

Le mot du Président

Développer de nouveaux traitements médicaux demande une recherche scientifique acceptée et acceptable sur la plan éthique, biologique et médical. Il existe des controverses éthiques au sujet des cellules souches embryonnaires, par contre l'utilisation des cellules souches du sang de cordon et des cellules souches adultes ne soulève aucune controverse et sont couramment utilisées dans le traitement de nombreuses maladies. La réglementation Européenne est clairement définie quant à la collecte, la conservation et l'usage autologue des cellules souches adultes.

Le concept d'utiliser ses propres cellules souches, de façon autologue, dans le cadre d'une thérapie personnalisée est en marche. Les opportunités de traitements apparaissent et les essais cliniques se multiplient. La médecine régénérative progresse vite et nous voulons y contribuer. Avec énergie et conviction, nous avons décidé d'orienter nos développements dans la conservation et l'utilisation des cellules souches issues de la pulpe dentaire. C'est une opportunité pour tous puisque chaque enfant perd ses dents de lait et une grande majorité des adolescents doivent se faire extraire des dents adultes (dents de sagesse ou autres).

Pouvoir conserver et utiliser ce précieux matériel pour la médecine régénérative de demain est notre ambition et notre mission.



Franck Chaubron
© Institut Clinident BioPharma

E La recherche sur les cellules souches offre l'espoir de guérir ou de soulager nombre de patients. Depuis que les chercheurs canadiens James Till et Ernest McCulloch ont démontré l'existence des cellules souches, il y a plus de 40 ans, des traitements utilisant ces cellules sauvent des vies. C'est en 1988 que le Pr Eliane Gluckman (Hôpital Saint Louis, Paris) réalisa la première greffe mondiale de cellules souches de sang de cordon ombilical sur une enfant souffrant d'une anémie. Les résultats positifs permirent le développement des premières banques de cordons et de nouveaux traitements. Les greffes de sang de cordon allogéniques sont indiquées chez les enfants atteints de leucémies ou d'autres cancers hématologiques.

D
I
T
O
R
I
A
L
Les cellules souches de moelle osseuse adulte produisent à la fois des cellules sanguines et des cellules de moelle osseuse. Après l'âge de 5 ans, l'activité hématopoïétique s'effectue essentiellement dans la moelle osseuse des os courts et plats, plus précisément du sternum. Les cellules souches de la moelle osseuse sont dites multipotentes : elles sont capables de se différencier en chacun des types de cellules sanguines : leucocytes, globules rouges ou plaquettes. D'après de récents travaux, il semble que ces cellules puissent être réinitialisées et réorientées vers d'autres types cellulaires pour produire des cellules cérébrales, nerveuses, intestinales ou épithéliales.

En 2000, les scientifiques découvraient la présence de cellules souches dans la pulpe dentaire des dents humaines. Depuis, plus de 160 articles ont été publiés sur le sujet. Ce sont des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes et non hématopoïétiques. En plus d'être pluripotentes, elles produisent de grandes quantités de facteurs de croissance permettant le développement des tissus vasculaires et la mobilisation des cellules précurseurs. Ce processus permet la réparation des tissus endommagés et leur vascularisation.

Les cellules souches de la pulpe dentaire possèdent la capacité de se différencier en un grand nombre de types cellulaires, ainsi, *in vitro*, elles sont aptes à donner naissance à des ostéoblastes, des odontoblastes, des adipocytes, des neurones, des chondroblastes, des cellules de la cornée et des cellules musculaires. Ces cellules ouvrent de grandes perspectives thérapeutiques en médecine régénérative. Actuellement, les axes de développement concernent la chirurgie osseuse et réparatrice, cardiaque et vasculaire, ainsi que la chirurgie de l'œil.

Le premier essai clinique utilisant les cellules souches de la pulpe dentaire, lors d'un traitement thérapeutique autologue, a été publié en novembre 2009. Cette étude montre la possibilité d'utiliser les cellules souches d'une dent de sagesse, de façon autologue, pour réaliser un comblement rapide de l'os de la mâchoire. Les résultats de l'étude prouvent que les cellules souches accélèrent le processus de comblement, favorisent la densification de l'os et induisent la vascularisation du site traité.

L'avantage des cellules souches de la pulpe dentaire est leur obtention facile lors d'une extraction des dents de sagesse ou des dents de lait. La qualité biologique des cellules souches dentaires est inversement proportionnelle à l'âge. Elle est optimale chez l'enfant et le jeune adulte et diminue après 45 ans.

