

EDITORIAL

Pr Edgard Nehmé
Editeur

*Notice !
L'évaluation des sources d'information est une
étape importante dans toute activité de recherche.*

LES CELLULES SOUCHES : QUEL AVENIR ET QUELLES PROMESSES ?

Depuis quelques années les recherches menées sur les cellules souches ont fait leur chemin. Ce domaine particulièrement attractif de la recherche médicale semble être prometteur. De ce fait, les instances autorisées à mener des expérimentations et des essais sont nombreuses, implantées dans plusieurs pays d'Europe, des Amériques du Nord et du Sud et d'Asie.

Comme dans toute recherche médicale, les expérimentations sont menées en plusieurs étapes. D'abord in vitro dans des laboratoires adaptés, puis in vivo sur des animaux et enfin sur les humains, et cela en 4 phases¹ :

A la phase I les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains (en oncologie, les essais de phase I sont menés chez des patients, sous strict contrôle médical). Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.

A la phase II les essais sont réalisés sur des patients. Leur objectif est de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.

A la phase III les essais sont menés sur de larges populations de patients ; ils permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

Des essais dits de Phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance) et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques.

Enfin, à la phase IV les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation.

Ces projets de recherche sont régis par une procédure et des réglementations, soumis à l'autorité des organismes de santé dans les pays concernés, de leurs lois, et à celle des comités créés à cet effet (i.e. comité d'éthique).

Plusieurs sites de prélèvement sont possibles. Le don de sang placentaire devient de plus en plus courant en France et ailleurs. Ces quelques millilitres, recueillis dans le cordon ombilical au moment de l'accouchement, permettent de soigner des patients atteints de maladies graves du sang, comme les leucémies, les lymphomes ou la drépanocytose. Le sang placentaire ou celui du cordon ombilical est la troisième source de cellules souches hématopoïétiques, avec la moelle osseuse et le sang périphérique.

Ces cellules souches sont susceptibles d'être transformées en différents types d'autres cellules, comme celles du foie, du cœur, du cerveau... , et ouvrent la voie à la thérapie cellulaire, encore dite médecine régénérative. La recherche vise à l'heure actuelle à tenter de les utiliser pour réparer un cœur usé, un foie altéré, ou traiter une maladie dégénérative du cerveau comme Alzheimer ou Parkinson.

En quoi les cellules souches peuvent-elles intéresser la discipline dentaire ? Il faut savoir que la pratique de prélèvement de cellules souches à partir des dents de lait et des germes de dents de sagesse devient de plus en plus courante. A partir d'un processus physiologique non invasif il est possible de stocker les cellules souches contenues dans la pulpe des dents de lait en vue de traiter des maladies futures de ce même enfant telles que le diabète et les maladies cardiaques. Ces cellules sont formées durant la sixième semaine in utero. Elles contiennent des cellules souches mésenchymateuses (CSM) uniques pouvant être utilisées dans un large éventail de traitements.

Les étapes de collecte sont simples : avoir à disposition le kit de prélèvement lorsque les dents de l'enfant sont toujours en place. Une fois la ou les dents deviennent mobiles elles seront détachées délicatement et placée dans le kit dans les 15 à 20 minutes qui suivent, de manière à éviter le dessèchement de la pulpe et à conserver ainsi les cellules souches. Le kit de prélèvement sera acheminé en toute sécurité vers le laboratoire. En application des normes régissant les examens sanguins, un petit échantillon de sang sera prélevé pour effectuer les tests VIH, HTLV, hépatite B et C et syphilis. Suivra l'étape d'extraction des cellules souches après que le laboratoire se soit préalablement assuré qu'elles existent. Leur croissance sera surveillée au microscope pour garantir la réussite du processus qui devra aboutir à la cryoconservation à long terme dans des tubes accompagnés d'un code-barres permettant de garantir en permanence leur identification. Ces tubes seront placés dans un réservoir de stockage contenant de l'azote liquide (cryoconservation à -130°C), et stockées ainsi plusieurs dizaines d'années.

Par ailleurs des recherches sur les cellules souches pluripotentes à visée réparatrice d'une pulpe dentaire lésée ont semble-t-il pu identifier à leur surface 5 récepteurs spécifiques à la dopamine et à la sérotonine (deux neurotransmetteurs essentiels à l'organisme). La présence de ces récepteurs à la surface de ces cellules souches indiquait que celles-ci peuvent répondre à la présence de dopamine et sérotonine en cas de lésion.

Ces résultats pourtant contestés au moment de leur publication en 2011, s'ils viennent un jour à se confirmer, permettraient d'envisager des stratégies thérapeutiques inédites qui viseraient à mobiliser les cellules souches résidentes de la pulpe afin d'amplifier le pouvoir naturel de réparation des dents sans avoir recours à des matériaux de substitution².

Ce numéro de l'IAJD paraîtra et sera distribué à l'occasion du déroulement des 12e journées odontologiques de la faculté de médecine dentaire de l'université Saint-Joseph de Beyrouth à qui nous souhaitons plein succès.

