



UNIVERSITÉ DE LILLE
**DÉPARTEMENT FACULTAIRE UFR3S-
ODONTOLOGIE**

2024-2025

N° :

THÈSE POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2025

Par Sara, AYOUB

Les cellules souches bucco-dentaires : propriétés, applications
thérapeutiques et perspectives.

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Thomas COLARD
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Jérôme VANDOMME
	Madame le Docteur Cécile OLEJNIK
	<u>Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ</u>

Président de l'Université :	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université :	A.V. CHIRIS FABRE
Doyen UFR3S :	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S :	A. PACAUD
Vice doyen département facultaire UFR3S-Odontologie :	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services :	L. KORAÏCHI
Responsable de la Scolarité :	V MAURIAUCOURT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES EMERITE

E DEVEAUX Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	Responsable du département de Prothèse
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE Odontologie	Vice doyen du département facultaire UFR3S- Odontologie Pédiatrique
	Responsable du département d'Orthopédie dento-faciale
L ROBBERECHT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, OdontologieLégale
F. BOSCHIN	Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de
Prévention,	Epidémiologie, Economie de la Santé,
	Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
C. DENIS	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Responsable du Département de
Parodontologie	
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie
Orale	
	Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin -
	CHU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie
Orale	
H PERSOON	Dentisterie Restauratrice Endodontie (maître de conférences des Universités associé)
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. SAVIGNAT	Responsable du Département de Fonction-
	Dysfonction, Imagerie,Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Responsable du Département d'Odontologie
	Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses
R. WAKAM KOUAM	Prothèses

PRATICIEN HOSPITALIER et UNIVERSITAIRE

M BEDEZ	Biologie Orale
---------	----------------

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements...

...Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section Réhabilitation Orale

Département Fonction/Dysfonction, Imagerie et Biomatériaux

Docteur en Chirurgie Dentaire (Université de Lille)

Docteur du Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique (MNHN, Paris)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

Master 1 - Biologie-Santé (Université de Lille)

Master 2 - Evolution Humaine (MNHN, Paris)

DIU Orthopédie Dento-Cranio-Maxillo-Faciale (Sorbonne Université, Paris)

Chargé de mission Recherche

À vous, Professeur,

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Je suis honorée par votre participation à la soutenance et reconnaissante pour le temps que vous avez consacré à la lecture et à l'analyse de ce manuscrit, malgré vos nombreuses responsabilités.

Votre regard critique, votre hauteur scientifique et vos remarques contribueront à enrichir ma réflexion, à faire évoluer mon travail et à approfondir la portée de ce travail.

Monsieur le Docteur Jérôme VANDOMME

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section de Réhabilitation Orale

Département Prothèses

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Biologie de l'Université de Lille2

Master II Biologie Santé

Master I des Sciences Biologiques et Médicales

Chargé de Mission Nouvelles Technologies

À vous, Docteur,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de jury de ma thèse et pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Je tiens également à vous remercier pour votre encadrement et votre disponibilité lors des vacations de prothèse. Votre exigence pédagogique, votre sens du détail et la clarté de vos explications m'ont permis d'acquérir des compétences solides et une plus grande rigueur dans ma pratique.

Avec tout mon respect et ma gratitude,

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille2

Responsable du Département de Biologie Orale

Chargée de mission PASS – LAS

À vous Docteur,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, et d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer ce travail.

Au-delà de votre rôle dans ce jury, je garde un souvenir particulièrement précieux des vacations d'urgence, ou vous avez rendu, par votre disponibilité, votre écoute et votre bienveillance, ces vacations aussi formatrices que rassurantes.

Votre gentillesse, votre exigence juste et votre attitude profondément humaine ont marqué mon parcours.

Avec toute ma reconnaissance et mon respect.

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Praticien Hospitalier Universitaire

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Master II Biologie et Santé – parcours « Immunité, Inflammation, Infection »

Université de Lille

Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires de Prothèse Fixée – Université
d'Aix-Marseille

À vous Docteur,

Je souhaite vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre accompagnement tout au long de cette thèse. Votre disponibilité, vos conseils éclairés et votre exigence scientifique ont été pour moi des repères essentiels à chaque étape de ce travail.

Je vous suis également reconnaissante pour la confiance que vous continuez à me témoigner dans le cadre de la vacation d'anomalies de structure. Bénéficier encore de votre encadrement dans ce contexte est pour moi une chance, et j'en mesure pleinement la valeur.

Votre rigueur, votre sens de l'écoute et votre engagement ont profondément marqué mon parcours. Merci pour votre soutien constant, votre bienveillance et l'inspiration que vous m'avez apportée.

Avec tout mon respect et ma reconnaissance,

TABLE DES ABREVIATIONS

AB-MSC	Alveolar Bone-Mesenchymal Stem Cell Cellule Souche Mésenchymateuse Dérivée de l'os Alvéolaire
ACI	Alopécie Chimio-Induite
ADO	Adénosine
ADSC	Adipose Derived Stem Cell Cellules Souches Dérivées Du Tissu Adipeux
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor Facteurs De Croissance Des Fibroblastes
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor Facteur Neurotrophique Issu Du Cerveau
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CM	Conditioned Media Milieu Conditionné
CSEs	Cellules Souches Embryonnaires
CSMs	Cellules Souches Mésenchymateuses
CSP	Cellules Souches Pluripotentes
CSPi	Cellules Souches Pluripotentes induites
D-MSCs	Dental-Mesenchymal Stem Cells Cellules Souches Mésenchymateuses Dentaires
DFSCs	Dental Follicle Stem Cells Cellules Souches Précurseurs Du Follicule Dentaire
DPSC	Dental Pulp Stem Cells Cellules Souches De La Pulpe Dentaires
DXR	Doxorubicine
EXOs	Exosomes

G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor Facteur De Stimulation Des Colonies De Granulocytes
GCB	Gemcitabine
GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Facteur Neurotrophique Dérivé De Lignée Cellulaire Gliale
GMSCs	Gingival Mesenchymal Stem Cells Cellules Souches Gingivales
HGF	Hepatocyte Growth Factor Facteur De Croissance Des Hépatocytes
HA/TCP	HydroxyApatite/ Tricalcique Phosphate
HLA-G	Human Leukocyte Antigen G Antigène Leucocytaire Humain G
hPCy-MSCs	Human Periapical Cysts-Mesenchymal Stem Cells Cellules Souches Humaines Des Kystes Périapicaux
IDO	Indoleamine 2,3-Dioxygénase
IDPSCs	Immature Dental Pulp Stem Cell Cellules Souches De La Pulpe Dentaire Provenant Des Dents Immatures
MMP-9	Matrix MétalloProteinase-9
MP	La Maladie de Parkinson
NGF	Nerve Growth Factor Facteur De Croissance Du Tissu Nerveux
NO	Nitric Oxide Oxyde Nitrique
Nrf2	Nuclear factor Erythroid 2-Related Factor 2
OESCs	Oral Epethilial Stem Cells Cellules Progénitrices/Souches Epithéliales Orales
PBMCs	Peripheral Blood Mononuclear Cells Cellules Mononucléées Du Sang Périphérique

PDLSCs	Periodontal Ligament Stem Cells Cellules Souches Desmodontales
PGE-2	Prostaglandine E2
PLLA	Acide Poly-L-Lactique
PSC	Periosteal Stem Cells Cellules Souches Du Périoste
PSL	Partial Sciatic Nerve Ligation Ligature Partielle Du Nerf Sciatique
PTX	Paclitaxel
RGC	Retinal Ganglion Cells Cellules Ganglionnaires De La Rétine
RIX	Xérostomie Radio-Induite.
ROS	Reactive Oxygen Species Espèces Réactives Cellulaires De L'oxygène
SCAP	Stem Cells From The Apical Papilla Cellules Souches De La Papille Apicale
SGSCs	Salivary Glands Stem Cells Cellules Souches/Progénitrices Des Glandes Salivaires
SHED	Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth Cellules Souches Des Dents Temporaires Exfoliées Humaines
SLE	Systemic Lupus Erythematosus Lupus Erythémateux Disséminé
TBI	Traumatic Brain Injury Lésion Cérébrale Traumatique
TGF-β	Transforming Growth Factor-beta Facteur De Croissance Transformant
TGPC	Tooth Germ Progenitor Cell Cellule Progénitrice Du Germe Dentaire

TNF-α	Tumor Necrosis Factor-Alpha
VE	Vésicules Extracellulaires
6-OHDA	6-Hydroxydopamine

Table de matières

TABLE DES ABREVIATIONS.....	12
ABSTRACT	18
INTRODUCTION	20
Chapitre I : Généralités sur les cellules souches	22
1.1. Définition et caractéristique.....	22
1.2. Classification des cellules souches	23
1.2.1. Classification par potentiel de différenciation	23
1.2.2. Classification par origines.....	24
Chapitre II : les cellules souches bucco-dentaires.....	27
2.1. Définition et caractéristiques	27
2.2. Les cellules souches bucco-dentaires : types, origine, différenciation et implications thérapeutiques	27
2.2.1. Cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs).....	28
2.2.2. Cellules souches des dents temporaires exfoliées humaines (SHEDs).....	29
2.2.3. Cellules souches du desmodonte (PDLSCs).....	29
2.2.4. Cellules souches de la papille apicale (SCAPs).....	29
2.2.5. Cellules souches précurseurs du follicule dentaire (DFSCs).....	30
2.2.6. Cellules progénitrices du germe dentaire (TGPCs).....	30
2.2.7. Cellules souches de la pulpe dentaire provenant des dents immatures (IDPSCs)	30
2.2.8. Cellules souches humaines des kystes périapicaux (hPCy–MSCs)	31
2.2.9. Cellules souches gingivales (GMSCs).....	31
2.2.10. Cellules progénitrices/souches épithéliales orales (OESC).....	31
2.2.11. Cellules souches/progénitrices des glandes salivaires (SGSCs).....	32
2.2.12. Cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'os alvéolaire (AB-MSCs)	32
2.2.13. Cellules souches du périoste (PSCs)	32
2.2.14. Cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSCs)	32
2.3. Prélèvement, Isolation, Culture et Différenciation.....	35
2.3.1. Techniques de prélèvement : dentition permanente et temporaire.....	35
2.3.2. Méthodes d'Isolément et de Culture	35
Chapitre III : Applications des cellules souche bucco-dentaires en ingénierie tissulaire..	38
3.1. Principes fondamentaux de l'ingénierie tissulaire et rôle des échafaudages :.	38
3.2. Cellules souches bucco-dentaire et ingénierie tissulaire	40
3.2.1. Réparation des tissus dentaires	40
3.2.2. Réparation des tissus osseux.....	42

Chapitre IV : Immunomodulation et cellules souches bucco-dentaires	46
4.1. Rôle de cellules souches bucco-dentaires dans la modulation du système immunitaire	46
4.2. Caractéristiques immunomodulatrices et applications thérapeutiques des différents types de cellules souches bucco-dentaires.....	47
Chapitre V : Perspectives thérapeutiques des cellules souches bucco-dentaire	53
5.1. Régénération nerveuse.....	53
5.2. Traitement des maladies inflammatoires.....	58
5.2.1. Lupus érythémateux disséminé (SLE)	58
5.2.2. Asthme	59
5.2.3. Neuro-inflammation	59
5.2.4. Maladies inflammatoires gastro-intestinales	59
5.2.5. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	60
5.3. Traitement des troubles dégénératifs de la rétine	62
Chapitre VI : Cellules souches bucco-dentaires et cancer	64
6.1. Effet inhibiteur	64
6.1.1. Délivrance de médicament anticancéreux	64
6.1.2. Cellules souches bucco-dentaire et virus oncolytiques pour le traitement du cancer.....	67
6.1.3. Effets inhibiteurs des lysats dérivés des DPSCs dans un modèle de cancer	67
6.2. Effets cytoprotecteur	69
Chapitre VII : Discussion.....	71
Chapitre VIII : Conclusion et perspectives	77
REFERENCES.....	79

ABSTRACT

Au cours des dernières décennies, les cellules souches ont transformé le domaine de la médecine régénérative grâce à leur capacité unique de s'auto-renouveler et de se différencier en une variété de types cellulaires. Parmi ces cellules, les cellules souches bucco-dentaires émergent comme une approche viable particulièrement prometteuse. Provenant de divers tissus oraux tels que la muqueuse buccale, le ligament parodontal et la pulpe dentaire, ces cellules offrent un grand potentiel pour la régénération et la réparation de différents tissus. Ils sont d'excellents candidats pour une utilisation dans l'ingénierie des tissus dentaires et osseux, ainsi que dans d'autres domaines médicaux et thérapeutiques, grâce à leur accessibilité et leur multipotence.

Cette thèse vise à explorer le potentiel thérapeutique des cellules souches bucco-dentaires, en se concentrant sur leur fonction dans la régénération tissulaire, ainsi que le rôle dans le traitement des conditions inflammatoires, la régénération rétinienne et les maladies neurodégénératives. De même, l'étude vise à évaluer leur potentiel dans le traitement du cancer.

Une analyse approfondie de la littérature a été effectuée pour synthétiser les recherches existantes sur les caractéristiques, les capacités immunomodulatrices et les applications thérapeutiques des cellules souches bucco-dentaires.

La revue montre que ces cellules jouent un rôle important dans la régénération tissulaire notamment dans la réparation des tissus dentaires et osseux. De même, ces cellules possèdent des propriétés immunomodulatrices qui renforcent leur rôle thérapeutique dans différentes conditions inflammatoires en régulant les réponses immunologiques, la synthèse des cytokines, réduisant ainsi les dommages tissulaires et favorisant la réparation. De plus, les cellules souches bucco-dentaires ont un potentiel dans la régénération de la rétine et la neuroprotection dans les maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Ces cellules jouent un rôle prometteur dans le traitement du cancer en exerçant des effets inhibiteurs sur la progression tumorale, ainsi que des effets cytoprotecteurs.

En conclusion, les cellules souches bucco-dentaires ont un grand potentiel thérapeutique pour une variété de conditions cliniques y compris la régénération, les troubles neurodégénératifs ainsi que le cancer. Cependant, afin d'exploiter

profondément leur potentiel, des recherches supplémentaires sont indispensables pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action et optimiser leur application clinique.

INTRODUCTION

Les cellules souches représentent l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche biomédicale contemporaine, car elles possèdent la capacité unique de se différencier en une multitude de types cellulaires et de régénérer les tissus endommagés. Leur potentiel thérapeutique a permis d'ouvrir des nouvelles perspectives thérapeutiques pour de nombreuses pathologies, y compris des maladies dégénératives, des troubles immunitaires et des blessures traumatiques [1]. Il existe de nombreuses sources de cellules souches, parmi lesquelles les cellules souches bucco-dentaires, qui ont émergé comme une ressource intéressante en raison de leur facilité d'accès, de leur faible caractère invasif lors du prélèvement, et de leurs propriétés régénératrices et immunomodulatrices remarquables [2].

Ces cellules, provenant principalement des tissus dentaires et parodontaux, tels que la pulpe dentaire, le desmodonte, et même les dents temporaires, ont été découvertes au cours des deux dernières décennies [3]. Ces cellules se distinguent par leur capacité à générer plusieurs types de cellules, y compris des cellules osseuses, cartilagineuses et nerveuses, ce qui les rend particulièrement prometteuses pour des applications en ingénierie tissulaire [4]. En outre, les propriétés immunomodulatrices leur confèrent un rôle potentiel dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques et des troubles auto-immuns [2].

Le potentiel thérapeutique des cellules ne se limite pas seulement à la dentisterie ou à la réparation des tissus bucco-dentaires, mais s'étend également à des pathologies plus complexes, telles que les maladies neurodégénératives (ex : Parkinson) [5], les maladies inflammatoires [6], et même certains troubles oculaires, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge [7].

Cependant, pour exploiter pleinement le potentiel des cellules souches bucco-dentaires dans le domaine clinique, il est crucial d'optimiser les protocoles de prélèvement, d'isolement et de culture de ces cellules afin de garantir leur qualité et leur fonctionnalité. Une recherche continue est nécessaire pour approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents à leur différenciation et à leurs interactions immunitaires. De plus, bien que les résultats précliniques soient

prometteurs, le passage à des applications cliniques nécessite des essais rigoureux pour valider leur efficacité et leur sécurité. Cette thèse a donc pour objectif d'examiner en profondeur les propriétés biologiques des cellules souches bucco-dentaires, d'explorer leur potentiel de régénération tissulaire et leurs applications thérapeutiques actuelles et futures. Elle aborde également les défis techniques et les perspectives dans le domaine de la médecine régénérative. À travers cette analyse, nous chercherons à mieux comprendre comment les cellules souches bucco-dentaires pourraient devenir un outil central dans le traitement de nombreuses pathologies et la réparation des tissus, ouvrant ainsi de nouvelles avenues dans la pratique clinique.

Chapitre I : Généralités sur les cellules souches

1.1. Définition et caractéristique

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées présentes à tous les stades de la vie, y compris embryonnaire, fœtal et adulte. Elles se distinguent par leur capacité d'auto-renouvellement et de différenciation en plusieurs lignées cellulaires spécialisées, qui forment les unités constitutives des tissus et des organes [8]. Ces cellules sont des acteurs clés dans le développement des nouveau-nés et dans les processus de réparation suite à des lésions ou des pathologies, en fournissant les types cellulaires nécessaires au bon fonctionnement des tissus. Pendant la période néonatale, les cellules souches se différencient et se multiplient pour former les divers types cellulaires requis pour un développement continu [8, 9]. Dans les phases post-natales et adultes, des cellules souches spécifiques aux tissus se trouvent dans les organes auparavant différenciés, où elles jouent un rôle essentiel dans la réparation des lésions [8].

Les principales caractéristiques des cellules souches sont présentées dans la Figure 1, et incluent : (a) l'autorenouvellement, qui permet une prolifération extensive, (b) la clonalité, indiquant qu'elles proviennent généralement d'une seule cellule, et (c) la potentialité, c'est-à-dire leur capacité à se transformer en différents types cellulaires [9]. Ces propriétés uniques les distinguent des cellules définitivement différenciées, leur conférant des rôles physiologiques spécifiques.

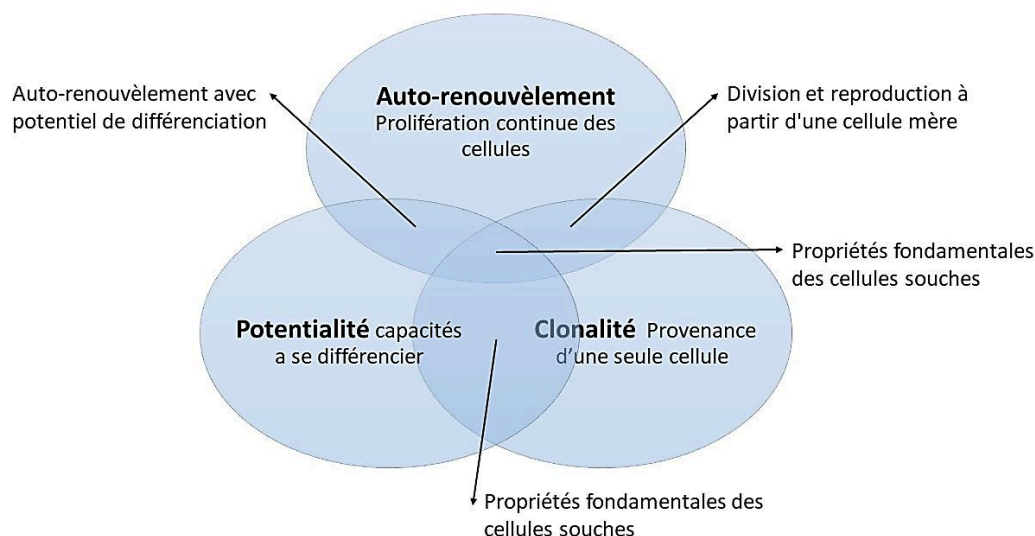


Figure 1 : Les principales caractéristiques des cellules souches (production personnelle)

1.2. Classification des cellules souches

Les cellules souches peuvent effectivement être classées en fonction de leur potentiel de différenciation ainsi que de leur origine :

1.2.1. Classification par potentiel de différenciation

La capacité de différenciation des cellules souches les classe en cinq catégories selon leur potentiel : totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes et unipotentes.

