (je t'ai battu mais de peu...).

***Aux copains de promo et tout particulièrement : Alex, Alvina, Florent, Joana, Kenneth, Madeleine, Marine L, Marine P, Martin, Pierre G, Pierre L, Sapna, Stéphan.***

Merci pour toutes ces soirées et ces moments de formation.

***Au Dr Mercandalli***, pour m'avoir accueilli dans son cabinet pendant ma 6<sup>ème</sup> année et m'avoir inculqué l'envie de bien faire de par son expérience et ses grandes compétences.

***Au Dr Emmanuel D'Incau***, merci pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites pour Thibaut et moi. C'est vous qui m'avez donné le goût de mon métier et je ne vous remercierai jamais assez pour cela. J'espère pouvoir continuer à apprendre à vos côtés dans la bonne humeur et les franches rigolades.

***A la sous-section de prothèse et tout particulièrement, le Dr Michel Bartala ainsi que Ali, Aude, Aurélie, Charlène, Eva, François, Guillaume, Jean-Phi, Julien B, Julien D, Mathieu Cl, Mathieu Co.***

Merci de m'avoir accueilli si naturellement au sein de la sous-section. Les discussions qu'elles soient ou non professionnelles sont toujours fécondes en idées et projets. Votre accessibilité et votre professionnalisme font des TP mais aussi des voyages ou des repas de sous-section des moments toujours enrichissants.

***A tous les enseignants de la Faculté d'Odontologie et à toute l'équipe de Xavier Arnozan***, merci pour votre suivi, votre accueil et votre professionnalisme.

**A Marine,**

Mon Poupie, merci pour ta patience, car à un moment tu as sûrement dû te dire que cette thèse ne se terminerait jamais. Merci pour ta compréhension et ton soutien indéfectible tout au long de ce travail. Merci de me permettre de m'épanouir dans ma profession et de la vivre comme une passion.

Merci également d'avoir accepté de vivre loin d'une partie des tiens et je sais que ce n'est pas toujours facile. Merci de rendre ma vie plus belle chaque jour grâce à ta pêchue attitude et ta joie de vivre. Merci de ton amour qui me permet de me surpasser.

Tu es la personne la plus extraordinaire qu'il m'ait été donné de rencontrer.  
Tu es la personne essentielle à ma vie.

Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>12</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS ET DES ACCRONYMES.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>I. Quelle évolution du statut de l'organe dentaire ? .....</b>	<b>16</b>
I. 1. Statut législatif actuel.....	16
I. 2. La question de l'incidence du progrès scientifique sur le statut de l'organe dentaire : les enjeux scientifiques et juridiques.....	21
I. 2. 1. Sur le plan scientifique : l'essor de la génétique et des cellules souches .....	21
I. 2. 1. 1. L'ADN dentaire .....	21
I. 2. 1. 2. Les cellules souches adultes d'origine pulpaire .....	23
I. 2. 2. Sur le plan juridique: la conservation des cellules souches pulpaires.....	27
I. 3. Usage de l'organe dentaire dans le cadre hospitalo-universitaire .....	29
I. 3. 1. Recueil pour la recherche scientifique.....	29
I. 3. 2. Freins à la recherche en odontologie en France.....	30
I. 3. 3. Usage à visée pédagogique.....	32
<b>II. Les éléments juridiques de réponse à notre disposition .....</b>	<b>34</b>
II. 1. Historique de l'encadrement de la recherche.....	34
II. 1. 1. A l'origine .....	36
II. 1. 2. La loi Huriet-Sérusclat.....	37
II. 1. 3. La loi relative à la politique de santé publique de 2004.....	39
II. 1. 4. Le bilan de la révision de 2004 et évolution des recherches biomédicales .....	41
II. 1. 5. Une nouvelle loi : la loi Jardé .....	41
II. 1. 6. Un nouveau règlement européen : une remise en cause de la loi Jardé ? .....	47
II. 2. Recherche non interventionnelle : la collection d'échantillons biologiques.....	49
II. 2. 1. Définition : collection ; biobanque ; biothèque ; centre de ressources biologiques .....	49
II. 2. 1. 1. Collection.....	50
II. 2. 1. 2. Biobanques ; biothèque.....	50
II. 2. 1. 3. Centre de ressources biologiques .....	51
II. 2. 2. Encadrement réglementaire du prélèvement d'échantillons pour la constitution d'une collection .....	53
II. 2. 2. 1. La nature du prélèvement.....	54
II. 2. 2. 2. L'information .....	55
II. 2. 2. 3. Non-opposition ou consentement .....	56
II. 2. 2. 4. Non-patrimonialité et interdiction de la publicité .....	58
II. 2. 2. 5. La confidentialité et l'anonymat .....	59
II. 2. 3. Formalités et procédures administratives d'une collection .....	63
II. 2. 3. 1. Les formalités actuellement en vigueur .....	63
II. 2. 3. 2. Les perspectives de la loi Jardé.....	66
<b>III. Propositions .....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>72</b>

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1 : Différences entre les bordereaux d'élimination des DASRI ou des pièces anatomiques humaines .....	18
Figure 2 : Fraction affiche de l'ADEME.....	19
Figure 3 : Différents types de cellules souches.....	24
Figure 4 : Les comités d'éthique en Europe .....	31
Figure 5 : Historique de l'encadrement de la recherche.....	35
Figure 6 : Evolution de la typologie de la recherche .....	42
Figure 7 : Nouvelles règles du consentement : gradation en fonction du risque.....	44
Figure 8 : Harmonisation des procédures avec la loi Jardé.....	44
Figure 9 : Eléments et produits du corps humain .....	54
Figure 10 : Consentement ou non-opposition.....	57
Figure 11 : Différents degrés d'identification des échantillons biologiques.....	61
Figure 12 : Procédure actuelle d'autorisation d'activités de collections.....	64
Figure 13 : Proposition d'une procédure actuelle chez le patient majeur.....	68
Figure 14 : Proposition d'une procédure actuelle chez le patient mineur ou majeur sous tutelle .....	69
Figure 15 : Proposition d'une procédure à venir chez le patient majeur.....	69
Figure 16 : Proposition d'une procédure à venir chez le patient mineur ou majeur sous tutelle .....	70

***Les figures utilisées dans cette thèse ont reçu une autorisation de reproduction.***

## TABLE DES ABREVIATIONS ET DES ACCRONYMES

---

ADEME :	Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP-HP :	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARH :	Agence Régionale de l'Hospitalisation
ARN :	Acide RiboNucléique
ARS :	Agence Régionale de Santé
BID :	Bénéfice Individuel Direct
CCNE :	Comité Consultatif National d'Ethique
CCPPRB :	Comité Consultatif de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale
CCTIRS :	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL :	Commission Nationale Informatique et Libertés
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CSP :	Code de Santé Publique
DAOM :	Déchets Assimilables aux Ordures Ménagères
DASRI :	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DPSC :	Dental Pulp Stem Cell
DRCT :	Déchet à Risques Chimiques et Toxiques
FDA :	Food and Drug Administration
INSERM :	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRB :	International Review Board
MESR :	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
PAOH :	Pièces Anatomiques d'Origine Humaine
SBID :	Sans Bénéfice Individuel Direct

# INTRODUCTION

---

En raison de pathologies parodontales, pour la prévention orthodontique (prémolaire ou troisième molaire) ou même pour des raisons infectieuses, l'avulsion dentaire est un acte courant dans le cadre de l'exercice en odontologie. La dent prélevée est un élément détaché du corps humain, par conséquent ne faudrait-il pas avoir une réflexion plus poussée sur son statut ?

Histologiquement, les dents sont considérées comme des « organes épithéliomésenchymateux »(1).

Un organe, de par sa définition, est « une partie différenciée et vitale du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques. »(2).

Une dent, quand elle est pulpée, est vascularisée, donc vitale. Elle exerce une fonction physiologique comme la mastication. D'après la définition, un organe doit également être composé de différents tissus, un tissu correspondant à « *toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules* »(2). Plusieurs tissus sont différenciables dans la dent contenant chacun des cellules distinctes des autres. Il s'agit de l'émail d'origine épithéliale (ectoderme), de la dentine, du cément et de la pulpe dentaire d'origine mésenchymateuse (mésoderme)(3).

Les critères de définition d'un organe étant applicables à la dent, on parlera d'organe dentaire.

Le Code de santé publique prévoit le statut de phanère à la dent. Il y associe les ongles, les poils et les cheveux.(4) L'origine de ce classement n'est pas à remettre en cause, l'organe dentaire étant, sans aucun doute possible, un phanère.(1) Mais l'incidence sur son statut juridique est problématique. Ainsi que nous le développerons, beaucoup d'articles de lois, concernant la protection des éléments du corps humain, ne sont pas applicables du fait de ce classement. Cette protection des éléments du corps humain protège entre autre d'un éventuel commerce. Comme c'est le cas pour les cheveux, le statut de phanère de l'organe dentaire ouvre la voie au commerce des dents.

Les progrès de la science, tant au niveau de l'information génétique contenue dans l'ADN, qu'au niveau de la révolution des cellules souches pulpaires, amènent de nouvelles problématiques. Le statut de phanère est il alors adapté au regard de l'évolution de la recherche et de l'utilisation de ces cellules ?

En France, la recherche en Odontologie se confronte au quotidien à ce questionnement lorsqu'elle veut conserver l'organe dentaire. Pour publier à l'international, les chercheurs doivent fournir l'avis d'un comité d'éthique. Ils se tournent vers les Comités de Protection des Personnes (CPP), instances créées en réponse à la protection des individus et à la dignité des éléments du corps humain. Mais ceux-ci n'ont pas pour mission d'émettre un avis sur un organe exclu de la majorité des textes de protection des éléments du corps humain, puisque classé comme un phanère.

Toutefois, des outils juridiques existent. Développés depuis les années soixante-dix, l'encadrement de la recherche évolue au rythme des découvertes scientifiques et

des questions éthiques qui s'y rapportent. En réponse au développement de la recherche sur les éléments détachés du corps, le législateur a créé le concept de collection biologique. Cette notion juridique pourrait permettre de conserver l'organe dentaire en respectant l'encadrement de la recherche tant sur le plan juridique qu'éthique.

Nous proposons donc d'explorer la problématique du statut de l'organe dentaire après extraction et son encadrement dans la recherche à travers deux parties.

Dans une première partie, nous développerons pourquoi une évolution du statut juridique de l'organe dentaire est sans doute nécessaire, le faisant passer de simple phanère non encadré par la loi à un statut plus proche de la réalité clinique et scientifique.

Dans une seconde partie, nous exposerons les éléments législatifs actuellement proposés pour encadrer l'utilisation post-extractionnelle de la dent, que cela soit en recherche ou dans le cadre pédagogique, au sein de la structure hospitalo-universitaire.

# **I. Quelle évolution du statut de l'organe dentaire ?**

Après extraction, de nombreuses dents sont conservées par les praticiens que ce soit dans une pratique libérale ou hospitalière. Cette récupération peut avoir plusieurs objectifs qui vont du simple test de nouveauté seul en cabinet, à une recherche médicale en milieu hospitalo-universitaire en passant par de l'entraînement pour les travaux pratiques pendant les études d'odontologie. A l'échelle du cabinet, la problématique est faible mais la récupération de matériel humain dans une plus grande proportion dans le domaine hospitalier ne peut se faire sans un minimum d'encadrement.

Pour comprendre l'évolution du statut juridique de l'organe dentaire nous commencerons par rappeler le statut législatif actuel, puis nous nous questionnerons sur l'incidence que peut avoir le progrès scientifique sur ce statut et les enjeux scientifiques et juridiques qui s'y rapportent, et enfin nous verrons quelles sont les implications de la conservation des dents extraites à l'hôpital.

## **I. 1. Statut législatif actuel**

D'après le Code de Santé Publique, l'organe dentaire, après son avulsion, est considéré et associé aux phanères. Un phanère est un « *organe de protection caractérisé par une kératinisation intense* »(5). La dent est, ainsi, issue du tissu phanérophore qui est « *un tissu conjonctif embryonnaire qui forme les papilles des follicules dentaires et pileux (cavités en forme de sac qui contiennent la base de la dent ou celle du poil ou de l'ongle).* »(5).

Seulement, la loi exclut les phanères des principes généraux applicables pour le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain : « *Ne sont pas soumis aux dispositions du présent titre les produits du corps humain désignés ci-après : les cheveux ; les ongles ; les poils ; les dents* »(4).

L'exclusion de l'organe dentaire, dans cet extrait du Code de la Santé Publique, concerne un ensemble d'articles qui « protègent » les éléments du corps humain, même détachés. Nous traiterons de ces différents articles juridiques dans une deuxième partie, mais ils concernent entre autres, l'information du patient, le consentement ou la non-opposition, la non-patrimonialité, l'interdiction de la publicité.

En cela, l'organe dentaire ne dispose que de très peu de protection juridique. Il est associé aux autres phanères : les cheveux, les ongles et les poils. N'existe t-il pas, pourtant, des différences majeures entre ces différents éléments du corps humain ?

Cette exclusion juridique pourrait être favorable à la recherche ou à l'enseignement en Odontologie, puisqu'une plus grande liberté nous est permise pour conserver les dents, mais, une autre législation impose la gestion de l'organe dentaire comme un déchet d'activité de soin.

D'après le Code de la Santé Publique, « les déchets d'activités de soins sont les déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire »(6).

Ce sont les déchets qui « soit présentent un risque infectieux [...] soit, même en l'absence de risque infectieux relèvent d'une des catégories suivantes : matériels et matériaux piquants ou coupants [...]; produits sanguins à usage thérapeutique [...]; déchets anatomiques humains [...] »(6). De plus, « sont assimilés aux déchets d'activités de soins, [...] les déchets issus des activités d'enseignement, de recherche »(6).

L'organe dentaire remplit tous ces critères, et, est donc un déchet d'activité de soin même dans le contexte universitaire ou dans les laboratoires de recherche.

« Il est parfaitement établi que certains déchets sont dangereux pour la santé et l'environnement »(7). La gestion de l'élimination de ces déchets s'impose aux responsables de la sécurité sanitaire à tous les niveaux (politique, administratif et professionnel). Ainsi, « trier nos déchets et plus spécialement ceux à risque infectieux afin d'éviter les propagations de pathologies infectieuses, ou à risque physique ou toxique est un devoir éthique »(7).

C'est la loi du 15 juillet 1975 qui a instauré une réglementation dans ce domaine. Elle définit le déchet en lui attribuant la notion d'abandon.(8) Elle stipule également que « les producteurs de déchets toxiques ou dangereux doivent être en mesure de fournir toutes informations de production, de collecte, de traitement »(7). Concernant notre profession, une application de la loi amène à déclarer « que les chirurgiens-dentistes doivent connaître la réglementation et qu'ils sont dans l'obligation d'assurer la traçabilité de leurs déchets »(7).

L'évolution du cadre réglementaire, entre 2003 et 2006, apporte des précisions sur la gestion des déchets de soins. Ainsi, l'obligation d'élimination des déchets, dans les situations que nous rencontrons à savoir les dents avulsées, incombe « à l'établissement de santé, l'établissement d'enseignement, l'établissement de recherche [...] lorsque ces déchets sont produits dans un tel établissement »(9). Le pôle hospitalier d'Odontologie mais également la faculté sont directement concernés par cette problématique des déchets de soins.

Une classification des déchets existe et permet de préciser l'appartenance de tel ou tel déchet à une catégorie. Là encore, le Code de Santé Publique insiste sur le fait que « les déchets d'activités de soins et assimilés [...] doivent être, dès leur production, séparés des autres déchets »(10). L'objectif est de ne pas contaminer les autres déchets avoisinants. « En effet, en cas de mélange de déchets banals (emballages, champs non souillés, etc.) avec un Dasri, l'ensemble est considéré comme un Dasri. Il est donc important que les déchets de soins soient triés au plus près du geste de soins par le professionnel lui-même »(11).

Cette classification nous intéresse tout particulièrement pour déterminer la place dévolue à l'organe dentaire.

On distingue, ainsi, deux types de déchets d'activités de soins :

- Les déchets non dangereux, assimilables à des ordures ménagères (DAOM)

- Les déchets dangereux qui sont classés en fonction du risque qu'ils peuvent entraîner qu'il soit infectieux, chimique/toxique ou même radioactif. Une dernière catégorie appartient à ces déchets dangereux. Il s'agit des pièces anatomiques d'origine humaine (PAOH) « qui sont des organes ou membres ou fragments d'organes ou de membres, aisément identifiable par un non-spécialiste, comme par exemple [...] les dents »(12).

Le déchet anatomique et la pièce anatomique sont deux notions distinctes. Elles se différencient par le fait d'être ou de ne pas être aisément identifiables. L'organe dentaire est très aisément identifiable par un non-spécialiste, il doit donc être considéré comme une pièce anatomique. Dans la pratique, il est éliminé comme un déchet anatomique. Il existe, pourtant, une différence de traitement entre les déchets et les pièces anatomiques.

Si les déchets anatomiques doivent être éliminés simplement en tant que déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), et rejoignent pour cette raison leur circuit d'élimination, il n'en est pas de même pour les pièces anatomiques, qui doivent être éliminées par crémation. Ainsi, « l'élimination des pièces anatomiques implique une numérotation anonyme [...] avec la tenue d'un registre et l'utilisation d'un document de suivi (Bordereau Cerfa n° 11350\*01) permettant d'assurer la traçabilité de la prise en charge jusqu'au crématorium »(11). (Figure 1) Ce crématorium doit avoir reçu une autorisation spécifique.

Figure 1 : Différences entre les bordereaux d'élimination des DASRI ou des pièces anatomiques humaines (d'après Ministère de la Santé)

Dans la pratique, au sein de l'unité de soins, les pièces anatomiques (les dents en l'occurrence), doivent être collectées « dans un emballage rigide à usage unique, étanche, [...] et compatible avec le fonctionnement du crématorium. Il doit être fermé définitivement avant l'enlèvement du site de production et avoir une mention sur l'emballage précisant le contenu pièces anatomiques d'origine humaine destinées à la crémation »(13).

Une autre filière spécifique devra également être utilisée en cas de dent avec amalgame. L'organe dentaire doit rejoindre dans ce cas le circuit des déchets de soins à risque toxiques/chimiques (DRCT) comme les thermomètres à mercure par exemple. De même, un conteneur conforme à la réglementation devra être utilisé.(12)

Ces filières d'élimination spécifiques à l'organe dentaire ne sont pas mises en œuvre ni dans les hôpitaux ni dans les cabinets libéraux. La complexité d'une telle mise en place est l'explication la plus probable. Une communication défailante sur ce sujet peut également l'expliquer avec des campagnes d'affichages qui ne font pas de distinction entre les déchets anatomiques et les pièces anatomiques. (Figure 2)



Figure 2 : Fraction affiche de l'ADEME (d'après site internet : Ordre National des Chirurgiens-Dentistes)

L'élimination des dents extraites est essentielle pour la protection des citoyens et pour des notions de santé publique. Mais l'objectif que l'on poursuit, est de pouvoir conserver l'organe dentaire à l'hôpital, dans le but, de favoriser la recherche scientifique sur dents extraites, ou, leur utilisation comme objet d'enseignement, lors des travaux pratiques.

La loi a prévu ce cas de figure, c'est le régime des déchets opératoires : « *les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée [...] peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques [...]* »(14). Il n'est pas nécessaire de recueillir le consentement de la personne, une simple non-opposition suffit comme nous le verrons dans notre deuxième partie. Il est compréhensible de « *désolidariser les deux opérations de prélèvement et de récupération, car la récupération n'est pas le but du prélèvement. Le prélèvement est rendu nécessaire par l'intervention médicale* »(15). Ainsi, la collectivité s'approprie les déchets opératoires afin de les utiliser dans un autre but et pour un autre destinataire. La loi ne mentionne que quelques obligations sanitaires à respecter(16).

Du fait de son statut juridique de phanère issu de l'article R 1211-49, l'organe dentaire est exclu de ce régime des déchets opératoires très protecteur. Pourtant le régime des déchets opératoires couvre « *des organes, des tissus et des cellules issus du corps humain ; du sang ; des composants et des produits dérivés du sang* » (2) et ses dispositions s'appliquent aussi bien « *aux organes, tissus et cellules proprement dits qu'à leurs composants et produits dérivés* »(2). L'organe dentaire n'entre-t-il pas dans une de ces définitions ? Son exclusion du régime des déchets opératoires n'amène-t-elle pas quelques interrogations ?

La différence de traitement juridique de l'organe dentaire entre une législation qui l'exclut des principes fondamentaux des éléments du corps humain, le réduisant au statut de simple phanère, et, une réglementation très contraignante lui assignant la caractéristique de pièce anatomique, pose des questionnements. L'intérêt que l'on porte à l'organe dentaire pour nous permettre de le conserver en vue de son utilisation dans le cadre hospitalo-universitaire, ne doit-il pas bénéficier d'une protection juridique plus appropriée. La dent doit-elle garder son statut de phanère pour le Code de santé publique ?

## **I. 2. La question de l'incidence du progrès scientifique sur le statut de l'organe dentaire : les enjeux scientifiques et juridiques**

L'organe dentaire peut être source de nombreux questionnements. En effet, exclu des articles en rapport avec la protection des éléments du corps humains du Code de Santé Publique, il n'en demeure pas moins un élément assez différent des cheveux, des ongles ou des poils. Nous allons traiter de ces différences fondamentales dans une première partie qui concernera le progrès scientifique avec des découvertes plus ou moins récentes sur l'organe dentaire, puis nous aborderons l'incidence juridique que ce progrès peut entraîner sur son statut, dans une deuxième partie.