Les cellules souches hématopoïétiques sont utilisées pour traiter les maladies du sang, comme la leucémie, tandis que des cellules souches mésenchymateuses, comme celles de la dent, peuvent se différencier en ostéoblastes, en cellules nerveuses ainsi qu'en cellules de cartilage.

Ces deux types cellulaires ne s'opposent pas ils sont complémentaires. Grâce à la conservation des cellules souches de sa pulpe dentaire, un individu peut facilement préserver aujourd'hui ses propres cellules souches pour les utiliser demain lors d'un traitement autologue.

Les cellules souches adultes mésoenchymateuses

Les essais cliniques en France

En 2009, pas moins de 19 essais cliniques (phases I et II principalement) ont été conduits à partir de cellules souches de cordon ombilical, pour des indications thérapeutiques comme la sclérose systémique, le diabète, le cancer du sein, l'ostéoporose.

Etude BONAMI

Reconstitution du muscle cardiaque après un infarctus par injection de cellules souches autologues (moelle osseuse). L'étude, menée de 2005 à 2009, a porté sur 101 patients. Les patients ayant reçu le traitement par injection dans l'artère coronaire de leurs cellules souches de moelle osseuse ont présenté une meilleure récupération 3 mois après l'intervention. (Inserm unité 915).

En 2010, deux nouveaux essais cliniques de thérapie cellulaire ont reçu l'autorisation de l'AFSSAPS.

L'Institut du Genou et du Membre Inférieur, (IBO) (Marseille)

Sous la direction de l'Institut du Genou et du Membre Inférieur, l'IBO mène un essai clinique autorisé de transplantation directe sous arthroscopie de cellules souches de moelle osseuse autologue pour cicatriser une arthrose de genou à taille limitée ou défaut ostéochondral. Cet essai clinique a pour titre:

«Utilisation de Cellules Souches Mésoenchymateuses de Moelle Osseuse Autologue Stimulées par une Matrice Osseuse Déminéralisée, sur Scaffold Résorbable, pour Cicatriser un Défaut du Cartilage Articulaire et l'Arthrose du Genou.

CHRU de Clermont-Ferrand. Service du professeur Pr Chazal

Sous la direction du Professeur Jean Chazal un essai clinique de phase III a démarré en octobre 2010 dans le service de neurochirurgie du CHU de Clermont-Ferrand.

« L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet des cellules souches sur les lésions médullaires chroniques suite à un traumatisme »

Cette étude clinique qui intégrera 120 patients, âgés de 18 à 50 ans, ayant subi un accident du rachis (colonne vertébrale) datant de plus d'un an.

Source *La montagne* 13 septembre 2010

Quelques études cliniques dans le monde

Transplantation de cellules souches pour traiter l'infarctus (2009)-Canada

Protocole IMPACT-CABG (*Implantation of autologous CD133+ stem cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting*)

Les scientifiques du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) en collaboration avec des collègues de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR), qui sont affiliés à l'Université de Montréal, évaluent depuis peu la sécurité, la faisabilité et la fonctionnalité de l'injection de cellules souches dans le cœur de patients lors d'une chirurgie de pontages coronariens. Ces cellules permettraient d'améliorer la guérison et la fonction du cœur.

La technique consiste à prélever des cellules souches immatures dans la moelle de l'os iliaque du patient.

Les premiers résultats ont été publiés en 2010.

« Un premier patient a reçu il y a quelques semaines des cellules souches immatures CD133+ isolées de sa moelle osseuse et enrichies au Laboratoire de thérapie cellulaire de l'HMR, et se porte très bien depuis. Déjà, on note une amélioration dans la capacité de contraction de son cœur, ce qui a pour effet d'en améliorer la fonction de pompe pour éjecter le sang. »

Source : *Centre hospitalier de l'Université de Montréal*. 13 avril 2010

Utilisation de cellules souches adultes pour des dysfonctionnements cardiaques (2009)-USA

Etude clinique de phase II pour évaluer l'utilisation autologue des cellules de moelle osseuse pour des patients atteints d'une cardiopathie et d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des cellules souches d'un patient de façon autologue pour stimuler un nouveau muscle cardiaque ainsi que la croissance des vaisseaux sanguins du cœur malade.