Les cellules souches totipotentes : également appelées omnipotentes, ces cellules sont les plus indifférenciées et sont présentes aux premiers stades du développement embryonnaire [9]. Leur potentiel de différenciation élevé leur permet de former toutes les structures embryonnaires et extra-embryonnaires, par exemple le placenta, ce qui suscite un grand intérêt en biologie du développement et en médecine régénérative [1, 10].

D'autre part, les cellules souches pluripotentes (CSPs) peuvent se différencier en divers types cellulaires des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, endoderme, mésoderme). Elles possèdent une aptitude notable à générer des dérivés ectodermiques [11]. En 2006, Takahashi et Yamanaka ont créé des cellules souches pluripotentes induites (CSPi) par reprogrammation de cellules somatiques qui se renouvellent indéfiniment en culture [12].

Ensuite, nous avons les cellules souches multipotentes. Ces cellules, présentes dans la plupart des tissus, peuvent se différencier en cellules d'un seul feuillet embryonnaire. Par exemple, les cellules souches mésenchymateuses (CSMs), provenant de la moelle osseuse et du tissu adipeux, peuvent se transformer en tissus dérivés du mésoderme, tels que le tissu adipeux, les os, le cartilage et les muscles [9]. Bien qu'elles aient un potentiel de différenciation plus limité que les CSPs, elles peuvent se spécialiser en types cellulaires spécifiques, comme les cellules souches hématopoïétiques, responsables de la production de divers types de cellules sanguines [10].

De plus, les cellules souches oligopotentes peuvent se différencier en plusieurs types cellulaires spécifiques, mais leur potentiel est limité à un nombre restreint

de lignées. Par exemple, une cellule souche myéloïde peut donner naissance à différents types de globules blancs, mais elle ne peut pas se transformer en globules rouges [10].

Et enfin, les cellules souches unipotentes peuvent se renouveler et se différencier en un seul type cellulaire spécifique, formant ainsi une lignée unique. Par exemple, les cellules souches musculaires donnent naissance à des cellules musculaires matures, sans pouvoir se transformer en d'autres types de cellules [9].

1.2.2. Classification par origines

Les cellules souches peuvent être classées en quatre grandes catégories selon leur origine. Les cellules souches embryonnaires (CSEs) qui sont pluripotentes, proviennent de la masse cellulaire interne du blastocyste, permettant la différenciation en tous les types cellulaires de l'organisme [9]. Ensuite, nous avons les cellules souches fœtales - étant multipotentes - peuvent donner naissance à plusieurs types cellulaires mais sont moins diversifiées que les CSEs. Ces cellules sont isolées à partir de tissus fœtaux, tels que le sang et la moelle osseuse fœtale [13].

Quant aux cellules souches adultes, elles sont souvent multipotentes ou unipotentes, et sont limitées à un nombre restreint de types cellulaires et sont essentielles pour la régénération des tissus [9]. Présentes parmi les cellules différenciées dans tout le corps après le développement, leur fonction principale est de faciliter la guérison, la croissance et le remplacement des cellules perdues chaque jour [10]. Plus précisément, nous distinguons plusieurs types de cellules souches adultes, et selon Zakrzewski *et al.*, on trouve [10] : les cellules souches mésenchymateuses, capable de se différencier en cellules osseuses, cartilagineuses et adipeuses. Les cellules souches neurales qui produisent des cellules nerveuses et leurs cellules de soutien. Les cellules souches hématopoïétiques, responsables de la formation des cellules sanguines. Et enfin, les cellules souches de la peau qui génèrent kératinocytes pour la protection de la peau. Finalement, les cellules souches pluripotentes induites (SCPi), également pluripotentes, sont obtenues par reprogrammation de cellules somatiques adultes. Ces cellules présentent un potentiel similaire à celui des cellules souches

embryonnaires (CSEs), tout en évitant les préoccupations éthiques qui leur sont souvent associées [8, 9].

Basée sur les informations précédentes, la classification des cellules souches selon leur origine et leur potentiel de différenciation est présentée dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Classification des cellules souches selon leur origine et leur potentiel de différenciation.

Origine	Type de Cellules Souches	Potentiel de Différenciation	Description/Exemples
Embryonnaire	Cellules Souches Totipotentes	Totipotent	Forment tous les types de cellules dans le corps, y compris les tissus extra-embryonnaires
	Cellules Souches Pluripotentes (CSPs)	Pluripotent	Forment tout type de cellule des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme).
Fœtale	Cellules Souches Fœtales	Multipotent	Trouvées dans les tissus fœtaux ; elles se différencient en plusieurs mais pas tous les types de cellules (par exemple, cellules sanguines, cellules nerveuses).
Adulte/Somatique	Cellules Souches Mésenchymateuses (CSMs)	Multipotent	Présentes dans la moelle osseuse et le tissu adipeux ; peuvent se différencier en cellules osseuses, cartilagineuses et adipeuses.
	Cellules souches hématopoïétiques (CSHs)	Multipotent	Forme tous les types de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).
	Cellules Souches Neurales	Multipotent	Se différencient en cellules nerveuses et cellules de soutien (par exemple, oligodendrocytes, astrocytes).
	Cellules Souches de la Peau	Unipotent	Donnent naissance à des kératinocytes, formant ainsi une couche protectrice pour la peau.
Induites	Cellules Souches Pluripotentes Induites (CSPi)	Pluripotent	Cellules somatiques adultes reprogrammées ; peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire, similaires aux cellules souches embryonnaires (CSEs).

Chapitre II : les cellules souches bucco-dentaires

2.1. Définition et caractéristiques

La majorité des cellules utilisées en médecine régénérative sont des cellules souches mésenchymateuses (CSMs), qui sont des cellules multipotentes présentes dans diverses régions du corps humain, y compris la cavité buccale. Cette dernière constitue une source particulièrement riche de CSMs, notamment à travers les cellules souches mésenchymateuses dentaires (D-MCSs), isolées dans divers tissus dentaires tels que la pulpe dentaire et le desmodonte. Ces cellules possèdent la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires fonctionnels, ce qui leur confère un potentiel élevé pour la médecine régénérative et l'ingénierie tissulaire. Les CSMs, en particulier les CSMs orales, sont reconnues pour leur capacité à se différencier en plusieurs lignées et leur prélèvement relativement facile, ce qui les rend précieuses dans ce domaine [4].

En raison de leur capacité régénérative, les cellules souches bucco-dentaires présentent un potentiel élevé pour la réparation et la régénération des tissus endommagés par des pathologies ou des lésions, ce qui en fait un sujet particulièrement intéressant dans le domaine de l'ingénierie tissulaire [14].

2.2. Les cellules souches bucco-dentaires : types, origine, différenciation et implications thérapeutiques

En médecine régénérative, les cellules souches bucco-dentaires, qu'elles proviennent des dents ou de la cavité buccale, sont reconnues pour leur large potentiel thérapeutique. Elles jouent un rôle clé non seulement dans la régénération des tissus oraux, mais aussi dans le traitement de pathologies plus étendues comme le cancer, les inflammations, et les lésions tissulaires [15]. De plus, elles sont de plus en plus étudiées pour des applications au-delà de la santé bucco-dentaire, elles se révèlent prometteuses dans le traitement des maladies systémiques grâce à leurs capacités de différenciation et de régulation immunitaire [15]. Les principaux types de cellules souches bucco-dentaires utilisées en médecine régénérative sont représentés dans la Figure 2 :

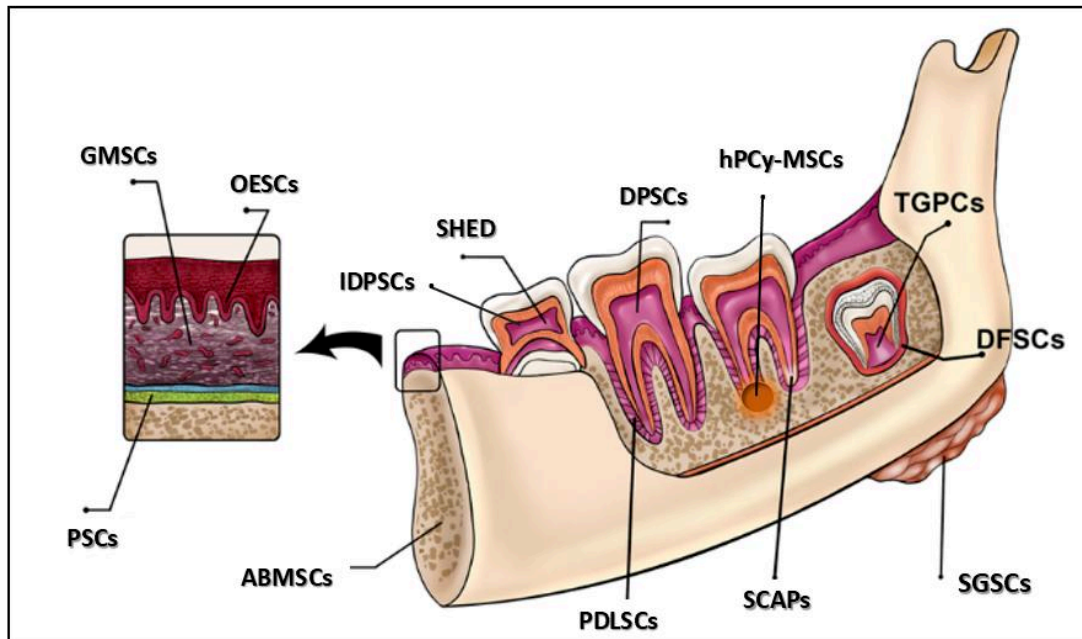


Figure 2 : Types/origines des cellules souches bucco-dentaires. Adapté de Mosaddad et al. [16], et a été modifiée pour inclure d'autres types (IDPSCs et hPCy-MSCs).

2.2.1. Cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs)

Provenant de la pulpe dentaire, ces cellules possèdent des propriétés similaires aux CSMs et se distinguent par leur capacité exceptionnelle à régénérer les nerfs et les os, en sécrétant divers composants actifs tels que des vésicules extracellulaires, des facteurs de croissance, des cytokines et de la matrice extracellulaire [17]. Les DPSCs se distinguent potentiellement des autres types de cellules souches grâce à leur accessibilité à partir des dents [18]. Les cellules souches de la pulpe dentaire ont démontré leur capacité à se différencier. Elles peuvent se différencier en cellules adipogéniques, ostéogéniques, odontoblastes, angiogéniques et neuronales [14]. De plus, les DPSCs jouent un rôle fondamental dans la production d'odontoblastes, qui sont responsables de la formation de la dentine réparatrice, ce qui les rend particulièrement utiles pour la régénération des structures dentaires. Leur capacité naturelle à restaurer les tissus dentaires endommagés en fait une solution prometteuse en dentisterie [19]. Par ailleurs, la littérature a déjà démontré leur potentiel pour la régénération d'autres types de tissus, au-delà du domaine dentaire. Il a été rapporté que les cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs) ont la capacité de régénérer ou de réparer divers troubles somatiques tels que les traumatismes de la cornée, le glaucome, la dystrophie musculaire, l'infarctus aigu du myocarde, les lésions de la moelle épinière, la fibrose hépatique, l'ischémie cérébrale, la neuropathie diabétique et l'ostéoporose [20].

2.2.2. Cellules souches des dents temporaires exfoliées humaines (SHEDs)

Les cellules SHEDs (*stem cells from human exfoliated deciduous teeth*) proviennent des dents temporaires chez l'être humain [21]. Elles ont la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires, notamment adipogènes, chondrogènes, ostéogènes, odontogènes, angiogènes et neuronaux [14]. Comme les DPSCs, les SHEDs se distinguent par leur prélèvement facile et peu invasif par rapport aux CSMs d'autres tissus. Il a été rapporté que SHEDs présentent un potentiel régénératif face aux blessures de la moelle épinière, aux lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques, au lupus érythémateux systémique, à la colite ulcéreuse et à la fibrose hépatique [20, 22]. De plus, elles ont démontré leur capacité à régénérer le complexe dentine/pulpe ainsi que divers tissus non dentaires [23].

2.2.3. Cellules souches du desmodonte (PDLSCs)

Les cellules souches du desmodonte (PDLSCs) sont isolées des desmodontes (*periodontal ligament, PDL*). Elles peuvent être prélevées à partir des dents de sagesse extraites, des dents surnuméraires ainsi que des dents retirées pour des traitements orthodontiques. Les PDLSCs constituent une source de cellules souches facilement accessible et à faible coût, sans nécessiter de procédures invasives supplémentaires, telles que l'aspiration de moelle osseuse [24]. *In vitro*, ces cellules peuvent se différencier en ostéoblastes, chondrocytes, cémentoblastes et adipocytes [14]. En conséquence, les PDLSCs sont considérées comme une source de cellules prometteuse pour l'ingénierie tissulaire, en particulier pour la régénération osseuse maxillo-faciale et parodontal [25].

2.2.4. Cellules souches de la papille apicale (SCAPs)

Provenant de la papille apicale des dents immatures permanentes, ces cellules se différencient en divers types cellulaires (adipogéniques, ostéogéniques, chondrogéniques, ostéogéniques, odontogéniques et neuronales) [14]. Leurs capacités d'auto-renouvellement et d'immunosuppression les rendent prometteuses pour des thérapies, notamment en immunothérapie et régénération des tissus dentaires, osseux et neuronaux [26].

2.2.5. Cellules souches précurseurs du follicule dentaire (DFSCs)

Les DFSCs, isolées du follicule dentaire entourant une dent en développement, peuvent être obtenues à partir des troisièmes molaires [6]. Elles sont accessibles, abondantes, avec un fort potentiel de prolifération et d'auto-renouvellement, ainsi que des propriétés immunomodulatrices [14]. Elles peuvent se différencier en odontoblastes, ostéoblastes et neurones, et favorisent la régénération neuronale, parodontale et osseuse [27]. De même, ces cellules se différencient en cellules cémentogéniques, ce qui leur confère un rôle dans la régénération des tissus dentaires, notamment dans la formation du ciment qui recouvre les racines des dents [14]. DFSCs montrent un potentiel remarquable pour la régénération des tissus orofaciaux, notamment dans la réparation de l'os alvéolaire, la régénération du parodonte et la formation de Complexe Bio-Racine (ressemblant à la racine de la dent) [28].

2.2.6. Cellules progénitrices du germe dentaire (TGPCs)

Ces cellules ont la capacité de se différencier en adipocytes, ostéoblastes, chondrocytes et neurones [14]. Elles peuvent aussi se différencier en muscle, cartilage, graisse, nerfs et dents, ce qui en fait un matériau prometteur pour la médecine régénérative, tant dans le domaine dentaire qu'autres [29]. En outre, elles jouent un rôle dans la formation de nouveaux tissus osseux et présentent un potentiel thérapeutique pour le traitement des maladies hépatiques grâce à leur capacité à se différencier en hépatocytes [30].

2.2.7. Cellules souches de la pulpe dentaire provenant des dents immatures (IDPSCs)

Les cellules souches de la pulpe dentaire immature (IDPSCs), prélevées à partir des dents temporaires naturellement perdues durant l'enfance, sont souvent considérées comme des déchets médicaux. Plus immatures que celles issues des dents permanentes (DPSCs), les IDPSCs sont multipotentes et peuvent se différencier en neurones, adipocytes, odontoblastes, ostéoblastes et cellules endothéliales [31]. Grâce à leur capacité de prolifération élevée, elles sont une source prometteuse pour des applications cliniques futures, avec un potentiel de régénération *in vitro* incluant les neurones, les muscles, les os et le cartilage [15].

2.2.8. Cellules souches humaines des kystes périapicaux (hPCy–MSCs)

hPCy-MSCs, étant les plus récemment découvertes, représentent une avancée majeure dans le domaine des cellules souches, mettant en évidence leur potentiel régénératif considérable [32]. Isolées lors de l'extraction chirurgicale de kystes périapicaux, ces cellules sont souvent considérées comme des déchets biologiques [6]. Cependant, elles possèdent la capacité remarquable de se différencier en cellules semblables à des ostéoblastes, des adipocytes et même des cellules neurogènes [14, 15]. Cette plasticité les rend prometteuses pour des thérapies cellulaires destinées à traiter des maladies neurodégénératives telles que Parkinson et Alzheimer [15]. En plus, les hPCy-MSCs démontrent une impressionnante capacité de régénération osseuse maxillo-faciale [32]. Ces cellules présentent un taux de croissance élevé et une excellente expression des marqueurs ostéogéniques et odontogéniques, ce qui en fait un outil prometteur pour la régénération des dents et de l'os alvéolaire [15].

2.2.9. Cellules souches gingivales (GMSCs)

GMSCs sont facilement accessibles dans les tissus gingivaux de la cavité buccale, elles présentent des propriétés multipotentes, se différenciant en adipocytes, chondrocytes et ostéoblastes [33]. Les GMSCs montrent des caractéristiques de clonogénicité, d'auto-renouvellement et d'immunomodulation, et conservent leur potentiel de différenciation, formant des matrices minérales, graisseuses et cartilagineuses *in vitro*. Ces propriétés font des GMSCs une option thérapeutique prometteuse pour la régénération et la réparation des tissus [34].

2.2.10. Cellules progénitrices/souches épithéliales orales (OESCs)

Les OESCs proviennent de l'épithélium buccal, plus précisément de la muqueuse orale, et constituent une sous-population de petits kératinocytes oraux. Bien qu'elles semblent être des cellules souches unipotentes capables de se différencier uniquement en cellules épithéliales, Elles exhibent des propriétés clonogéniques et ont la capacité de régénérer un greffon de muqueuse orale hautement stratifié et bien organisé dans des conditions de culture cellulaire. Ces caractéristiques révèlent leur potentiel pour des utilisations dans la réparation tissulaire et les thérapies régénératives [35].

2.2.11. Cellules souches/progénitrices des glandes salivaires (SGSCs)

Les cellules souches/progénitrices des glandes salivaires (SGSCs) se trouvent principalement dans les canaux intercalaires [36]. Les cellules souches des glandes salivaires se différencient en cellules acineuses, ductales et myoépithéliales [37]. Selon Togarrati *et al.*, ces cellules, plus nombreuses dans les glandes salivaires que dans la moelle osseuse, montrent une meilleure capacité de régénération des glandes endommagées. De même elles ont un potentiel thérapeutique dans la médecine régénérative et la bio-ingénierie des glandes salivaires [36].

2.2.12. Cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'os alvéolaire (AB-MSCs)

Isolées de l'os alvéolaire, ces cellules ont la capacité de se différencier en adipocytes, chondrocytes et ostéoblastes [14]. Elles proviennent des cellules souches de la crête neurale et possèdent des propriétés uniques, telles que des effets immunomodulateurs. De plus, les AB-MSCs montrent une capacité de régénération osseuse *in vivo*, même chez les personnes âgées. Leur accessibilité et le faible traumatisme lors de leur prélèvement, par rapport à la moelle osseuse, les rendent particulièrement précieuses pour les thérapies de régénération tissulaire [38].