### **I. 2. 1. Sur le plan scientifique : l'essor de la génétique et des cellules souches**

Les progrès de la science grâce à la recherche ont permis de découvrir des propriétés spécifiques à l'organe dentaire. Nous développerons deux découvertes majeures, tout d'abord l'ADN contenue dans la dent et dans un deuxième temps l'essor des cellules souches adultes pulpaire.

#### *I. 2. 1. 1. L'ADN dentaire*

La preuve de la persistance de l'ADN après la mort d'un organisme a été apportée, pour la première fois, par l'étude sur des échantillons de momies égyptiennes dès 1984. L'ADN s'est avéré être dégradé mais la préservation de certains fragments d'acides nucléiques a démontré la possibilité de l'étudier.(17) Cette présence d'ADN est maintenant reconnue et utilisée notamment en médecine légale.

L'ADN est contenue dans le noyau des cellules, on peut ainsi dire que « tout tissu possédant des cellules nucléées est une source adéquate pour l'étude de l'ADN »(18). L'organe dentaire ne fait pas exception.

Si l'émail, tissu le plus minéralisé de l'organisme composé pour 96 à 98 % de minéraux essentiellement d'hydroxyapatite, est totalement acellulaire et donc dépourvu d'ADN(19), la pulpe dentaire, en revanche, renferme de nombreuses cellules : des fibroblastes, des fibrocytes, des cellules de défense, des cellules nerveuses et des odontoblastes. Ces nombreuses cellules nucléées sont ainsi une source d'ADN qui diminue avec l'âge.(19)

La dentine, quand à elle, est un tissu minéralisé composé de 12% d'eau, 18% de matière organique et de 70% de minéraux.(20) Elle représente en volume le tissu dentaire le plus important, irradié de microcanalicules, les tubulis dentinaires, allant de la pulpe vers l'émail et le ciment.

Si dans la pulpe, la source d'ADN pourra être soit au niveau nucléaire soit au niveau mitochondrial, dans la dentine, seules des traces d'ADN mitochondrial pourront être retrouvées au niveau des prolongements cytoplasmiques des cellules odontoblastiques.(19) Ainsi, même sur une dent présentant un traitement endodontique, il est possible de retrouver de l'ADN mitochondrial au niveau des tubulis dentinaires.(21) Ohira et Yamada, en 1999,(22) sont allés plus loin encore, puisqu'ils ont prouvé que l'analyse de l'ADN mitochondrial que ce soit au niveau de la dentine ou de la pulpe produisait des résultats équivalents. Ainsi, « *en cas de défaillance de l'ADN nucléaire pulpaire par une trop grande dégradation ou une trop faible quantité, les régions polymorphes de l'ADN mitochondrial seront exploitées* »(21).

Ce résultat est très intéressant pour notre problématique. En effet, la preuve est apportée que l'information génétique existe même sur dents dépulpées. En conséquence, aucune séparation ne devra se produire dans la gestion des dents extraites en fonction de la présence d'un traitement endodontique ou pas.

L'enveloppe formée par l'émail, le cément et la dentine fait de la dent « *un organe plus dense que l'os, tant au niveau minéral qu'organique, cette particularité histologique protège l'ADN de la pulpe dentaire des contaminations* »(20). D'après Sweet et coll., les dents endurent les dégradations post-mortem et les changements extrêmes de température et de pression beaucoup mieux que la plupart des tissus humains. (23)

Cette protection de l'organe dentaire permet ses nombreuses utilisations tant au niveau archéologique, comme nous l'avons vu avec les momies égyptiennes, qu'au niveau anthropologique et bien sûr en médecine légale car l'ADN dentaire est le meilleur outil génétique pour des personnes décédées depuis trois mois à vingt ans(24).

Des études ont été mises en place pour déterminer les effets des conditions de conservation sur l'ADN issu de pulpe dentaire. Ainsi, une étude de Schwartz et coll. a testé différents facteurs environnementaux. Les dents extraites ont été soumises à différents pH (3, 7, 10), différentes températures (4°C, 25°C, 37°C, incinération), différentes humidités (20%, 66%, 98%). Ils ont également enterré les dents dans différents types de sol (sable, terreau, terre de jardin à l'extérieur), et ont testé différents vieillissements (une semaine à six mois). Leur conclusion est implacable, les conditions environnementales examinées n'affectent pas la capacité d'obtenir des molécules d'ADN de haut poids moléculaire à partir de la pulpe dentaire, excepté quelques modifications sans grandes conséquences dans le sol et à très haute température.(25)

D'autres auteurs ont également testé les effets de l'incinération et la capacité de résistance de l'organe dentaire. Dès 2001, Baker et coll.(26) ont prouvé qu'il était possible d'extraire de l'ADN même après incinération sévère ce qui s'avère impossible au niveau osseux. Un biais doit tout de même être décrit pour cette étude car il s'agissait d'autopsie de patient et les dents dans ce contexte étaient probablement protégées de l'incinération dans la cavité buccale.

Moreno et coll.(27), dans une étude in vitro, supprime ce biais. Ils ont observé des groupes de dents au microscope pour évaluer les effets des températures par pallier de 200°C à 1200°C sur des dents avec obturation coronaire. Pour cela, ils ont utilisé cinq groupes de 50 dents. L'intérêt pour notre problématique porte sur le fait qu'ils ont également utilisé un groupe témoin qui permet d'observer les conséquences de la température d'incinération et donc par analogie comme si la dent était un déchet de soin

dans un incinérateur. Jusqu'à 1000°C de simple fissure de l'émail sont retrouvées. Il faut attendre d'arriver à 1200°C pour avoir une exposition de la chambre pulpaire après des fractures, sur quelques dents seulement. Aucune information n'est donnée quand à la possibilité de retrouver de l'ADN intacte dans cette étude. Seulement un motif d'inquiétude peut survenir à partir du moment où la température des gaz lors de l'incinération des DASRI est de 850°C.(28) Ainsi, de l'information génétique risque d'être retrouvée si l'enveloppe d'émail, de dentine et de ciment entourant la dent est simplement fissurée.

Ce qui est une chance dans le domaine médico-légal s'avère être un défi pour traiter correctement l'organe dentaire en tant que déchet de soin. Quelques soient les autres phanères aucun ne possède de telles caractéristiques de résistance aux conditions environnementales.

Les techniques utilisées de nos jours dans l'analyse ADN permettent d'obtenir des résultats extrêmement précis à partir d'échantillons ne contenant qu'une quantité infime de produit(21). L'ADN permet *« le typage et l'identification de restes humains, la détermination du sexe, l'identification de pathologies, l'étude de la génétique des populations, des migrations ou des origines de l'homme moderne »*(19). Des questions restent en suspens quand à cette conservation d'ADN dans l'organe dentaire. Des personnes pourraient-elles être retrouvées ? Des pathologies non connues du patient pourraient-elle être révélées ? Ces problématiques restent à tempérer car pour avoir une réelle valeur l'information génétique doit pouvoir être combinée et recoupée à partir d'une base de données existante. Il demeure toutefois une incohérence à rapprocher l'organe dentaire des autres phanères, qui soit ne possèdent pas d'information génétique disponible, soit peuvent être considérées comme plus facilement éliminables.

#### *1. 2. 1. 2. Les cellules souches adultes d'origine pulpaire*

Une cellule souche est *« une cellule indifférenciée capable à la fois d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules plus spécialisées dans certaines conditions »*(29). Il existe plusieurs types de cellules souches.

Les cellules souches embryonnaires, qui existent jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour de vie intra-utérine, ont la capacité de constituer un organisme. On dit qu'elles sont totipotentes. Jusqu'à la naissance, on parlera ensuite de cellules souches embryonnaires germinales qui peuvent former tous les tissus d'un organisme. Elles sont dites pluripotentes.

La recherche dans ce domaine est très prometteuse mais des obstacles majeurs s'opposent à leur utilisation. Tout d'abord les législations et les lois de bioéthiques sont très protectrices et les contrôles sont très pesants. Ensuite, le second obstacle concerne le risque de formation de tumeurs cancéreuses. Devant ces difficultés et sachant que *« les cellules embryonnaires ne pourront pas être des cellules du « soi » sans passer par le clonage, les recherches se sont orientées vers les cellules souches adultes »*(30).

Les cellules souches sont également présentes dans le corps humain adulte. (Figure 3) La plupart des tissus de l'organisme sont concernés. Ces cellules peuvent s'autorégénérer, se différencier in vivo pour réparer ou remplacer des cellules ou des tissus endommagés ou s'engager in vitro dans une voie de différenciation induite pour devenir des cellules d'un type cellulaire choisi. Les cellules souches adultes sont dites pluri ou multipotentes.

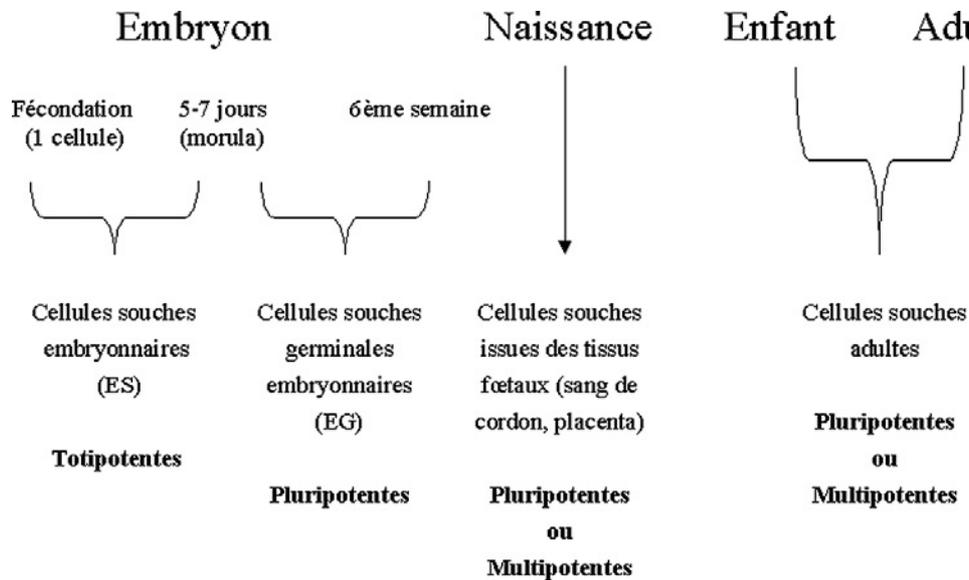


Figure 3 : Différents types de cellules souches (d'après Renard et coll.) (30)

Dès l'année 2000, Gronthos et coll. ont prouvé la présence de cellules souches adultes dans la pulpe dentaire (postnatal dental pulp stem cells (DPSC)). Ils ont transplanté, en sous-cutané chez des animaux immunodéprimés, des cellules de pulpe dentaire cultivées pendant 15 jours. Une matrice dentinaire s'est formée montrant la capacité de certaines cellules de la pulpe à se différencier en odontoblastes. (31)

En 2002, Gronthos, toujours, a prouvé que les cellules pulpaires en question possédaient toutes les propriétés d'une cellule souche. En effet, ils ont mis à jour une capacité d'auto-renouvellement et une capacité de différenciation en lignées multiples. Ils ont ainsi réussi à induire une différenciation en adipocytes et en cellules neuronales. (32)

Une nouvelle équipe en 2003 a quant à elle apporté la preuve de la présence de cellules souches dans la pulpe des dents déciduales, capables elles-aussi de différenciation en lignées très variées. (33) Par la suite, trois autres types de population de cellules souches dentaires ont été caractérisées : « les cellules souches du ligament parodontal, les cellules souches de la papille apicale et la cinquième catégorie cellulaire a été mise en évidence au niveau du sac folliculaire des dents incluses » (29).

Restait à comprendre où se localisent exactement les cellules souches au sein de la pulpe. Ce fût chose faite également en 2003 par l'équipe de Shi et Gronthos. Ils ont ainsi prouvé que l'on pouvait faire une analogie entre ces cellules et les péricytes qui sont des cellules situées à proximité des vaisseaux sanguins. Ils ont ainsi défini que la localisation de ces cellules souches est périvasculaire au sein de la pulpe par des techniques hybridation in situ avec des marqueurs spécifiques. (34) Cette localisation a été précisée et le système de réponse à une agression pulpaire affinée en 2005 par Téclès et coll. Ils ont étudié l'activation des cellules souches et leur migration, avec un marqueur spécifique, après une exposition pulpaire sur des troisièmes molaires extraites. Après

une incubation d'une journée, les cellules souches sont toujours périvasculaires. Après deux semaines, elles ont migré vers le voisinage de l'exposition pulpaire, alors qu'à quatre semaines elles sont toutes regroupées au niveau de cette lésion. La preuve a été apportée d'une prolifération et d'une migration de cellules souches pulpaires, en réponse à une agression, pour permettre la création de nouveaux odontoblastes qui peuvent sécréter une dentine réactionnelle. (35)

D'autres travaux encore plus récents ont montré tout le potentiel des cellules souches pulpaires. Ainsi, lorsqu'elles sont placées dans des milieux spécifiques, « *les cellules souches de la pulpe dentaire peuvent se différencier en d'autres types cellulaires que les odontoblastes et donc possèdent, outre leur capacité d'autorenouvellement, la capacité d'acquérir d'autres voies de différenciation* » (30). Ces voies de différenciation sont :

- ostéoblastique : de nombreuses études ont expérimenté la capacité des cellules pulpaires à se différencier en ostéoblastes après mises en culture dans des facteurs de croissance. Ces cellules, une fois transplantées in vivo, ont la capacité de former du tissu osseux. (36)
- neuronales : Gronthos et coll. en 2002, puis Miura et coll. en 2003, l'avaient déjà prouvé. Les cellules souches pulpaires ont la capacité de se différencier en cellules neuronales avec pour preuve l'expression de marqueurs neuronaux et la capacité de survivre dans le cerveau d'une souris. (33) Iohara et coll. ont confirmé cette potentialité en 2006 sur le porc. (37)
- adipogénique : ces mêmes auteurs ont amené la preuve d'une différenciation en adipocytes, après plusieurs semaines de culture dans un milieu inducteur, confirmée en cela, toujours par Iohara. (37)
- des voies de différenciation chondrogénique, hépatique, cardiaque et même au niveau de l'œil avec une régénération de la cornée, ont également été découvertes. (29)

L'utilisation des cellules souches pulpaires dans toutes ces voies de différenciation est une piste très prometteuse pour la médecine régénérative. Un article a ainsi recensé de nombreuses applications cliniques comme la reconstruction de structures cartilagineuses oro-faciales ou au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire pour la différenciation en chondrocytes. Mais aussi la différenciation en ostéoblastes qui permet la régénération des os cranio-faciaux tandis que celle en adipocytes permet une réparation du tissu cardiaque. (38) De plus en plus d'équipes de recherche s'intéressent ainsi au potentiel de ces cellules souches pulpaires.

En odontologie, de nombreux auteurs ont cherché à utiliser l'ingénierie tissulaire pour exploiter toutes les possibilités offertes par ces cellules.

Une première hypothèse est de régénérer le complexe pulpo-dentinaire. Il existe pour cela deux méthodes in vivo et ex vivo. La méthode in vivo consiste à appliquer directement sur la pulpe lésée un facteur de croissance permettant d'induire le potentiel de cicatrisation de la pulpe dentaire et donc la production de dentine. Dans la méthode ex vivo, à l'inverse, les cellules souches de la pulpe dentaire sont tout d'abord isolées, puis induites en différenciation odontoblastique. Le tout est ensuite associé à un support et réintroduit au niveau de la pulpe exposée. (30)

Une deuxième hypothèse est de pratiquer l'endodontie régénératrice. Gotlieb et coll. ont exploité cette potentialité en 2008. Comme pour un traitement endodontique classique le canal unique, de 105 prémolaires humaines extraites, est préparé et amplifié selon la norme ISO à un diamètre de 35 puis nettoyé. Des cellules souches pulpaires d'une dent déciduale sont ensuite utilisées, dans un échafaudage de biomatériaux, pour obturer ce canal. (39) Cette technique demande encore de nombreuses améliorations notamment pour des dents pluri-radiculées avec une anatomie complexe mais l'idée de « revitaliser » une dent est enthousiasmante.

Une troisième hypothèse est de prévenir les résorptions osseuses en cas d'avulsion pour permettre la mise en place secondairement d'un implant par exemple. Dans une étude clinique, d'Aquino et coll. en 2009, ont utilisé une éponge de collagène comme vecteur de cellules souches pulpaires induites, précédemment, en ostéoblastes. Suite à l'extraction des 3èmes molaires mandibulaires, la mise en place de ce biocomplexe dans l'alvéole a permis une régénération osseuse complète des alvéoles d'extraction.(40) Une utilisation qui cependant reste contestable tant les techniques modernes de régénération osseuse apportent des résultats presque similaires.

La quatrième hypothèse est la régénération complète de l'organe dentaire avec son ligament alvéolo-dentaire. De nombreuses études ont été menées pour réussir ce pari. Dans ce cas de figure aussi, il s'agit de créer un biocomplexe avec des cellules souches et des biomatériaux. Le problème principal vient de la difficulté à recréer l'émail qui a une origine épithéliale. Il est, en effet, impossible d'utiliser des cellules souches épithéliales une fois terminée l'éruption des dents.(41) A l'heure actuelle, il est prématuré d'estimer réussir à construire une « biodent » chez l'homme.

*« A l'heure actuelle, les cellules souches les plus utilisées en médecine sont les cellules souches de la moelle osseuse »*(29). Alge et coll. (42) ont établi une comparaison entre les propriétés des cellules souches d'origine pulpaire avec les cellules souches de la moelle osseuse. Si ces dernières sont capables de se différencier en trois lignées cellulaires différentes (ostéoblastes ; chondrocytes ; adipocytes) les cellules pulpaires possèdent plus de différenciation envisageable comme nous l'avons vu précédemment. Le potentiel des cellules souches pulpaires à se différencier en cellules adipocytaires et chondrogéniques est *« plus faible que celui des cellules souches de la moelle osseuse, mais a contrario leur potentiel à se différencier en cellules nerveuses est beaucoup plus important »*(29). Enfin, contrairement à la moelle osseuse, pour laquelle le prélèvement est invasif et douloureux, la pulpe dentaire semble disponible plus facilement lors de l'avulsion de troisième molaire ou de dent déciduale.

Les cellules souches pulpaires pourraient ainsi devenir *« le nouveau gold standard des cellules souches pluripotentes utilisables en médecine régénérative »*(29). Cette perspective n'est pas sans conséquence sur notre problématique. Tout d'abord les autres phanères du corps humain ne possèdent pas de cellule souche, leur association avec la dent dans le code civil interroge. Ensuite quel statut juridique peut protéger une « biodent ». Une évolution législative sur ce point devra voir le jour. Enfin, et c'est là le sujet de notre prochaine sous-partie, peut-on conserver l'organe dentaire extrait dans l'espoir qu'il puisse servir dans une éventuelle médecine régénérative à l'avenir ?

## **I. 2. 2. Sur le plan juridique: la conservation des cellules souches pulpaires**

A l'heure actuelle, il est maintenant possible de cryopréserver des cellules souches de la pulpe de dents saines pour un usage futur autologue. La potentialité de la pulpe dentaire pour une éventuelle thérapie régénératrice sera plus importante si le patient est jeune et en bonne santé.(38) Les cellules souches de la pulpe dentaire possèdent « *des caractéristiques cryobiologiques particulières: elles restent viables après décongélation, peuvent proliférer normalement en milieu de culture et gardent leur capacité à se différencier après une cryopréservation de deux ans dans de l'azote liquide* » et elles supportent « *un nombre important de passages lors des cultures cellulaires avant d'observer une sénescence cellulaire* »(29).

Pour cela, les dents doivent être saines et une indication d'avulsion doit avoir été posée. Il peut donc s'agir de dents déciduales (à condition qu'il n'y ait pas une rhizalysse trop avancée) ou de définitives, incluses, sous-muqueuses ou sur l'arcade.(29)

Certaines sociétés proposent déjà de conserver les cellules souches pulpaires même si aucune application clinique sur l'homme n'a encore démontré son efficacité et que cela semble prématuré. « *Conservée en froid absolu pendant plusieurs années, la préparation tissulaire pourra être transmise à tout moment et sur ordre médical, à une unité de thérapie cellulaire ou à une firme pharmaceutique pour un usage thérapeutique autologue.* »(29)

C'est le cas au Texas où la première société (BioEden) a ouvert une « banque » de cellules souches.(30) Depuis, d'autres ont suivi c'est le cas de Stemsave, dans l'état du Colorado, qui verse même une somme d'argent aux dentistes qui récupèrent les dents de leurs patients.(43) D'autres demandes sont approuvées ou sont en cours d'examen par la Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, ou par d'autres organismes réglementaires équivalents ailleurs.(38) « *Le concept a également fait son apparition au Royaume-Uni et en Suisse avec Future Health Biobank, autorisant le stockage privé et payant.* »(43) Des articles vantent même les mérites du développement de cette pratique et incitent les chirurgiens-dentistes à informer et motiver les patients.(44)

En France, le débat est ouvert et une bataille judiciaire s'est engagée. « *Une affaire jugée peu de temps auparavant montre toute l'acuité du débat, dès lors que la donnée éthique se confronte avec la pratique* »(45).

