

Essai à triple insu aléatoire avec placebo sur l'effet de StemEnhance sur la mobilisation des cellules souches de la moëlle osseuse¹

par Christian Drapeau, MSc.

But de l'étude

Un essai à triple insu, aléatoire et avec placebo, sur des sujets humains a été menée sur l'effet d'extraits d'AFA sur le nombre de cellules souches en circulation.

Méthode

Produits consommés

Des volontaires ont consommé un gramme d'un mélange de deux extraits d'AFA (StemEnhance – SE) ou un placebo (Ctrl).

Volontaires

Un total de 15 volontaires en santé furent sélectionnés en appliquant les critères d'exclusion suivants :

- Moins de 20 ans ou plus de 65 ans
- Grossesse
- Asthme ou allergies graves nécessitant une médication quotidienne
- Toute maladie chronique connue ou maladie vénérienne passée ou courante
- Fréquent usage de drogues récréatives
- Déséquilibre de la fonction digestive (incluant une chirurgie gastrointestinale majeure par le passé)

À leur arrivée, on a installé les volontaires dans un endroit calme avec instruction de rester quiescents, assis confortablement dans un fauteuil, pendant une heure. Immédiatement après la prise de l'échantillon de base, on administra le produit. Les volontaires reçurent l'instruction de demeurer quiescents pendant toute l'expérience. On fit des prélèvements de sang 30, 60 et 120 minutes après la prise du produit.

Évaluation des cellules souches en circulation

À chaque point de contrôle, on préleva 5 ml de sang sur héparine et 2 ml sur EDTA. Un échantillon servit à effectuer un tableau complet du sang (CBC), alors que l'autre fut préparé pour l'immunocoloration (CD34, CD45 et CD14) et la cytométrie en flux. La cytométrie en flux et l'analyse de données furent faites à l'aveugle. Les données sont exprimées sous la forme "moyenne \pm SE".

¹ Ceci est le résumé d'un rapport d'étude complet préparé pour publication dans la documentation scientifique pour évaluation par les pairs.

Résultats

La consommation de SE entraînait une augmentation dans le nombre de cellules CD34+ en circulation, alors que la consommation du placebo ne produisait aucun effet significatif statistiquement.

Comme le temps nécessaire pour l'absorption des composés bioactifs, l'arrivée aux organes cibles et la génération d'une réponse physiologique quantifiable peut varier en fonction de la physiologie globale de chaque volontaire, nous avons mesuré la réponse maximale à SE dans les 60 minutes de la consommation. Nous avons constaté une augmentation de $24 \pm 5 \%$ (médiane = 27%) de cellules souches en circulation avec SE.

Si l'on inclut les données obtenues lors d'une étude de dose effectuée en mai 2005, la réponse maximale moyenne passe à $30 \pm 6 \%$.

Discussion

Cette étude a confirmé que SE aide à la libération des cellules souches de la moëlle osseuse, augmentant ainsi le nombre de cellules souches en circulation (cellules CD34+). Les données recueillies montrent que SE augmente le nombre de cellules souches en circulation d'un pourcentage allant jusqu'à 30 %.

Pertinence physiologique de la mobilisation de cellules souches observée

Dans cette étude, le nombre moyen de lymphocytes était de 1 978 par μl et la proportion moyenne de cellules CD34+ au temps 0 était 0,12%, ce qui donne un nombre moyen de cellules CD34+ en circulation de 2,4 par μl . L'augmentation de 25 % à 30 % observée dans cette étude représente une augmentation moyenne de 0,7 cellules souches par μl , c.-à-d. de 2,4 à 3,1 cellules souches par μl . En supposant 5,0 litres de sang, cela correspond à environ 3,5 millions de nouvelles cellules souches en circulation. D'une part, le concept est très nouveau d'utiliser une libération endogène des cellules souches de la moëlle osseuse pour aider à la guérison et à la régénération et, d'autre part, les données sont rares à établir un lien entre l'importance de la mobilisation et la pertinence physiologique. Néanmoins, il existe des données permettant d'évaluer la pertinence

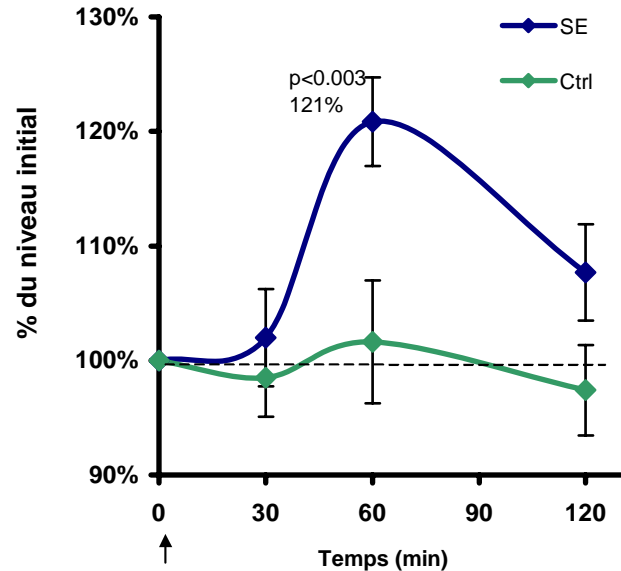


Figure 1. Évolution dans le temps du nombre de cellules CD34+ dans le sang périphérique après consommation (flèche) de SE et d'un placebo (Ctrl). Les données sont exprimées en % du niveau initial. Les lignes verticales indiquent l'erreur type.

physiologique de mettre en circulation 3,5 millions de nouvelles cellules souches. D'après diverses études (Orlic et al., 2001; Bodine et al., 2004; Bodine et al., 1993; Vanderverde et al., 2005; Valgimigli et al., 2005), on peut estimer que un gramme de StemEnhance peut potentiellement amener jusqu'à quelques milliards de cellules somatiques dans les tissus. L'augmentation moyenne de 25 % à 30 % obtenue avec SE dans cette étude a donc très probablement une pertinence physiologique.

Références bibliographiques

- Bodine DM, Seidel NE, Gale MS, Nienhuis AW, and. (1994) Efficient Retrovirus Transduction of Mouse Pluripotent Hematopoietic Stem Cells Mobilized Into the Peripheral Blood by Treatment With Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Stem Cell Factor. *Blood*, 84(5): 1482-1491.
- Bodine DM, Seidel NE, Zsebo KM, and Orlic D. (1993) In Vivo Administration of Stem Cell Factor to Mice Increases the Absolute Number of Pluripotent Hematopoietic Stem Cells. *Blood*, 82(2): 445-455.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A. & Anversa P. (2003) Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplantation* 7 (Suppl. 3): 86–88.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A. & Anversa P. (2001) Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *PNAS* 98(18):10344–10349.
- Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, Bugli AM, Porta MD, Bragotti LZ, Ansani L, Mauro E, Lanfranchi A, Giganti M, Feggi L, Castoldi G, Ferrari R. (2005) Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J*. Apr 28. Epub.
- Vandervelde S, van Luyn MJ, Tio RA, Harmsen MC. (2005) Signaling factors in stem cell-mediated repair of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. Jun 28. Epub.