2.2.13. Cellules souches du périoste (PSCs)

Le périoste contient des cellules souches mésenchymateuses multipotentes capables de se différencier en lignées chondrogéniques, ostéogéniques et adipogéniques [39, 40]. Par conséquent, les cellules dérivées du périoste (PSCs) se sont imposées comme une approche prometteuse pour l'ingénierie tissulaire. Les cellules périostées orales humaines provenant de trois sites buccaux différents—le vestibule supérieur, le vestibule inférieur et le palais dur—représentent une source cellulaire innovante pour les applications d'ingénierie maxillo-faciale, en raison de leur accessibilité et de leur engagement inhérent vers la lignée ostéogénique [40].

2.2.14. Cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSCs)

Les tissus adipeux oraux et maxillo-faciaux renferment de nombreuses cellules souches dérivées du tissu adipeux [41], capables d'autorenouvellement et de multidifférenciation grâce à des facteurs paracrines et des vésicules extracellulaires. Ces cellules peuvent se différencier en adipocytes, ostéoblastes, chondrocytes, neurocytes et hépatocytes, et

ont montré des évolutions significatives dans les thérapies régénératrices des os, du cartilage, du myocarde, du foie, du système nerveux et la cicatrisation des plaies cutanées [42].

Pour une analyse plus détaillée des caractéristiques de ces cellules souches, le Tableau 2 présente un récapitulatif des divers types de cellules, leurs origines et leurs capacités de différenciation.

Tableau 2 : Types de cellules souches bucco-dentaires, leurs origines, capacités de différenciation et applications potentielles.

Ce tableau fournit une vue d'ensemble des différents types de cellules souches bucco-dentaires et de leurs applications générales, qui seront explorées en profondeur dans les sections suivantes

Type de cellules souches	Origine	Capacité de différenciation	Applications potentielles	Références
DPSCs	Pulpe dentaire	Adipogéniques, ostéogéniques, odontoblastes, angiogéniques, neuronales	Régénération des nerfs et des os, réparation d'autres tissus somatiques (cornée, cœur, moelle épinière, etc.)	[14, 17, 20]
SHEDs	Dents temporaires	Adipogènes, chondrogènes, ostéogènes, odontogènes, angiogènes, neuronales	Régénération de tissus dentaires et non dentaires, traitement des blessures et des maladies	[14, 20-23]
PDLSCs	Desmodonte	Ostéoblastes, chondrocytes, cémentoblastes, adipocytes	Ingénierie tissulaire pour la régénération osseuse maxillo-faciale et parodontale	[14, 24, 25]
SCAPs	Papille apicale des dents immatures	Adipogéniques, ostéogéniques, chondrogéniques, odontogéniques, neuronales	Immunothérapie et régénération de tissus dentaires, osseux et neuronaux	[14, 26]
DFSCs	Follicule dentaire	Odontoblastes, ostéoblastes, neurones	Régénération des tissus dentaires et parodontaux	[14, 27]
TGPCs	Germe dentaire	Adipocytes, ostéoblastes, chondrocytes, neurones	Formation de nouveaux tissus osseux, potentiel thérapeutique pour les maladies du foie	[14, 30]
IDPSCs	Dents temporaires	Neurones, adipocytes, odontoblastes, ostéoblastes, cellules endothéliales	Applications cliniques futures, régénération de tissus	[15, 31]
hPCy-MSCs	Kystes périapicaux	Ostéoblastes, adipocytes, cellules neurogènes	Traitement des maladies neurodégénératives, régénération osseuse maxillo-faciale	[15, 32]
GMSCs	Tissus gingivaux	Adipocytes, chondrocytes, ostéoblastes	Régénération et réparation des tissus	[33, 34]
OESCs	Épithélium buccal	Épithéliales	Réparation tissulaire, thérapies régénératives	[35]
SGSCs	Glandes salivaires	Cellules acineuses, ductales, myoépithéliales	Régénération des glandes salivaires, bio-ingénierie	[36, 37]
AB-MSCs	Os alvéolaire	Adipocytes, chondrocytes, ostéoblastes	Régénération osseuse, thérapies de régénération tissulaire	[14, 38]
PSCs	Périoste	Chondrogéniques, ostéogéniques, adipogéniques	Ingénierie tissulaire	[39, 40]

2.3. Prélèvement, Isolation, Culture et Différentiation

Les CSMs ont été isolées à partir de diverses régions anatomiques de la cavité buccale, incluant la pulpe dentaire (DPSCs), le desmodonte (PDLSCs), le tissu gingival (GMSCs), la papille apicale (SCAPs), le follicule dentaire (DFSCs), les dents déciduales exfoliées (SHEDs), l'os alvéolaire (ABMSCs) et le germe dentaire (TGPCs), formant ainsi un groupe appelé cellules souches dentaires (D-MSCs). Par ailleurs, d'autres types de cellules souches orales proviennent des tissus mous, tels que les GMSCs et les OESCs, ainsi que des glandes salivaires (SGSCs).

2.3.1. Techniques de prélèvement : dentition permanente et temporaire

Le prélèvement de cellules souches bucco-dentaires peut être effectué à partir de dents permanentes ou temporaires. Ce processus inclut généralement l'extraction d'une dent suivie de l'isolement des tissus pulpaire contenant des cellules souches. La collecte de ces cellules peut s'effectuer lors d'interventions dentaires courantes, telles que l'extraction de dents de sagesse, ou suite à la perte naturelle de dents temporaires. Ce processus implique la sélection minutieuse des dents et leur extraction dans des conditions spécifiques afin de préserver la viabilité des cellules souches.

En ce qui concerne les dents temporaires : il est préférable de prélever la pulpe des dents bien vascularisées, avec au moins deux tiers de racine, c'est-à-dire des dents extraites. Les dents postérieures et celles exfoliées (dents perdues naturellement) sont moins recommandées en raison de leur faible volume de pulpe et du grand risque d'infection suite à des lésions carieuses [43]. Les dents temporaires sont également la source des cellules souches des dents déciduales exfoliées humaines (SHEDs) [20] et des cellules souches dentaires immatures issues des dents primaires (IDPSCs) [31]. En ce qui concerne les dents permanentes : seules les dents vitales, sans infection ni pathologie, et disposant d'un volume suffisant de pulpe peuvent être utilisées pour l'isolement [43]. Les dents permanentes permettent l'extraction des DPSCs, PDLSCs, SCAPs, ainsi que des DFSCs.

2.3.2. Méthodes d'Isolement et de Culture

Les tissus dentaires sont récupérés lors de procédures d'extraction dentaire de routine. Les échantillons dentaires sont conservés dans des solutions tamponnées au phosphate,

généralement enrichies en antibiotiques et antifongiques, suivies d'une série de lavages pour éliminer les tissus indésirables. Avant le prélèvement des CSMs, les tissus d'intérêt sont stockés à 4 °C. L'accès à la pulpe dentaire se fait en écrasant les dents ou en découpant les couronnes, tandis que d'autres tissus comme le ligament, les gencives et la papille apicale peuvent être séparés mécaniquement à l'aide de pinces [14, 44-49].

Les méthodes les plus courantes pour obtenir des CSMs sont l'explantation et la digestion enzymatique. Dans la première méthode, les tissus sont réduits en petits morceaux et placés sur des plaques contenant un milieu de culture adéquat. Ces échantillons sont incubés à 37 °C en atmosphère contrôlée. La digestion enzymatique, quant à elle, implique l'incubation des tissus écrasés dans des enzymes telles que la collagénase I et la dispase II [14]. Les cellules sont ensuiteensemencées dans des conditions de culture similaires. Après adhésion, le milieu et les tissus excédentaires sont retirés, et un nouveau milieu est ajouté pour favoriser l'expansion cellulaire [14, 44-49].

Une étude a comparé les méthodes d'isolement des CSMs, indépendamment de leur source. La méthode d'explantation s'est révélée plus efficace pour obtenir des populations cellulaires moins hétérogènes, avec de meilleures capacités de prolifération et de viabilité par rapport à la digestion enzymatique. Elle favorise également la libération de cytokines et de facteurs de croissance, augmente le rendement en cellules stromales et réduit le temps de prolifération. En revanche, la digestion enzymatique, bien que généralisée pour toutes les cellules souches dentaires, peut compromettre l'intégrité de la membrane cellulaire et entraîner une perte de certaines caractéristiques des cellules souches [50]. Toutefois, dans le cas des cellules souches dentaires, cette méthode a montré des taux de prolifération plus élevés, une population de cellules plus importante et un potentiel de minéralisation supérieur par rapport à la méthode d'explantation, en particulier pour la pulpe dentaire [51]. Dans certains cas, les deux techniques sont combinées. Par exemple, pour prélever les SGSCs, les glandes salivaires sont d'abord mécaniquement désagrégées, puis soumises à une digestion enzymatique à l'aide de collagénase de type II, d'hyaluronidase et de chlorure de calcium [52]. Une fois isolées, les cellules sont mises en culture *in vitro* dans des conditions strictement contrôlées. Un milieu de culture enrichi en nutriments et facteurs de croissance est utilisé pour favoriser la prolifération cellulaire et éviter toute contamination.

Les conditions de culture jouent un rôle clé dans la différenciation des cellules souches dentaires. Des facteurs tels que la composition du milieu, la densité cellulaire et les conditions environnementales influencent fortement le succès de ces processus. Par exemple, SCAPs sont capables de se différencier en ostéoblastes et odontoblastes lorsqu'elles sont cultivées dans un milieu ostéo/odontogéniques contenant du L-ascorbate-2-phosphate, de la dexaméthasone et du β -glycérophosphate [26]. D'autre part, l'ajout de facteurs de croissance concentrés (CGF) ou de de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) dans le milieu de culture améliore également la prolifération et le potentiel ostéogénique des PSCs. De plus, l'utilisation de microsphères de gélatine pour la libération de cytokines renforce leur capacité à former du cartilage [40]. Un milieu adipogéniques, composé de dexaméthasone, d'isobutyl méthylxanthine et d'insuline, peut également être utilisé pour favoriser la différenciation des cellules souches dentaires vers des lignées adipogéniques [53]. Ces exemples soulignent l'importance d'adapter les conditions de culture pour atteindre des résultats de différenciation spécifiques selon les types de cellules souches dentaires.

Chapitre III : Applications des cellules souche bucco-dentaires en ingénierie tissulaire

Les cellules souches bucco-dentaires ont une capacité de régénération naturelle en raison de leur multipotence, qui leur permet de se développer en une variété de types cellulaires tels que les ostéoblastes, les adipocytes et les chondrocytes. Leur capacité de régénération est particulièrement évidente dans la réparation et la régénération des tissus, qui comprennent les os, la dentine et les tissus parodontaux [14].

Par exemple, les SCAPs ont un potentiel ostéogénique considérable et contribuent à la régénération de l'os alvéolaire, tandis que les DPSCs sont bien connues pour leur capacité à reconstruire la dentine et à aider à la régénération du tissu pulpaire. Les PDLSCs, qui peuvent se différencier en cémentoblastes, ostéoblastes et fibroblastes du ligament parodontal, sont essentielles à la guérison du tissu parodontal. Les DFSCs, quant à elles, elles facilitent le développement des tissus qui soutiennent les dents [14].

Cependant, malgré leur potentiel prometteur, leur capacité innée à se régénérer est souvent limitée. La majorité des recherches, qu'elles soient *in vitro* ou *in vivo*, portent sur la manière dont elles interagissent avec les facteurs de croissance, les échafaudages, les biomatériaux et les conditions environnementales régulées [14].

D'autre part, les cellules souches bucco-dentaires présentent une faible immunogénicité, ce qui leur confère un fort potentiel pour des applications en ingénierie tissulaire et en médecine réparatrice [4].

3.1. Principes fondamentaux de l'ingénierie tissulaire et rôle des échafaudages :

L'ingénierie tissulaire est un domaine interdisciplinaire axé sur le développement de substituts biologiques pour restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions tissulaires. Elle combine trois éléments essentiels : les cellules, en particulier les cellules souches, les échafaudages qui soutiennent la prolifération et la différenciation cellulaires ; et les molécules bioactives, telles que les facteurs de croissance, pour stimuler la régénération tissulaire [54].

Dans les thérapies régénératives, notamment en ingénierie tissulaire, les échafaudages jouent un rôle crucial. La création de modèles tridimensionnels (3D) *in vitro*, imitant le

microenvironnement des cellules souches *in vivo*, est prometteuse pour la formation de tissus dérivés de cellules souches. Les échafaudages biodégradables sont essentiels pour offrir un environnement 3D favorable à cette régénération, et leur combinaison avec les technologies des cellules souches présente un grand potentiel pour la régénération tissulaire [55].

L'association des biomatériaux avec les cellules souches dentaires en ingénierie tissulaire permet non seulement de préserver et stabiliser ces cellules, mais aussi de favoriser leur intégration dans les tissus voisins [4]. Un échafaudage adapté crée un environnement propice à la prolifération, la différenciation, l'adhésion et la migration des cellules, améliorant ainsi leur capacité à réparer et régénérer les organes endommagés [16].

Il existe des biomatériaux naturels et synthétiques utilisés en ingénierie tissulaire. Les échafaudages naturels, tels que le collagène, le chitosane et la fibrine, offrent une biocompatibilité et soutiennent la régénération tissulaire, mais présentent des limitations en termes de résistance mécanique et de stabilité. En revanche, les échafaudages synthétiques, tels que les biocéramiques, les hydrogels et les matériaux nano-fibreux en 3D, offrent de meilleures propriétés mécaniques, une structure similaire aux tissus natifs et une biodégradabilité contrôlée, améliorant ainsi l'interaction cellulaire et la régénération tissulaire. Les deux types présentent des avantages uniques pour les applications en ingénierie tissulaire osseuse et dentaire [16]. Le choix de l'échafaudage, qu'il soit synthétique ou naturel, est un élément fondamental dans la régénération tissulaire. Il repose sur des critères précis, tels que l'objectif thérapeutique, les propriétés mécaniques nécessaires à la fonctionnalité du tissu régénéré, ainsi que la biocompatibilité et la biodégradabilité de l'échafaudage. Ce choix doit répondre aux exigences spécifiques du tissu à régénérer, afin de créer un environnement optimal pour la croissance cellulaire et la formation tissulaire. L'ajout de facteurs de croissance ou de molécules bioactives peut être essentiel dans certains cas pour stimuler la prolifération, la migration et la différenciation des cellules, et ainsi favoriser la formation de tissus fonctionnels [56]. En conclusion, pour garantir une régénération efficace et rapide, il est primordial de sélectionner un échafaudage adapté à chaque type de régénération tissulaire et de l'associer à des facteurs de croissance spécifiques, permettant ainsi de maximiser les résultats thérapeutiques.

3.2. Cellules souches bucco-dentaire et ingénierie tissulaire

Plusieurs domaines de recherche considèrent actuellement que les cellules souches bucco-dentaires offrent un potentiel pour la régénération par ingénierie tissulaire. L'une des applications les plus évidentes est la réparation des tissus dentaires endommagés, tels que la dentine, le desmodonte et la pulpe dentaire [27]. De plus, leur capacité à favoriser la régénération osseuse ouvre la voie à de nouvelles approches pour gérer la perte osseuse provoquée par des maladies ou des blessures ainsi que pour reconstruire les structures crâniofaciales.

3.2.1. Réparation des tissus dentaires

Les cellules souches bucco-dentaires ont été pourvue d'avoir un potentiel dans la réparation des tissus dentaires [27]. Parmi les plus étudiées, les DPSCs, SHEDs, PDLSCs, se sont révélées prometteuse à réparer les tissus dentaires, tels que la dentine, la pulpe dentaire et le ligament parodontal.

- DPSCs

L'une des cellules les plus reconnues dans le domaine de la restauration dentaire est la DPSC. Des études ont démontré que, les DPSCs peuvent produire par ingénierie tissulaire des structures dentinaires complexes, incluant un tissu pulpaire et une couche de cellules odontoblastiques, après leur transplantation dans des modèles animaux [57]. Dans leur étude de cas, Hernández-Monjaraz *et al.* ont évalué l'efficacité de l'implantation de DPSCs sur un échafaudage en éponge de collagène-polyvinylpyrrolidone pour le traitement de la parodontite. Un patient de 61 ans souffrant d'une parodontite a reçu l'implantation des DPSCs dans la zone prémolaire inférieure gauche. 3 et 6 mois plus tard, une augmentation de la densité osseuse a été observée, accompagnée d'une réduction de la mobilité dentaire de grade II à grade I, Ainsi que d'une diminution de la profondeur des poches parodontales de 6.5 mm jusqu'à 3.6 mm après 3 mois et 3.5 mm après 6 mois. De plus, ils ont observé que l'étendue du défaut osseux a diminué de 18,30 mm² à 5,73 mm² après 3 mois, puis à 4,58 mm² après 6 mois. Ces résultats montrent que l'implantation de DPSCs pourrait être une méthode prometteuse pour la réparation osseuse et le traitement de la parodontite [58].

Dans le contexte de la régénération de la pulpe dentaire, il a été mis en évidence que DPSCs combinées à des échafaudages tels que l'hydroxyapatite/phosphate tricalcique

(HA/TCP) ou l'acide poly-L-lactique (PLLA) et transplantées en sous-cutanées chez des souris immunodéficientes, sont capables de se différencier en odontoblastes et de générer de la dentine, ainsi qu'un tissu pulpaire vascularisé [20].

Nakashima *et al.* ont mené une étude pilote incluant 5 patients (n = 5) pour l'efficacité potentielle de la transplantation des DPSCs chez des patients ayant subi des pulpectomies en raison d'une pulpite irréversible. L'injection de DPSCs avec de l'atelocollagène et du facteur de stimulation (G-CSF) a permis une régénération du tissu pulpaire confirmée par les résultats positifs du test de réponse électrique de la pulpe. De plus, l'intensité du signal du tissu régénéré dans le canal radiculaire était comparable à celle de la pulpe dentaire normale après 24 semaines, selon l'imagerie par résonance magnétique. Trois des cinq patients ont également montré un développement fonctionnel de la dentine sur la tomographie volumique à faisceau conique. Ainsi, l'injection de DPSCs avec de l'atelocollagène et du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), ont réussi à régénérer le tissu pulpaire et à favoriser la formation de dentine [59].

- **SHEDs**

De même, les SHEDs ont démontré une capacité à produire de la dentine à partir d'odontoblastes.

Afin d'évaluer la capacité de régénération des SHEDs et leur rôle dans la stimulation de l'angiogenèse, ces cellules ont été implantées dans un modèle de régénération de pulpe dentaire chez les mini porcs (n = 3). 3 mois après la transplantation l'analyse histologique a montré la régénération d'une pulpe dentaire complète bien vascularisée et contenant des odontoblastes.

De plus, la structure de la pulpe régénérée était également similaire à celle de la pulpe naturelle. Ces résultats soulignent le potentiel des SHEDs dans la régénération des tissus dentaires, y compris la restauration des tissus pulpaire [60].

- **PDLSCs et GMSCs**

PDLSCs présentent un potentiel dans l'ingénierie tissulaire dentaire, surtout dans la régénération des tissus parodontaux. Elles sont capables de restaurer des défauts et de migrer dans le compartiment du ligament parodontal après transplantation dans des zones de défauts créées chirurgicalement dans la région parodontale des molaires

mandibulaires. Cette capacité indique que les PDLSCs sont efficaces pour la régénération des tissus parodontaux [61].

De même, les GMSCs possèdent un potentiel prometteur dans la régénération des tissus parodontaux. Afin d'évaluer le potentiel des GMSCs pour la régénération parodontale, des GMSCs marquées avec une protéine fluorescente verte ont été transplantées dans des défauts de furcation de classe III réalisés chez des chiens beagle ($n = 4$). Les résultats ont démontré une régénération significative ($p < 0.01$) des tissus parodontaux dans le groupe GMSCs. Ces résultats indiquent que les GMSCs représentent une nouvelle source cellulaire pour la reconstruction des tissus parodontaux [62].