Depuis 2009, la société Institut Clinident Biopharma a déposé auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS ex-ANSM), de nombreuses demandes distinctes d'autorisation. Tout d'abord, un dossier de déclaration d'activité de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique a été rejeté pour la raison que ce projet ne relevait pas de ce régime législatif. Puis en 2010, une demande d'autorisation en vue d'exercer des activités de préparation et de conservation de suspensions tissulaires, et, une autre autorisation, d'exportation de suspensions tissulaires vers une banque située en Allemagne, ont été déposées.

Après un bref imbroglio qui avait vu l'AFSSAPS autoriser seulement les activités de conservation/distribution, les deux demandes ont été rejetées, en 2011.(45) S'en est

suivi un procès au Tribunal administratif de Clermont-Ferrand entre les deux parties puis un procès en appel à la Cour administrative d'appel de Lyon qui s'est terminé, le 04 juillet 2013, par une décision en faveur de l'AFSSAPS.(46)

Deux motifs ont été retenus : « *la mise en œuvre d'activités de préparation et de conservation de suspensions tissulaires en méconnaissait le principe de non-patrimonialité des éléments et produits du corps humain et il n'existait pas de finalité thérapeutique avérée* »(45).

Le premier motif, notifiant que la préparation, la conservation et l'exportation ne peuvent être envisagées que pour des finalités thérapeutiques avérées, est exprimé dans le Code de santé publique dans les articles L. 1243-2(47) et L. 1245-5(48). Cette décision est en accord avec une orientation de l'Agence de la Biomédecine, concernant les cellules souches pulpaire, qui s'interroge « *sur leur utilisation et leurs conditions de stockage aujourd'hui, car leur intérêt n'est pas scientifiquement prouvé* »(49).

Le deuxième motif, l'argument tiré de l'atteinte au principe de non-patrimonialité, plus fragile au vu des modalités du dossier, n'a pas été examiné par la cour, dès lors que l'annulation était acquise du fait du premier motif d'absence de finalité avérée.(45)

Cet argument du principe de non-patrimonialité ne semble, de toute façon, pas applicable. Ce principe est affirmé dans le Code civil, dans les articles 16-1(50) et 16-5(51), qui interdit le fait pour une personne de conclure une convention à titre onéreux, pour que soient conservés dans des techniques adaptées, les éléments du corps. Cependant, l'organe dentaire est exclu de ces articles du Code Civil, comme nous l'avons déjà vu, considéré comme un phanère.

Les instances juridiques s'étant appuyées sur l'absence de finalité avérée cela ne pose actuellement pas de problème. Mais à l'avenir une finalité existera très certainement et se posera alors la question de la non-patrimonialité qui est non-applicable tant que l'organe dentaire sera exclu des principes généraux des éléments du corps humain.

Une interrogation survient alors, jusqu'à quel stade les cellules souches issues de l'organe dentaire restent-elles un élément du corps humain ? Les transformations que la dent doit subir pour extraire des cellules souches changent-elles son statut ?

L'avis n°93 du Comité Consultatif National d'Ethique aborde les « *difficultés éthiques que soulève, ou soulèverait, une éventuelle commercialisation des cellules souches humaines, embryonnaires et non embryonnaires, et autres lignées cellulaires* »(52). Il se prononce en faveur du stockage public qu'il oppose au stockage privé à vocation personnelle.

Une banque publique comme il en existe pour le sang de cordon pourrait ainsi être la solution pour le stockage des cellules souches de la pulpe dentaire, bénéficiant ainsi de la gratuité du don obligatoirement associé à la non-patrimonialité.

### **I. 3. Usage de l'organe dentaire dans le cadre hospitalo-universitaire**

#### **I. 3. 1. Recueil pour la recherche scientifique**

La recherche dans le domaine odontologique requiert l'utilisation de dents saines récupérées à la suite d'extractions réalisées dans le cadre de soins nécessaires dans le seul intérêt du patient.(53) Nous l'avons déjà vu, dans cette situation, l'organe dentaire est considéré comme un déchet opératoire et sa requalification pour un usage scientifique n'est possible qu'en cas de non-opposition de la part du patient.(14)

Outre l'étude des cellules souches que nous venons de détailler, « *médecine et chirurgie peuvent largement bénéficier de l'étude histologique des tissus dentaires [...] mais cela ne peut se faire que par une recherche scientifique liée à un approvisionnement régulier en dent* »(53). La recherche sur dent extraite recouvre un nombre important de domaines ; que cela soit pour l'endodontie avec par exemple des test de nouveaux matériaux ou de nouveaux protocoles ; que cela soit pour la restauratrice pour étudier les biomatériaux ; que cela soit pour des projets innovants comme des tests de laser et de ses conséquences sur la pulpe par exemple...

Dans son mémoire, Le Breton, décrit le protocole utilisé à l'hôpital Bretonneau à Paris (AP-HP), pour le recueil de dents extraites.(54) Entre l'information du patient et l'anonymisation de l'organe dentaire, l'intervention du chirurgien oral et de l'investigateur, c'est une véritable immersion dans un service dentaire qui nous est présentée. Seulement beaucoup d'incertitudes existent, et, aucun protocole encadré n'a encore été défini. C'est le cas dans la majorité des services d'Odontologie français, qui n'ont, à l'heure actuelle, aucun encadrement sur la conservation de l'organe dentaire.

La notion juridique de collection biologique pourrait être utilisée pour envisager cet encadrement du recueil des dents extraites. La conservation de l'organe dentaire serait alors assimilée à la constitution d'une « collection de dents ». Une collection, au sens juridique du terme, peut avoir des origines diverses :

- « *dans le cadre du soin : dans les établissements de soins ;*
- *dans le cadre de la réalisation d'un projet de recherche : constitution « ab initio » d'une collection ;*
- *dans le cadre du don »(55).*

L'organe dentaire a toute sa place dans cette définition. Accéder au statut de collection biologique, permettrait à une « collection de dents » de demander l'avis d'un comité d'éthique.

### **I. 3. 2. Freins à la recherche en odontologie en France**

Dans la recherche scientifique, *« la production d'un avis positif d'un comité d'éthique est exigée de façon de plus en plus fréquente, soit dans les recherches conduites en partenariat avec des équipes anglo-américaines, soit pour la soumission d'articles à des publications internationales »*(56).

En France, il existe actuellement des comités d'éthiques institutionnels agréés par le ministère de la Santé : les Comités de Protection des Personnes (CPP). Ces instances régionales indépendantes sont au nombre de 40 disséminées sur tout le territoire. Ils sont tous composés de 14 membres titulaires bénévoles (et de 14 membres suppléants), répartis en deux collèges de 7 membres. Ils doivent être compétents dans différents domaines tels que scientifique, éthique, social, psychologique et juridique et sont soumis à une déclaration de conflits d'intérêts et tenus à la confidentialité sur les documents qui leur sont soumis.(57)

Le problème auquel sont confrontés de nombreux chercheurs en France, c'est que les CPP n'acceptent pas de donner un avis sur des domaines très spécialisés. Les comités sont assez réticents : *« par manque de temps et de moyens, beaucoup de nos CPP refusent de délivrer ce type de certificat ou parfois seulement après de longs mois d'échanges de courriers »*(58) En effet, les personnes qui évaluent ces recherches doivent *« connaître la discipline scientifique concernée, non seulement pour comprendre et analyser le protocole de recherche, mais surtout pour appréhender les questions éthiques spécifiques qui en résultent »*(56). Pour la recherche odontologique, en fonction des régions, certains CPP acceptent toutefois de délivrer un avis : *« after written informed consent, following a protocol approved by the local ethical committee (Comité de Protection des Personnes, Montpellier hospital, France) »*(59).

La plupart des revues internationales à comité de lecture exigent maintenant l'avis d'un comité d'éthique de la recherche (Institutional Review Board ou IRB des anglo-saxons) pour toute publication, en référence aux exigences du groupe de Vancouver et de la déclaration d'Helsinki.(58) Cette dernière affirme au paragraphe 23 *« Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concernée pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche. »*(60)

Les International Review Board (IRB) ont vu le jour dans les années 60 aux Etats-Unis, avec pour mission de *« garantir le respect des règles éthiques dans les recherches financées par le National Health Service (NHS) »*(56). Pour obtenir l'accréditation IRB, accordée par l'Office for Human Research Protections qui dépend du Department of Health and Human Services des Etats-Unis, les comités d'éthique doivent se conformer à un document prescriptif : the IRB Guidebook.(56) Des comités français sont conduits à demander une reconnaissance à une administration américaine : *« cette situation*

démontre le particularisme de cette normativité scientifique »(56). En France, vingt-deux comités, dont la plupart sont des CPP, disposent d'une accréditation IRB. Il existe, donc, d'autres comités qui disposent d'une accréditation IRB et qui pour autant ne sont pas des CPP.

Les investigateurs français ayant de grandes difficultés à publier leurs recherches, suite au refus des CPP de leur donner un avis, ils se sont tournés vers des « comités d'éthique de la recherche » auto-proclamés et créés à cette fin.(57)

En effet, dans ce contexte, « les comités d'éthique ne sont pas perçus comme des censeurs, mais plutôt comme des instances susceptibles d'apporter un service aux scientifiques »(56). Ainsi, en 2009, l'Université de Provence a décidé de se doter d'un comité d'éthique. En 2010, l'Université Paris Descartes créait le Conseil d'évaluation éthique pour les recherches en santé (CERES); en 2011, l'INSERM créait le comité d'évaluation éthique (CEEI); en 2012, le Pôle Grenoble Cognition créait le Comité d'éthique pour les recherches non interventionnelles (CERNI). Tous ces comités ont pour objectif de permettre aux chercheurs qui ne relèvent pas du domaine de compétence des CPP, d'obtenir l'avis d'un comité d'éthique, en vue d'une publication ou de l'obtention d'un financement.(56) D'autres comités existent, ils ne sont pas tous cités ici.

Parmi ces instances, le Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM (CEEI) est le seul à avoir une accréditation IRB(61). Dans le domaine de l'Odontologie quelques chercheurs français ont ainsi pu bénéficier d'une accréditation IRB pour publier à l'internationale : « in compliance with French legislation (informed patient consent and Institutional Review Board approval of the protocol used) »(35).

La recherche en Odontologie de par son statut de recherche non interventionnelle, est confronté à ce vide au niveau éthique en France. Il n'en est pas de même chez la plupart de nos voisins européens ni même au niveau international. (Figure 4)

	<b>Est-ce qu'un examen par un comité d'éthique est requis?</b>
<b>Belgique</b>	Oui
<b>Rép. Tchèque</b>	Non
<b>Finlande</b>	Oui
<b>France</b>	Non
<b>Allemagne</b>	Non/Oui
<b>Grèce</b>	Oui
<b>Hongrie</b>	Oui
<b>Irlande</b>	Oui
<b>Italie</b>	Oui
<b>Pays-Bas</b>	Non
<b>Pologne</b>	Non
<b>Portugal</b>	Oui
<b>Slovaquie</b>	Non
<b>Espagne</b>	Oui
<b>Suisse</b>	Oui
<b>Royaume-Uni</b>	Oui

Figure 4 : Les comités d'éthique en Europe (inspiré de Deplanque) (62)

Les comités d'éthique de la recherche des autres pays donnent obligatoirement leur avis sur « *l'ensemble des recherches sur la personne sans se limiter, comme en France, à une fraction seulement de ces recherches* »(57). Nos recherches sur les cellules souches de la pulpe dentaire nous ont permis d'illustrer ce propos avec des comités d'éthique qui existent en Asie : au Japon(37) ; en Thaïlande(63) ou bien en Italie(40) par exemple, et bien sûr, aux Etats-Unis(64). Ainsi, une grande majorité des articles consultés, précisait, l'existence d'un avis sur la recherche par un comité d'éthique, bien qu'elle soit non interventionnelle.

Cette difficulté pour les chercheurs, qui est donc propre à la France, d'accéder à un comité d'éthique gêne considérablement l'Odontologie. Or toute recherche est destinée à être publiée. C'est pourquoi dans le nouveau projet de loi, appelé Loi Jardé, que nous développerons dans la seconde partie de ce travail, toutes les recherches impliquant la personne humaine, y compris les recherches non interventionnelles, seront soumises au contrôle et à un avis du CPP.(56) « *Compte tenu de l'expertise acquise par les CPP au fil des années, il y a une légitimité à leur demander d'encadrer par un avis l'ensemble des recherches y compris les recherches dites non interventionnelles.* »(57)

Ce frein à la recherche en Odontologie, en France, pourrait disparaître mais une mise à niveau des procédures devra être préparée pour que les chercheurs ne se trouvent pas démunis. Des précautions tout au long du « parcours » scientifique de l'organe dentaire devront être prises pour que le passage devant le CPP puisse apporter une valeur ajoutée.

### **I. 3. 3. Usage à visée pédagogique**

« *La médecine de notre temps utilise de façon croissante des échantillons biologiques humains. Ces échantillons, de nature très diverse, prélevés sur des personnes de leur vivant ou post mortem, sont utilisés pour des soins, pour des recherches médicales, le cas échéant pour l'enseignement* »(65).

C'est justement pour cet enseignement que de nombreuses dents sont utilisées au sein de la faculté d'Odontologie. Pendant toute la durée des études pour certains travaux pratiques, il est demandé aux étudiants de récupérer des dents extraites : « *à ce stade, l'étudiant prend l'habitude de travailler sur de vraies dents. Pour ces travaux pratiques, il se fournit dans les hôpitaux, dans les morgues, chez les dentistes installés, ou bien il les achète à d'autres étudiants* »(66). Même si les dents en ivoirine se développent et occupent la majorité des séances de travaux pratiques, certains gestes comme l'endodontie ou les préparations pour prothèse fixée nécessite un entraînement en situation « réelle » sur dents extraites. C'est notamment le cas, lors de la troisième année d'Odontologie, qui voit les étudiants s'exercer sur de nombreuses dents extraites, en prévision des gestes sur patients qu'ils devront exécuter dès l'année suivante, lors de leur entrée en milieu hospitalier.

Cette pratique, usuelle, est non réglementaire puisque comme nous l'avons déjà vu, l'organe dentaire doit être éliminé à la suite des soins. Le risque ne semble pas considérable, mais une mise en conformité en créant une « collection de dent », au sein du CHU, qui pourrait être redistribuée lors des travaux pratiques, offre une alternative séduisante.

Cette première partie nous a permis de poser le cadre de la problématique. En effet, le statut actuel de l'organe dentaire nous questionne. Un changement législatif semblerait être indiqué.

Déjà en 2004, Ingrid Calliès s'interrogeait sur le statut d'autres produits et éléments du corps humain dans la loi de Santé Publique de 2004. Dans cette loi un article spécifique concernait spécifiquement la collection d'échantillon de sang, elle considérait que ce nouvel article « *aurait pu intégrer d'autres produits potentiellement collectés pour créer une collection sans acte invasif sur la personne, comme par exemple la salive, l'urine et les cheveux* »(67). Comment ne pas penser à l'organe dentaire qui aurait toute sa place dans un article de loi encadrant ce type de collection ?

En la circonstance, le statut de l'organe dentaire n'est pas susceptible d'évoluer actuellement. La loi dite « Jardé », dont les décrets d'applications sont en attente de publication, ne mentionne pas la recherche pouvant impliquer l'organe dentaire. Pour autant, les nombreuses interrogations que l'on vient d'aborder ne peuvent rester sans réponse. Des précautions doivent être prises pour veiller au respect de l'organe dentaire.

Les « collections de dents » sont une nécessité tant sur le plan scientifique, que pour la recherche, ainsi que pour les travaux pratiques de la faculté. Si aucune évolution du statut de l'organe dentaire n'est organisée dans le cadre légal actuel, des réponses peuvent exister pour peu que l'on envisage d'aborder la conservation de la dent sous l'angle d'une collection d'échantillons biologiques, statut déjà encadré à l'heure actuelle.

## **II. Les éléments juridiques de réponse à notre disposition**

La recherche sur l'organe dentaire n'existe pas précisément dans les textes de lois. Seulement, l'organe dentaire comme nous l'avons vu, nous semble devoir être affilié à un échantillon biologique puisqu'il en possède toutes les caractéristiques. De ce fait, une « collection de dents » reviendrait à être une « collection d'échantillons biologiques ». Cette notion est très encadrée dans la loi et pour comprendre comment articuler une réponse législative autour d'une « collection de dents », il faut revenir sur l'évolution de l'encadrement juridique de la recherche depuis ses origines jusqu'à la loi Jardé de 2012.

### **II. 1. Historique de l'encadrement de la recherche**

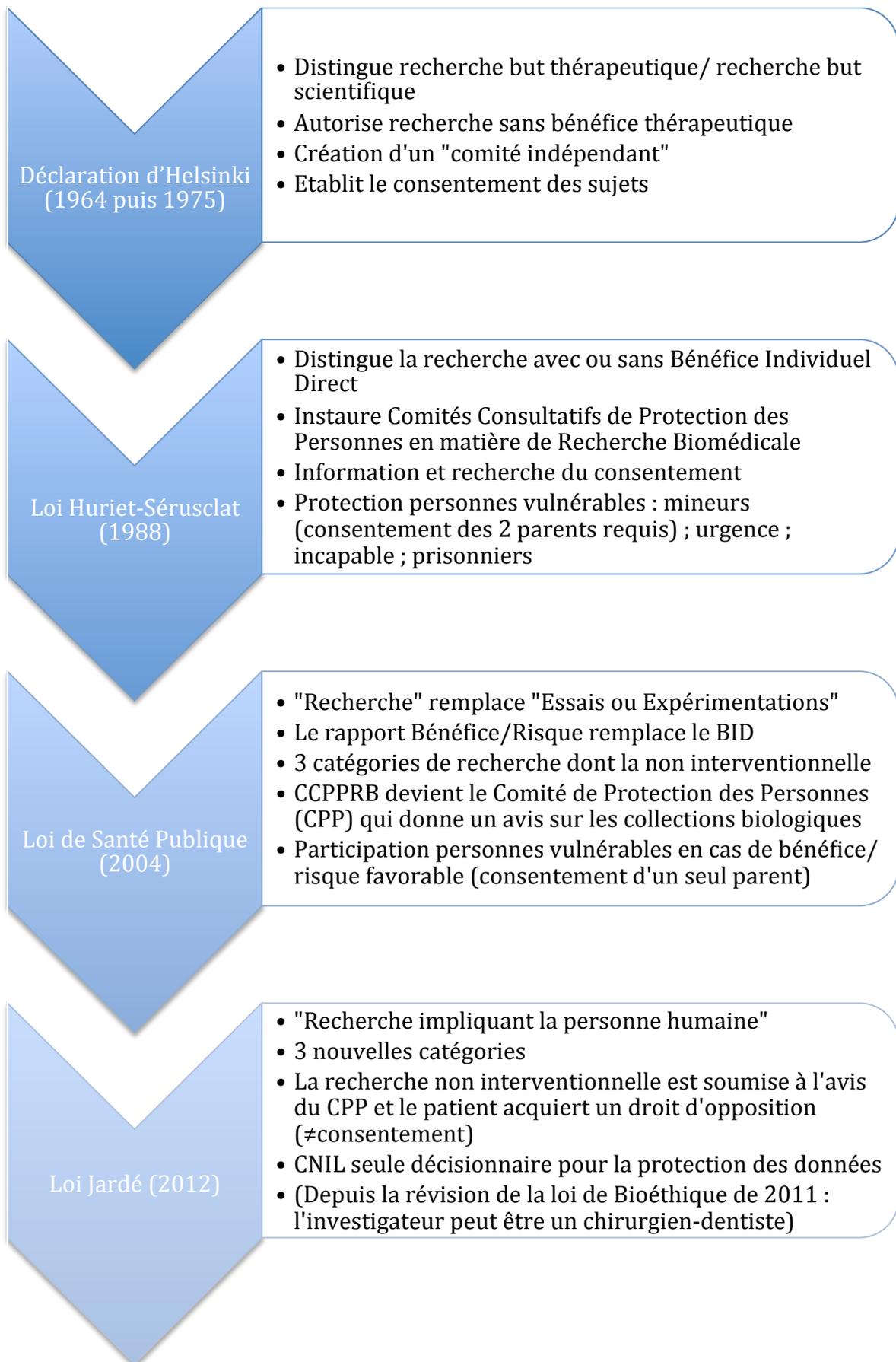


Figure 5 : Historique de l'encadrement de la recherche

## **II. 1. 1. A l'origine**

### La Déclaration d'Helsinki

La notion de protection des personnes a été évoquée pour la première fois par l'Association Médicale Mondiale de médecine en juin 1964 dans la déclaration d'Helsinki. Elle énonce l'éthique professionnelle des médecins en matière de recherche sur des sujets humains.

Cette première Déclaration est *« prudente, voire frileuse, et conceptuellement peu au point. Elle rappelle que le Code international d'éthique médicale interdit de poser un acte médical qui ne soit pas justifié par "l'intérêt direct du patient" ce qui semble exclure tout acte de recherche »*(68) Elle amène, toutefois, une *"distinction fondamentale"* entre deux types de *"recherche clinique"*: celle *"dont le but est essentiellement thérapeutique"*, et celle *"dont le but essentiel est purement scientifique, et sans bénéfice thérapeutique pour la personne soumise à la recherche"*.(68)

La déclaration d'Helsinki poursuit, en cela, l'œuvre du Code de Nuremberg. Ce code faisait suite au deux procès de Nuremberg dans lesquels avait été révélé que des médecins avaient participé à des crimes de guerre et à des crimes contre l'humanité. L'Association Médicale Mondiale a accéléré la mise en place de cette Déclaration dans les années 1960 quand ont commencé *« à filtrer des informations alarmantes sur les conditions dans lesquelles s'effectuent certains essais médicaux sur l'homme »*(68). On comprend aisément dans cette situation, pourquoi des garde-fous devaient être mis en place.