J'en profite pour lancer un appel à toutes les personnes ou autre organisme scientifique s'intéressant à la recherche sur les cellules souches à nous faire partager leurs expériences à travers les pages de notre revue.

Bonne lecture, Bon congrès.

¹ http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx

² Researchers, Inserm and Paris Descartes University, 2011.

THE RESEARCH: BY WHO? FOR WHOM? WHAT FOR?

EDITORIAL

Prof. Edgard Nehmé
Editor-in Chief

Notice!

Evaluating sources of information is an important step in any research activity.

STEM CELLS: WHAT FUTURE AND WHAT PROMISES

In the past few years, the research on stem cells made their way. This particularly attractive area of medical research looks promising. Therefore, the authorities allowed carrying out experiments and trials are numerous, established in several countries in Europe, North and South Americas and Asia.

As with any medical research, experiments are carried out in several steps. First, in vitro, in appropriate laboratories, and in vivo, on animals and then on humans; this takes 4 phases ¹:

At Phase I, trials are conducted primarily on a limited number of healthy subjects (in Oncology, Phase I trials are conducted on patients under strict medical supervision). These volunteers can be indemnified. The molecule is tested over a short period. The objective is to evaluate the safety of the product, its fate in the body, its tolerance and adverse effects.

At phase II, trials are performed on patients. Their objective is to test the effectiveness of the product and to determine the optimal dose (dosage). These studies are usually comparative: one of the two groups of patients receives the molecule while the other receives a placebo.

At Phase III, trials are conducted on large patient populations; they allow the comparison of the therapeutic efficacy of the molecule to the reference treatment (when it exists) or to a placebo (when no therapy exists). These tests are often multicentric (conducted in many centers of study). Generally, neither the patient nor the medical team knows which treatment each patient receives (double blind); this permits to avoid prejudice or distorted judgment of either party on its effectiveness or side effects. So-called Phase IV trials are conducted in conditions of usual care. These tests aim to identify rare potential side effects undetected during previous phases (pharmacovigilance) and to specify the conditions of use for certain groups of patients at risk. This phase can analyze drug interactions and promotes the development of new galenic forms as well as expansions of therapeutic indications.

Finally, in Phase IV, trials will not end with the marketing authorization, but continue throughout the marketing of the concerned product”.

These research projects are governed by procedures and regulations. They are subject to the authority of health organizations in the concerned countries, their laws, and to the committees created for this purpose (e.g. Ethics Committee).

For stem cells collection, several sampling sites are possible. Placental blood donation is becoming increasingly common in France and elsewhere. These few milliliters, collected from the umbilical cord at birth, can treat patients with severe blood diseases, such as leukemia, lymphoma and sickle cell disease. The placental blood or the umbilical cord is the third source of hematopoietic stem cells with bone marrow and peripheral blood. These stem cells can transform into various cells types, such as liver, heart, brain ... and pave the way for cell therapy, even so-called regenerative medicine. Currently, the research attempts to use them to repair a worn heart, an altered liver, or to treat a degenerative brain disease like Alzheimer or Parkinson. How can stem cells interest the dental field? It should be known that harvesting stem cells from deciduous

teeth and wisdom teeth germs is becoming more common. In a noninvasive physiological process, the stem cells extracted from the pulp of deciduous teeth can be stored to treat future diseases of the same child, such as diabetes and heart disease. These cells are formed during the sixth week in utero. They contain unique mesenchymal stem cells (MSCs) that might be used in a wide range of treatments.

The collection steps are simple: the collection kit should be available when children's teeth are still in place. Once the teeth become loose or detached they will be extracted and gently placed in the kit in 15 to 20 minutes, so as to avoid the pulp drying and thus preserve the stem cells. The collection kit will be sent safely to the laboratory. With respect of norms governing blood testing, a small blood sample will be taken to carry out human immunodeficiency virus (HIV tests, human T-lymphotropic virus (HTLV), hepatitis B and C and syphilis. Then the stem cells are extracted after the laboratory has confirmed their existence. Their growth will be monitored under the microscope to ensure the success of the process that will lead to long-term cryopreservation in tubes together with a barcode to ensure ongoing identification. These tubes will be placed in a storage tank containing liquid nitrogen (cryopreserved at -130 ° C) and stored for several decades. Furthermore, research on pluripotent stem cells with a potential role in restoring an injured tooth pulp have apparently been able to identify 5 specific surface receptors for dopamine and serotonin (both essential neurotransmitters to the body). The presence of these receptors on the surface of stem cells indicates that they can respond to the secretion of dopamine and serotonin in case of injury.

Nevertheless, these results, challenged at the time of publication in 2011 and if one day can be confirmed, would consider unpublished therapeutic strategies that aim to mobilize stem cells resident in the pulp to amplify the natural repair power of teeth without using substitute materials ².

This issue of the IAJD will be published and distributed during the course of the "12th Odontologic Days" of the Dental School of Saint-Joseph University in Beirut to whom we wish all success.

I take this opportunity to initiate a call to all persons or other scientific organizations interested in research on stem cells to share their experiences through the pages of our journal.

Enjoy your reading and have a nice meeting.

¹ http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx

² Researchers, Inserm and Paris Descartes University, 2011.