Une étude récente a évalué le potentiel du milieu conditionné CM produit à partir des GMSCs et PDLSCs à stimuler la régénération des tissus parodontaux. Des défauts parodontaux ont été produits chirurgicalement chez des rats ($n = 90$), et des membranes de collagène contenant des CMs concentrés provenant de divers types cellulaires ont été implantées dans les sites des défauts. Les résultats de l'étude histologique ont démontré que les GMSC-CMs et PDLSC-CMs amélioraient significativement la régénération des tissus parodontaux par rapport aux groupes de contrôle ($p < 0.01$). De plus, ils ont réduit l'inflammation en diminuant les niveaux de $\text{TNF-}\alpha$ et d' $\text{IL-1}\beta$ et en augmentant l'expression d' IL-10 . De plus, les marqueurs liés à la guérison des tissus parodontaux étaient élevés, ce qui favorise une régénération améliorée des tissus parodontaux. Ces résultats suggèrent que les GMSC-CMs et PDLSC-CMs jouent un rôle dans la régénération des tissus parodontaux en régulant l'inflammation [63].

3.2.2. Réparation des tissus osseux

Au cours des dernières décennies, des études cliniques ont mis en évidence le potentiel prometteur des cellules souches bucco-dentaires dans l'ingénierie des tissus osseux. Il a été démontré que certains types, notamment les DPSCs, les SHEDs, les DFSCs, les ABMSCs les GMSCs et les SCAPs, guérissent des lésions osseuses majeures dans divers modèles précliniques grâce à leur capacité à se différencier en ostéoblastes.

- DPSCs

Les DPSCs se distinguent par leur puissant potentiel ostéogénique, leur capacité à stimuler l'angiogenèse et à réguler la réponse immunitaire, éléments essentiels à la formation d'un nouveau tissu osseux [64].

En 2020, une étude a évalué la régénération osseuse dans des lésions mandibulaires chez des lapins ($n = 8$) traités avec des DPSCs ensemencées dans une matrice d'hydroxyapatite et des échafaudages à base d'acide polylactique-polyglycolique (HA/PLGA). Après 4 semaines de suivi *in vivo*, le groupe HA/PLGA/DPSC a montré une augmentation significative de la radiodensité, atteignant entre 70 et 80 % ($p = 0,001$) contre 40% pour HA/PLGA seul. Le groupe HA/PLGA/DPSC a démontré une efficacité significative *in vivo* pour favoriser la régénération de l'os mandibulaire ($p < 0,01$) [65]. Wang *et al.* ont découvert que la surexpression de l'éphrine B2 dans les DPSCs, associée à une matrice PuraMatrix, favorisait la régénération osseuse dans un modèle de lésion osseuse alvéolaire chez les chiens. La stimulation de la voie de signalisation inverse médiée par l'éphrine B2 a amélioré la différenciation ostéogénique des DPSCs *in vitro*. *In vivo*, les DPSCs modifiées ont augmenté significativement le volume et l'épaisseur osseuse ($p < 0,01$), soulignant leur potentiel comme une approche prometteuse pour l'ingénierie des tissus osseux [66].

- **SHEDs**

La transplantation de SHEDs en association avec des échafaudages HA/TCP chez des souris immunodéprimées a entraîné une croissance osseuse significative. Cette technique a mis en évidence le potentiel des SHEDs en tant que traitement régénératif viable pour les anomalies osseuses. Les échafaudages HA/TCP fournissent un environnement approprié pour que les cellules se différencient et favorisent l'ostéogenèse [67].

- **DFSCs**

De même, les DFSCs jouent un rôle clé dans la formation des os crâniotaciaux. Um *et al.* ont démontré que la transplantation de DFSCs chez des souris immunodéficientes pouvait générer des tissus similaires à des os, indiquant leur potentiel dans le traitement des défauts des os calvariaux et alvéolaires [68]. En 2015, Rezai-Rad *et al.* ont étudié le potentiel de ces cellules pour la régénération osseuse crâniotaciales. Les chercheurs ont isolé ces cellules et les ont utilisées pour traiter des défauts osseux dans les crânes de rats immunocompétents âgés de cinq mois. Les résultats ont montré une bonne adhésion et prolifération des DFSCs, avec une régénération osseuse significative observée dans les défauts traités ($P < 0.05$). Environ 50 % de régénération a été atteinte

après huit semaines, avec formation de tissu osseux trabéculaire dans le groupe DFSCs [69].

- **ABMSCs**

Les cellules souches mésenchymateuses de l'os alvéolaire (ABMSCs) ont montré un potentiel prometteur pour la régénération osseuse *in vivo* [14]. Une étude a évalué leur capacité ostéogénique en les comparant aux cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse d'origine iliaque. Les cellules ont été transplantées avec du phosphate tricalcique dans des défauts osseux péri-implantaires chez des chiens. Les résultats ont révélé que les ABMSCs produisaient une formation osseuse significativement plus importante que les témoins ($p < 0,01$). Par conséquent, les ABMSCs se révèlent comme une alternative efficace aux cellules souches autologues dans les thérapies régénératives dentaires et maxillo-faciales [70].

- **GMSCs**

En plus de leur capacité à régénérer les tissus parodontaux, plusieurs études précliniques ont montré que GMSCs peuvent également favoriser la régénération osseuse crâniofaciale. Récemment, une étude *in vivo* menée par Hasani-Sadrabadi *et al.* a révélé que ces GMSCs, lorsqu'elles sont délivrées par un hydrogel adhésif bio-inspiré présentant des propriétés mécaniques modulables et une biodégradabilité, peuvent s'agréger, former des microparticules d'hydroxyapatite et stimuler de manière significative la régénération osseuse crâniofaciale chez les rats ($n = 5$). Par contre, ce type d'étude a ses limites, vu qu'elles sont menées sur de petits animaux et devraient être réalisées sur un modèle animal plus grand (porcs et chiens) avant l'application clinique des résultats [71].

- **SCAPs**

Les cellules SCAPs, comme d'autres cellules souches bucco-dentaires, sont essentielles à l'ingénierie osseuse. Une étude récente, *in vitro*, a montré qu'un hydrogel hybride polyéthylène glycol (PEG)/ADN chargé de vésicules extracellulaires (VE) dérivées de SCAPs permettait de traiter efficacement les anomalies osseuses alvéolaires mandibulaires chez des rats diabétiques. Ce système bioréactif, activé par des niveaux élevés de MétalloProtéinase matricielle 9 (MMP-9) dans le milieu diabétique, permettait la libération régulée de VE-SCAP, ce qui favorisait l'angiogenèse et l'ostéogenèse. Cette

technique a permis d'améliorer la régénération osseuse vascularisée, démontrant la possibilité intrigante d'intégrer des VE dérivées de cellules souches à des biomatériaux sophistiqués pour traiter des troubles complexes tels que les anomalies osseuses diabétiques [72].

Ainsi, les cellules souches bucco-dentaires se révèlent prometteuses dans le domaine de l'ingénierie tissulaire dentaire et osseuse, offrant des perspectives innovantes pour la régénération des tissus endommagés [71].

Chapitre IV : Immunomodulation et cellules souches bucco-dentaires

4.1. Rôle de cellules souches bucco-dentaires dans la modulation du système immunitaire

Selon la littérature, les CSMs sont largement reconnues pour leur capacité à moduler les processus inflammatoires, une fonction essentielle pour réduire les dommages tissulaires et favoriser la réparation [14, 15, 20]. Parmi celles-ci, les CSMs d'origine buccodentaire, notamment les D-MSCs se distinguent comme étant les plus étudiées. Ces cellules montrent un fort potentiel thérapeutique en modulant les réponses immunitaires grâce à l'expression de molécules régulatrices spécifiques, ce qui est prometteur pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes, tant *in vitro* qu'*in vivo* [15].

Généralement, les D-MSCs exercent un rôle central dans la modulation du système immunitaire en influençant divers types de cellules immunitaires (Figure 3). Les D-MSCs réduisent l'activité des macrophages M1 pro-inflammatoires en sécrétant des médiateurs tels que la PGE2 (prostaglandine E2) et l'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase), tout en stimulant les macrophages M2, qui sont associés aux réponses anti-inflammatoires [6]. De plus, elles limitent l'activité des cellules NK, atténuant ainsi les réactions immunitaires excessives [6, 14]. En favorisant l'expression de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, les D-MSCs induisent également un phénotype régulateur chez les cellules dendritiques (DCreg) [14]. Les D-MSCs jouent un rôle crucial dans la modulation de l'activité des lymphocytes T. Elles restreignent l'activité des lymphocytes Th17 pro-inflammatoires par des médiateurs tels que la PGE2 et l'IDO, réduisant ainsi le risque de réactions auto-immunes. L'activité des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques est également diminuée en raison de la sécrétion de plusieurs médiateurs immunitaires, notamment l'IL-6 et l'IL-10. De plus, les D-MSCs inhibent l'activité des lymphocytes T CD4+. Parallèlement, elles favorisent la génération de lymphocytes T régulateurs (Tregs) grâce à des facteurs comme le TGF- β . Les D-MSCs inhibent également l'activité des lymphocytes B et influencent les neutrophiles en modulant certains médiateurs anti-inflammatoires. Elles libèrent en outre des vésicules extracellulaires (EV) transportant des molécules immunomodulatrices, contribuant ainsi à maintenir un équilibre immunitaire et à promouvoir un environnement anti-

inflammatoire [14]. Les mécanismes cités sont présentés de manière plus détaillée dans la Figure 3, illustrant en profondeur les interactions des D-MSCs avec le système immunitaire.

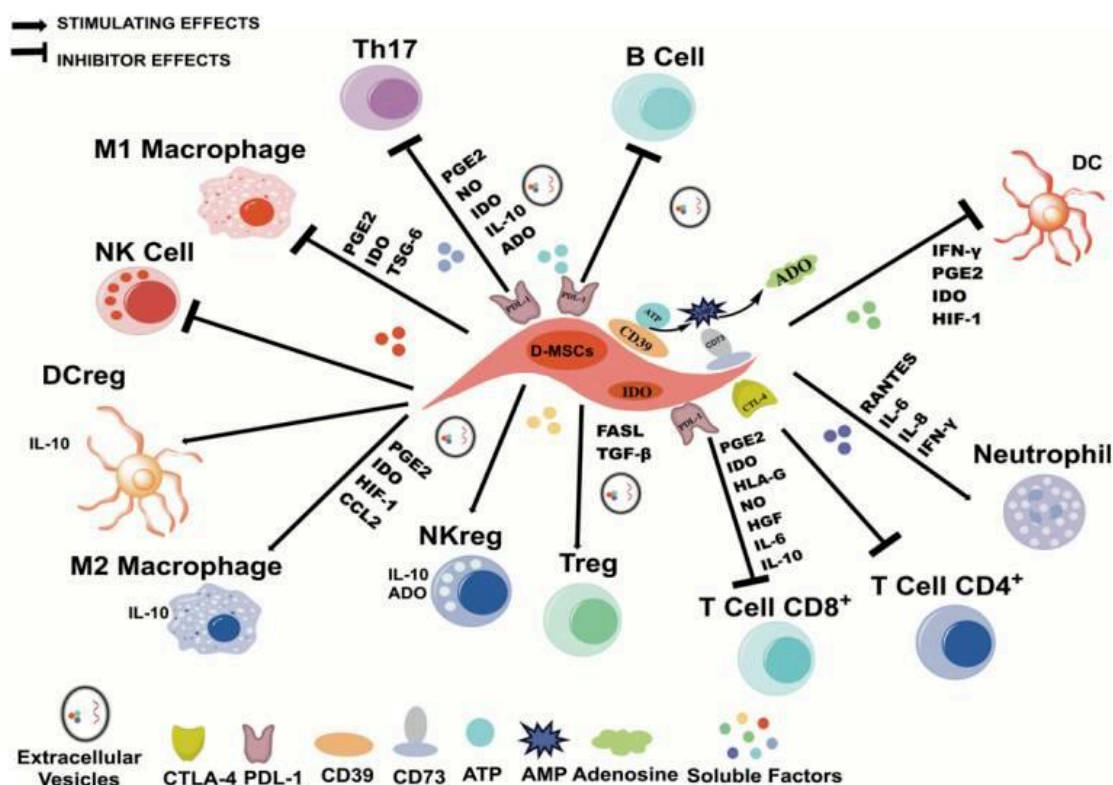


Figure 3 : Modulation Immunitaire par les Cellules Souches Mésenchymateuses Dentaires (D-MSCs) : Mécanismes d'Interaction avec les Cellules du Système Immunitaire. Cette figure est adaptée de la revue par Poblano-Pérez et al. publiée en 2024 [14].

4.2. Caractéristiques immunomodulatrices et applications thérapeutiques des différents types de cellules souches bucco-dentaires

Les cellules souches dentaires présentent des propriétés immunomodulatrices significatives et ont fait l'objet de nombreuses recherches dans la littérature au cours des dernières années.

Les DPSCs présentent un fort potentiel de prolifération et d'immunomodulation. Elles sécrètent des cytokines telles que l'IL-6 et le TGF-β, ainsi que des facteurs immunosuppresseurs comme l'IDO, le HLA-G et le HGF, et expriment PDL-1, comme mentionné précédemment dans le Tableau 2. Les DPSCs, grâce à la voie Fas-FasL, à la production d'ADO et à la libération de vésicules extracellulaires, parviennent à réduire la prolifération des lymphocytes T, à induire leur apoptose, à limiter la différenciation

des lymphocytes Th17 et à favoriser la génération de Tregs, tout en stimulant la sécrétion d'IL-10 et de TGF- β [14, 20, 73-76]. D'autre part, le facteur induit par l'hypoxie 1 (HIF-1) pousse les DPSCs à diminuer la maturation des monocytes en cellules dendritiques et à polariser les macrophages de type M2 [14]. De plus, elles modulent l'activité des lymphocytes Natural killer (NK) en inhibant leur prolifération et leur cytotoxicité, tout en favorisant l'expression de CD73, ce qui augmente la production d'ADO [14].

Des études antérieures ont mis en évidence les propriétés immunomodulatrices des DPSCs. Kwack *et al.* ont démontré que leur coculture avec des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMCs) inhibe la prolifération des lymphocytes T CD8⁺ tout en favorisant la différenciation des Tregs [77]. Plus récemment, une étude de Croci *et al.* a montré que les DPSCs cultivées avec des lymphocytes T activés de patients infectés par la COVID-19 réduisaient la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron γ (IFN- γ), le TNF- α , l'IL-2, l'IL-5, l'IL-9, l'IL-12 (p70), l'IL-17A, l'IL-18, l'IL-21 et l'IL-23 [78].

Quant aux cellules SHEDs, Dai *et al.* ont démontré que les SHEDs inhibent la prolifération des lymphocytes T et réduisent les facteurs pro-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-17A, tout en augmentant les facteurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 et le TGF- β [79]. Les SHEDs modulent la réponse immunitaire des cellules dendritiques, favorisant leur profil régulateur, générant des lymphocytes Tregs, inhibant les lymphocytes Th17 et orientant les macrophages vers le profil M2 [14]. Les effets immunomodulateurs des SHEDs ont été confirmés dans plusieurs études *in vivo*. Dans divers modèles de maladies immunitaires, comme l'ostéoporose induite par ovariectomie [80], l'encéphalite auto-immune expérimentale [81] et l'arthrite induite [82], l'administration de SHEDs a permis de diminuer l'infiltration des lymphocytes T dans les tissus, ainsi que la différenciation des cellules Th1 et Th17. Cette intervention a également réduit les niveaux de cytokines inflammatoires telles que l'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-4, tout en stimulant la formation des Tregs. En plus, Gao *et al.* ont aussi montré que l'application locale de SHEDs diminuait l'inflammation des tissus parodontaux et encourageait la polarisation des macrophages vers un profil M2 dans un modèle de parodontite chez le rat [83].

Les PDLSCs inhibent la prolifération des lymphocytes T en sécrétant TGF- β , IDO, HGF et PGE2, et en libérant des vésicules extracellulaires contenant des microARN pour restaurer l'équilibre entre Tregs et Th17. Une étude a montré que la transplantation de

PDLSCs humaines allogéniques freinait la résorption osseuse dans un modèle de parodontite chez le mini-cochon. De plus, les PDLSCs modulent la fonction des cellules B et réduisent l'expression de CD1b dans les cellules dendritiques, limitant ainsi l'activation des lymphocytes T [14]. En outre, grâce à la libération des chimiokines RANTES, éotaxine, IFN- γ , CXCL10, MCP-1, IL-6, IL-8 et IL-1ra, ces cellules facilitent le recrutement des neutrophiles vers les zones infectées, leur permettant ainsi de réaliser leurs fonctions antimicrobiennes [84]. Selon Cianci *et al.* (2016), les PDLSCs inhibent l'apoptose des neutrophiles polynucléaires, maintiennent leur activité bactéricide, améliorent la cicatrisation des plaies et diminuent la prolifération des lymphocytes T [85].

Les cellules GMSCs inhibent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, notamment des lymphocytes Th17, via PGE2, IDO, iNOS, IL-10 et Fas-FasL [14]. Elles induisent également la polarisation des macrophages de type M2 [86] et migrent vers des zones enflammées dans divers modèles animaux de pathologies immunitaires, tels que la colite expérimentale et l'arthrite rhumatoïde. Les GMSCs inhibent les lymphocytes T, B et la cytotoxicité des lymphocytes CD8+, tout en réduisant les niveaux de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α et IFN- γ [14]. Elles favorisent l'infiltration des Tregs et augmentent l'expression d'IL-10 dans les tissus coliques, jouant un rôle anti-inflammatoire [87]. De plus, les GMSCs maintiennent leurs potentiels immunomodulateurs plus longtemps que les CSMs d'autres sources. En libérant des vésicules extracellulaires contenant des biomolécules anti-inflammatoires, elles améliorent la guérison des plaies et réduisent l'ostéoclastogenèse [86], faisant des GMSCs une source prometteuse pour le traitement des maladies inflammatoires expérimentales [87].

Les SCAPs présentent une faible immunogénicité et sont capables de diminuer la prolifération des lymphocytes T tout en favorisant la génération de Tregs. Bien que leurs mécanismes immunomodulateurs ne soient pas entièrement définis, leur sécrétome contient des molécules telles que l'IL-6 et le TGF- β [14]. Elles modulent également l'inflammation neurodégénérative en influençant l'activité des microglies. Dans des modèles de colite expérimentale, les SCAPs ont montré la capacité de réduire les cytokines pro-inflammatoires tout en augmentant la production de Tregs, en utilisant potentiellement la voie Fas-FasL [88]. De plus, elles sécrètent des vésicules

extracellulaires qui favorisent également la génération de Tregs et la diminution de l'inflammation [14].

Les mécanismes immunomodulateurs des ABMSCs n'ont pas été étudiés en profondeur. Actuellement, il est établi qu'elles inhibent la prolifération des lymphocytes T et des monocytes, tout en induisant la différenciation de ces derniers vers un phénotype M2. Ces effets pourraient être attribués à leur capacité à produire de l'IL-6, de l'ostéoprotégérine et des inhibiteurs tissulaires de la MétalloProtéinase (TIMP)-1 et 2 [14].

Les DFSCs possèdent des propriétés immunomodulatrices en inhibant l'expression des molécules co-stimulatrices dans les monocytes et en supprimant la polarisation Th2, réduisant ainsi les réponses inflammatoires [14]. Elles diminuent également la prolifération des cellules lymphatiques, inhibent la prolifération des cellules des ganglions lymphatiques et suppriment les réponses des lymphocytes aux cytokines IL-6 et IL-12 [28]. Par ailleurs, elles favorisent la génération de Tregs via la sécrétion de TGF- β et d'IDO, soutenant ainsi la tolérance immunitaire. Ces mécanismes font des DFSCs un candidat prometteur pour traiter les conditions immunitaires et inflammatoires [14].