La deuxième version, qui résulte de l'assemblée générale de Tokyo en 1975, pose de véritables fondations à la recherche biomédicale en incluant par exemple l'obligation de consulter un *« comité indépendant »* ou la recherche du consentement des sujets.

La déclaration d'Helsinki instaure donc un principe fort : *« le bien-être du participant à une recherche biomédicale doit l'emporter sur les intérêts de la science et de la société »*(69).

### Evolution en France

Dans les années 1980, des avancées notables vont voir le jour. Tout d'abord, en 1983, le Comité Consultatif National d'Éthique est créé par décret.(70)

Un groupe de travail va également être créé pour permettre à la France de se doter d'une loi pour résoudre une difficulté pratique. En effet, *« la recherche était alors considérée comme faisant partie du soin, mais cette conception ne couvrait pas les essais de développement des médicaments dits de phase I, ce qui conduisait fréquemment les médecins devant les tribunaux pour coups et blessures, voire empoisonnement. »*(71)

Un équilibre idéal doit être trouvé entre l'éthique de la médecine et l'éthique de la science. L'accès au corps constitue une atteinte à la personne, que l'on se doit de protéger.

La recherche doit respecter trois principes éthiques de la médecine :

- La bienfaisance, protège la personne contre tout mal et s'efforce d'assurer son bien-être. Pour cela, elle évalue la balance bénéfice/risque.
- La liberté individuelle, assure le respect de la personne et de son autonomie. Pour cela, elle doit donner une information claire et loyale et recueillir son consentement.
- La justice universelle, est à l'origine de la notion de santé publique. Pour cela, la sélection des sujets ne peut se faire que sur des critères médicaux explicites. Il est exclu d'utiliser des sujets « indésirables » et certaines populations sont spécialement protégées (femmes enceintes ; mineurs ; sous tutelle etc...)

La recherche doit, également, respecter une éthique de la science. Un principe de responsabilité engage les acteurs de la recherche. Essayer un médicament, ce n'est pas seulement le donner à un malade pour étudier ses effets. Une méthodologie doit être respectée : c'est à dire faire ce qui a été écrit (protocole), écrire ce qui a été fait (traçabilité). L'éthique de la science permet de garantir la qualité et l'authenticité des résultats.(72)

C'est l'équilibre entre ces deux visions qui va être recherché dans un texte de loi, en France, dans les années 1980.

Une première proposition de loi date du rapport de Jacques Dangoumau en 1982 qui sera ensuite reprise en 1985 par Bernard Charles.

C'est dans ce contexte que, le 2 juin 1988, le Professeur Claude Huriet dépose au Sénat une proposition de loi relative aux essais chez l'homme. Le Sénat, dans sa séance du 12 octobre 1988, adopte une proposition de loi « relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale », transmise à l'Assemblée Nationale. La loi n° 88-1138 est adoptée le 20 décembre 1988.(73)

## **II. 1. 2. La loi Huriet-Sérusclat**

Elle va lever les contradictions antérieures et place la France en conformité avec les règles d'Helsinki. La France est ainsi le premier pays européen à se doter d'un cadre législatif et réglementaire.

Quoiqu'il en soit, la loi de décembre 1988 et ses textes d'application ont tout à la fois organisé la recherche et assuré la protection des personnes qui s'y prêtent.

L'application de cette loi a apporté une distinction dans la recherche entre « 2 champs : avec bénéfice individuel direct (BID), et sans bénéfice individuel direct (SBID). Même si, dans son esprit, la loi n'établit pas de distinction a priori entre les personnes qui se prêtent à une recherche, elle introduit une différence notionnelle : avec ou sans « bénéfice individuel direct » qui départage le champ des participants en deux sous-ensembles (les recherches avec bénéfice individuel direct ne concernant pas les volontaires sains). »(74)

Outre la mise en conformité avec la Déclaration d'Helsinki, le législateur, par cette loi, cherche à faire passer la recherche biomédicale de l'illégalité à la légalité. La loi Huriet-Sérusclat cherche à résoudre le « problème des volontaires sains ». Le principe fondamental de la déontologie médicale « primum non nocere » ne peut s'appliquer pour la recherche sans bénéfice direct. L'objectif de la loi consiste, alors, à définir dans quel cadre la collectivité accepte qu'un volontaire sain s'expose à des risques, pour des fins scientifiques.

*«Un décret d'application de 1990 a créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale (CCPPRB), qui ont une compétence territoriale »(71).* Ils donnent un avis préalable obligatoire mais consultatif au début des travaux de recherche et ils possèdent une dimension éthique.

Cette loi a également défini, pour la première fois, la « distinction entre l'investigateur qui réalise la recherche et le promoteur qui en prend l'initiative, l'organise, la finance et en est responsable »(57).

Elle rend également obligatoire l'information et la recherche du consentement préalable à la recherche, ce qui reste encore une norme à l'heure actuelle. De nombreuses dispositions spécifiques sont prises, *destinées à accroître la protection des populations vulnérables ( mineurs, urgence, incapables, prisonniers...)(57).*

On est encore, à ce stade, au balbutiement de l'encadrement de la recherche. La protection des participants est axée sur la recherche sur l'homme, c'est à dire sur les expérimentations de médicaments essentiellement. Les éléments et produits du corps, détachés matériellement de la personne comme l'organe dentaire, n'ont pas encore de statut.

C'est dans les années 1990, avec les premières lois de bioéthique, que le législateur s'empare de cette question. L'une de ces lois, celle du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal(75), instaure les quatre grands principes généraux du don. Il s'agit du consentement préalable ou présumé, de la gratuité ou non-patrimonialité, de l'anonymat, et, du respect des règles de sécurité sanitaire. L'objectif des lois de bioéthique est de permettre que chaque élément ou produit issu du corps humain soit considéré comme une part d'humanité.

Cependant, l'organe dentaire n'aura pas la chance d'avoir cette considération puisque, en 1995, paraît le décret qui exclut la dent et la classe avec les autres phanères. Cette exclusion concerne, justement, les articles de protection des éléments et produits du corps humain.(76)

En 1996, une nouvelle loi encadre, pour la première fois, les collections biologiques : *« nul ne peut se livrer à des prélèvements ayant pour fin de constituer une collection d'échantillons biologiques humains ni utiliser, à cette même fin, des prélèvements déjà réalisés ou leurs dérivés s'il n'a déclaré à l'autorité administrative compétente le projet de collection »(77).*

Les lois de bioéthique de 1994 et les suivantes sont une arme juridique contre la crainte des dérives qui régnait dans les années 1990. En particulier, avec l'avènement de la génétique, des inquiétudes concernaient les dérives eugéniques. Il a donc fallu concevoir un nouveau modèle de protection des participants à la recherche, et, des éléments séparés du corps. Une révision des lois de bioéthique, en 2004, fût insérée dans la loi relative à la politique de santé publique lors de la révision de la loi Huriet-Sérusclat.

### **II. 1. 3. La loi relative à la politique de santé publique de 2004**

Cette loi est en vigueur en attendant son remplacement par la loi Jardé votée en 2012.

Des modifications de la loi Huriet-Sérusclat ont semblé être nécessaires : *« Très vite, apparaissent des difficultés à la mise en oeuvre de la loi, essentiellement dans certaines disciplines médicales, notamment la réanimation, la pédiatrie, la chirurgie, la radiologie... Consultations de Claude Huriet, au Sénat »*(78)

Cette loi du 9 août 2004 est la transposition et la mise en conformité, dans le Code de Santé Publique français, de la directive 2001/20/EC de la Communauté Européenne. Comme tout texte communautaire, elle doit être transposée dans chacune des législations des états membres pour s'appliquer. L'objectif de la Communauté Européenne à travers cette directive de 2001 est de donner un cadre légal au niveau Européen pour la recherche clinique. Mais le législateur français a également voulu respecter les fondements et les grands principes encadrant la recherche médicale en France depuis 1988 et leur apporter des modifications salvatrices.

En France la transposition a eu lieu en août 2004, le décret d'application de la loi est paru le 27 avril 2006 et l'entrée en application effective le 28 août 2006.

Tout en s'en inspirant, la loi du 9 août 2004 propose des apports ou des modifications de la loi Huriet-Sérusclat : *« la loi remplace les termes « essais ou expérimentations » par celui de « recherches ». Ce terme correspond mieux au champ d'application de la loi, celle-ci s'appliquant non seulement aux essais ou expérimentations de nouvelles techniques ou de nouveaux produits, mais aussi aux recherches à visée cognitive. »*(74)

Une distinction entre trois grandes catégories de recherche va être mise en place :

- Les recherches biomédicales qui comprennent deux catégories en fonction du risques élevés ou minimes.
- Les recherches visant à évaluer les soins courants qui ne comprennent pas les recherches médicamenteuses.
- Les recherches non interventionnelles.(78)

Un élément fondateur du nouveau texte est que *« la distinction entre « recherches avec Bénéfice Individuel Direct » (BID) et « recherches sans bénéfice individuel direct » est abandonnée au profit de la référence au rapport bénéfice/risque »*.(79) Ce dernier sera évalué par le Comité de Protection des Personnes.

Concernant cette instance, on note une « *extension des compétences des CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à la recherche Biomédicale), transformés en CPP (Comités de Protection des Personnes)* »(74) . Leur avis devient obligatoire, la parité entre les membres, appartenant au domaine médical, et, ceux n'en faisant pas partie doit être respectée. En effet des représentants d'associations s'ajoutent aux membres médicaux initiaux.

Enfin, les CPP ont un domaine de décision plus élargi « *puisque'ils donnent un avis sur la recherche portant sur les soins courants et sur les collections biologiques* »(57). Les collections biologiques, mises en place par les lois de bioéthique, ont la possibilité de demander un avis au CPP. L'organe dentaire, lorsqu'il est collectionné, pourrait bénéficier de l'avis d'un comité d'éthique, même si dans les faits, il en est tout autrement.

L'organe dentaire, nous l'avons déjà vu, est considéré comme un déchet opératoire et c'est à ce titre qu'il peut être conservé pour créer une « collection de dents ». C'est dans la révision de la loi de bioéthique de 2004, fusionnée avec cette loi de santé publique, qu'un cadre clair est posé sur la réorientation des échantillons à des fins de recherche. Ainsi, cette pratique courante trouve un cadre juridique à la seule condition d'en informer le patient et qu'il ne s'y oppose pas.(80)

Autre apport de cette loi, le promoteur acquiert un rôle central, « *notamment en ce qui concerne le suivi et le monitoring des essais ; le promoteur assure désormais l'interface de l'investigateur avec le CPP et l'autorité compétente.* »(57)

De plus, deux autres mesures importantes, concernant les participants, sont à noter dans cette loi du 9 août 2004 :

- tout d'abord, la possibilité, pour les personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement à la recherche ou qui se trouvent dans certains cas particuliers (femmes enceintes, mineurs ou majeurs incapables), de participer à des recherches dont le bénéfice/risque est favorable.
- également, l'obligation pour les acteurs de la recherche d'inscrire, dans une base de données nationale des recherches, rendues publiques, tous les essais autorisés et toutes les personnes se prêtant à des recherches.(81)

Concernant le consentement d'un mineur, il « *est donné par les titulaires de l'autorité parentale, mais le consentement d'un seul de ces titulaires peut suffire* »(79). Il est intéressant de noter que le consentement des deux parents était systématiquement requis dans la loi de 1988.

La loi de santé publique apporte un encadrement plus précis de la recherche. La séparation entre trois catégories de recherche permet une meilleure protection des participants mais elle améliore aussi l'exercice du chercheur en adaptant les contraintes en fonction des risques. Pour la recherche sur l'organe dentaire, qui ne présente pas de risque pour le patient, c'est l'assurance de ne pas être dépassé par des contraintes trop lourdes. De plus, l'avis du CPP sur les collections biologiques nous amène à penser qu'il est possible de recueillir un avis éthique pour nos « collections de dents ».

#### **II. 1. 4. Le bilan de la révision de 2004 et évolution des recherches biomédicales**

Comme nous venons de le voir, la loi de santé publique a « *supprimé l'inutile et trompeuse distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct, introduit une procédure allégée pour les « recherches portant sur les soins courants », renforcé les procédures d'autorisation et de contrôle, amplifié les missions et responsabilités des promoteurs* »(82).

Cependant, tandis que la protection des patients, pour les recherches biomédicales, a été renforcée, que la recherche portant sur les soins courants a été identifiée et encadrée, la recherche non interventionnelle n'obéit toujours à aucune règle. Elle a une existence juridique mais elle est restée hors des champs de la réglementation, suivant en cela les orientations de la directive européenne n°2001/20.

Dès 2008, François Lemaire et les participants à la table ronde n°5 de Giens ont noté un déficit dans l'encadrement de ces recherches et ont proposé de l'améliorer : « *L'encadrement de ces recherches est ici justifié, non par la protection des personnes, puisque ces essais ne comportent, par définition, que des risques négligeables (sans risque supérieur à celui que comporte le soin lui-même, en tout cas), mais bien par la nécessité de produire des données fiables et utilisables.* »(83).

C'est exactement la problématique à laquelle nous sommes confrontés. Le statut de collection semble inaccessible pour une « collection de dents ». Les CPP acceptent rarement d'identifier l'organe dentaire comme un échantillon de collection biologique, du fait de son statut de phanère. La seule certitude sur laquelle il est alors possible de s'appuyer, c'est que la recherche en Odontologie appartient à cette catégorie non interventionnelle.

En conséquence, ce déficit d'encadrement, que regrette François Lemaire, ne nous permet pas de bénéficier des avantages que confère les deux premières catégories de recherche, à savoir la recherche biomédicale, et la recherche portant sur les soins courants. Le plus dommageable étant de ne pas avoir d'avis éthique de la part du CPP.

Une nouvelle révision peut-elle répondre à toutes ces attentes ?

#### **II. 1. 5. Une nouvelle loi : la loi Jardé**

La loi n°2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dites loi Jardé, a été votée le 5 mars 2012. Elle porte le nom du député Olivier Jardé qui a déposé cette proposition de loi le 6 janvier 2009 à l'Assemblée Nationale. Elle a ainsi mis trois ans à voir le jour, du fait de désaccords persistants lors des lectures par les députés et les sénateurs.

L'article 1<sup>er</sup> de la loi prévoit que, désormais le titre II du livre 1<sup>er</sup> de la première partie du Code de la Santé Publique est intitulé « Recherches impliquant la personne humaine ». Le terme recherche biomédicale datant de la loi Huriet-Sérusclat est ainsi substitué pour tenir compte des recherches observationnelles ou non-interventionnelles qui ne nécessitent pas d'intervention médicale. « Les termes « la personne » ont été préférés à ceux « d'être humain » afin de ne pas provoquer de confusion avec les autres types de recherches, notamment sur l'embryon encadrés par la loi de bioéthique. »(84)

« La loi Jardé institue un socle réglementaire commun pour toutes les catégories de recherche »(78). Ainsi, on a la création de trois nouvelles catégories (type 1 ; 2 ou 3) de recherches qui sont définies selon une approche pragmatique : « l'approche basée sur le risque ». Dans cette classification, on retrouve donc, entre chaque catégorie, une gradation du niveau d'intervention et de contrainte.

Aux termes de l'article L1121-1 du CSP proposé par la loi Jardé, on lit :

« Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. »(85) (Figure 6)

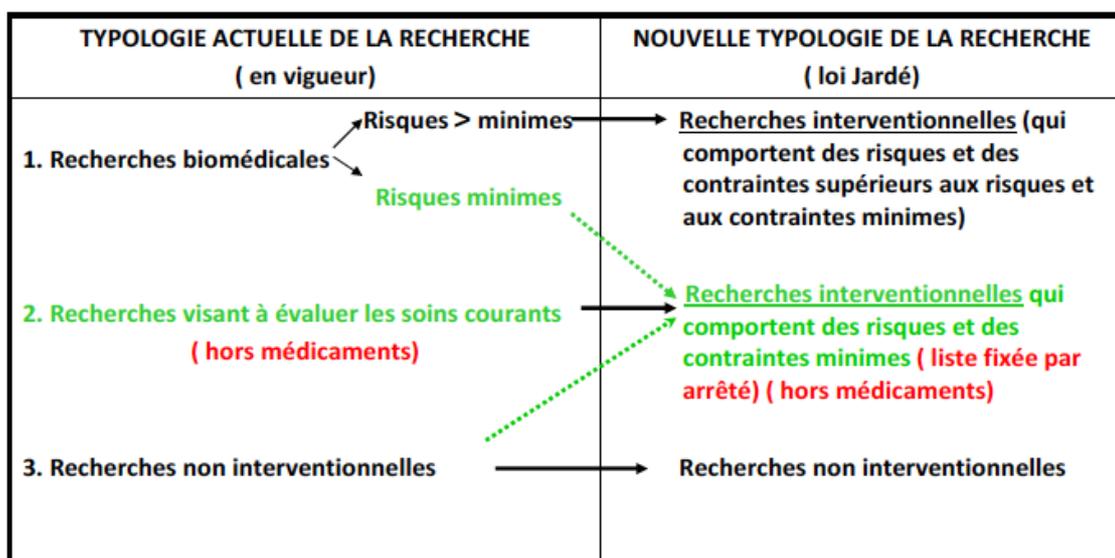


Figure 6 : Evolution de la typologie de la recherche ( d'après Lemaire et Matei) (78)

Les recherches interventionnelles de type 1 remplacent les recherches biomédicales de la loi de 2004. « *La définition donnée par le texte la distingue d'une prise en charge médicale habituelle [...] ce faisant, c'est le niveau de risque présenté par la recherche qui constitue le pivot de la définition des recherches interventionnelles* »(71). Le droit applicable reste le même pour ce type de recherche mis à part sur la définition du promoteur et le rôle du CPP qui comme pour le type 2 et le type 3 évolue.(62) Contrairement aux deux autres types de recherches, la recherche interventionnelle de type 1 exige une autorisation de l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) avant de pouvoir être mise en œuvre. Enfin, une information individuelle de la personne est obligatoire et le consentement doit être libre, éclairé et recueilli par écrit.(78) **(Figure 7)**

Les recherches interventionnelles ne portant pas sur des médicaments et ne comportant que des risques et des contraintes minimales, de type 2, remplacent les recherches visant à évaluer les soins courants. « *Traiter de recherches présentant des risques négligeables peut amener à envisager des recherches qui ne sont pas pratiquées habituellement mais qui sont sans risques* »(71). Cela comprend donc les recherches sans risque avec une intervention minimale comme par exemple une prise de sang ou de l'imagerie non invasive.

Le CPP devient l'interlocuteur principal et un simple résumé de la recherche sera transmis à l'ANSM.(62) Enfin, l'information individuelle du patient est obligatoire et son consentement doit être libre, éclairé et exprès (oral ou écrit). **(Figure 7)**

Les recherches non interventionnelles de type 3 ont gardé le même nom. « *Ici, le niveau de risque n'intervient pas réellement puisque la recherche ne suppose pas en elle-même d'acte supplémentaire* »(71). La recherche sur l'organe dentaire se range, comme nous l'avons déjà vu, dans cette catégorie car il n'y a aucun acte supplémentaire que l'avulsion pour raison thérapeutique.

Comme pour les recherches de type 2 et de façon nouvelle pour les recherches de type 3, le CPP devient l'interlocuteur principal tandis que l'ANSM n'a qu'un rôle administratif en recevant le résumé de la recherche. « *En effet, si les recherches non interventionnelles présentent généralement que peu, voir pas de risque, il convient toutefois de s'assurer de leur intérêt scientifique et éthique* »(84).

En ce qui concerne l'information du patient, « *Il faut simplement que la personne ne s'y soit pas opposée après avoir reçu une information préalable sur « l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche » et « les bénéfices attendus »* »(86). C'est ce qu'on appelle l'obligation d'information individuelle de la personne et le droit d'opposition. **(Figure 7)** Ce dernier point et la possibilité d'avoir un avis éthique du CPP sont de vraies innovations de la loi Jardé concernant la recherche non-interventionnelle. Cela pourrait nous permettre un meilleur encadrement de la recherche odontologique, une fois les décrets d'application parus.