Utilisation de cellules souches adultes pour traiter la SLA (Sclérose latérale amyotrophique)-Israël

BrainStorm a reçu l'autorisation de commencer des essais cliniques de phase I/II de thérapie cellulaire utilisant des cellules souches adultes chez des patients atteints de SLA (sclérose latérale amyotrophique).

S'appuyant sur près de cinq ans de recherche, BrainStorm est la première société à recevoir l'autorisation du ministère israélien de la Santé pour une base de cellules souches Thérapie différenciée en Israël

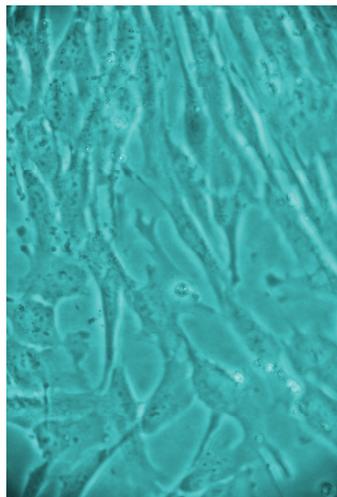
Source: *Cell Therapeutics Inc BrainStorm* Le lundi 11 Octobre 2010

Les cellules souches adultes de la pulpe dentaire

Réparation d'un défaut osseux de l'os mandibulaire par l'utilisation de cellules souches dentaires autologue associée à une éponge de collagène

Dans cet essai clinique, l'équipe du Pr Papaccio (Italie) a utilisé les cellules souches de la pulpe dentaire (DPCs) et une éponge de collagène pour la réparation maxillo-faciale de tissu osseux. Les patients présentaient une résorption bilatérale de l'os de l'arête alvéolaire distale produisant un défaut d'au moins 1,5 cm de hauteur. Cet état clinique ne permettait pas une réparation spontanée de l'os. Trois mois après la greffe autologue, l'os alvéolaire des patients, évalués par sondage et aux rayons X, montraient une restauration complète du tissu osseux. Les observations histologiques ont clairement démontré une régénération complète de l'os.

Human mandible bone defect repair by grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. 2009. *European cells and materials* 18 : 75-83 D'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, Desiderio V, Laino G and Papaccio G.



Culture de cellules souches
© Institut Clinident BioPharma

Des cellules souches de pulpe dentaire humaine améliorent la fonction ventriculaire gauche du cœur, induisent l'angiogénèse et réduisent les effets d'un infarctus

Les cellules de la pulpe dentaire contiennent des cellules précurseurs appelées cellules souches de la pulpe dentaire capables de s'auto-renouveler, de se différencier en différentes lignées cellulaires et de sécréter des facteurs pro-angiogéniques et anti-apoptose. Afin de déterminer si ces cellules ont un potentiel thérapeutique dans le cas d'un infarctus du myocarde, les cellules souches ont été infectées avec un retrovirus codant pour une protéine fluorescente et expandues ex vivo. 7 jours après l'induction d'un infarctus du myocarde par ligation de l'artère coronaire des rats, les cellules souches de la pulpe dentaire humaine cultivées deux semaines ont été injectées dans le cœur de ces derniers. Après 4 semaines, les animaux traités par les cellules ont montré une amélioration de leur fonction cardiaque accompagnée d'un épaississement de la paroi ventriculaire gauche et une réduction de la taille de l'infarctus.

Ces auteurs ont montré que les cellules de pulpe dentaire humaine étaient capables de réparer les effets d'un infarctus du myocarde et ceci en permettant un accroissement du nombre de vaisseaux et une réduction de la taille de l'infarctus, probablement grâce à leur capacité de sécréter des facteurs pro-angiogènes et anti-apoptosiques.

Human Dental Pulp Stem Cells Improve Left Ventricular Function, Induce Angiogenesis, and Reduce Infarct Size in Rats with Acute Myocardial Infarction *Stem Cells* 2008;26:638–645; Carolina Gandia Ana Arminan Jose Manuel Garcia-Verdugo, Elisa Lledo Amparo Ruiz, M Dolores Minana, Jorge Sanchez-Torrijos, Rafael Paya, Vicente Mirabet, Fransisco Carbonell-Uberos, Mauro Llop, Jose Anastasio Montero, Pilar Sepulveda

Différenciation des cellules souches de la pulpe dentaire en ostéoblastes et formation de tissus osseux sur des supports en titane

Lors de cette étude les auteurs ont testé l'utilisation des cellules souches provenant d'ostéoblastes ou de pulpe dentaire sur des implants en titane de différentes textures afin de favoriser l'ostéo-intégration de ces implants.