Les milieux conditionnés des DFSCs (DFSCs-CM), contenant 42 facteurs paracrines, dont le TGF- β 3 et la thrombospondine 1, les plus abondants, ont montré, dans plusieurs études, un rôle immunomodulateurs important en atténuant l'inflammation et favorisant la régénération tissulaire, renforçant ainsi leur potentiel thérapeutique dans les conditions inflammatoires [14, 28]. Dans une étude récente sur la pulpite, les DFSCs ont réduit l'inflammation des cellules pulpaires dentaires (DPCs) induite par le LPS, via des mécanismes paracrines. Le DFSCs-CM a inhibé les voies ERK1/2 et NF- κ B, réduisant ainsi les cytokines inflammatoires IL-1 β et IL-6. Il a aussi favorisé la prolifération et l'odontogenèse des DPCs inflammatoires. L'application d'un implant de gélatine stérile imprégné de DFSCs-CM il a diminué l'infiltration inflammatoire et augmenté l'expression de Runx2 dans les cellules odontoblastiques proches de la zone lésée, suggérant son potentiel thérapeutique pour préserver la vitalité pulpaire [89].

En s'appuyant sur la littérature et en s'inspirant de ma revue publiée en 2020 [15], le Tableau 3 résume les molécules et les voies associées aux effets immunomodulateurs des cellules souches dentaires les plus étudiées.

Tableau 3 : Mécanismes Immunomodulateurs des Cellules Souches Dentaires : Molécules et Voies Impliquées.

Cellule souche dentaire	Molécules et voies liés aux effets immunomodulateurs	Mécanismes immunomodulateurs	Références
DPSC	IL-6, TGF- β , PGE2, IDO, HLA-G, HGF, HIF-1, PDL-1, Voie Fas-FasL, Ostéoprotégérine, VE, ADO	<ul style="list-style-type: none"> - Stimule l'apoptose des cellules T - Améliore la cicatrisation des tissus en cas d'inflammation - Diminue la différenciation des Th17. - Favorise la génération de Tregs. - Augmente la sécrétion d'IL-10 et de TGF-β. - Inhibe la prolifération des lymphocytes NK. 	[14, 20, 73-76]
SHED	TGF- β , IL-10, PDL-1, VE, voie Fas-FasL	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe les cellules Th17 et la prolifération des lymphocytes T - Augmente le nombre de cellules Tregs 	[14, 15, 79]
PDLSC	TGF- β , IDO, HGF, PGE2, RANTES, éotaxine, IFN- γ , IP-10, MCP-1, IL-6, IL-8, IL-1ra, VE, PD-1, PDL-1/2	<ul style="list-style-type: none"> - Restaure l'équilibre entre Tregs et lymphocytes Th17 - Inhibe l'apoptose des neutrophiles - Améliore la cicatrisation des plaies - Diminue la prolifération des cellules T 	[14, 85, 86]
SCAP	IL-6, IL-10, PD-1, PDL-1/2, TGF- β 1/2, galectin 1, PGE2, Fas-FasL, VE	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la prolifération des cellules T allogéniques - Favorise la génération de Tregs 	[14, 15, 88]
DFSC	TGF- β , IDO, TGF- β 3, thrombospondine 1, IL-4, IL-6, IL-12	<ul style="list-style-type: none"> - Module les réponses allergiques - Supprime la polarisation Th2 - Promotion des Tregs - Réduit la prolifération des cellules des ganglions lymphatiques 	[14, 15, 28]

Cellule souche dentaire	Molécules et voies liés aux effets immunomodulateurs	Mécanismes immunomodulateurs	Références
TGPC	Non décrit	- Mécanismes non définis	[14]
IDPSC	TGF- β , HGF	- Améliore les réponses anti-inflammatoires - Réduit le rejet immunitaire	[15]
hPCy–MSC	Pas encore évalué	- Potentiels immunomodulateurs en cours d'investigation	[15, 90]
GMSC	Voie Fas-FasL, PGE2, IDO, iNOS, IL-10, voie adenosinergique (CD39, CD73, ADO), VE	- Inhibe les lymphocytes B - Diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β). - Supprime la prolifération des cellules T et des PBMC - Favorise les Tregs et inhibe les cellules Th17 et CD8+ T	[87, 91]
ABMSC	IL-6, MCP-1, PGE2, TIMP-1/2, ostéoprotégérine	- Inhibe la prolifération des lymphocytes T et des monocytes - Induit la différenciation des monocytes en M2	[14]

Chapitre V : Perspectives thérapeutiques des cellules souches bucco-dentaire

Les cellules souches bucco-dentaires représentent une avancée significative en médecine régénérative, offrant de nouveaux traitements pour la régénération osseuse et la réparation des tissus dentaires (chapitre III). En raison de leurs propriétés immunomodulatrices et de leur capacité à se développer en divers types de cellules, les cellules souches bucco-dentaires présentent une adaptabilité exceptionnelle et un potentiel thérapeutique autre que la régénération osseuse et la répartition dentaire. Cette section examine leur potentiel en ce qui concerne le traitement des maladies nerveuses, inflammatoires et oculaires.

5.1. Régénération nerveuse

Les cellules souches dentaires semblent avoir un potentiel neuro-régénératif important, qui est attribué à leur genèse dans la crête neurale [92]. Ce trait confère la capacité de se différencier en cellules neuronales et gliales, ainsi que de sécréter des facteurs trophiques qui favorisent la survie, la croissance et la régénération des tissus nerveux. En raison de leurs propriétés particulières, les cellules dentaires sont des candidates prometteuses pour le développement de thérapies pour les maladies neurodégénératives et les lésions nerveuse [92]. Diverses études ont démontré le potentiel de différentes cellules souches bucco-dentaires dans la régénération nerveuse.

Selon la littérature, les SCAPs possèdent un potentiel prometteur dans la régénération nerveuse, et cela est principalement due à leur culture organotypique en 3D, qui permet la synthèse *in vitro* de tissus de type nerveux avec des axones et des structures de myéline [26]. Kolar *et al.* ont utilisé divers types de cellules souches mésenchymateuses dentaires, notamment les cellules SCAPs, DPSCs et PDLSCs pour traiter un défaut de 10 mm dans un modèle de lésion du nerf sciatique chez le rat. Ces cellules souches ont significativement favorisé la régénération axonale *in vivo* après deux semaines ($p < 0.01$). De même, ils ont découvert que ces cellules peuvent jouer le rôle des cellules de Schwann dans la réparation nerveuse ; les cellules SCAPs se distinguent par leurs propriétés neuroprotectrices et leur capacité à favoriser la régénération des axones, ce qui offrent les avantages thérapeutiques les plus importants [93].

Les DFSCs, dérivées de la crête neurale crânienne et exprimant des marqueurs neurogéniques comme la nestine et la tubuline β III, sont prometteuses pour la régénération des tissus nerveux, notamment dans les lésions de la moelle épinière [28]. Li *et al.* ont transplanté des cellules souches dérivées de la pulpe dentaire humaine (hDFSCs) afin de restaurer un défaut dans la moelle épinière de rats. Selon leurs résultats, les cellules hDFSCs implantées ont pu exprimer *in vivo* le marqueur oligodendrogénique Olig2, ce qui a contribué à favoriser la remyélinisation. Par conséquent, les cellules hDFSCs pourraient être une ressource viable pour la régénération cérébrale [94]. Une autre étude a montré que les DFSCs contribuent à la guérison des lésions de la moelle épinière en réduisant la nécrose secondaire (régulation des récepteurs SUR-1) et l'inflammation (suppression de l'IL-1 β). Elles agissent également sur la protéine RhoA, qui inhibe la régénération des neurites. De plus, comme ils peuvent se développer en neurones et en oligodendrocytes, DFSCs inhibent la formation de cicatrices gliales, ce qui indique un potentiel élevé de régénération neuronale [28].

En raison de leur capacité à se développer en neurones, en cellules endothéliales et en cellules de Schwann, les cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSCs) ont démontré un grand potentiel pour la régénération nerveuse. Dans un modèle de lésion nerveuse chez le rat, Ning *et al.* ont découvert que l'injection d'ADSCs diminuait les troubles neurologiques et la teneur en eau du cerveau, indiquant un effet neuroprotecteur [95].

Récemment, il a été démontré que les cellules souches de la muqueuse orale OMSCs sont efficaces pour la régénération nerveuse. En 2022, Dehghanian *et al.* ont évalué les effets des OMSCs sur les lésions cérébrales traumatiques (TBI) chez des rats mâles (n = 48). L'injection d'OMSCs a considérablement réduit l'œdème cérébral et les lésions neuronales, restaurant la teneur cérébrale à des niveaux comparables à ceux du groupe témoin 24 heures et 21 jours après la blessure ($P < 0,001$). Une réduction de la prolifération microgliale a également été rapportée. Sur le plan fonctionnel, les rats traités ont montré une amélioration considérable de leurs fonctions neurologiques, motrices et cognitives, avec une réduction des comportements anxieux, notamment aux jours 14 et 21 ($p < 0,001$). Ces résultats soutiennent le potentiel thérapeutique à long terme des OMSCs à prévenir le développement des séquelles neurologiques à long

terme, telles que les troubles de la mémoire, les problèmes moteurs et les comportements anxieux [96].

En raison de leurs caractéristiques uniques, les DPSCs et les SHEDs sont les cellules souches bucco-dentaires les plus étudiées. De nombreuses études ont souligné leur potentiel pour traiter diverses maladies du système nerveux.

Les DPSCs sont connues pour leur capacité à produire des neurotrophines nécessaires à la survie et à la différenciation neuronale, telles que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), le NGF (Nerve Growth Factor) et le GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor). Ces neurotrophines sont essentielles à la formation, à la réparation et au maintien des neurones moteurs et dopaminergiques dans la substance noire. De plus, les DPSCs favorisent le recrutement endogène de cellules souches neurales et la formation de neurosphères, soulignant leur potentiel en tant qu'outil thérapeutique viable dans le traitement des troubles neurologiques [34].

Nito *et al.* ont étudié les effets du traitement intraveineux par DPSCs chez les rats après une occlusion temporaire des artères cérébrales en évaluant le volume de l'infarctus, les déficits neurologiques et les marqueurs immunologiques 24 et 72 heures après la reperfusion. L'administration de DPSCs a significativement réduit l'ampleur de l'infarctus ($p < 0.05$), amélioré les fonctions motrices ($p < 0.05$) et inhibé la dégénérescence neuronale ($p < 0.01$), avec des résultats notables à la fois à 24 h et à 72 h après la reperfusion. De plus, les DPSCs ont réduit la production de cytokines pro-inflammatoires ($P < 0.01$) et ont inhibé l'activation de la microglie ($P < 0.05$) à 72 h, ce qui en fait une option thérapeutique prometteuse pour traiter les lésions ischémiques et favoriser la récupération fonctionnelle après un accident vasculaire cérébral [97].

Selon la littérature, DPSCs joue un rôle dans le traitement de Huntington (HD). Eskandari *et al.* ont étudié les avantages thérapeutiques des DPSCs dans des modèles de rats atteints de la maladie de Huntington ($n = 30$). Ils ont montré que la transplantation des DPSCs permettait une inhibition significative du rétrécissement du striatum ($p < 0.05$), de la gliose ($p < 0.05$) et de la microglie ($p < 0.01$). De même, ils ont observé une réduction de la Caspase-3 et des cytokines inflammatoires, ce qui indique que les DPSCs pourraient favoriser la neurogenèse en réduisant la mort cellulaire neuronale et en modifiant le milieu neuroinflammatoire dans cette maladie. Ainsi, les DPSCs présentent

un potentiel dans la correction des déficiences motrices et la stimulation de la neurogenèse dans la maladie de Huntington [98].

Concernant les cellules SHEDs, une étude menée par Mita *et al.* a indiqué que l'administration intranasale de SHEDs chez la souris (n = 40) améliorait considérablement les capacités cognitives dans la maladie d'Alzheimer, grâce à des variables qui favorisent la neuroprotection, l'allongement axonal, la neurotransmission, la réduction de l'inflammation et la modulation de la microglie [99].

Shimajima *et al.* ont utilisé le modèle murin de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), un modèle couramment employé pour la sclérose en plaques, afin d'étudier l'effet du milieu conditionné des SHEDs (SHEDs-CM). Les souris (n = 9 par groupe) ayant reçu une injection unique de SHEDs-CM (500 µL) pendant le pic de l'EAE ont montré une diminution substantielle de la gravité de la maladie par rapport au groupe témoin traité avec DMEM (p < 0.05). De même, SHEDs-CM a significativement réduit la démyélinisation, les lésions axonales, ainsi que l'infiltration inflammatoire et l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans la moelle épinière (P < 0.05). Ces résultats suggèrent que le SHEDs-CM pourrait être un traitement prometteur pour les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque [100].

Yao Liu rapporte dans leur revue que le SHEDs-CM testés dans un modèle murin de ligature partielle du nerf sciatique (PSL) prévenaient la douleur neuropathique et les déficits de fonction locomotrice causés par PSL après administration intraveineuse. De plus, SHEDs-CM favorisait l'induction de macrophages M2 anti-inflammatoires dans le nerf sciatique blessé et le ganglion de la racine dorsale (P < 0.001), ce qui permet la suppression des conditions pro-inflammatoires induites par PSL (P < 0.05) et l'activation gliale dans les cellules de Schwann, faisant de SHEDs-CM un candidat thérapeutique prometteur pour la douleur neuropathique [101].

Parmi les nombreuses applications des cellules dentaires en neurosciences, il y a un intérêt particulier pour leur capacité à guérir la maladie de Parkinson. De nombreuses recherches ont examiné leur capacité à réduire les conséquences neurodégénératives de cette condition, offrant des perspectives intéressantes pour le développement de nouvelles techniques thérapeutiques.

La maladie de Parkinson (MP) est marquée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques, entraînant une diminution de la dopamine et la présence de corps de Lewy [5]. Ces mécanismes justifient l'exploration de thérapies innovantes comme les DPSCs et les SHEDs, qui ont montré un fort potentiel thérapeutique en raison de leur capacité à se différencier en neurones dopaminergiques et à sécréter des facteurs neuroprotecteurs, ouvrant des perspectives pour la régénération neuronale [5]. Plusieurs études ont investigué le rôle des DPSCs, des SHEDs, ainsi que de leurs exosomes, en tant que nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre les dysfonctionnements neuronaux dans la MP.

Dans leur étude, Simon *et al.* ont étudié l'injection intranasale de cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs) chez des souris albinos suisses (n = 60) afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique dans la régulation neurogéniques. Les résultats ont révélé une réparation significative des neurones dopaminergiques endommagés, ainsi qu'une amélioration notable des fonctions motrices ($P < 0.001$), montrant ainsi le potentiel de l'administration intranasale de DPSCs pour cibler efficacement les lésions cérébrales et favoriser la récupération fonctionnelle dans les modèles de maladies neurodégénératives [102]. Gnanasegaran *et al.*, ont mis en évidence les effets immunomodulateurs et neurorestaurateurs des DPSCs dans un model parkinson *in vitro*. L'activation des cellules microgliale contribuant à la dégénérescence neuronale due à la production des composés neurotoxique a été atténuée par les DPSCs. De plus, ces cellules ont significativement réduit la production de ROS (Reactive Oxygen Species) et NO (Nitric Oxide) ($p < 0.05$) permettant ainsi la protection neuronale et la réduction de neuro-inflammation [103].

D'autre part, les études sur les SHEDs ont principalement utilisé des modèles de PD induits par 6-OHDA (6-Hydroxydopamine), et ont systématiquement rapporté des améliorations des niveaux de dopamine et des fonctions motrices. *In vivo*, Zhang *et al.* ont démontré que les SHEDs exerçaient des effets immunomodulateurs et neurorestaurateurs chez les rats Wistar (n = 24), entraînant une amélioration des performances motrices [104]. D'autre part, Jarmalavičiūtė *et al.*, dans une étude *in vitro*, ont observé que la thérapie par exosomes dérivés des SHEDs offrait une protection contre le stress oxydatif et une neuroprotection en inhibant l'apoptose des neurones

dopaminergique induite par 6-OHDA, ce qui en fait une approche thérapeutique potentielle pour les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson [105].

Dans l'ensemble, ces études soulignent le potentiel thérapeutique des DPSCs et des SHEDs, ainsi que de leurs exosomes, pour offrir une neuroprotection et favoriser la neurorestauration dans les modèles de la maladie de Parkinson. Les bénéfices observés incluent une amélioration des fonctions motrices, une réduction de l'inflammation neurogène et la restauration des niveaux de dopamine, ce qui suggère que ces cellules souches présentent un potentiel prometteur pour le traitement de la maladie de Parkinson.

5.2. Traitement des maladies inflammatoires

Généralement, Les CSMs jouent un rôle important dans le traitement d'un vaste nombre de maladies inflammatoire due à leur potentiel dans la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Parmi ces cellules, les DPSCs se distinguent par leur capacité à se différencier en divers types cellulaires tout en exerçant un puissant effet immunomodulateur [14]. Elles sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui influencent l'activité des cellules immunitaires, notamment les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques [14], ce qui contribue à diminuer l'inflammation chronique et à limiter les lésions tissulaires liées aux maladies inflammatoires.

5.2.1. Lupus érythémateux disséminé (SLE)

En 2019 Tang *et al.* ont mené une étude pour évaluer la capacité des DPSCs et des PDLSCs à traiter l'inflammation sévère (lupus néphrétique) dans un modèle murin de lupus érythémateux disséminé chez des souris femelles (n = 40). Ils ont découvert que ces cellules présentent des propriétés immunorégulatrices. En fait, elles ont réduit la protéinurie, les anticorps antinucléaires et les IgG/IgM glomérulaires chez les animaux transplantés. Ces résultats indiquent que les DPSCs et les PDLSCs peuvent améliorer les symptômes cliniques de lupus chez les souris B6/lpr. De plus, DPSCs ont également démontré leur capacité à réparer les anomalies glomérulaires rénales et l'inflammation périvasculaire, offrant ainsi potentiellement une source alternative de traitement du lupus érythémateux disséminé [106].

5.2.2. Asthme

Selon une revue par Bi *et al.*, les cellules DFSCs jouent un rôle potentiel comme un traitement alternatif pour l'asthme [28]. Une étude a évalué les effets immunomodulateurs des DFSCs sur les réponses des cellules T auxiliaires CD4⁺ chez des patients asthmatiques (n = 33). Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) de patients asthmatiques (avec et sans immunothérapie) et de témoins sains ont été cultivées avec des DFSCs pour déterminer la survie des cellules T, la prolifération et les niveaux de cytokines. Les DFSCs ont réduit de manière significative la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ dans tous les groupes ($p < 0,05$), en particulier chez les patients asthmatiques. Les DFSCs ont amélioré les fréquences des lymphocytes T régulateurs et modifié les réponses Th2 à un phénotype Th1 en diminuant l'IL-4 et le GATA3, tout en augmentant l'IFN- γ , le T-bet et l'IL-10. De plus, les DFSCs ont réduit les molécules costimulatrices dans les monocytes et contrôlé l'inflammation par les voies IDO et TGF- β . Ces résultats impliquent que les DFSCs pourraient être utilisées pour traiter l'asthme en augmentant la tolérance immunologique et en diminuant l'inflammation allergique [107].