<b>Catégorie 1 :</b> Recherches interventionnelles (à risques et contraintes supérieurs aux risques et contraintes minimales)	<b>Catégorie 2 :</b> Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales	<b>Catégorie 3 :</b> Recherches non interventionnelles
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Obligation d'information individuelle de la personne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Obligation d'information individuelle de la personne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Obligation d'information individuelle de la personne</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Consentement</li> <li>Libre ;</li> <li>Eclairé ;</li> <li>Recueilli par écrit ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Consentement</li> <li>Libre ;</li> <li>Eclairé ;</li> <li>Exprès ( oral ou écrit);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Droit d'opposition</li> </ul>

Figure 7 : Nouvelles règles du consentement : gradation en fonction du risque (d'après Lemaire et Matei) (78)

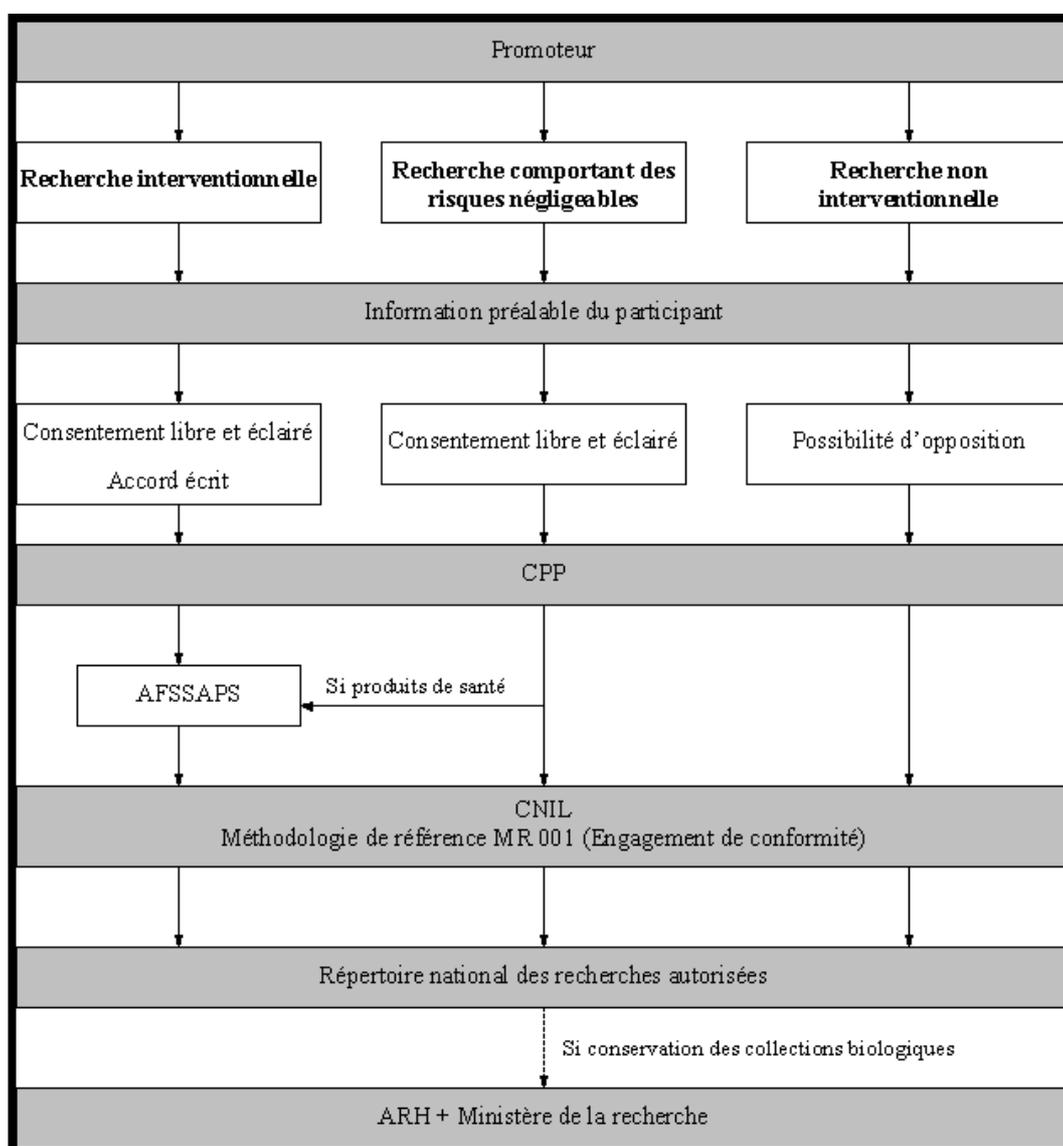


Figure 8 : Harmonisation des procédures avec la loi Jardé (d'après le rapport Jardé)

Dans cette proposition de loi, on note surtout l'apport d'un cadre juridique unique, plus harmonisé pour les recherches impliquant la personne humaine de même qu'une simplification des procédures. C'est un véritable socle réglementaire commun qui permet d'étendre les garanties et les obligations (jusque là réservées aux seules recherches biomédicales) aux recherches de type 2 et de type 3. (Figure 8)

Ce socle réglementaire, commun aux trois types, amène plusieurs changements :

- La définition du promoteur va être modifiée : « *le promoteur n'est plus celui qui prend l'initiative de la recherche, mais celui qui en est responsable. Cette notion est étendue à toutes les recherches afin de s'assurer de l'existence d'une responsabilité scientifique pour l'étude* »(84) . Le promoteur d'une recherche Odontologique va donc voir sa responsabilité engagée.
- La définition de l'investigateur évolue également. Selon la loi de 2004, c'est un médecin qui assure la direction et la surveillance de la recherche. La loi Jardé reprend la nouvelle définition apportée par la révision de la loi de bioéthique de 2011 : « *Lorsque les recherches biomédicales concernent le domaine de l'odontologie, les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin ou du chirurgien-dentiste de leur choix* »(87). Dans la loi Jardé, l'investigateur principal, responsable de l'équipe de recherche, peut être un chirurgien-dentiste ou une personne qualifiée pour les recherches non interventionnelles.(88) De même, l'information individuelle de la personne, délivrée depuis 2004 par l'investigateur ou le médecin qui le représente, pourra également être donnée par un chirurgien-dentiste ou une personne qualifiée.
- Le rôle du CPP est également accru, ils ont maintenant la charge d'émettre un avis pour les trois catégories de recherche. Il est précisé « *Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique de droit public* »(89). La recherche Odontologique peut bénéficier de l'avis du CPP, en tant que recherche de type 3. C'est la possibilité d'apposer un avis éthique, avec accréditation IRB, qui s'ouvre à nous.

A propos de ces CPP, quelques modifications dans leur organisation sont à noter. Le CPP est, actuellement, librement choisi par le promoteur parmi les CPP compétents pour le lieu où l'investigateur exerce son activité. Dans cette nouvelle loi, le CPP sera désormais « *désigné de manière aléatoire par la commission nationale* »(90). Cette Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, qui procède au tirage au sort, est également une création de la loi Jardé. Elle a pour objectif de coordonner et d'harmoniser le travail des CPP et est rattachée au ministère de la santé.

Ainsi, « *les missions des CPP sont augmentées et diversifiées, rapprochant ceux-ci de leurs équivalents internationaux, les comités d'éthique de la recherche, ou Research Ethics Committees, et aux États-Unis les Institutional Review Boards (IRB)* »(91). Avec la loi Jardé, cette possibilité d'obtenir un avis éthique proche de l'équivalent américain des IRB, pour toutes les recherches en Odontologie, sans pour autant que le statut juridique de la dent extraite ne soit modifié, peut nous permettre de publier plus facilement à l'international.

Une autre nouveauté de la loi Jardé concerne le traitement des données personnelles des participants à la recherche. Pour les recherches non interventionnelles de type 3, c'est à dire celle qui concerne la recherche en Odontologie, la proposition de la loi Jardé « *ouvre désormais la possibilité d'une dérogation au passage prévu devant le CCTIRS en cas d'avis favorable d'un CPP* »(84).

Les recherches non interventionnelles, encadrées par la loi de 2004, doivent actuellement passer par deux instances pour vérifier le traitement des données personnelles :

- Tout d'abord, un passage devant le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) rend un premier avis en fonction de la méthodologie de recherche employée.
- Si l'avis est favorable, la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) prend le relais. Eclairée par le CCTIRS, elle peut alors se prononcer sur la nécessité de déroger au secret professionnel qui protège les données de santé à caractère personnel et autoriser le traitement de données à des fins de recherche.(88)

Le recueil des données n'est pas toujours utile dans la recherche en Odontologie. Très souvent, la dent extraite sera totalement anonymisée. Toutefois, lorsqu'un lien devra être conservé entre la dent et le patient, par le biais d'un fichier informatisé (on peut penser à des recherches génétiques), la dérogation du passage devant le CCTIRS, mise en place par la loi Jardé, pourrait s'avérer utile.

La CNIL devient, donc, seul décisionnaire en matière de protection des données. Comme elle l'a fait, pour les recherches biomédicales, dans la loi de 2004, elle pourrait décider de mettre en place une méthodologie de référence.

Cette méthodologie, appelée MR001 en 2004, « *a pour objet de simplifier les modalités de déclaration à la CNIL des fichiers nécessaires à la conduite des recherches biomédicales (patients et professionnels de santé)* »(92). Les procédures et les temps de traitement des dossiers sont raccourcis, et la constitution d'un dossier est systématisée. Le gain de temps et la diminution des procédures administratives sont considérables.

Poursuivant le but de diminuer les lourdeurs administratives, la loi Jardé a pour objectif « *de permettre à tout projet de recherche, même non interventionnelle, de bénéficier d'une méthodologie de référence de la part de la CNIL.* »(86). La méthodologie de référence ne pourra, alors, se mettre en place qu'une fois la loi Jardé appliquée. Si la conservation de dents extraites se mettait en place, et, que des recherches génétiques devaient avoir lieu au sein du cadre hospitalo-universitaire, la mise en place de cette méthodologie serait une aide précieuse à la constitution des dossiers.

La loi Jardé se propose d'alléger et de simplifier les procédures à mettre en place pour la recherche impliquant la personne humaine. Elle poursuit, également, l'objectif d'élargir l'horizon de la recherche pour ne pas exclure les recherches non interventionnelles, comme avait pu le faire, avant elle, la loi de santé publique de 2004. Du fait de l'arrivée d'un nouveau règlement européen, elle est cependant en attente.

## **II. 1. 6. Un nouveau règlement européen : une remise en cause de la loi Jardé ?**

La loi relative à la recherche impliquant la personne humaine dite « loi Jardé » a été promulguée en mars 2012. Cette loi n'est toujours pas appliquée.

Les travaux sur le décret d'application ont débuté, mais, en juillet 2012, la Commission européenne publiait une « Proposition, de règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE » (91).

*« La différence majeure entre un règlement et une directive est que le règlement s'applique à tous les Etats membres de l'Union sans possibilité d'adaptation nationale » (93).*

*« Bien que le champ d'application du règlement européen soit limité aux essais cliniques de médicaments, l'initiative de la Commission européenne a pourtant cassé en France la dynamique de la loi Jardé » (94).*

Ce nouveau règlement européen a pour objectif de « raccourcir les procédures d'autorisation des essais cliniques et d'adopter une approche basée sur le risque »(95).

L'objectif théorique du futur texte étant, de favoriser la recherche en santé au sein de l'Union Européenne, qui est en baisse constante depuis de nombreuses années face à ses rivaux, que représentent les Etats-Unis ou l'Asie.(62)

Ce règlement s'inscrit, ainsi, dans la démarche basée sur le risque « qui consiste à adapter les contraintes réglementaires aux risques et aux contraintes ajoutés par la recherche. En conséquence, une catégorie d'essais avec « faible intervention » est créée, à l'instar de la catégorie des recherches avec « risque minime » de la loi Jardé »(91).

Ce concept de procédures « risk adjusted » est d'ailleurs aujourd'hui à l'étude dans la plupart des autres pays où la recherche est développée, l'Union européenne, les États-Unis et le Royaume-Uni.(82)

Le nouveau règlement devrait s'appliquer à tous les Etats Membres à partir de 2016. La publication en France du règlement et des adaptations de la loi Jardé pourrait intervenir au cours de l'année 2015, dans la future loi de santé et dans une ordonnance spécifique.

En France, « même si les dispositions concernant la recherche sur le médicament sont celles du règlement, sans transposition, une certaine adaptation de la loi Jardé sera nécessaire »(93).

*« En pratique, le législateur français devra donc choisir entre le maintien d'une loi unique ou la coexistence de deux lois complémentaires pour la recherche : continuer dans la voie choisie en 1988 et inscrite dans la loi Huriet, à savoir une seule loi pour la totalité des recherches, ou prévoir deux lois distinctes, l'une pour la recherche sur le médicament et qui sera la version française du règlement européen, et l'autre, la loi Jardé, qui encadrera toutes les autres recherches »(91).*

La recherche sur l'organe dentaire avulsé n'est pas directement impactée par le règlement européen puisqu'il ne concerne que la recherche sur le médicament. Seulement, du fait de sa résultante sur la loi Jardé, ce règlement peut avoir quelques conséquences dommageables, avec comme principale, le retard pris par la mise en place de ses décrets d'application.

Nous voulons conserver les dents extraites pour une utilisation dans le cadre hospitalo-universitaire. Nous l'avons vu, l'organe dentaire a un statut particulier qui l'exclut des principes de protection des éléments du corps. Toutefois, l'historique de l'encadrement de la recherche, que nous venons de détailler, montre une certaine évolution. Au fil du temps, la recherche non interventionnelle prend toujours plus d'importance, partant d'un constat simple, l'absence de risque ne signifie pas que l'encadrement est inutile.

La recherche en odontologie doit suivre cette évolution et se servir de l'encadrement juridique qui lui est proposé. Dans le grand ensemble que constituent les recherches non interventionnelles, le sous-groupe des collections d'échantillons biologiques est, sans doute, la réponse la plus adéquate.

## **II. 2. Recherche non interventionnelle : la collection d'échantillons biologiques**

Le recueil des dents extraites à l'hôpital peut s'apparenter à une collection d'échantillons biologiques. Nous le savons, ces collections « *constituent aujourd'hui les compléments indispensables à la plupart des projets de recherche, notamment dans le cas de recherches non interventionnelles* »(96).

Schématiquement, nous pouvons résumer les pratiques de collections de recherche par trois types de prélèvements :

- sur personne vivante dans le cadre d'une recherche biomédicale c'est à dire une recherche interventionnelle qui ne nous concerne pas directement.
- sur personne décédée dans le cadre de don à visée scientifique, ce sujet qui regroupe également les domaines de la médecine légale et de la police scientifique est « *à considérer à part du point de vue de leur cadre très spécifique, ainsi que pour la source des échantillons, même si techniquement les activités de collection d'échantillons rejoignent celles d'autres types de laboratoires* »(97).
- sur personne vivante dans le cadre d'un soin ou d'un diagnostic mais l'échantillon fait l'objet d'une requalification à finalité scientifique (exérèses opératoires ; déchets) (98).

Dans la mesure où, l'extraction est pratiquée à but thérapeutique et non dans l'optique de la recherche, et, que la dent est un déchet de soin, nous sommes dans la classification des recherches non interventionnelles.

Nous allons dans un premier temps définir les différents termes utilisables pour notre « collection de dents », nous poursuivrons en développant le régime juridique utilisé pour les éléments et produits du corps humain et enfin nous concluons avec les différentes formalités et procédures administratives à mettre en œuvre lors de la création d'une collection.

### **II. 2. 1. Définition : collection ; biobanque ; biothèque ; centre de ressources biologiques**

En fonction des textes, des intervenants et de leur discipline, plusieurs termes sont utilisés pour décrire la conservation d'échantillons biologiques humains à des fins de recherche : biothèque, base de données, banque, collection, centre de ressources biologiques... Cette même pluralité se retrouve au niveau des textes internationaux : collection, repository, interchange, banking...(98). Pour répondre à notre objectif de conserver l'organe dentaire, il est nécessaire de définir ces termes.

### II. 2. 1. 1. Collection

*« Entendue comme l'action de réunir et comme le rassemblement d'objets, la collection renvoie aussi bien au vocabulaire de l'art et de la muséologie qu'à celui de la science. Qui dit collection dit aussi bien timbres, peintures, sculptures ou archives qu'insectes ou organes humains. Ainsi, les collections du vivant s'inscrivent dans une tradition culturelle ancienne »(99).*

En France, « collections d'échantillons biologiques humains » est le terme légalement consacré, il désigne « *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* »(100). Ainsi, cet article de loi régit « *toutes les collections pour les programmes d'une équipe de recherche, à l'exception des collections créées dans le cadre d'un projet biomédicale* »(67). Cette définition juridique impose donc à la collection d'être cohérente et de ne pas être constituée par la réunion d'échantillons divers et variés. Elle s'inscrit toujours dans le cadre d'une finalité scientifique (recherche) et non médicale (soins).(101)

### II. 2. 1. 2. Biobanques ; biothèque

*« Qui cherche dans le droit français le terme « biobanque » ne le trouvera pas : sous ce nom, les biobanques n'ont pas, en France, d'existence juridique ; elles n'en constituent pas moins d'ores et déjà une réalité »(99).*

Les expressions « biobanque » et « biothèque » sont équivalentes ; en effet, si l'origine du mot « banque », *qui est apparu en Scandinavie au milieu des années 1990*(99), est sans ambiguïté liée au commerce de l'argent, l'expression « biobanque » a été forgée à partir du mot anglais « bank » dans son sens de réserve ; il est synonyme de « biothèque » qui, quant à lui est forgé en associant « bio » vivant à « theke » coffre, lieu de dépôt.(102)

*« Par « biobanque », il faut au bout du compte entendre les éléments caractéristiques et communs suivants : une infrastructure, privée ou publique, regroupant de façon organisée et pour un certain temps échantillons biologiques (cellules, tissus, urines, gènes, fragments d'ADN ou d'ARN...) et données (données cliniques concernant des malades et leur famille, voire toute une population, données généalogiques ou biologiques, données relatives au mode de vie...), et ce dans un but de recherche médicale »(99).*

### II. 2. 1. 3. Centre de ressources biologiques

Cette formule regroupe un ensemble plus vaste car elle ne concerne pas seulement l'humain. Elle est issue à la fois de « *la Convention sur la diversité biologique, dite Convention de Rio de Janeiro, adoptée le 22 mai 1992 et de l'étude prospective de l'utilité de ces ressources pour les biotechnologies par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques* »(102). Ces ressources biologiques sont « *les ressources génétiques, les organismes ou éléments de ceux-ci, les populations, ou tout autre élément biotique des écosystèmes ayant une utilisation ou une valeur effective ou potentielle pour l'humanité* »(103). Un centre de ressources biologiques qui ne se consacre qu'à des échantillons humains devient ainsi synonyme du terme biobanque, mieux il lui apporte même une existence juridique. Seulement, « biobanque » étant plus couramment utilisé, nous utiliserons cet énoncé dans la suite de notre réflexion.

Les définitions permettent d'opérer une certaine distinction entre les collections et les biobanques. Il s'agit tout de même d'affiner encore cette distinction. La définition retenue par le Conseil National d'Éthique allemand peut nous y aider :

« *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 [...] Selon les objectifs d'une biobanque, des informations sur les personnes concernées, aussi bien génétiques que relatives à la santé et au mode de vie, peuvent être associées aux échantillons. Cette association confère aux collections d'échantillons toute leur importance. La particularité des biobanques, qui sont l'objet du présent avis, réside dans ce double caractère de collection à la fois d'échantillons et de données* ». La distinction paraît ici plus nette, biobanque et collection ne sont pas synonymes : la première désigne une instance qui peut contenir plusieurs exemplaires de la seconde. Une biobanque constitue un degré supérieur d'organisation d'une ou plusieurs collections d'échantillons biologiques auxquelles sont systématiquement associées divers types de données.(104)

En France, la loi relative à la bioéthique de 2004, opère une autre distinction. Elle définit tout d'abord une collection d'échantillons biologiques comme nous l'avons vu précédemment dans l'article L 1243-3, mais dans l'article L 1243-4 elle ajoute « *Tout organisme qui assure la conservation et la préparation de tissus et cellules du corps humain en vue de leur cession dans le cadre d'une activité commerciale, pour un usage scientifique...* »(105). Cet article, sans jamais les citer, concerne donc l'activité principale des biobanques : collectionner puis céder en n'ayant pas pour but d'utiliser ces échantillons.

Ainsi, si une biobanque désigne l'espace de mise en relation des échantillons biologiques et des données qui leurs sont associées avec pour fonction principale de les conserver et de les mettre à la disposition d'autres d'organismes de recherche, « *le terme « collection » est directement lié à une finalité d'utilisation pour les besoins de ses propres programmes de recherche* »(98).

Cambon-Thomsen et Rial-Sebbag(97), donnent une classification qui répertorie les situations que l'on rencontre fréquemment et qui peut nous éclairer sur la définition à donner à notre « collection de dents » :

- la première situation très répandue, et qui nous concerne directement, est de stocker des échantillons. A ce stade, on ne parle pas forcément de « collection » ou de « banque », et ce stockage a lieu dans le cadre d'un laboratoire ou d'un service, sans mesure administrative particulière. La conservation de l'échantillon fait partie du traitement de cet échantillon et n'est pas considérée comme une activité en soi. Cela concerne quelques dizaines ou centaines d'individus et aucun budget spécifique identifié n'est attribué à ce titre. C'est ce qu'il se produit régulièrement dans nos services d'Odontologie lorsqu'un chercheur souhaite récupérer plusieurs dents.
- la deuxième situation est celle d'une collection organisée, dans un but précis de recherche. Elle caractérise le passage du stade de simple conservation d'échantillons à celui de collection. Généralement, ce genre de collection est utilisé par le laboratoire qui l'a initié et cette utilisation s'étend aux structures et laboratoires avec qui il collabore: ce sont, par exemple, des laboratoires ou des services relevant de la même spécialité médicale(nous concernant il s'agirait bien évidemment de service d'odontologie ou de stomatologie). Au niveau administratif, elles sont généralement déclarées ou répertoriées avec plus ou moins de précision auprès de l'autorité administrative dont relève la structure (hôpital, organisme de recherche par exemple). Des avis peuvent être sollicités auprès de la CNIL si les données associées informatisées sont nominatives ; leur utilisation en recherche fait l'objet de demande d'avis auprès de CPP (Comité de Protection des Personnes). Cette organisation est l'objectif vers lequel doit tendre la constitution d'une collection en odontologie, on passerait ainsi de la première à la deuxième situation.
- la troisième situation, qui ne nous concerne plus directement mais qui permet de terminer notre travail de définition, est celle de la banque d'échantillons. On peut citer par exemple en France le CEPH (Centre d'études du polymorphisme humain : Fondation Jean Dausset), le Généthon, le Centre National de Génotypage à Evry. Elle concerne de nombreux échantillons (jusqu'à des dizaines de milliers d'individus). Dans le domaine public ou privé sans but lucratif, ce genre de banque est ouvert à des échanges largement internationaux dans un cadre clinique ou de recherche et les autorisations d'importation/exportation sont de règle. De telles structures accueillent également les collections d'échantillons qui ne peuvent être gardées ou gérées dans des laboratoires individuels ou qui sont issues de travaux collaboratifs. Ces banques sont généralement très structurées et organisées, avec des bases de données sophistiquées associées et du personnel de gestion de la banque dédié à cette activité.