Les résultats obtenus montrent une complète ostéo-intégration en utilisant les cellules souches de la pulpe dentaire. Ces cellules sont capables de se différencier rapidement en ostéoblastes et en endothéliocytes et ainsi induire la formation de tissus osseux autour de la surface des implants.

The osteoblastic differentiation of dental pulp stem cells and bone formation on different titanium surface textures. *Biomaterials*. 2010 May;31(13):3543-51. Epub 2010 Feb 1. Mangano C, De Rosa A, Desiderio V, d'Aquino R, Piattelli A, De Francesco F, Tirino V, Mangano F, Papaccio G.

Etude de faisabilité d'une thérapie cellulaire pour une régénération osseuse avec des cellules souches de pulpe de dents de lait, de pulpe dentaire adulte ou de moelle osseuse en utilisant des technologies du génie tissulaire

Cette étude a été réalisée en utilisant des cellules souches provenant de pulpe de dents de lait, de pulpe dentaire adulte et de moelle osseuse intégrées dans des supports d'hydroxyapatite afin de favoriser une ostéo-intégration d'implants dentaires.

Les résultats prouvent que ces cellules souches avec du plasma enrichi en plaquettes ont la capacité de former de l'os, et que cette spécificité pourrait être très utile pour l'ostéo-intégration des implants.

A feasibility of useful cell-based therapy by bone regeneration with deciduous tooth stem cells, dental pulp stem cells, or bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for clinical study using tissue engineering technology. *Tissue Eng Part A*. 2010 Jun;16(6):1891-900; Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Sugito T, Yoshimi R, Nagasaka T, Ueda M.

Les cellules souches de la pulpe dentaire : nouvelle source de cellules pour la reconstruction de la cornée de l'oeil

Les cellules du limbe de l'oeil sont des cellules fortement prolifératives *in vitro*, qui expriment un ensemble de marqueurs spécifiques et ont *in vivo* la capacité de reconstruire l'épithélium cornéen entier suite à un dommage oculaire extérieur. Actuellement, la transplantation de ces cellules est un procédé utilisé généralement chez les patients présentant une insuffisance totale uni ou bilatérale. Bien que la transplantation par cette technologie soit une grande promesse pour les patients, une source de cellules alternatives permettant la reconstruction d'épithélium de cornée est recherchée. Les cellules issues de pulpe dentaire présenteraient des caractéristiques principales similaires. Il a été démontré chez l'animal par analyse morphologique et immuno-histochimique, en utilisant les anticorps humains spécifiques contre l'épithélium du limbe et de la cornée, que les cellules souches humaines de la pulpe dentaire sont capables de reconstruire la surface de l'oeil après induction. Ces données suggèrent que les cellules souches de la pulpe des dents humaines présentent les mêmes caractéristiques que les cellules souche du limbe de l'oeil et pourraient être employées comme nouvelle source de cellules pour la reconstruction de la cornée de l'oeil.

Human immature dental pulp stem cells share key characteristic features with limbal

stem cells. Cell Prolif. 2009 Jul 14. Monteiro BG, Serafim RC, Melo GB, Silva MC, Lizier NF, Maranduba CM, Smith RL, Kerkis, A, Cerruti H, Gomes JA, Kerkis I. Genetics Laboratory, Butantan



Evènements du 1er trimestre 2011

Soirées conférence sur les cellules souches de la pulpe dentaire

Au programme :
- Biologie des cellules souches
- Utilisation des cellules souches en médecine régénérative
- Prélèvement et stockage de la pulpe dentaire

En partenariat avec l'Université Montpellier 1 et l'UFR d'Odontologie de Montpellier,

Montpellier, le 10 février 2011 à l'UFR d'Odontologie

En partenariat avec la Faculté d'Odontologie de Lyon

Lyon, le 24 mars 2011 à la Faculté d'Odontologie

Invitations et informations sur notre site internet www.institut-clinident.com

***Protect and preserve today for tomorrow
Protéger et préserver aujourd'hui pour demain***



Institut Clinident BioPharma

Biopôle Clermont-Limagne

63360 Saint-Beauzire

Tel / Fax : 04 73 38 91 53

info@institut-clinident.com - www.institut-clinident.com