5.2.3. Neuro-inflammation

Selon la littérature, les DPSCs ont un grand potentiel pour traiter un grand nombre de maladies inflammatoires. En 2020, Al Bashari *et al.* ont démontré dans leur étude que DPSCs peuvent moduler la neuro-inflammation dans un modèle de lésion de la moelle épinière chez le rat. L'injection d'un hydrogel d'héparines HeP contenant bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) et de DPSCs, réduisait efficacement l'inflammation *in vitro* et *in vivo*. Il a été montré que la thérapie par bFGF-DPSCs réduisait la prolifération et l'activation de la microglie/des macrophages. De plus, les HeP-bFGF-DPSCs inhibaient l'activation de la microglie/des macrophages et diminuaient la libération de cytokines pro-inflammatoires. Donc, bFGF et les DPSCs agissaient en synergie pour réduire l'inflammation des tissus de la moelle épinière endommagée et favorise une cicatrisation nerveuse adéquate [108].

5.2.4. Maladies inflammatoires gastro-intestinales

De plus, les DPSCs ont été démontrées dans plusieurs études d'avoir un potentiel dans le traitement des problèmes inflammatoires gastro-intestinaux. Selon la littérature, la

perfusion systémique de DPSCs dans un modèle de colite murine induite par le sel de sodium de sulfate de dextran (*Dextran sulfate sodium-DSS*) (n = 10) permet une réduction significative de l'infiltration de cellules inflammatoires (P < 0.05), ce qui permet une reconstitution complète de l'histologie intestinale [109]. De même, Földes *et al.* ont observé dans leur revue que l'injection intraveineuse des DPSCs humains dans des souris atteints de colite permet l'atténuation de la progression de la colite aiguë [110]. Donc, les DPSCs peuvent être perçus comme une méthode prometteuse dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [111].

5.2.5. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Selon la revue par Li *et al.*, DPSCs possèdent aussi des propriétés thérapeutiques dans le cas de Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). En fait, les DPSCs réduisent l'inflammation et le stress oxydatif et améliorent le fonctionnement des poumons, en stimulant l'expression de Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) et en diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1b, TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) et IL-6 dans les tissus pulmonaires [111].

Outre les exemples mentionnés ci-dessus, la Figure 4 résume le potentiel des DPSCs et leurs dérivés, y compris les exosomes (DPSCs-EXOs) et les environnements conditionnés (DPSCs-CM) dans le traitement d'autres maladies inflammatoires. Les propriétés anti-inflammatoires des DPSCs et de leurs dérivés ouvrent de nouvelles voies pour traiter ces pathologies [111].

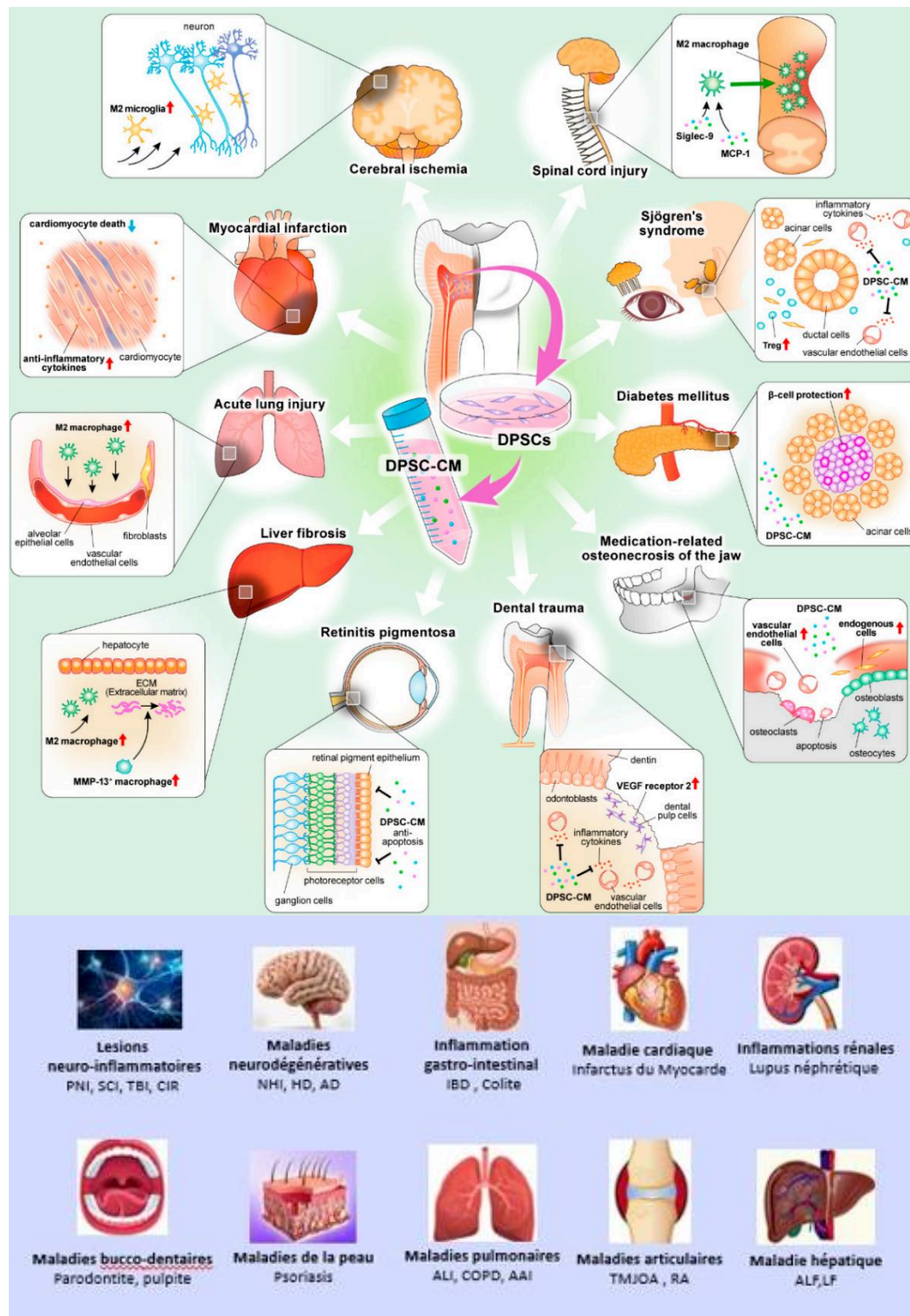


Figure 4 : Le potentiel de DPSCs et leurs dérivés dans le traitement de maladies inflammatoires. La figure est extraite et adaptée de Ogata et al. [112]. Les DPSCs et leurs dérivés ont montré des effets bénéfiques dans des conditions inflammatoires et dégénératives telles que : PNI (lésion du nerf périphérique), SCI (lésion de la moelle épinière), TBI (lésion cérébrale traumatique), CIR (ischémie-reperfusion cérébrale), NHI (hypoxie-ischémie néonatale), HD (maladie de Huntington), AD (maladie d'Alzheimer), IBD (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), ALI (lésion pulmonaire aiguë), COPD (maladie pulmonaire obstructive chronique), AAI (inflammation allergique des voies respiratoires), SLE (lupus érythémateux disséminé), ALF (insuffisance hépatique aiguë), LF (fibrose hépatique), TMJOA (arthrose de l'articulation temporo-mandibulaire), RA (arthrite rhumatoïde).

5.3. Traitement des troubles dégénératifs de la rétine

L'application des cellules souches dentaires dans le domaine ophtalmologique représente un champ de recherche prometteur. De nombreuses études ont été menées au cours des dernières décennies, mais la recherche sur ce sujet est toujours en cours en raison de son ampleur et de sa complexité.

La perte de vision irréversible provoquée par la dégénérescence rétinienne est l'un des troubles ophtalmologiques qui présentent toujours un risque sérieux pour la santé. Récemment il a été pourvu que le remplacement des cellules rétiniennes endommagées comme les photorécepteurs sensibles à la lumière et l'épithélium pigmentaire rétinien présente un grand potentiel thérapeutique. Cependant, la transplantation de cellules rétiniennes présente des limites en raison de la nécessité d'une source de cellules souches appropriée avec une plasticité et une incorporation variée dans le tissu hôte [113, 114].

Le glaucome est une affection qui se manifeste par une élévation de la pression intraoculaire et constitue une cause significative de cécité définitive [115]. Elle est caractérisée par la détérioration progressive des cellules ganglionnaires de la rétine (RGC) et leurs axones. En 2016, Mead *et al.* ont comparé l'efficacité des ADSCs, BMSCs et DPSCs dans la protection des RGC et la préservation de la fonction visuelle dans un model murin de glaucome (n = 12). Les cellules souches ont été transplantées dans le corps vitré après 35 jours de l'élévation de la pression intraoculaire, et le taux de survie de RGC, l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétiniennes et la fonction de RGC ont été mesurés. Leurs résultats ont montré que les DPSCs ont effectivement protégé les RGC de la mort et ont significativement préservé la fonction visuelle par rapport aux yeux non traités et à ceux traités avec BMSCs et ADSCs. Étant donné que les DPSCs se sont révélées les plus efficaces, elles peuvent être considérées comme une cellule souhaitable pour la thérapie neuroprotectrice du glaucome et autre maladies dégénératives de la rétine [115].

En 2019, Alsaeedi *et al.* ont étudié le potentiel possible des DPSCs dans la protection et le remplacement des cellules rétiniennes dégénératives dans un modèle de rat Sprague-Dawley de dégénérescence rétinienne (n = 12). Les rats ont reçu une dose systémique unique de NaIO₃ pour induire la dégénérescence ainsi qu'une injection intravitréenne de DPSCs. Leur électro-rétinographie réalisée sur une période de 2 mois a montré une

protection significative des rétines traitées aux DPSCs par rapport au groupe témoin ($p \leq 0,05$). De même, l'analyse histologique a montré une préservation notable de l'épaisseur de la rétine dans le groupe traité. Après un mois de thérapie par cellules souches, les rétines traitées aux DPSCs étaient sensiblement plus épaisses que celles du groupe témoin ($p \leq 0,001$). De plus, les DPSCs ont été trouvées intégrées dans la couche photoréceptrice, indiquant leur potentiel à modérer la dégénérescence rétinienne. Ainsi, leur étude a souligné que les DPSCs sont une source prometteuse de cellules souches pour traiter les troubles dégénératifs de la rétine en raison de leurs effets protecteurs contre la dégénérescence rétinienne [113].

Étant donné leur capacité immunosuppressive et immunorégulatrices paracrine, les DPSCs ont récemment montré un potentiel thérapeutique pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge AMD. En effet, une étude préclinique a évalué le potentiel des milieux conditionnés hypoxiques (HYPO-CM) et normoxiques (NORM-CM) dérivés de DPSCs dans la prévention de la dégénérescence rétinienne dans un modèle animal d'AMD induite par lumière de haute intensité ($n = 28$). Leurs résultats ont démontré que les deux milieux ont préservé la fonction rétinienne, réduit les dommages et diminué l'expression de marqueurs dégénératifs clés tels que le FGF-2. Bien qu'aucun des milieux conditionnés n'ait influencé l'activation inflammatoire, des études *in vitro* ont démontré leur capacité à combattre le stress oxydatif, un contributeur majeur à l'ADM. Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique de milieu conditionné de DPSCs pour traiter AMD [116].

Ces études soulignent le potentiel des cellules souches bucco-dentaires, en particulier les DPSCs, ainsi que leurs dérivés (ex : milieu conditionné), dans le traitement de divers troubles rétiens. Bien que les études existantes se concentrent principalement sur les DPSCs, les cellules souches bucco-dentaires en général peuvent offrir des perspectives similaires dans le traitement des troubles de dégénérescence rétinienne, d'où l'importance de recherches continues et approfondies dans ce domaine.

Chapitre VI : Cellules souches bucco-dentaires et cancer

Le cancer est une maladie inflammatoire caractérisée par une prolifération cellulaire aberrante qui peut s'infiltrer et métastaser au-delà de l'emplacement initial de la tumeur. Il existe plusieurs stratégies de traitement du cancer, qui tentent toutes de ralentir le développement de la tumeur ou d'empêcher sa propagation [117]. La chimiothérapie est l'une des thérapies les plus connues, cependant, les traitements chimiothérapeutiques ont un impact à la fois sur les cellules tumorales et normales, d'où le terme de toxicité collatérale. En conséquence, des tentatives considérables sont faites pour créer des techniques d'administration ciblées qui sont moins dangereuses pour les tissus naturels du corps [117]. Une stratégie intrigante pour la thérapie ciblée du cancer consiste à utiliser des cellules souches mésenchymateuses à la fois comme agent thérapeutique et comme véhicule d'administration de médicaments. Parmi les CSMs, les cellules souches bucco-dentaires paraissent prometteuses dans ce domaine. Plusieurs études ont été menées au cours de la dernière décennie pour démontrer l'effet des cellules souches orales dans l'inhibition du cancer. Ce chapitre se concentre sur les différentes manières documentées dans la littérature par lesquelles les cellules souches buccodentaires, en particulier les cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs), les plus étudiées, pourraient inhiber la prolifération des cellules cancéreuses, ainsi il présente l'effet cytoprotecteur contribuant à la protection des cellules saines.

6.1. Effet inhibiteur

Plusieurs recherches ont examiné l'utilisation de cellules bucco-dentaires pour administrer des médicaments anticancéreux, ainsi que l'utilisation de virus oncolytiques et de composés dérivés pour inhiber directement les cellules cancéreuses.

6.1.1. Délivrance de médicament anticancéreux

Les cellules souches bucco-dentaires, en particulier DPSCs et celles dérivées des papilles gingivales (GinPa-MSCs) ont montré une résistance à divers médicaments anticancéreux, notamment le Paclitaxel, la Doxorubicine et la Gemcitabine [117]. En raison de leur résistance innée, ces cellules représentent d'excellentes candidates pour les systèmes d'administration de médicaments, car elles peuvent transporter des produits chimiques thérapeutiques directement vers les sites tumoraux tout en minimisant les dommages [117]. Plusieurs recherches ont étudié l'utilisation de ces

cellules buccodentaires pour administrer des médicaments anticancéreux, révélant leur promesse dans le traitement ciblé.

En 2017, Coccè *et al.* ont étudié le potentiel des GinPa-MSCs en tant que vecteurs de médicaments pour trois agents antinéoplasiques importants : le Paclitaxel (PTX), la Doxorubicine (DXR) et la Gemcitabine. Les chercheurs ont testé la capacité des GinPa-MSCs *in vitro* à ingérer et à libérer ces médicaments, ainsi que leur efficacité contre les lignées cellulaires du cancer du pancréas (CFPAC-1) et du carcinome épidermoïde de la langue (SCC154). Leurs résultats ont montré que ces médicaments étaient efficacement absorbés par les GinPa-MSCs et libérés sous des formes actives, ce qui a considérablement réduit le développement *in vitro* des cellules SCC154. De plus, le milieu conditionné contenant les médicaments libérés avait un impact antiprolifératif dose-dépendant sur les cellules CFPAC-1, similaire à celui du PTX libre. Les lysats de GinPa-MSCs chargés de médicaments (GinPa-MSCs/PTX LYS et GinPa-MSCs/GCB LYS) avaient une action antiproliférative considérable, mais les lysats chargés de DXR n'ont montré aucun impact [118].

La prolifération des cellules SCC154 a été considérablement inhibée par le milieu conditionné provenant des GinPa-MSCs chargées en médicaments, ce qui a démontré une forte action anti-tumorale. Cette étude a montré que les GinPa-MSCs sont capables d'absorber et de libérer efficacement des médicaments antinéoplasiques puissants, y compris le PTX, le DXR et le GCB, en quantités suffisantes pour arrêter la prolifération des cellules cancéreuses. Plus précisément, les GinPa-MSCs chargées de Gemcitabine présentent un potentiel en tant que « système de délivrance de médicaments médié par les cellules » avec des applications potentielles dans le cancer buccal [118].

Coccè *et al.* ont examiné plus en détail les caractéristiques GinPa-MSCs comme une source potentielle pour la délivrance de médicaments médiée par les cellules dans leur étude de 2019, en s'appuyant sur leurs recherches de 2017. Dans leurs recherches *in vitro*, les GinPa-MSCs ont été isolées, cultivées et caractérisées en analysant leur sécrétome avant et après un amorçage avec le Paclitaxel. L'étude a révélé que le sécrétome des GinPa-MSCs non traitées n'avait aucun effet sur la prolifération des lignées cellulaires cancéreuses, tandis que le sécrétome des GinPa-MSCs prétraitées au PTX avait un fort effet anticancéreux. Les GinPa-MSCs ont absorbé et libéré le PTX à des niveaux pharmacologiquement actifs, comme le démontre l'efficacité anticancéreuse des GinPa-MSCs/PTX et de leur sécrétome sur les lignées cellulaires de carcinome

pancréatique et épidermoïde. Notamment, le PTX a été intégré dans des vésicules extracellulaires (EVs) lors de leur synthèse. La capacité de ces cellules à produire des EVs chargés de PTX (EVs/PTX) offre une nouvelle méthode efficace pour la délivrance ciblée de médicaments. De plus, ces EVs peuvent être stockés sans perdre leur capacité à fonctionner, offrant un profil thérapeutique plus sûr et créant de nouvelles opportunités pour des stratégies de délivrance de médicaments médiées par les cellules à la pointe de la technologie [119].

En 2018, Salehi *et al.* ont étudié le potentiel des DPSCs à transporter le Paclitaxel (PTX) tout en restant viables. L'absorption et la libération de PTX par les DPSCs et la cytotoxicité résultante dans les cellules de cancer du sein (MCF-7) ont été surveillées par microscopie Raman confocal. Les résultats ont démontré que les DPSCs sont chargées en PTX *in vitro*, et le médicament était libéré de manière dépendante du temps, causant des dommages considérables aux cellules cancéreuses. De plus il a été démontré que les DPSCs sont plus résistantes à la cytotoxicité induite par le PTX que les BMSCs, indiquant ainsi leur potentiel en tant que méthode de délivrance de médicaments plus sûre et plus efficace. Ainsi, les DPSCs peuvent être proposées comme méthode non-invasive et efficace pour tuer les cellules cancéreuses d'une manière ciblée, ce qui offre une solution prometteuse pour réduire les effets toxiques de la chimiothérapie et d'améliorer son efficacité [120].

Récemment, Klimova *et al.* ont mené une étude pour évaluer l'efficacité des vésicules extracellulaires dérivés des DPSCs à délivrer les agents chimiothérapeutiques directement aux cellules cancéreuses du pancréas PANC1 and MiaPaca. Ces EVs ont été chargées en Gemcitabine (GCB) en utilisant une méthode de conditionnement cellulaire. Leurs résultats ont montré que les EVs contenant une concentration appropriée de GCB permettent une inhibition significative de la prolifération des lignées cellulaires du carcinome pancréatique. De plus, Klimova *et al.* ont modifié les DPSCs pour exprimer un gène suicide (γ CD : UPRT), qui convertit le 5-fluorocytosine non toxique en une forme chimiothérapeutique hautement cytotoxique (5-fluorouracile) dans les cellules cancéreuses réceptrices. Cette conversion a amplifié l'effet inhibiteur sur la prolifération des cellules tumorales. Cette étude a montré que les EVs générés à partir de DPSCs ont la capacité de délivrer des médicaments anticancéreux et d'améliorer l'inhibition des cellules tumorales [121].

Ces études démontrent le rôle crucial des cellules souches bucco-dentaires comme une méthode de délivrance ciblée de médicaments anticancéreux, offrant moins d'effets secondaires, une spécificité accrue pour les tissus cibles et une biocompatibilité.

6.1.2. Cellules souches bucco-dentaire et virus oncolytiques pour le traitement du cancer

Récemment He *et al.* ont démontré une approche prometteuse pour le traitement de cancer, basée sur l'équipement des cellules souches de la pulpe dentaire humaine h-DPSCs par l'YSCH-01 qui est un adénovirus modifié qui cible et tue les cellules cancéreuses tout en laissant les tissus sains intacts. Lorsque les h-DPSCs sont infectées par YSCH-01, ces cellules deviennent des vecteurs capables de se déplacer vers les sites tumoraux et de libérer le virus, ce qui provoque la lyse des cellules cancéreuses.