Notre objectif de conservation des dents dans le service d'odontologie peut se définir comme une « collection d'échantillons biologiques » et non comme une biobanque. Ceci nous oblige à respecter la loi de santé publique de 2004, mais aussi, le régime juridique des éléments et produits du corps humain qui concerne les échantillons biologiques.

## **II. 2. 2. Encadrement réglementaire du prélèvement d'échantillons pour la constitution d'une collection**

Nous avons établi qu'une « collection de dents » avait tout à gagner à s'attribuer le statut de « collection d'échantillons biologiques ». Cependant, si nous nous octroyons le droit d'acquérir ce statut, cela nous impose de respecter le devoir d'encadrement réglementaire nécessaire à toute constitution d'une collection.

Cet encadrement réglementaire est défini par les principes généraux des lois de Bioéthique concernant les éléments et produits du corps humain : « *la non-patrimonialité (art. 16-1, 16-5 et 16-6 du Code Civil), l'obtention d'un consentement « révoquant à tout moment » (art. L. 1211-2 du CSP), l'information du donneur, la non-publicité, la gratuité, l'anonymat, les règles de sécurité sanitaire (articles L.1211-3 à L.1211-9 du CSP) »(98).*

Ces lois dites de « bioéthique » sont les lois de juillet 1994. Elles s'insèrent « *dans le Code Civil. Cette destination n'est pas innocente puisqu'il est celui qui régit les rapports des individus entre eux* »(106).

En pratique, dans le quotidien hospitalier, comment appliquer des principes justes et éthiques pour permettre la conservation de l'organe dentaire ?

Nous traiterons des principes de la loi de Bioéthique et démontrerons comment les appliquer à l'organe dentaire en cinq points :

- La nature du prélèvement
- L'information
- La non-opposition ou consentement
- La non-patrimonialité et interdiction de la publicité
- La confidentialité et l'anonymat

=>Les règles de sécurité sanitaire, très techniques, ne seront pas abordées car il s'agit de questions qui mériteraient l'attention d'experts.

### II. 2. 2. 1. La nature du prélèvement

Le prélèvement est un moment majeur préalable à l'existence de l'échantillon. Son encadrement est différent suivant la finalité pour laquelle les échantillons sont prélevés (médicale, scientifique, judiciaire), la personne source (majeur, mineur, majeur protégé, personne vivante, personne décédée, fœtus...), le type de ressources prélevés (organe, tissus, cellules, produits du corps humain et dérivés...) et enfin des situations de recueil (résidus d'exérèse opératoire, requalification de prélèvement médical, autopsie, recherche biomédicale...). Cependant, quel que soit l'échantillon humain, les lois de bioéthique décrivent des principes généraux à respecter.(98)

Notre « collection de dents » se retrouve encore ici confrontée à l'exclusion de ces lois en vertu du décret n°95-904 du 4 août 1995 : « *Ne sont pas soumis aux dispositions du titre Ier du livre VI du code de la santé publique les produits du corps humain désignés ci-après : les cheveux ; les ongles ; les poils ; les dents.* »(107) confirmé en cela par l'article L. 1211- 8 : « *Ne sont soumis aux dispositions du présent livre [...] les produits du corps humain pour lesquels il est d'usage de ne pas appliquer l'ensemble des principes qu'énoncent les articles L. 1211-1 à L. 1211-7* »(108). (Figure 9)

Exclus de la loi de bioéthique concernant les éléments et produits du corps humain	Concernés par la loi de bioéthique concernant les éléments et produits du corps humain
<ul style="list-style-type: none"><li>• cheveux</li><li>• ongles</li><li>• poils</li><li>• dents</li><li>• bactérie</li><li>• mycose</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• larmes</li><li>• sueur</li><li>• salive</li><li>• urine</li><li>• selles</li><li>• lait maternel</li><li>• pus</li></ul>

Figure 9 : Eléments et produits du corps humain (d'après Aegerter) (72)

On peut citer Ingrid Calliès, en 2004, qui ne prend pas la précaution d'exclure certains éléments du corps humain, et qui au contraire, donne une définition beaucoup plus large : « *Ces échantillons peuvent être issus de tissus solides, de sang, de salive, et de tout autre tissu ou fluide contenant des cellules nucléés, donc vecteurs d'information génétique.* »(67).

L'organe dentaire entre dans la définition d'Ingrid Calliès. Il faut respecter ces principes de la loi de Bioéthique, si nous voulons constituer une collection d'échantillons biologiques acceptable juridiquement.

### II. 2. 2. 2. L'information

Le sujet d'une recherche a le droit d'être informé ou de refuser cette information.

Cette information se doit d'être la plus complète possible. Elle peut porter sur la nature, le but, la durée et le déroulement du projet de recherche, les risques et les contraintes prévisibles, le bénéfice escompté du projet de recherche, notamment pour elle-même ou d'autres personnes, les mesures destinées à assurer la protection de ses données personnelles et ses droits.

On peut toutefois se demander ce qui est perçu réellement par les patients. En odontologie, la problématique des données associées, est pratiquement inexistante, ce que nous développerons avec l'anonymisation. De plus, nous sommes dans le cadre d'une collection prospective. L'information ne peut, de ce fait, être complète. L'expression, par les personnes, de leur droit de savoir ou de ne pas savoir en est complexifiée.(97) Les différentes destinations des échantillons, que ce soit pour la faculté lors des TP, ou pour des projets de recherche, ajoutent encore une difficulté.

Cette difficulté peut survenir lorsque les recherches envisagées relèvent d'un champ distinct de celui qui avait été initialement prévu et annoncé à la personne :

- en principe, aucune utilisation dans ce nouveau champ de recherche ne peut être effectuée sans avoir recueilli une nouvelle autorisation du patient à nouveau informé,
- il peut en être autrement si un comité de protection des personnes (CPP) juge que cette nouvelle information du patient n'est pas nécessaire.(65) Ce problème dans notre « collection de dents » pourrait survenir régulièrement. En effet les différents champs de la recherche odontologique ne nous permettront pas d'être très précis sur le devenir des dents collectées. Ainsi, si la dent est utilisée longtemps après son prélèvement, « *tout praticien devra être visionnaire et devenir acteur d'une véritable éthique d'anticipation* » (98).

Pour pallier à cette difficulté, un retour d'information et de résultat peut être proposé aux patients. Il ne peut être que collectif et non individuel. « *La réticence à donner des résultats individuels est liée au fait qu'un contexte de conseil par rapport à l'interprétation et à l'utilisation individuelle des résultats n'est pas toujours simple à mettre en oeuvre [...] la transmission de résultats généraux d'une étude n'a pas cet inconvénient, peut se faire même en cas d'anonymisation.* »(97).

#### **Comment informer le patient au sein de la structure hospitalière ?**

Des résultats de recherche, pratiquée avec l'utilisation de la « collection de dents », pourraient être affichés dans les services d'Odontologie des différents pôles hospitalier d'Odontologie. Les patients pourraient, de ce fait, ressentir l'utilité du don et être valorisés d'y participer.

Une fiche informative, distribuée à chaque patient, pourrait aussi venir compléter ce dispositif.

### *II. 2. 2. 3. Non-opposition ou consentement*

La loi pose à ce sujet un principe général : « *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* »(80). La révoquantibilité du consentement est notre principale difficulté comme nous le verrons ci-dessous.

Mais, au-delà du strict fait que la loi l'exige, le consentement repose lui-même, sur deux principes généraux, qui sont d'une part l'inviolabilité du corps humain (qui s'oppose à ce que l'on agisse sur le corps d'une personne sans son consentement) et, d'autre part, la disponibilité du corps humain (qui permet à la personne de consentir à certains actes sur son corps, comme des prélèvements par exemple).(15)

Le patient donne un consentement qui représente « *l'élément fondamental dégagé par la doctrine de l'autonomie de la volonté : celui qui s'oblige, qui se rend débiteur d'une obligation, doit y avoir préalablement consenti* »(109). Le silence, c'est un principe, ne vaut pas acceptation.

#### ***Pourquoi/comment recueillir un consentement au sein de la structure hospitalière ?***

Au niveau de l'organe dentaire, c'est un point que nous préciserons par la suite, le consentement est nécessaire en cas de recherche génétique.

Dans la pratique, après avoir bénéficié d'un délai de réflexion et obtenu toutes les réponses à ses questions, le patient signifie clairement à l'investigateur qui l'a approché, son accord ou son refus de participation à la recherche.

Si accord, il devra signer un « formulaire de consentement éclairé » qui sera contresigné par le chirurgien-dentiste investigateur. Un exemplaire de ce formulaire lui sera remis, un autre conservé par le chirurgien-dentiste, et en général un troisième par le promoteur.

La signature des personnes impliquées dans la recherche traduit l'aspect « exprès » du consentement. Lorsque la personne est dans l'incapacité de signer, le consentement et la signature sont demandés, selon les recherches, à son représentant légal ou à un proche(110).

Pour une « collection de dents », le cas des recherches en génétique pose problème. Le code civil demande à ce que toute recherche génétique ne soit effectuée qu'après obtention d'un consentement écrit. Comme nous venons de le voir, un consentement doit être révoquant. Cela nous contraint à la création d'un fichier de données des patients en lien avec les échantillons de dents. En effet, si un patient révoque son consentement, il doit être possible de retrouver sa dent extraite au milieu de la collection. Tout anonymisation des échantillons est impossible.

La recherche génétique en odontologie n'est pas très développée mais tout le travail des cellules souches que nous avons exposé mérite tout de même de prendre des précautions. Ainsi, dans ce cas le consentement écrit semblerait être la seule issue.

La loi prévoit une exception légale au principe du consentement écrit : lorsque le prélèvement réalisé pour le soin est « requalifié » pour la recherche, une absence d'opposition du patient suffit. La loi du 6 août 2004 a souhaité ainsi faciliter le recueil du consentement dans le cas de recherches sur des collections d'échantillons prélevés à l'occasion de soins(65) : « *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* ». (80) En cas de non-opposition, il est alors impossible de pratiquer une recherche génétique.

« *Le droit d'opposition n'est pas équivalent à l'exigence d'un consentement, car celui qui entend utiliser les éléments du corps humain n'a pas à obtenir l'accord préalable de la personne : c'est à celle-ci, en tant que titulaire du droit d'opposition de se manifester* »(102). L'importance de délivrer une information précise et complète au patient, sur toutes les facettes de la recherche odontologique, prend ici tout son sens. De telle sorte, que le patient puisse s'opposer à certaines recherches en raison de leur finalité.

### **Pourquoi et comment recueillir une non-opposition au sein de la structure hospitalière ?**

La non-opposition est nécessaire pour toutes les recherches qui ne nécessitent pas un consentement exprès et écrit. Cela concerne la majorité des recherches en Odontologie, comme nous le préciserons par la suite.

Dans la pratique, après information, le chirurgien-dentiste demande oralement si la personne s'oppose à participer :

- En cas d'opposition, la participation est impossible et ce refus doit être sans aucune conséquence pour le déroulement des soins habituels.
- En cas d'acceptation à participer, qualifiée de non-opposition, celle-ci est inscrite dans le dossier médical du patient par le professionnel de santé qui mène la recherche.

La personne approchée consent ou s'oppose donc à participer de façon orale, aucune attestation signature ou décharge de responsabilité ne peut lui être demandée.(110)

L'ensemble de ces points a été traité en 2013, par Le Breton et coll(54). Ils ont ainsi détaillé les arguments en faveur ou en défaveur du consentement ou de la non-opposition. Leur objectif était de poser un cadre éthique à la collecte des dents.

	Arguments en faveur	Arguments en défaveur
Consentement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorise le patient</li> <li>• Facilite les collaborations à l'international</li> <li>• Facilite les cessions de collections</li> <li>• Facilite les publications dans les grandes revues scientifiques</li> <li>• Pas plus difficile à obtenir que la non opposition</li> <li>• Apporte la preuve de l'existence réelle de patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépasse le cadre réglementaire actuel (hors recherche génétique)</li> <li>• Pourrait être angoissant pour le patient</li> <li>• Nécessite la création d'un fichier de patient</li> <li>• Réticence des scientifiques</li> </ul>
Non opposition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elle est juridiquement acceptable</li> <li>• Anonymisation totale possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'absence d'opposition est difficile à prouver</li> <li>• Ne permet pas les recherches en génétique</li> <li>• Restrictive à long terme</li> </ul>

Figure 10 : Consentement ou non-opposition (d'après Le Breton et coll.) (54)

Nous ne reviendrons pas sur tous les points développés dans cet article mais seulement sur quelques commentaires particuliers :

- Dans l'aspect quotidien de l'exercice hospitalier, la difficulté de mettre en place un fichier de patients par opposition à la possibilité d'anonymiser totalement la « collection de dents » peut décourager même les plus ardents défenseurs du consentement. L'anonymisation totale, que nous développerons, est un choix de facilité, certes, mais il semble essentiel de se laisser cette possibilité.
- Affirmer que l'absence d'opposition est difficile à prouver semble également être sujet à controverse. En effet, que dire dans ce cas de la preuve qui doit être apportée que l'information a bien été délivrée au patient et de façon complète.
- Le principal débat semble donc être les recherches en génétique. Mais cette discussion n'agit pas seulement notre sphère odontologique. Ainsi en 2007, Deplanque et coll. lors de la table ronde n°7 de Giens, qui a réunit des spécialistes afin de donner un avis et d'émettre des propositions sur les collections biologiques dans leur ensemble, exprime : « *compte tenu du développement de certains aspects de la biologie (génomique en particulier), comment définir ce qui relève ou non des caractéristiques génétiques, notamment ne convient-il pas de différencier les recherches génétiques identifiantes (c'est-à-dire les recherches permettant d'identifier le donneur du prélèvement) des recherches génétiques non identifiantes (celles évaluant certains éléments génétiques ne permettant pas d'identifier le donneur)?* »(109). Ce point reste toutefois anecdotique tant le volume de recherche génétique en odontologie reste faible.

#### II. 2. 2. 4. Non-patrimonialité et interdiction de la publicité

L'application de ces principes au niveau de la « collection de dents » ne paraît pas être primordiale. Nous ne sommes que peu confronté à une problématique financière de l'organe dentaire lors de sa conservation.

##### ○ Non- patrimonialité

C'est encore le code civil qui pose les bases de la non-patrimonialité : « *Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial* »(50) ou encore « *Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles* »(51). Ce principe permet d'échapper aux contradictions de l'indisponibilité. En effet, il interdit les actes de disposition à titre onéreux, mais non ceux à titre gratuit, comme le don.(15)

Le code de la santé publique précise : « *Aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits* »(111). La loi interdit donc toute rémunération du don d'organes et de tissus. C'est un acte de générosité entièrement gratuit.

En ce qui concerne les déchets opératoires, et cela nous concerne tout particulièrement, pendant longtemps certains ont été vendus « *par les hôpitaux à des laboratoires ou à des firmes cosmétiques ou pharmaceutiques* »(15). Ici, il s'agit surtout de la récupération non encadrée par la loi pendant des années, des placentas après accouchement.

Mais, on l'a vu avec le procès Clinident Biopharma, la non-patrimonialité devrait s'appliquer. Sinon, aucun autre argument ne pourra, à l'avenir, s'opposer à la constitution de « banques de dents », par des firmes commerciales.

### ***Comment appliquer la non-patrimonialité au sein de la structure hospitalière ?***

Dans la pratique, la non-patrimonialité s'impose dans les relations entre donneur et préleveur. Ni l'investigateur, ni celui qui prélève l'organe dentaire pour le compte de ce dernier, ne peuvent rémunérer les patients. Ces derniers peuvent au mieux prétendre à une compensation, c'est-à-dire en pratique au remboursement des leurs frais engagés (transport, journée de travail...)(99).

Cette dernière disposition ne semble pas devoir être mise en pratique car le patient n'engage aucun frais supplémentaire lors du don de sa dent.

- Interdiction de la publicité

Cela ne concerne que le centre hospitalier, ou l'investigateur qui sera nommé pour diriger la « collection de dent ». Il est ainsi affirmé : « *La publicité en faveur d'un don d'éléments ou de produits du corps humain au profit d'une personne déterminée ou au profit d'un établissement ou organisme déterminé est interdite* »(112).

L'information des patients est une obligation mais elle ne doit pas être collective ni se transformer en « appel à céder sa dent ».

#### ***II. 2. 2. 5. La confidentialité et l'anonymat***

Ces deux principes généraux des lois de Bioéthique concernant les éléments et produits du corps humain sont intimement liés. Pour permettre la plus grande confidentialité aux participants de nos recherches odontologiques, quelle meilleure réponse que l'anonymisation des échantillons ?

- La confidentialité

« *Nul ne sera l'objet d'immixtions arbitraires dans sa vie privée, sa famille, son domicile ou sa correspondance, ni d'atteintes à son honneur et à sa réputation* »(113). L'article 12 de la Déclaration universelle des droits de l'homme évoque ce droit à la vie privée que tout être humain détient. Le respect de la confidentialité constitue, dans toutes les recherches scientifiques, à la fois une norme et un principe éthique reconnus par de nombreux pays.(114)

La recherche génétique, sur l'organe dentaire entre autre, inquiète et certains pensent qu'elle remet en cause la confidentialité. Ce problème concerne toute la sphère médicale. C'est ce qui fait dire à Le Roux et coll. que « *dans la pratique tout tissu stocké est une source potentielle d'informations génétiques* »(98). Pour eux, « *l'appréhension du risque s'est faite par analogie à la médecine légale qui compare l'empreinte génétique des échantillons du coupable avec celle des suspects grâce au fichier national automatisé* »(98).

On comprend bien, que la recherche scientifique ne poursuit absolument pas le même objectif. Il s'agit d'identifier une pathologie mais il n'y a pas de retour vers l'individu. « *La personne est, dans ce cas, une unité statistique indivisible de l'ensemble : la retrouver pour l'identifier serait l'équivalent de chercher une « aiguille dans une botte de foin »* » (98).

Le risque de retrouver l'individu par le biais de ses échantillons génétiques est donc exclu. Mais en Odontologie, comme dans les autres disciplines, l'exigence de la révocabilité du consentement, lors de recherche génétique, oblige à la création d'un fichier des données du patient. De ce fait, les dispositions de la loi informatique et liberté sont alors sensées s'appliquer. La loi définit que les données de santé sont sensibles car elles sont potentiellement attentatoires à la vie privée et qu'elles doivent de ce fait être particulièrement protégées pour leur utilisation en recherche.(55)

### ***Comment préserver la confidentialité des participants à la recherche au sein de la structure hospitalière ?***

Deux situations peuvent se rencontrer :

- Si la recherche sur la dent extraite est génétique, alors la création d'un fichier de données du patient est obligatoire. Pour préserver la confidentialité, des protocoles très précis de codage et de protection des données devront être mis en place.
- Pour tout autre recherche, l'anonymisation s'impose. En effet, c'est la situation « *la plus protectrice vis-à-vis de la confidentialité mais elle empêche le contrôle par la personne des utilisations de son échantillon qui ne peut plus être identifié au sein d'une collection, et ne peut donc plus en être retiré* » (97). La non-opposition, qui s'applique pour ces recherches non génétique, n'est pas révocable et ne requiert donc pas de garder un lien entre le patient et son organe dentaire.

- L'anonymat

Il existe différents degrés d'identification d'un échantillon biologique. **(Figure 11)** L'anonymat correspond aux deux derniers degrés, c'est à dire qu'il ne peut plus y avoir d'identification de l'individu à l'origine de l'échantillon.

### Degrés d'identification

**Nominatifs** : les échantillons et données ont un lien direct avec la personne ;

**Codés** : les échantillons et données sont identifiés par un code simple, la personne n'est plus directement « visible », il existe différents niveaux de codage ;

**Non identifiables ou anonyme** : aucun lien avec le participant dès le prélèvement.

**L'anonymisation** est la perte totale de tout lien avec la source par destruction à un temps  $t$  des clés de codages ou codes de cryptage.

Figure 11 : Différents degrés d'identification des échantillons biologiques (d'après Le Roux et coll.) (98)

En fonction des pays, les contraintes sur les degrés d'identification sont différentes.

Au Canada, « *le Canadian Tri Council Policy Statement exige que les échantillons soient au moins codés afin de minimiser les risques d'identification* » (114). Aucun échantillon ne peut être nominatif.

En Suisse, l'anonymisation est inscrite et favorisée dans l'ordonnance de 2013 relative à la recherche sur l'être humain.

Le Conseil de l'Europe, quand à lui, a émis une recommandation, en 2006, qui définit deux degrés d'identification fusionnant chacun deux des catégories précédentes :

- Matériel biologique identifiable (regroupe nominatifs ou codés)
- Matériel biologique non identifiable (regroupe anonymes ou anonymisés) (115)

L'avantage de cette recommandation est qu'elle s'applique à tous les pays membres de l'Union Européenne, et donc à la France. En France, le Code de Santé Publique ne définit l'anonymat qu'en cas de don, entre, un donneur et un receveur. Cette recommandation Européenne nous permet donc de combler cette lacune juridique. La terminaison de matériel biologique identifiable ou non identifiable, entérinée par cette recommandation, est donc directement applicable pour qualifier le degré d'identification d'une « collection de dents ».

Pour le Conseil de l'Europe, dans l'article 8 de cette recommandation : « *Le matériel biologique et les données associées devraient être rendus anonymes, dans la mesure où une telle anonymisation est appropriée eu égard à l'activité de recherche concernée [...] toute utilisation de matériels biologiques et de données associées sous forme identifiée ou codée, ou rendus anonymes de façon réversible, devrait être justifiée par le chercheur* » (115).

Cet article de loi demande une justification à la conservation du lien entre le matériel biologique et les données associées, et prône l'anonymisation dans toutes les autres situations. C'est exactement la voie que nous avons décidé d'emprunter en établissant une distinction entre les recherches génétiques sur dents extraites et les autres non génétiques.

En effet, les activités de recherche odontologique classique, ou les activités d'enseignement pendant les travaux pratiques à la Faculté d'Odontologie, ne peuvent justifier de garder des données associées. Une collection particulière avec données associées pourrait être instaurée au cas par cas si une recherche génétique venait à être établie.

### ***Comment anonymiser les dents extraites au sein de la structure hospitalière ?***

Pour anonymiser du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé, toutes les informations qui, combinées, permettent de rétablir l'identité de la personne sans efforts disproportionnés, doivent être rendues définitivement méconnaissables ou être détruites en particulier : le nom, l'adresse, la date de naissance et les numéros d'identification caractéristiques. (116)

En Suisse, où la pratique de l'anonymisation est inscrite dans l'ordonnance de 2013, il est précisé que des informations doivent être fournies à la personne concernée par écrit ou par oral :

- l'anonymisation envisagée du matériel biologique et des données personnelles génétiques à des fins de recherche ;
- le droit qu'elle a de s'y opposer ;
- les conséquences de l'anonymisation sur les résultats concernant sa santé ;
- la possibilité de transmettre du matériel biologique et des données à des tiers à des fins de recherche. (116)

Ce modèle Suisse nous permet de comprendre la marche à suivre. Il faudra, cependant, s'appuyer sur des instances Françaises, telles que les CPP ou les Agences Régionales de Santé, pour affiner cette procédure.

Nous avons défini ce qu'est une collection biologique. Nous avons traité des principes généraux de la loi de Bioéthique qui s'appliquent aux échantillons de cette collection. Nous devons maintenant développer comment monter un projet d'une « collection de dents ».

### **II. 2. 3. Formalités et procédures administratives d'une collection**

Dans l'hypothèse d'une collection pour l'organe dentaire, les formalités et les procédures administratives, utilisées pour les collections d'échantillons biologiques, devront être appliquées.

#### *II. 2. 3. 1. Les formalités actuellement en vigueur*

Elles doivent être effectuées par l'établissement, qui assure la conservation des échantillons. Ceci vaut même dans le cas où l'établissement concerné n'est pas à l'origine directe du recueil des échantillons et qu'il conserve des éléments biologiques qui ont été réunis par un ou plusieurs autres organismes, ou, de leur propre initiative, par un ou plusieurs professionnels ou équipes de professionnels.(65) Ces formalités peuvent donc être effectuées une seule fois pour les différents services du pôle d'odontologie par exemple.

Dans la pratique, la mise en place d'une collection, « comporte cinq étapes majeures possibles :

1. collecte,
2. constitution,
3. conservation,
4. utilisation primaire,
5. devenir de cette collection suivant différents cas de figures, c'est-à-dire : destruction ou anonymisation, utilisation ultérieure, transfert vers un organisme de conservation et cession. »(67)

Afin de s'assurer de la pertinence scientifique des projets et du respect des règles d'hygiène et de sécurité, la constitution d'une collection d'échantillons biologiques doit faire l'objet d'une déclaration : « l'obligation de déclaration s'impose tout autant [...] aux activités de conservation [...] qui porteraient par exemple sur un nombre réduit d'éléments biologiques ou sur une détention très limitée dans le temps. »(65). La « collection de dents » que l'on souhaite établir a, donc, bien une obligation légale d'être déclarée.

Cette déclaration doit s'effectuer auprès du ministre chargé de la recherche et, si l'organisme est un établissement de santé, ce qui est notre cas au niveau du pôle d'Odontologie, du directeur de l'Agence Régionale de Santé (anciennement appelée Agence Régionale de l'Hospitalisation) territorialement compétent. (2) **(Figure 12)**

« La loi de bioéthique a assorti cette déclaration préalable de l'avis d'un comité de protection des personnes sur la « qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet » (article L. 1243-3 du code de la santé publique). »(96).

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) vérifie que le patient a bien été informé de l'intérêt scientifique de la recherche ; du but et des modalités de prélèvement ; du lieu de conservation et du responsable de la collection ; de l'utilisation ultérieure qui sera donnée à l'échantillon et enfin de la possibilité de s'opposer à l'utilisation ou à la conservation des prélèvements. Sur les modalités de cette information, il peut également vérifier qu'elle a bien été délivrée à l'oral par le praticien et à l'écrit par une notice explicative par exemple. (101)

« Le délai de réponse pour le comité est de 35 jours, avis transmis au ministère de la Recherche. L'absence de réponse dans les délais vaut avis favorable » (57). (Figure 12)

« Ces dispositions s'appliquent aux collections constituées à partir d'éléments du corps humain issus de patients vivants aussi bien que de patients décédés : elles concernent donc le cas échéant les échantillons conservés dans le cadre d'autopsies » (65). Ainsi, lorsque les prélèvements sont réalisés sur des personnes décédées, le dossier doit également être soumis à l'Agence de Biomédecine qui a 2 mois pour opposer un éventuel refus. (109) (Figure 12)

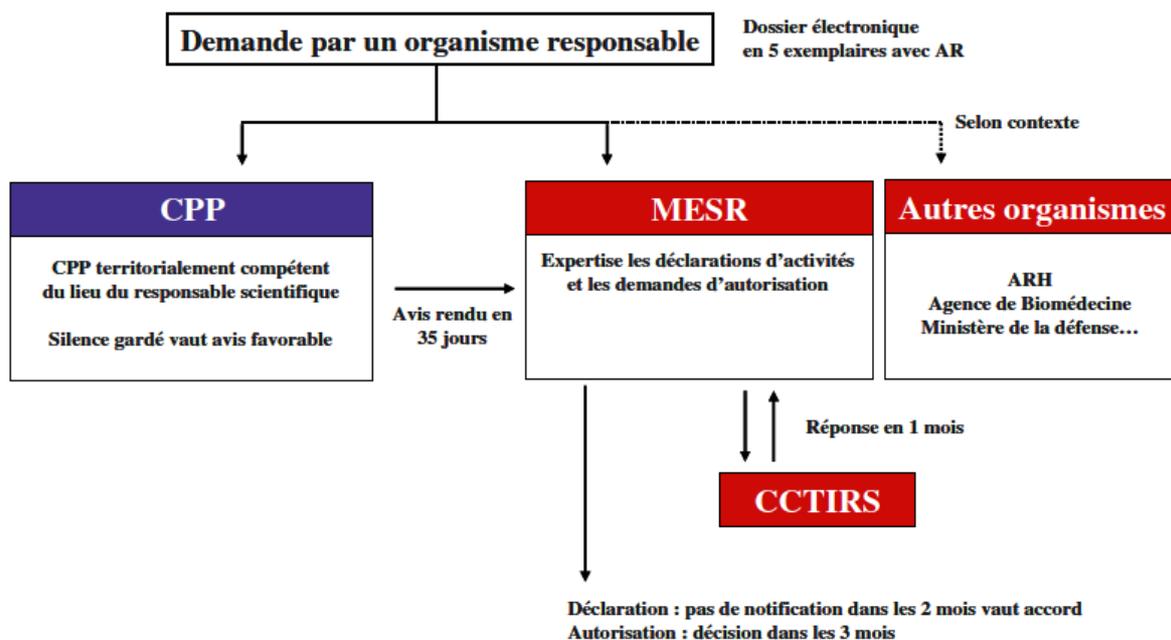


Figure 12 : Procédure actuelle d'autorisation d'activités de collections (d'après Deplanque et coll.) (109)

En pratique, la procédure à suivre est de télécharger le formulaire sur le site CODECOH du ministère de la Recherche. Ensuite, il faut effectuer une triple soumission au ministère, au CPP et à l'ARS qui évaluent le dossier et les documents fournis. La décision, quand elle est favorable, est valable 5 ans.(55). Cette durée de validité impose de mettre à jour les dossiers de collection, si nécessaire : par exemple lors d'un changement de responsable de collection ou de site de conservation.(101)

Ce responsable de collection ou « *responsable scientifique doit être désigné au sein de l'établissement ou de l'organisme pour chaque banque ou collection à visée scientifique* »(2). Une convention peut le cas échéant être passée entre les différents établissements concernés, s'ils ont concouru à la constitution d'une collection. Ceci n'est pas contradictoire avec la nécessaire identification d'un « responsable scientifique » pour chaque collection ou plus généralement pour une activité de conservation sur un site donné.(65)

**Une convention liant les différents services du pôle d'odontologie pourrait donc être passée pour simplifier les démarches administratives et ne pas les multiplier.**

Les textes prévoient de strictes obligations de sécurité sanitaire pour la conservation d'échantillons biologiques humains qui sont énoncés dans la « *directive européenne du 31 mars 2004 : modalités de supervision et de contrôle par les autorités publiques, traçabilité, conditions d'importation et d'exportation, registres, gestion des incidents et réactions indésirables graves, recueil du consentement des personnes, protection des données et confidentialité, gestion de la qualité, qualification et responsabilités des personnels et du responsable de collection, conditions de stockage...* »(2)

L'exigence de la déclaration permet aux autorités administratives compétentes (Ministère ; CPP ; ARH) de vérifier que ces exigences légales sont remplies et d'exercer, si nécessaire, son pouvoir de police.(102) Ce contrôle est surtout exercé par le ministère de la Recherche qui a la possibilité de s'opposer à la constitution de la collection a priori et qui peut a posteriori la suspendre ou en demander le retrait. Des sanctions pénales sous la forme de délit peuvent même être prononcées en cas de défaut de recueil du consentement ou de défaut de déclaration.(55)

**Toutes ces formalités ne poseront aucun problème en cas de déclaration d'une « collection de dents » anonymisée et obtenue grâce à une non-opposition des patients.**

**Cependant, en cas de recherches génétiques, le consentement du patient est obligatoire comme nous l'avons vu. Dans ce cas, la révocabilité du consentement induit la constitution d'un fichier de données à caractère personnel.**

La protection de ces données nous impose une procédure supplémentaire de protection des patients. Tout d'abord, comme nous l'avons vu, il convient de faire une demande d'avis auprès du Comité Consultatif en matière de Traitement de l'Information dans la Recherche en Santé (CCTIRS) qui a toute latitude pour émettre un avis négatif sur les modalités de gestion des données. Si cette instance ne transmet pas de réponse au bout d'un mois cela vaut un avis favorable. Eclairée par le CCTIRS, la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) peut ensuite refuser de donner son autorisation. Elle a pour cela un temps imparti de deux mois renouvelable une fois. Si elle ne transmet pas de réponse cela vaut un avis défavorable.(109)

### II. 2. 3. 2. Les perspectives de la loi Jardé

La loi Jardé a cherché à corriger ces lourdeurs administratives. Nous sommes dans l'attente des décrets d'application. Toutefois, il paraît intéressant d'envisager le protocole et les formalités administratives qu'elle détermine et décrire les grandes avancées en terme de simplification.

Dans ce nouveau texte de loi, « *la collection est déclarée au sein du protocole de recherche et elle est donc soumise au comité de protection des personnes en même temps que le reste du protocole. Ce n'est qu'à l'issue de la recherche que la déclaration d'activité est effectuée auprès du ministère chargé de la recherche* »(96). La loi Jardé impose, donc, la séparation entre la déclaration d'un organisme de recherche au ministère de la Recherche et « l'activité » de prélèvement en elle-même(78). Les démarches sont simplifiées. La déclaration au ministère de la recherche de notre « collection de dents », n'aura lieu qu'une fois la recherche, utilisant ces dents, terminée.

Un autre apport, dans l'article 3, est un nouveau critère imposé lors de l'étude des dossiers au CPP relatif à « la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherche sur la personne ». D'une part, la constitution de ces collections fait désormais partie intégrante du champ des recherches sur la personne, d'autre part, le comité de protection des personnes a pour missions exprès d'examiner toutes les constitutions de collections.(96)

Cela nous intéresse tout particulièrement, puisque, la recherche en Odontologie n'étant pas la priorité des CPP, il pourrait être inquiétant de monter un dossier sans avoir la certitude de pouvoir le faire aboutir.

Pour les recherches génétiques des évolutions ont également vu le jour. S'il s'agit d'échantillons déjà établis en collections, une dérogation au recueil du consentement est possible, autorisant une simple information de la personne.

Une dérogation de cette information de la personne, après obtention d'un avis favorable du CPP, est autorisée en cas d'impossibilité de retrouver cette personne, le décès étant inclus. Ainsi, alors que les recherches génétiques sur prélèvements issus de patients décédés étaient jusqu'alors impossibles, la loi Jardé permet d'obtenir une dérogation au consentement par le biais du CPP.(101)

Dans la pratique, la loi Jardé nous imposera, ainsi, une nouvelle chronologie :

1. Constitution de la collection (Art L1123-7)
  - Avis du CPP (découplé de la déclaration au MESR, avec un dossier spécifique)
  - Information/ consentement ou non-opposition (consentement si génétique)
2. Déclaration au MESR (Art L1243-3) A la fin de la recherche seulement
3. Changement de finalité d'une collection déjà constituée (art L1211-2)
  - pas d'avis systématique du CPP
  - information, non opposition
  - sauf si impossible ou si CPP sollicité par l'investigateur ne l'estime pas nécessaire

L'encadrement de notre « collection de dents » est maintenant précisé. Que ce soit au niveau éthique ou juridique, des procédures très précises doivent être appliquées. Au niveau des règles sanitaires que nous n'avons pas abordées, quelques précisions devront être apportées par des spécialistes au sein de l'Agence Régionale de Santé.

Par la suite, une idée pourrait être de créer un guide de bonnes pratiques des collections de recherche à destination de l'Odontologie. Le Roux et coll, en 2003, ont établi un résumé des principes et règles que devrait comporter un tel guide dans une collection de recherche généraliste mais qui peut s'appliquer aux principes et règles d'une « collection de dents » :

- *« principes de protection de la personne non seulement physique mais intégrant sa vie privée et familiale (consentement, informations, évaluation préalable par comité d'éthique indépendant...) » ;*
- *principes d'éthique et d'équité des pratiques d'usages et de réutilisation des collections incluant des règles d'accès et de cession ;*
- *règles de qualité et de contrôle des échantillons caractérisant la valeur scientifique du spécimen ainsi qu'établissant le niveau de risque pour le manipulateur et son environnement ;*
- *règle standard d'utilisation, de conservation, de stockage, de réutilisations, de transformation... »(98)*

Le respect de ces procédures est la garantie de parvenir à concevoir une « collection de dents », qui sera essentielle pour la recherche et la pédagogie universitaire.

### III. Propositions

A l'aide de ces outils juridiques, nous proposons des tableaux récapitulatifs regroupant les différentes situations de recueils qui peuvent se présenter et la marche à suivre pour chacune. Il a été pris en compte la situation actuelle régie par la loi de santé publique de 2004 et la loi Jardé dont les décrets d'application sont à paraître. Bien entendu, il ne s'agit que d'un travail préliminaire. Des investigations auprès du CPP ou de l'ARS devront être menées pour vérifier la faisabilité de la mise en place d'une telle « collection de dents » à l'hôpital.

<b>Loi de santé publique de 2004</b>	<b>Patient majeur</b>	
	Dent non pulpée/Dent pulpée sans recherche génétique	Dent pulpée/recherche génétique
<b>Intitulé</b>	Collection d'échantillon biologique	Collection d'échantillon biologique source d'ADN
<b>Promoteur</b>	Initiateur de la recherche	Initiateur de la recherche
<b>Investigateur</b>	Médecin	Médecin
<b>Information</b>	Complète	Complète et risques associés
<b>Formulaire</b>	Non-opposition	Consentement exprès et écrit
<b>Identification</b>	Anonymisation	Nominatifs ou codés
<b>Déclaration de début de protocole</b>	Ministère de la recherche + ARS + CPP	Ministère de la recherche + ARS + CPP
<b>Déclaration en fin de recherche</b>	X	X
<b>Protection des données</b>	Aucune	CCTIRS + CNIL

Figure 13 : Proposition d'une procédure actuelle chez le patient majeur

<b>Loi santé publique de 2004</b>	<b>Patient mineur ou majeur sous tutelle</b>	
	Dent non pulpée/Dent pulpée sans recherche génétique	Dent pulpée/recherche génétique
<b>Intitulé</b>	Collection d'échantillon biologique	Collection d'échantillon biologique source d'ADN
<b>Promoteur</b>	Initiateur de la recherche	Initiateur de la recherche
<b>Investigateur</b>	Médecin	Médecin
<b>Information</b>	Complète aux parents et à l'enfant	Complète et risques associés aux parents et à l'enfant
<b>Formulaire</b>	Non-opposition des parents (ou d'un seul : cas particuliers)	Consentement exprès et écrit des parents (ou d'un seul : cas particuliers)
<b>Identification</b>	Anonymisation	Nominatifs ou codés
<b>Déclaration en début de protocole</b>	Ministère de la recherche + ARS + CPP	Ministère de la recherche + ARS + CPP
<b>Déclaration en fin de recherche</b>	X	X
<b>Protection des données</b>	Aucune	CCTIRS + CNIL

Figure 14 : Proposition d'une procédure actuelle chez le patient mineur ou majeur sous tutelle

<b>Loi Jardé</b>	<b>Patient majeur</b>	
	Dent non pulpée/Dent pulpée sans recherche génétique	Dent pulpée/recherche génétique
<b>Intitulé</b>	Collection d'échantillon biologique	Collection d'échantillon biologique source d'ADN
<b>Promoteur</b>	Responsable de la recherche	Responsable de la recherche
<b>Investigateur</b>	Personne qualifiée	Personne qualifiée
<b>Information</b>	Complète	Complète et risques associés
<b>Formulaire</b>	Non-opposition (dérogation possible après avis CPP)	Consentement exprès et écrit (dérogation possible après avis CPP)
<b>Identification</b>	Anonymisation	Nominatifs ou codés
<b>Déclaration de début de protocole</b>	CPP + ANSM (simple résumé)	CPP + ANSM (simple résumé)
<b>Déclaration en fin de recherche</b>	Ministère de la recherche + ARS	Ministère de la recherche + ARS
<b>Protection des données</b>	Aucune	CNIL (méthodologie de référence ?)

Figure 15 : Proposition d'une procédure à venir chez le patient majeur

<b>Loi Jardé</b>	<b>Patient mineur ou majeur sous tutelle</b>	
	Dent non pulpée/Dent pulpée sans recherche génétique	Dent pulpée/recherche génétique
<b>Intitulé</b>	Collection d'échantillon biologique	Collection d'échantillon biologique source d'ADN
<b>Promoteur</b>	Responsable de la recherche	Responsable de la recherche
<b>Investigateur</b>	Personne qualifiée	Personne qualifiée
<b>Information</b>	Complète aux parents et à l'enfant	Complète et risques associés aux parents et à l'enfant
<b>Formulaire</b>	Non-opposition parentale (dérogation possible après avis CPP)	Consentement exprès et écrit d'un des parents (dérogation possible après avis CPP)
<b>Identification</b>	Anonymisation	Nominatifs ou codés
<b>Déclaration en début de protocole</b>	CPP + ANSM (simple résumé)	CPP + ANSM (simple résumé)
<b>Déclaration en fin de recherche</b>	Ministère de la recherche + ARS	Ministère de la recherche + ARS
<b>Protection des données</b>	Aucune	CNIL (méthodologie de référence ?)

Figure 16 : Proposition d'une procédure à venir chez le patient mineur ou majeur sous tutelle

## CONCLUSION

---

La recherche scientifique sur l'homme n'est pas un domaine exclusivement réservé aux seuls médecins. La compétence unanimement reconnue du chirurgien-dentiste dans le domaine du soin ne doit pas être remise en cause lorsqu'il devient chercheur. Connaître la loi et savoir l'appliquer est indispensable dès lors que l'on travaille sur des sujets sensibles comme la recherche. Mais connaître la loi, c'est aussi avoir une capacité d'anticipation sur son évolution au fil du temps.

L'organe dentaire extrait, dont la majorité des cliniciens ne connaissent ni son statut juridique ni même son encadrement en cas de recherche, est mis de côté, délaissé. Pourtant, considérant les différents facteurs que nous avons énumérés tout au long de ce travail, une réflexion plus poussée sur son statut devrait avoir lieu. Devons-nous attendre une évolution de la loi? Devons-nous abandonner les publications internationales faute de ne pouvoir accéder à l'avis du Comité de Protection des Personnes ?

La recherche en odontologie, en France, pourrait se prémunir des risques inhérents à la conservation, non encadrée, d'éléments du corps humain. Il faudrait, pour cela, adopter une attitude plus volontariste, dépasser l'exclusion de l'organe dentaire, du fait de sa classification comme phanère. On ne peut attendre une éventuelle remise en cause de ce statut qui, sans doute, pourrait ne jamais advenir.