Leur recherche a montré que les h-DPSCs délivraient efficacement le virus aux sites tumoraux tant *in vitro* qu'*in vivo*. La délivrance intrapéritonéale des h-DPSCs avec YSCH-01 a conduit à une suppression tumorale significative dans les modèles de xénogreffes des malignités SW780 (cancer de la vessie) et SCC152 (carcinome épidermoïde du pharynx). Il est à noter que le sécrétome obtenu à partir des h-DPSCs injectées avec le virus a montré une action anti-tumorale particulière sans mettre en danger les cellules saines. Les protéines externes ou la réplication virale active n'ont eu aucune influence sur ce résultat. De plus, par rapport à l'administration directe, la dose nécessaire du virus a été réduite en utilisant les h-DPSCs comme mécanisme de livraison [122].

Ces résultats soulignent comment les h-DPSCs peuvent être utilisées comme de nouveaux vecteurs pour les traitements anticancéreux basés sur les virus oncolytiques, offrant une efficacité améliorée, une toxicité réduite et une plateforme d'application clinique viable.

6.1.3. Effets inhibiteurs des lysats dérivés des DPSCs dans un modèle de cancer

Dans une étude intéressante, He *et al.* ont utilisé les DPSCs, les cellules souches bucco-dentaires les plus étudiées dans la littérature, pour examiner l'effet des lysats dérivés de ces cellule sur le cancer du poumon en utilisant la lignée cellulaire A549 et un modèle murin *in vivo* (Figure 5) [123].

Leurs résultats ont montré que les lysats dérivés des DPSCs diminuaient significativement la viabilité des cellules du cancer de poumons et induisaient leur apoptose. Par ailleurs, une analyse par western blot a mis en évidence que les lysats stimulaient la production des protéines pré-apoptotiques (Caspase-3, Bax et Bad) tout en réduisant celle de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Ceci démontre que le lysat de DPSCs provoque l'apoptose par un processus intrinsèquement orchestré par les mitochondries. De plus, les lysats ont empêché la migration et l'invasion des cellules cancéreuses en diminuant l'expression des gènes impliqués dans le cycle cellulaire, la migration et l'adhésion. De plus, ils ont considérablement réduit les niveaux de marqueurs tumoraux (NSE, SCC et CEA) dans les cellules tumorales. De même, leurs résultats ont souligné que les lysats ont intéressement réduit le développement et le poids des tumeurs dans un modèle de xénogreffe de souris [123]. Malgré les limites de leur étude, ils ont révélé que le lysat de DPSCs possède de puissantes propriétés anti-tumorales, ce qui en fait une option prometteuse pour une utilisation clinique dans le traitement du cancer du poumon et pourrait fournir une alternative aux traitements basés sur les exosomes.

Plus d'études sont nécessaires pour examiner l'effet des lysats produits non seulement à partir des DPSCs, mais aussi d'autres types de cellules souches buccodentaires dans la thérapie contre le cancer.

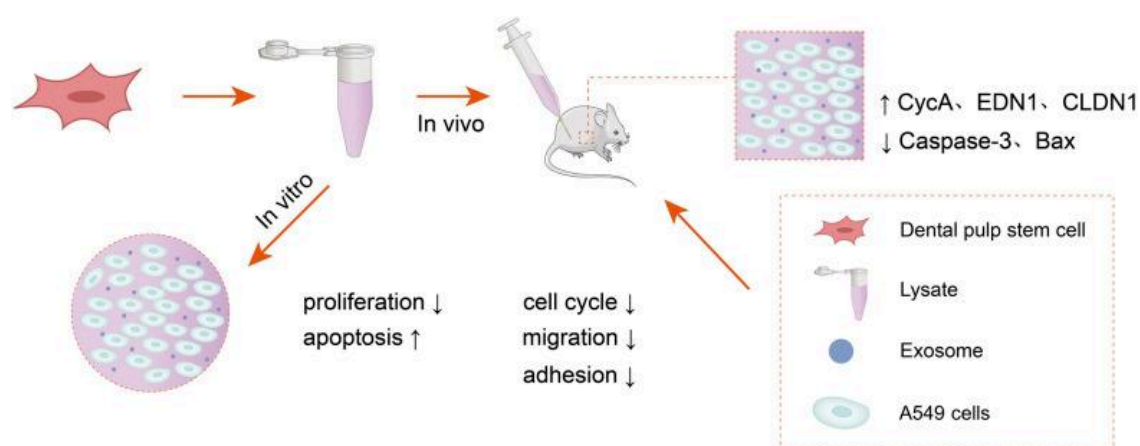


Figure 5 : Effet des lysats dérivés des DPSCs sur le cancer du poumon in vitro et in vivo. Les lysats de DPSCs ont des effets anti-tumoraux, réduisant la viabilité des cellules A549, induisant l'apoptose (\uparrow Caspase-3, Bax), et inhibant la prolifération (\downarrow CycA), la migration (\downarrow EDN1 : endothelin1) et l'adhésion (\downarrow CLDN1 : claudin-1). La figure a été extraites et modifiée de l'étude de He et al. [123].

6.2. Effets cytoprotecteur

L'un des aspects les plus prometteurs des cellules souches bucco-dentaires dans le cas du cancer est leur effet cytoprotecteur. En effet, ces cellules pourraient protéger les cellules saines contre les dommages causés par la chimiothérapie ou radiothérapie.

L'alopécie, particulièrement l'alopécie chimio-induite (ACI), est un effet secondaire fréquent des traitements anticancéreux. Cependant, la perte des cheveux présente un impact psychologique considérable conduisant certains patients, notamment les femmes à refuser la chimiothérapie pour éviter cet effet secondaire. Ainsi, le traitement de l'alopécie est un problème critique [124].

En 2024, Chen *et al.* ont examiné l'effet cytoprotecteur du milieu conditionné par DPSCs contre l'ACI induite par cyclophosphamide CYP, dans des modèles *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, des kératinocytes exposés à CYP ont été traités avec DPSCs-CM (dans des conditions normoxiques et hypoxiques). Il a été démontré que les DPSCs-CM augmentaient la quantité de kératinocytes traités par CYP dans l'expérience de viabilité cellulaire. De plus, il empêchait l'apoptose dans les kératinocytes traités au CYP et diminuait le degré d'activité du lactate déshydrogénase (LDH). *In vivo*, ils ont utilisé un modèle murin de CIA (n = 56) et ont découvert que les DPSCs-CM protégeaient les follicules pileux en modifiant le système de réponse aux dommages anagènes dystrophiques, le CM hypoxique (H-CM) ayant les effets les plus forts. Après ACI, le traitement H-CM a accéléré la régénération des cheveux et amélioré leur qualité, augmentant pratiquement la proportion de souris avec > 90% de cheveux normaux par rapport aux groupes témoins. D'autre part, les DPSCs-CM ont inhibé la prolifération *in vitro* des lignées cellulaires de carcinome spécifiques et n'ont pas augmenté la formation de tumeurs de carcinome épidermoïde dans un modèle murin [124]. Ces résultats suggèrent que les DPSCs-CM peuvent être utilisés en toute sécurité à des fins thérapeutiques comme agent cytoprotecteur contre la ACI.

Le rôle cytoprotecteur des cellules souches bucco-dentaire a été aussi étudié dans le cas de xérostomie radio-induite (RIX). En effet, RIX est causée par des dommages irréversibles aux cellules acineuses sensibles aux radiations dans la glande salivaire [125].

L'efficacité du milieu conditionné dérivé de SHEDs (SHEDs-CM) pour traiter le RIX a été évaluée *in vivo* dans un modèle de souris RIX (n = 26), où son administration intraveineuse a significativement prévenu la formation d'ulcères cutanés induits par les radiations ($p < 0,0001$) et maintenu la fonction de glande salivaire ($p < 0,0001$). L'action directe de SHEDs-CM sur la prévention des lésions radio-induites a été évaluée *in vitro* sur la lignée acineuse humaine NC-SV-AC. Après irradiation, l'analyse WST-8 48 h après le traitement par CM a montré une prolifération cellulaire significativement élevée sous SHEDs-CM comparée à DMEM ($p = 0,012$) et Fibro-CM ($p = 0,010$). De plus, l'étude a révélé que SHEDs-CM jouent un rôle cytoprotecteur en augmentant l'expression de nombreux gènes antioxydants dans les cellules RIX de souris et les cellules acineuses humaines et en supprimant de manière significative les dommages oxydatifs induits par les radiations. Le diéthylldithiocarbamate, un inhibiteur de la superoxyde dismutase, a significativement annulé les effets thérapeutiques de SHEDs-CM ($p < 0,0001$). Ces résultats impliquent que SHEDs-CM pourraient avoir des effets thérapeutiques significatifs pour RIX, principalement via l'activation de plusieurs gènes d'enzymes antioxydants dans le tissu cible [125].

En résumé, les cellules souches bucco-dentaires possèdent des propriétés cyoprotectrices, protégeant les tissus sains des effets secondaires des thérapies anti-cancéreuses telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. En raison de leurs capacités antioxydantes et de leur capacité à stimuler la régénération cellulaire, ces cellules et leur CM peuvent fournir d'excellentes options thérapeutiques pour une variété d'effets indésirables associés à ces thérapies.

Chapitre VII : Discussion

Au cours des dernières décennies, les cellules souches ont été largement étudiées pour leur potentiel prometteur en médecine régénérative. Leur capacité à s'auto-renouveler et à se différencier en plusieurs types de cellules les rend particulièrement importants dans de nombreux domaines thérapeutiques [9], tels que la réparation des tissus, les maladies dégénératives et la thérapie du cancer. Les cellules souches buccodentaires se distinguent par leur potentiel prometteur et leur facilité de prélèvement par des méthodes non-invasives, ce qui les rend particulièrement intéressant par rapport à d'autres types de cellules souches [2]. Cette thèse exploite en profondeur leurs caractéristiques et potentiels thérapeutiques en ingénierie tissulaire, immunomodulation et oncologie. Pour atteindre cet objectif, une analyse approfondie de la littérature a été réalisée. L'analyse des études préexistantes met en évidence le potentiel de ces cellules dans divers domaines médicaux.

Ces cellules sont révélées prometteuses en ingénierie tissulaire particulièrement dans la régénération des tissus dentaires et osseux. En effet, plusieurs études ont montré la capacité substantielle de ces cellules à réparer les tissus dentaires et parodontaux endommagés. Elles ont démontré un grand potentiel dans la réparation de la dentine [20, 59], la régénération de la pulpe dentaire [20, 59, 60] et la réparation des tissus parodontaux [58, 62, 63].

Les DPSCs ont montré des résultats prometteurs dans la régénération de la pulpe dentaire et la réparation des tissus parodontaux dans des modèles animaux [20] et humains [58, 59], ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour le traitement des maladies parodontales. De plus, Guo *et al.* ont démontré l'efficacité des SHEDs dans la régénération complète de la pulpe dentaire dans un modèle animal [60]. De même, les PDLSCs et les GMSCs ont montré un fort potentiel pour régénérer les tissus parodontaux, notamment due à leur capacité à migrer vers le ligament parodontal et à favoriser la réparation des défauts parodontaux lors de la transplantation [60, 62].

Le potentiel de ces cellules en ingénierie tissulaire s'étend au-delà des tissus dentaires ; différentes études précliniques ont démontré que ces cellules jouent un rôle clé dans l'ingénierie tissulaire osseuse, en particulier dans la réparation des anomalies osseuses crâniofaciales. Les DPSCs associées à des échafaudages ont favorisé la régénération

osseuse dans un modèle des lésions mandibulaires chez le lapin [65], ainsi que dans un modèle de lésion osseuse alvéolaire chez les chiens [19]. D'autre part, les DFSCs ont joué un rôle important dans la régénération osseuse étant capable de régénérer jusqu'à 50 % de l'os dans les lésions calvaires dans un modèle murin [69]. Ainsi, les cellules souches buccodentaires jouent un rôle important dans la régénération dentaire et osseuse. Toutefois, des recherches supplémentaires sur des modèles animaux plus grands sont nécessaires afin d'optimiser les protocoles et affirmer leur efficacité avant leur application clinique.

Outre leurs propriétés régénératives, ces cellules présentent des effets immunomodulateurs remarquables [111] ; leur capacité à sécréter des cytokines et à réguler l'activité des cellules immunitaires, notamment les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques, leur confère un potentiel intéressant dans le traitement des maladies inflammatoires [14]. Bien que plusieurs études aient souligné les effets thérapeutiques des cellules buccodentaires dans les maladies inflammatoires, ces résultats proviennent des modèles animaux. Dans un modèle murin de lupus érythémateux disséminé, il a été démontré que les DPSCs réduisent l'activation excessive du système immunitaire, caractéristique de cette maladie inflammatoire [106].

D'autre part, leur efficacité a également été observée dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. Une étude a révélé que les DPSCs diminuaient l'infiltration des cellules inflammatoires dans un modèle murin de colite induite par le DSS, entraînant une récupération complète de l'histologie intestinale [109]. De plus, grâce à leurs propriétés immunomodulatrices, ces cellules ont récemment montré une capacité à réguler la neuro-inflammation dans un modèle murin de lésion de la moelle épinière [108]. Elles possèdent également des potentiels pour traiter les troubles respiratoires, tels que la BPCO, en améliorant la fonction pulmonaire tout en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation [111]. Ces résultats sont encourageants, mais il est crucial de déterminer s'ils peuvent s'appliquer aux modèles humains. La durabilité de l'impact immunologique et son efficacité à long terme restent inconnues.

D'autre part, autres types cellulaires ont été suggérer d'avoir un potentiel thérapeutique dans l'asthme allergique. Selon Genç *et al.*, Les DFSCs se distinguent par leur capacité à améliorer la tolérance immunologique et à réduire l'inflammation allergique. Ils ont

démontré que ces cellules représentent une option thérapeutique viable pour l'asthme en supprimant les cellules T CD4+, en favorisant un profil moins pro-inflammatoire (profil Th1) et en influençant des voies importantes, notamment l'IDO et le TGF- β [107]. Ces données suggèrent que les cellules bucco-dentaires pourraient être utilisées pour traiter diverses maladies inflammatoires, mais des recherches supplémentaires sont indispensables pour bien comprendre les voies moléculaires impliquées et évaluer leur applicabilité thérapeutique potentielle.

D'autre part, ces cellules sont aussi prometteuses dans la régénération nerveuse, ce qui a été démontré dans plusieurs modèles expérimentaux. D'après la littérature, ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules similaires aux neurones et libérer des facteurs neurotrophiques favorisant la survie neuronale.

Les SCAPs, DPSCs et PDLSCs ont significativement favorisé la régénération axonale *in vivo* dans un modèle de lésion du nerf sciatique chez le rat [93], tandis que les DFSCs sont prometteuses dans le traitement de lésions de la moelle épinière grâce à leur potentiel particulier pour la remyélinisation et la réduction de l'inflammation [94]. Bien que moins étudiées, les OMSCs possèdent un potentiel prometteur en régénération nerveuse. Dehghanian *et al.* a démontré qu'elles réduisent l'œdème cérébral, favorisent la récupération des fonctions motrices et cognitives et atténuent l'inflammation dans des modèles de lésions cérébrales traumatiques [96]. Ainsi, il a été démontré le rôle important que peut jouer les cellules souches bucco-dentaires dans la protection et régénération du système nerveux. Outre ces applications, notre étude a montré que les cellules souches bucco-dentaires jouent un rôle significatif dans le traitement des maladies neurodégénératives y compris le Parkinson, l'Alzheimer et maladie Huntington ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces pathologies invalidantes. Eskandari *et al.* ont démontré que les DPSCs peuvent ralentir la progression de la maladie de Huntington en diminuant l'inflammation et la neurodégénérescence, limitant ainsi l'atrophie striatale et favorisant la neurogenèse, ce qui démontre leur potentiel en thérapie cellulaire, notamment dans le traitement des troubles moteurs liés à la maladie [98].

Les cellules souches bucco-dentaires, en particulier SHEDs et DPSCs, apparaissent comme un traitement possible pour les maladies d'Alzheimer et Parkinson grâce à leurs propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires. Mita *et al.* révèlent le potentiel des

SHEDs pour stimuler la fonction cognitive dans la maladie d'Alzheimer [99]. Dans le cas de Parkinson, différentes études menées tant *in vivo* qu'*in vitro* ont montré que les DPSCs présentent une capacité significative à réparer les neurones dopaminergiques endommagés et à améliorer la fonction motrice [102, 103] ; par ailleurs les SHEDs et leurs exosomes ont démontré, respectivement dans des modèles *in vivo* et *in vitro*, des effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs en modulant la neuroinflammation [104, 105]. Des recherches complémentaires sont indispensables pour déterminer l'efficacité thérapeutique de ces cellules à long terme et leur applicabilité aux modèles humains.

Enfin, des avancées récentes suggèrent un rôle potentiel de ces cellules en ophtalmologie, en particulier dans la protection des cellules rétinienne. Leur capacité à prévenir la dégénérescence rétinienne et à améliorer la survie des cellules ganglionnaires ouvre des perspectives thérapeutiques pour des pathologies telles que le glaucome et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Néanmoins, ces résultats restent encore au stade expérimental et nécessitent des études plus approfondies avant une application clinique.

Dans cette thèse, on a également montré le potentiel de ces cellules notamment les DPSCs dans le traitement de la dégénérescence rétinienne. Des études récentes ont démontré leurs avantages neuroprotecteurs puissants dans des modèles précliniques de glaucome [115], de dégénérescence rétinienne [113], ainsi que le potentiel de leur milieu conditionné dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge [116], montrant leur capacité à protéger les cellules rétinienne et la fonction visuelle. La transplantation directe de cellules est toujours associée avec plusieurs risques, ainsi l'utilisation de milieux conditionnés dérivés des DPSCs pourrait être une approche thérapeutique alternative intéressante en ophtalmologie. Malgré ces limites, on suggère que les DPSCs et même autres types de cellules souches bucco-dentaires peuvent jouer un rôle crucial dans le développement de nouveaux traitements oculaires, d'où la nécessité de mener des recherches supplémentaires au niveau précliniques avant de passer à la pratique clinique.

Nous avons également exploré le rôle de ces cellules dans le traitement de cancer, en concentrant sur leur effet inhibiteur et leurs propriétés cytoprotectrices. Grâce à leur faible immunogénicité et de leur capacité à se déplacer vers les tumeurs, ces cellules se

sont montrées efficace pour la délivrance ciblée d'agents anticancéreux comme la Doxorubicine ou le Paclitaxel [117-120]. De même, l'utilisation d'exosomes dérivés de DPSCs pour délivrer de produits chimiques thérapeutiques tel que le Gemcitabine a montré un effet inhibiteur significative sur la prolifération des cellules cancéreuses [121]. Des recherches récentes ont également montré le potentiel de ces cellules comme vecteurs pour le traitement viral oncolytique. h-DPSCs traitées avec l'adénovirus modifié YSCH-01 peuvent transporter efficacement le virus vers les sites tumoraux, entraînent une suppression tumorale considérable tout en minimisant les dommages systémiques [122]. De plus, les lysats dérivés des DPSCs semblent réduire la viabilité et la migration des cellules cancéreuses [123]. Malgré que les résultats soient prometteurs, les études utilisent différentes techniques expérimentales d'où la nécessité de confirmer la sécurité des techniques, aussi d'évaluer les effets thérapeutiques à long terme avant d'être utilisé dans l'application clinique.