Des outils juridiques existent déjà. La collection d'échantillons biologiques humains est une réponse qui nous est offerte par la loi. Régulièrement améliorée depuis sa promulgation en 1996, elle peut permettre de conserver les dents en respectant un encadrement juridique et éthique. De plus, elle n'est pas forcément destinée à un usage scientifique stricto sensu, et, de ce fait, pourrait permettre de l'utiliser pour offrir une solution aux travaux pratiques sur dents extraites.

La nouvelle loi Jardé pourra, également, dès ses décrets d'application parus, nous offrir une aide précieuse avec la possibilité d'accéder à un avis du CPP pour toute recherche.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Piette E, Goldberg M. La dent normale et pathologique. De Boeck Supérieur; 2001. 388 p.
2. Dupont M. Recueillir, conserver et utiliser des échantillons biologiques humains à l'hôpital. Rueil-Malmaison; Paris: Doin : Lamarre ; Assistance publique-Hôpitaux de Paris; 2008.
3. Wheeler PR, Young B, Heath JW. Histologie fonctionnelle. De Boeck Supérieur; 2001. 426 p.
4. Code de la santé publique - Article R1211-49. Code de la santé publique.
5. Wainsten J-P. Le Larousse médical. Larousse; 2009.
6. Code de la santé publique - Article R1335-1. Code de la santé publique.
7. Regard R. La gestion des déchets d'activité de soins. Revue d'Orthopédie Dento-Faciale. 2004 Dec;38(4):437-48.
8. Lam A. L'organisation de la gestion des déchets. Elsevier Masson. 2011 avril-juin;30(2):96-8.
9. Code de la santé publique - Article R1335-2. Code de la santé publique.
10. Code de la santé publique - Article R1335-5. Code de la santé publique.
11. Bourgois S. Les catégories de déchets au bloc opératoire. Elsevier Masson. 2011 avril-juin;30(2):99-102.
12. Pillet A. Tri des déchets d'activités de soins des professionnels de santé du secteur diffus. Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME); 2012.
13. Direction générale de la santé, editor. Déchet d'activités de soins à risques Comment les éliminer? 2009.
14. Code de la santé publique - Article L1245-2. Code de la santé publique.
15. Mirkovic A. Le régime juridique des éléments et produits du corps humain. Droit, Déontologie & Soins. 2003 Dec;3(4):436-51.
16. Pauvert B, Latour X. Libertés publiques et droits fondamentaux. Studyrama; 2006. 356 p.
17. Pääbo S. Preservation of DNA in ancient Egyptian mummies. Journal of Archaeological Science. 1985 Nov;12(6):411-7.
18. Susanne C, Rebato E, Chiarelli AB. Anthropologie biologique: évolution et biologie humaine. De Boeck Supérieur; 2003. 782 p.

19. Grimoud A-M, Mauger MB, Lodter JP. Critères de sélection d'échantillons dentaires pour l'étude de l'ADN ancien. *Antropo*. 2004;(6):43–51.
20. Grimoud A-M, Keyser C, Calvo L, Pajot B. Schémas d'incisions et de fracture des différents morphotypes de dents adaptés au recueil de pulpes dentaires et à l'analyse d'ADN. *Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*. 2002 Jun 1;(14 (1-2)).
21. Bou C, Bénali L, Samot J, Glock N. Le recueil des indices pour les empreintes génétiques en odontologie légale. *Actualités Odonto-Stomatologiques*. 2010;(252):393–404.
22. Ohira H, Yamada Y. Advantages of dental mitochondrial DNA for detection and classification of the sequence variation using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999 Sep;20(3):261–8.
23. Sweet DJ, Sweet CH. DNA analysis of dental pulp to link incinerated remains of homicide victim to crime scene. *J Forensic Sci*. 1995 Mar;40(2):310–4.
24. Ginther C, Issel-Tarver L, King M-C. Identifying individuals by sequencing mitochondrial DNA from teeth. *Nat Genet*. 1992 Oct;2(2):135–8.
25. Schwartz TR, Schwartz EA, Mieszerski L, McNally L, Kobilinsky L. Characterization of deoxyribonucleic acid (DNA) obtained from teeth subjected to various environmental conditions. *J Forensic Sci*. 1991 Jul;36(4):979–90.
26. Baker LE, McCormick WF, Matteson KJ. A silica-based mitochondrial DNA extraction method applied to forensic hair shafts and teeth. *J Forensic Sci*. 2001 Jan;46(1):126–30.
27. Moreno F, Moreno S, Merlati G, Marin L, Savio C. Effects of high temperatures on different dental restorative systems: Experimental study to aid identification processes. *Journal of Forensic Dental Sciences*. 2009;1(1):17.
28. David C. Déchet infectieux Elimination des DASRI et assimilés Prévention et réglementation. INRS ED 918. Institut National de Recherche et de Sécurité; 2013.
29. Collart Dutilleul P-Y, Thonat C, Jacquemart P, Cuisinier F, Levallois B, Chaubron F. Les cellules souches de la pulpe dentaire : caractéristiques, cryopréservation et potentialités thérapeutiques. *L'Orthodontie Française*. 2012 Sep 5;83(3):209–16.
30. Renard E, Lopez-Cazaux S, Guicheux J, Weiss P, Laboux O, Alliot-Licht B. Les cellules souches de la pulpe dentaire. *Comptes Rendus Biologies*. 2007 Sep;330(9):635–43.
31. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Dec 5;97(25):13625–30.
32. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002 Aug;81(8):531–5.

33. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *PNAS*. 2003 May 13;100(10):5807–12.
34. Shi S, Gronthos S. Perivascular Niche of Postnatal Mesenchymal Stem Cells in Human Bone Marrow and Dental Pulp. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(4):696–704.
35. Télecès O, Laurent P, Zygouritsas S, Burger A-S, Camps J, Dejou J, et al. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch Oral Biol*. 2005 Feb;50(2):103–8.
36. Mori G, Centonze M, Brunetti G, Ballini A, Oranger A, Mori C, et al. Osteogenic properties of human dental pulp stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010 Jun;24(2):167–75.
37. Iohara K, Zheng L, Ito M, Tomokiyo A, Matsushita K, Nakashima M. Side Population Cells Isolated from Porcine Dental Pulp Tissue with Self-Renewal and Multipotency for Dentinogenesis, Chondrogenesis, Adipogenesis, and Neurogenesis. *STEM CELLS*. 2006;24(11):2493–503.
38. Rai S, Kaur M, Kaur S. Applications of stem cells in interdisciplinary dentistry and beyond: an overview. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Apr;3(2):245–54.
39. Gotlieb EL, Murray PE, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. An ultrastructural investigation of tissue-engineered pulp constructs implanted within endodontically treated teeth. *J Am Dent Assoc*. 2008 Apr;139(4):457–65.
40. D' Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater*. 2009;18:75–83.
41. Lymperi S, Ligoudistianou C, Taraslia V, Kontakiotis E, Anastasiadou E. Dental Stem Cells and their Applications in Dental Tissue Engineering. *Open Dent J*. 2013;7:76–81.
42. Alge DL, Zhou D, Adams LL, Wyss BK, Shadday MD, Woods EJ, et al. Donor-matched comparison of dental pulp stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2010 Jan;4(1):73–81.
43. Riou-Milliot S. Quand les dents repousseront. *Sciences et avenir* (1949). 2012;p.72–75.
44. Kaur N, Nagpal A. Extracted wisdom teeth: Preserve or discard??? *Dental Research Journal*. 2013 Jun;10(3):408.
45. Safar SH. Recherche sur les cellules souches et but thérapeutique. *Droit, Déontologie & Soins*. 2013 décembre;13(4):482–5.
46. France, Cour administrative d'appel de Lyon, 6ème chambre - formation à 5, 04 juillet 2013, 12LY01194 [Internet]. Inédit au recueil Lebon. 2013 [cited 2013 Nov

- 19]. Available from: [www.juricaf.org/arret/FRANCE-COURADMINISTRATIVE-DAPPELDELYON-20130704-12LY01194](http://www.juricaf.org/arret/FRANCE-COURADMINISTRATIVE-DAPPELDELYON-20130704-12LY01194)
47. Code de la santé publique - Article L1243-2. Code de la santé publique.
  48. Code de la santé publique - Article L1245-5. Code de la santé publique.
  49. Agence de la biomédecine. Les procès-verbaux du conseil d'orientation [Internet]. 2013 [cited 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/proces-verbaux-conseil-orientation>
  50. Code civil - Article 16-1. Code civil.
  51. Code civil - Article 16-5. Code civil.
  52. Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n°93 - Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires. Les cahiers du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. 2007;(N°49 (Octobre - Décembre 2006)):p. 3-19.
  53. Pirnay P. Recueillir une dent à des fins de recherche. *Information Dentaire*. 2015;97(11).
  54. Le Breton, Hervé C, Pirnay. Informations et consentement au cours de soins dentaires associés à la recherche biomédicale. *Santé Publique*. 2013 Dec 1;Vol. 25(6):803-12.
  55. Rial-Sebbag Emmanuelle-INSERM Unité 1027. Collections d'échantillons biologiques humains utilisés en recherche et droit des personnes et conditions de participation. *Génétique et société*; 2014; module DP04 B "Enjeux éthiques de la recherche en biologie" de l'école doctorale Biologie-Santé-Biotechnologies de Toulouse.
  56. Brun-Wauthier A-S, Vergès E, Vial G. Les comités d'éthique pour les recherches non interventionnelles Méthodologie et enjeux du contrôle a priori des projets de recherche [Internet]. Groupe de Recherches Droit et Sciences, Université Grenoble 2. [cited 2014 Jul 12]. Available from: [http://facdroit.upmf-grenoble.fr/projet-red/images/documents/com\\_ethique\\_rech\\_non\\_interv.pdf.pdf](http://facdroit.upmf-grenoble.fr/projet-red/images/documents/com_ethique_rech_non_interv.pdf.pdf)
  57. Lemaire F, Demotes-Mainard J, Brissy S, Chassany O, Callies I, Frija-Orvoën E, et al. Recherches sur la personne et évolutions juridiques. *LA GAZETTE DU PALAIS DROIT DE LA SANTE*. 2009 May 22;47p.
  58. Thomas P-A. Dossiers spéciaux - Comité d'éthique de la recherche clinique SFCTCV [Internet]. Webzine de la HAS. 2011 [cited 2014 Jul 12]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1122476/fr/comite-dethique-de-la-recherche-clinique-sfctcv](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122476/fr/comite-dethique-de-la-recherche-clinique-sfctcv)
  59. Collart-Dutilleul P-Y, Panayotov I, Secret E, Cunin F, Gergely C, Cuisinier F, et al. Initial stem cell adhesion on porous silicon surface: molecular architecture of actin cytoskeleton and filopodial growth. *Nanoscale Res Lett*. 2014;9(1):564.

60. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2013 [cited 2015 Apr 18]. Available from: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>
61. Comité d'évaluation éthique de l'Inserm / Institutional Review Board (CEEI/IRB) [Internet]. [cited 2014 Jul 12]. Available from: <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/organigramme/comites/ceei>
62. Deplanque D. Éthique et cadres réglementaires en Recherche clinique : Évolutions avec la loi Jardé et aspects éthiques particuliers. 2011; Pôle interrégional de gérontologie du nord-ouest.
63. Sawangmake C, Nowwarote N, Pavasant P, Chansiripornchai P, Osathanon T. A feasibility study of an in vitro differentiation potential toward insulin-producing cells by dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Sep 26;452(3):581–7.
64. Perry BC, Zhou D, Wu X, Yang F-C, Byers MA, Chu T-MG, et al. Collection, cryopreservation, and characterization of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use. *Tissue Eng Part C Methods.* 2008 Jun;14(2):149–56.
65. Fiches pratiques AP-HP. La loi de bioéthique du 6 août 2004 et les collections d'échantillons biologiques [Internet]. Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Direction des affaires juridiques. 2006 [cited 2015 Feb 22]. Available from: [http://basedaj.aphp.fr/daj/public/index/display/id\\_theme/670/id\\_fiche/1250](http://basedaj.aphp.fr/daj/public/index/display/id_theme/670/id_fiche/1250)
66. Wolski-Quéré M. Réussir médecine, pharmacie, dentaire. Editions l'Étudiant; 2008. 192 p.
67. Callies I, de Montgolfier S, Moutel G, Hervé C. Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche: Le point sur les avancées et les incohérences du projet de loi relatif à la bioéthique. *Droit, Déontologie & Soins.* 2004 juin;4(2):148–64.
68. Fagot-Largeault A. La déclaration d'Helsinki révisée. Flammarion Médecine Sciences. 2001;15–22.
69. Reymann JM. CPP : La protection des participants à la recherche [Internet]. Journée interrégionale "le patient au centre de la démarche de recherche clinique" (05/06/2014); 2014 May 6 [cited 2014 Aug 3]. Available from: [http://www.girci-go.org/PUBLICATIONS/documents/ CPP\\_la\\_protection\\_des\\_participants\\_JP\\_Reymann.pdf](http://www.girci-go.org/PUBLICATIONS/documents/ CPP_la_protection_des_participants_JP_Reymann.pdf)
70. Décret n°83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. 83-132 février, 1983.
71. Cahut C, Dahan M, Coste P. Evolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012 [Internet]. [cited 2014 Aug 17]. Available from:

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/144000349-evolution-des-comites-de-protection-des-personnes-cpp-evaluant-les-projets-de>

72. Aegerter P. Méthodologie de la recherche clinique [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 12]; Unité de Recherche Clinique Paris IDF Ouest Documentation. Available from: <http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/informations-et-documents>
73. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988-Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *médecine/sciences*. 2008;24(3):323-7.
74. Marchal-Sixou C. Enjeux de la loi du 9 août 2004 dans le domaine de la recherche clinique en odontologie (French). Université René Descartes; 2006.
75. LOI no 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. 94-654 juillet, 1994.
76. Décret n°95-904 du 4 août 1995 relatif aux produits du corps humain non soumis aux dispositions du titre Ier du livre VI du code de la santé publique. 95-904 août, 1995.
77. LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. 96-452 mai, 1996.
78. Lemaire F, Matei M. Conférence sur la loi Jardé, Pr François Lemaire et Mihaela Matei (11/10/2012) [Internet]. 2012 Nov 10 [cited 2014 Aug 3]; Rennes. Available from: [http://www.girci-go.org/documents/autres/Rennes\\_loijarde\\_1211025Vf.pdf](http://www.girci-go.org/documents/autres/Rennes_loijarde_1211025Vf.pdf)
79. Dupin-Spriet T, Maillols-Perroy A-C. Le nouveau cadre juridique de la recherche biomédicale. *Revue droit et santé*. 2005 Mar;(4):91-102.
80. Code de la santé publique - Article L1211-2. Code de la santé publique.
81. Code de la santé publique - Article L1121-16. Code de la santé publique.
82. Lemaire F, Matei M. De la loi Huriet à la loi Jardé. *Réanimation*. 2012;21(4):373-4.
83. Lemaire F, Ravoire S, Golinelli D, les participants à la table ronde n°5 de Giens XXIII. Recherche non interventionnelle et soins courants: définition, aspects réglementaires, difficultés et propositions. *Thérapie*. 2008 Mar;63(2):97-101.
84. Maillols-Perroy A-C, Tillet Y. L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France. *Thérapie*. 2012;67(2):77-87.
85. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.
86. Morel K, Lambert-Garrel L. Bref aperçu de la proposition de loi relative aux recherches sur la personne - BNDS. *Revue droit et santé*. 2009 mai;(29):255-8.
87. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juillet, 2011.

88. Herbaut-Lecocq A, Duhem S. Impact de l'adoption de la loi Jardé [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2014 Aug 22]. Available from: [http://www.aphnep.org/pdf/E.P.U./interventions/2013/01/loi\\_jarde.pdf](http://www.aphnep.org/pdf/E.P.U./interventions/2013/01/loi_jarde.pdf)
89. Code de la santé publique - Article L1123-1. Code de la santé publique.
90. Code de la santé publique - Article L1123-6. Code de la santé publique.
91. Matei M, Lemaire F. Loi Jardé et règlement européen : quelle législation pour la recherche impliquant la personne humaine en France ? La Presse Médicale. 2013 Nov;42(11):1482-4.
92. Conformité à une méthodologie de référence (MR001 pour la recherche biomédicale) - Correspondant Informatique et libertés du CNRS [Internet]. Correspondant Informatique et Libertés Centre national de la recherche scientifique. 2011 [cited 2014 Nov 29]. Available from: <http://www.cil.cnrs.fr/CIL/spip.php?article1411>
93. Lemaire F. Un règlement européen va remplacer la directive 2001/20/CE [Internet]. notre-recherche-clinique.fr. 2014 [cited 2014 Dec 9]. Available from: [http://www.notre-recherche-clinique.fr/comprendre-les-enjeux\\_427.html](http://www.notre-recherche-clinique.fr/comprendre-les-enjeux_427.html)
94. Lemaire F, Matei M. La loi Jardé, son décret d'application et le projet de règlement européen. Annales d'Endocrinologie. 2013 Sep;74(4):248.
95. Frija-Orvoën E. Recherche clinique : mise au point sur l'encadrement législatif en France. Médecine du Sommeil. 2014 Jul;11(3):135-9.
96. Olivier Jardé. Rapport de M. Olivier Jardé sur la proposition de loi de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne (1372) [Internet]. Assemblée Nationale; 2009 p. 57. Report No.: 1377. Available from: [http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r1377.asp#P160\\_29261](http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r1377.asp#P160_29261)
97. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E. Aspects éthiques des banques d'échantillons biologiques. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2003;51(1):101-10.
98. Le Roux N, de Montgolfier S, di Donato J-H, Boccon-Gibod L, Teillac P, Hervé C, et al. Les collections de ressources biologiques humaines pour la recherche : de la réglementation à la mise en place d'un guide de bonnes pratiques du collectionneur. La Revue de Médecine Interne. 2003 décembre;24(12):803-14.
99. Bellivier F, Noiville C. Les biobanques. Paris: Presses universitaires de France; 2009. 128 p.
100. Code de la santé publique - Article L1243-3. Code de la santé publique.
101. Colas S, Lecomte L. Les collections biologiques [Internet]. 2012 Nov 23 [cited 2014 May 17]. Available from: [http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page\\_id=3650](http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page_id=3650)

102. Thouvenin D. Les banques de tissus et d'organes: les mots pour les dire, les règles pour les organiser. Les petites affiches. 2005;35:31.
103. Décret no 95-140 du 6 février 1995 portant publication de la Convention sur la diversité biologique (ensemble deux annexes), adoptée à Rio de Janeiro le 22 mai 1992 et signée par la France le 13 juin 1992. 95-140 février, 1995.
104. Rial-Sebbag E. Implications juridiques des nouvelles formes de gouvernance en biotechnologie : l'exemple des biobanques utilisées en recherche [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2009 [cited 2014 Dec 19]. Available from: <http://thesesups.ups-tlse.fr/663/>
105. Code de la santé publique - Article L1243-4. Code de la santé publique.
106. Rial-Sebbag E. Aspects juridiques des banques d'échantillons biologiques. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2003;51(1):111-9.
107. Décret n°95-904 du 4 août 1995 - Article 1. 95-904 août, 1995.
108. Code de la santé publique - Article L1211-8. Code de la santé publique.
109. Deplanque D, Birraux G, Bertoye P-H, Postaire É, les participants à la table ronde n° 7 de Giens XXIV. Collections d'échantillons biologiques humains à visée scientifique. Pourquoi et comment clarifier la réglementation actuelle ? Thérapie. 2009 May;64(3):215-24.
110. Callies I. Les échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche : quels enjeux éthiques pour l'adaptation des normes aux pratiques ? [Faculté de Médecine Necker-Enfants malades, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine]: René Descartes Paris 5; 2006.
111. Code de la santé publique - Article L1211-4. Code de la santé publique.
112. Code de la santé publique - Article L1211-3. Code de la santé publique.
113. Déclaration universelle des droits de l'homme [Internet]. [cited 2015 Mar 20]. Available from: <http://www.un.org/fr/documents/udhr/>
114. Tazzite A, Roky R, Avard D. Chapitre 5. Les implications éthiques de la conservation des échantillons biologiques. Journal International de Bioéthique. 2010 Apr 12;20(3):87-96.
115. Conseil de l'Europe C des M. Recommandation Rec(2006)4 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine [Internet]. Available from: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default\\_FR.asp?](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default_FR.asp)
116. Conseil fédéral suisse. RS 810.301 Ordonnance du 20 septembre 2013 relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques [Internet]. RS 810.301 Sep 20, 2013. Available from: <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121177/index.html#>

## AUTORISATION DE REPRODUCTION

---

Madame, Monsieur,

Je m'appelle Adrien Lastrade, je suis étudiant en Odontologie à l'Université de Bordeaux.

Je prépare actuellement ma thèse de Doctorat en Chirurgie Dentaire portant sur « Statut juridique de l'organe dentaire : en l'attente d'une évolution, quel protocole pour la recherche? ».

Je me permets de vous demander l'autorisation de reproduire une figure de l'un de vos articles qui me permettrait d'illustrer clairement mon travail :

- références de l'article et de la figure.

Ma thèse se restreint à une diffusion uniquement universitaire dans le cadre de l'obtention de mon diplôme de chirurgien-dentiste, et je vous assure qu'aucune publication de vos figures sans votre autorisation préalable ne sera envisagée.

Dans l'attente d'une réponse favorable de votre part, je vous prie de bien vouloir agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations.

Adrien Lastrade

# Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, la Présidente du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