Outre leur effet inhibiteur, les cellules souches bucco-dentaires possèdent un effet cytoprotecteur important dans le traitement de cancer, particulièrement en réduisant les effets secondaires des thérapies anticancéreuses traditionnelles. Les milieux conditionnés (CM) dérivés de ces cellules protègent efficacement les tissus sains des dommages causés par la radiothérapie et la chimiothérapie en favorisant la régénération tissulaire, réduisant du stress oxydatif et en exerçant des effets anti-apoptotiques. Par exemple, les DPSCs-CM peuvent prévenir l'alopécie induite par la chimiothérapie (ACI) sans stimuler la croissance tumorale, en inhibant l'apoptose des kératinocytes et en protégeant les follicules pileux [124]. De plus, il a été démontré que le microenvironnement affecte le potentiel thérapeutique des milieux dérivés des cellules souches bucco-dentaires comme le milieu conditionné par l'hypoxie a montré les effets cytoprotecteur les plus élevés. Ainsi, des recherches approfondies semblent nécessaire pour optimiser les conditions expérimentales et ainsi maximiser les effets protecteurs. Par ailleurs, une étude a montré que les SHEDs-CM sont efficaces dans le traitement de la xérostomie radio-induite (RIX), en favorisant la régénération tissulaire et en inhibant le stress oxydatif. Ces résultats sont cohérents avec des recherches antérieures démontrant le potentiel des CSMs dans le traitement de RIX [126], ce qui souligne le potentiel des cellules souches bucco-dentaires dans la lutte contre les effets secondaires de la radiothérapie. Cependant, la thérapie cellulaire en oncologie reste un vaste domaine en recherche et nécessite des études approfondies pour évaluer la

durabilité des effets inhibiteurs et protecteurs à long terme ainsi que l'efficacité de ces approches chez les patients.

En conclusion, les cellules souches-buccodentaire présentent de forts potentiels thérapeutiques dans divers domaines, notamment grâce à leur caractéristiques régénératrices, immunomodulatrices et protectrices.

Chapitre VIII : Conclusion et perspectives

Cette thèse montre que les cellules souches buccodentaires représentent un domaine de recherche en plein expansion en médecine régénérative. La thérapie par cellules souches bucco-dentaires ouvre de nouvelles perspectives dans divers contextes dentaires et médicaux tels que la réparation des tissus, les maladies inflammatoires et le traitement du cancer. Leur facilité de prélèvement et leur capacité de différenciation en divers cellules en font des outils thérapeutiques prometteurs.

Suite à l'analyse approfondie des recherches préexistantes, nous avons démontré le potentiel intéressant des cellules souches bucco-dentaires dans la régénération dentaire et osseuse.

Leur capacité à se différencier en odontoblastes et à interagir avec des échafaudages convenables les rend prometteuses dans la réparation des tissus dentaires endommagés, telle la régénération du tissu pulpaire et la formation de dentine, ainsi que dans les applications maxillo-faciales.

De même, cette thèse met en évidence les propriétés immunomodulatrices des cellules souches bucco-dentaires, soulignant leur potentiel à réguler les réponses immunitaires et à stimuler des mécanismes anti-inflammatoires. Grâce à ses propriétés ces cellules forment une approche thérapeutique attirante dans le traitement de différents troubles inflammatoires intestinaux, telles que l'asthme, le lupus et les troubles intestinaux. De plus, leur potentiel dans la régénération, récemment mis en évidence par plusieurs recherches, ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des troubles oculaires dégénératives.

Enfin, nous avons démontré l'importance de ces cellules dans l'oncologie grâce à leur double effet inhibiteur et cytoprotecteur. Ces cellules peuvent efficacement délivrer les agents anti-cancéreux, inhiber la progression de la tumeur, atténuer les effets secondaires des thérapies traditionnelles telles que la chimiothérapie et radiothérapie, tout en protégeant les cellules saines, ce qui fait de ces cellules une future stratégie idéal dans le traitement du cancer.

Cependant, bien que les potentiels thérapeutiques de ces cellules soient prometteurs, la plupart des études ont été menées sur des modèles animaux et leur efficacité dans

l'application clinique reste à confirmer. Pour mieux comprendre les mécanismes par lesquelles ces cellules exercent leurs effets thérapeutiques et optimiser leur application clinique, des recherches supplémentaires sont nécessaires. Il est également nécessaire d'évaluer leur sécurité et efficacité à long terme à travers des études précliniques et cliniques approfondies, tout en répondant aux questions éthiques et réglementaires.

En conclusion, les cellules souches buccodentaires représentent une avancée majeure dans la dentisterie moderne et la médecine généralement. En plus de leur potentiel dans la régénération dentaire et maxillo-facial, ces cellules offrent des traitements prometteurs pour différentes maladies telles que le cancer, les troubles neurologiques et les maladies anti-inflammatoires. Cela souligne l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine intéressant.

REFERENCES

1. Wang J, Deng G, Wang S, Li S, Song P, Lin K, *et al.* Enhancing regenerative medicine: the crucial role of stem cell therapy. *Front Neurosci.* 2024;18:1269577.
2. Li Y, Duan X, Chen Y, Liu B, Chen G. Dental stem cell-derived extracellular vesicles as promising therapeutic agents in the treatment of diseases. *International journal of oral science.* 2022;14:2.
3. Alarcon-Apablaza J, Prieto R, Rojas M, Fuentes R. Potential of Oral Cavity Stem Cells for Bone Regeneration: A Scoping Review. *Cells.* 2023;12(10).
4. Yuan W, Ferreira LAQ, Yu B, Ansari S, Moshaverinia A. Dental-derived stem cells in tissue engineering: the role of biomaterials and host response. *Regen Biomater.* 2024;11:rbad100.
5. Xiao Z, Lei T, Liu Y, Yang Y, Bi W, Du H. The potential therapy with dental tissue-derived mesenchymal stem cells in Parkinson's disease. *Stem Cell Research & Therapy.* 2021;12(1):5.
6. Zhou LL, Liu W, Wu YM, Sun WL, Dorfer CE, Fawzy El-Sayed KM. Oral Mesenchymal Stem/Progenitor Cells: The Immunomodulatory Masters. *Stem Cells Int.* 2020;2020:1327405.
7. Niu Y, Ji J, Yao K, Fu Q. Regenerative treatment of ophthalmic diseases with stem cells: Principles, progress, and challenges. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2024;4(2):52-64.
8. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, *et al.* Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia).* 2022;14(3):37498.
9. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration.* 2013;85(1):3-10.
10. Zakrzewski W, Dobrzynski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68.
11. Yilmaz A, Benvenisty N. Defining Human Pluripotency. *Cell Stem Cell.* 2019;25(1):9-22.
12. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-76.
13. Rosner M, Horer S, Feichtinger M, Hengstschlager M. Multipotent fetal stem cells in reproductive biology research. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):157.
14. Poblano-Perez LI, Castro-Manrreza ME, Gonzalez-Alva P, Fajardo-Orduna GR, Montesinos JJ. Mesenchymal Stromal Cells Derived from Dental Tissues: Immunomodulatory Properties and Clinical Potential. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4).

15. Ayoub S, Berberi A, Fayyad-Kazan M. An update on human periapical cyst-mesenchymal stem cells and their potential applications in regenerative medicine. *Mol Biol Rep.* 2020;47(3):2381-9.
16. Mosaddad SA, Rasoolzade B, Namanloo RA, Azarpira N, Dortaj H. Stem cells and common biomaterials in dentistry: a review study. *J Mater Sci Mater Med.* 2022;33(7):55.
17. Liu Y, Xiong W, Li J, Feng H, Jing S, Liu Y, *et al.* Application of dental pulp stem cells for bone regeneration. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1339573.
18. Stefanska K, Volponi AA, Kulus M, Wasko J, Farzaneh M, Grzelak J, *et al.* Dental pulp stem cells - A basic research and future application in regenerative medicine. *Biomed Pharmacother.* 2024;178:116990.
19. Wang C, Wang Y, Wang H, Yang H, Cao Y, Xia D, *et al.* SFRP2 enhances dental pulp stem cell-mediated dentin regeneration in rabbit jaw. *Oral Dis.* 2021;27(7):1738-46.
20. Yoshida S, Tomokiyo A, Hasegawa D, Hamano S, Sugii H, Maeda H. Insight into the Role of Dental Pulp Stem Cells in Regenerative Therapy. *Biology (Basel).* 2020;9(7).
21. Ko CS, Chen JH, Su WT. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: A Concise Review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020;15(1):61-76.
22. Yamaza T, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, *et al.* In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):171.
23. Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Zhang XY, Matsuura T, Nakayama K, *et al.* Regenerative medicine using stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): a promising new treatment in pediatric surgery. *Surg Today.* 2019;49(4):316-22.
24. Zhao Z, Sun Y, Qiao Q, Zhang L, Xie X, Weir MD, *et al.* Human Periodontal Ligament Stem Cell and Umbilical Vein Endothelial Cell Co-Culture to Prevascularize Scaffolds for Angiogenic and Osteogenic Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22).
25. Zhao Z, Liu J, Weir MD, Schneider A, Ma T, Oates TW, *et al.* Periodontal ligament stem cell-based bioactive constructs for bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1071472.
26. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6104738.
27. Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J.* 2011;22(2):91-8.
28. Bi R, Lyu P, Song Y, Li P, Song D, Cui C, *et al.* Function of Dental Follicle Progenitor/Stem Cells and Their Potential in Regenerative Medicine: From Mechanisms to Applications. *Biomolecules.* 2021;11(7).

29. Lei T, Zhang X, Du H. Characteristics, Classification, and Application of Stem Cells Derived from Human Teeth. *Stem Cells Int.* 2021;2021:8886854.
30. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Dental-derived cells for regenerative medicine: stem cells, cell reprogramming, and transdifferentiation. *J Periodontal Implant Sci.* 2022;52(6):437-54.
31. de Souza PV, Alves FB, Costa Ayub CL, de Miranda Soares MA, Gomes JR. Human immature dental pulp stem cells (hIDPSCs), their application to cell therapy and bioengineering: an analysis by systematic revision of the last decade of literature. *Anat Rec (Hoboken).* 2013;296(12):1923-8.
32. Roi A, Roi C, Negrutiu ML, Rusu LC, Ravis M. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Periapical Cysts and Their Implications in Regenerative Medicine. *Biomedicines.* 2023;11(9).
33. Liu J, Yu F, Sun Y, Jiang B, Zhang W, Yang J, *et al.* Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2015;33(3):627-38.
34. Chalisserry EP, Nam SY, Park SH, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. *J Tissue Eng.* 2017;8:2041731417702531.
35. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *J Prosthodont Res.* 2012;56(3):151-65.
36. Togarrati PP, Sasaki RT, Abdel-Mohsen M, Dinglasan N, Deng X, Desai S, *et al.* Identification and characterization of a rich population of CD34(+) mesenchymal stem/stromal cells in human parotid, sublingual and submandibular glands. *Sci Rep.* 2017;7(1):3484.
37. Emmerson E, Knox SM. Salivary gland stem cells: A review of development, regeneration and cancer. *Genesis.* 2018;56(5):e23211.
38. Li N, Dai X, Yang F, Sun Y, Wu X, Zhou Q, *et al.* Spontaneous spheroids from alveolar bone-derived mesenchymal stromal cells maintain pluripotency of stem cells by regulating hypoxia-inducible factors. *Biol Res.* 2023;56(1):17.
39. Ceccarelli G, Graziano A, Benedetti L, Imbriani M, Romano F, Ferrarotti F, *et al.* Osteogenic Potential of Human Oral-Periosteal Cells (PCs) Isolated From Different Oral Origin: An In Vitro Study. *J Cell Physiol.* 2016;231(3):607-12.
40. Cao R, Chen B, Song K, Guo F, Pan H, Cao Y. Characterization and potential of periosteum-derived cells: an overview. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1235992.
41. Li Z, Wang S, Fang S, Li X, Li Y, Liu G. Adipose-derived stem cells promote the proliferation, migration, and invasion of oral squamous cell carcinoma cells by activating the Wnt/planar cell polarity signaling pathway. *Transl Cancer Res.* 2022;11(2):306-15.

42. Zhang J, Liu Y, Chen Y, Yuan L, Liu H, Wang J, *et al.* Adipose-Derived Stem Cells: Current Applications and Future Directions in the Regeneration of Multiple Tissues. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8810813.
43. Sunil PM, Manikandan R, Muthumurugan, Yoithaprabhunath TR, Sivakumar M. Harvesting dental stem cells - Overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 2):S384-6.
44. Banavar SR, Rawal SY, Paterson IC, Singh G, Davamani F, Khoo SP, *et al.* Establishing a technique for isolation and characterization of human periodontal ligament derived mesenchymal stem cells. *Saudi Dent J.* 2021;33(7):693-701.
45. Naz S, Khan FR, Zohra RR, Lakhundi SS, Khan MS, Mohammed N, *et al.* Isolation and culture of dental pulp stem cells from permanent and deciduous teeth. *Pak J Med Sci.* 2019;35(4):997-1002.
46. Raoof M, Yaghoobi MM, Derakhshani A, Kamal-Abadi AM, Ebrahimi B, Abbasnejad M, *et al.* A modified efficient method for dental pulp stem cell isolation. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(2):244-50.
47. Morsczech C. Chapter 20 - Dental Follicle Stem Cells. In: Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M, editors. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences.* Boston: Academic Press; 2015. p. 271-7.
48. Remy M, Ferraro F, Le Salver P, Rey S, Genot E, Djavaheri-Mergny M, *et al.* Isolation and Culture of Human Stem Cells from Apical Papilla under Low Oxygen Concentration Highlight Original Properties. *Cells.* 2019;8(12).
49. Zhang X, Zeng D, Huang F, Wang J. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *Am J Clin Exp Immunol.* 2019;8(4):21-6.
50. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A.* 2018;93(1):19-31.
51. Kearney M, McReynolds DE, Duncan HF. Isolation and Culture of Primary Human Dental Pulp Cells-A Description of Technical and Methodological Steps to Maximise Predictability and Yield. *Methods Protoc.* 2024;7(2).
52. Maimets M, Rocchi C, Bron R, Pringle S, Kuipers J, Giepmans BN, *et al.* Long-Term In Vitro Expansion of Salivary Gland Stem Cells Driven by Wnt Signals. *Stem Cell Reports.* 2016;6(1):150-62.
53. Miteva M, Mihaylova Z, Mitev V, Aleksiev E, Stanimirov P, Praskova M, *et al.* A Review of Stem Cell Attributes Derived from the Oral Cavity. *Int Dent J.* 2024;74(5):1129-41.
54. Sugiaman VK, Djuanda R, Pranata N, Naliani S, Demolsky WL, Jeffrey. Tissue Engineering with Stem Cell from Human Exfoliated Deciduous Teeth (SHED) and Collagen Matrix, Regulated by Growth Factor in Regenerating the Dental Pulp. *Polymers (Basel).* 2022;14(18).

55. Hosseinkhani M, Mehrabani D, Karimfar MH, Bakhtiyari S, Manafi A, Shirazi R. Tissue engineered scaffolds in regenerative medicine. *World J Plast Surg.* 2014;3(1):3-7.
56. Granz CL, Gorji A. Dental stem cells: The role of biomaterials and scaffolds in developing novel therapeutic strategies. *World J Stem Cells.* 2020;12(9):897-921.
57. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13625-30.
58. Hernandez-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martinez E, Alcauter-Zavala A, Mendoza-Nunez VM. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2983-93.
59. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Aiji Y, *et al.* Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):61.
60. Guo H, Zhao W, Liu A, Wu M, Shuai Y, Li B, *et al.* SHED promote angiogenesis in stem cell-mediated dental pulp regeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(4):1158-64.
61. Zhai Q, Dong Z, Wang W, Li B, Jin Y. Dental stem cell and dental tissue regeneration. *Front Med.* 2019;13(2):152-9.
62. Yu X, Ge S, Chen S, Xu Q, Zhang J, Guo H, *et al.* Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells contribute to periodontal regeneration in beagle dogs. *Cells Tissues Organs.* 2013;198(6):428-37.
63. Qiu J, Wang X, Zhou H, Zhang C, Wang Y, Huang J, *et al.* Enhancement of periodontal tissue regeneration by conditioned media from gingiva-derived or periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: a comparative study in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):42.
64. Bai X, Cao R, Wu D, Zhang H, Yang F, Wang L. Dental Pulp Stem Cells for Bone Tissue Engineering: A Literature Review. *Stem Cells Int.* 2023;2023:7357179.
65. Gutierrez-Quintero JG, Duran Riveros JY, Martinez Valbuena CA, Pedraza Alonso S, Munevar JC, Valfara-Garcia SM. Critical-sized mandibular defect reconstruction using human dental pulp stem cells in a xenograft model-clinical, radiological, and histological evaluation. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(4):485-93.
66. Wang W, Yuan C, Geng T, Liu Y, Zhu S, Zhang C, *et al.* EphrinB2 overexpression enhances osteogenic differentiation of dental pulp stem cells partially through ephrinB2-mediated reverse signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):40.
67. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, *et al.* SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):5807-12.

68. Um S, Lee JH, Seo BM. TGF-beta2 downregulates osteogenesis under inflammatory conditions in dental follicle stem cells. *Int J Oral Sci.* 2018;10(3):29.
69. Rezai-Rad M, Bova JF, Orooji M, Pepping J, Qureshi A, Del Piero F, *et al.* Evaluation of bone regeneration potential of dental follicle stem cells for treatment of craniofacial defects. *Cytotherapy.* 2015;17(11):1572-81.
70. Wang F, Zhou Y, Zhou J, Xu M, Zheng W, Huang W, *et al.* Comparison of Intraoral Bone Regeneration with Iliac and Alveolar BMSCs. *J Dent Res.* 2018;97(11):1229-35.
71. Hasani-Sadrabadi MM, Sarrion P, Pouraghaei S, Chau Y, Ansari S, Li S, *et al.* An engineered cell-laden adhesive hydrogel promotes craniofacial bone tissue regeneration in rats. *Sci Transl Med.* 2020;12(534).
72. Jing X, Wang S, Tang H, Li D, Zhou F, Xin L, *et al.* Dynamically Bioresponsive DNA Hydrogel Incorporated with Dual-Functional Stem Cells from Apical Papilla-Derived Exosomes Promotes Diabetic Bone Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022;14(14):16082-99.
73. Di Tinco R, Bertani G, Pisciotta A, Bertoni L, Pignatti E, Maccaferri M, *et al.* Role of PD-L1 in licensing immunoregulatory function of dental pulp mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):598.
74. Ahmadi P, Yan M, Bauche A, Smeets R, Muller CE, Koch-Nolte F, *et al.* Human dental pulp cells modulate CD8(+) T cell proliferation and efficiently degrade extracellular ATP to adenosine in vitro. *Cell Immunol.* 2022;380:104589.
75. Ji L, Bao L, Gu Z, Zhou Q, Liang Y, Zheng Y, *et al.* Comparison of immunomodulatory properties of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells and dental pulp stem cells. *Immunol Res.* 2019;67(4-5):432-42.
76. Hossein-Khannazer N, Hashemi SM, Namaki S, Ghanbarian H, Sattari M, Khojasteh A. Study of the immunomodulatory effects of osteogenic differentiated human dental pulp stem cells. *Life Sci.* 2019;216:111-8.
77. Kwack KH, Lee JM, Park SH, Lee HW. Human Dental Pulp Stem Cells Suppress Alloantigen-induced Immunity by Stimulating T Cells to Release Transforming Growth Factor Beta. *J Endod.* 2017;43(1):100-8.
78. Croci S, Bonacini M, Dolci G, Massari M, Facciolo N, Pignatti E, *et al.* Human Dental Pulp Stem Cells Modulate Cytokine Production in vitro by Peripheral Blood Mononuclear Cells From Coronavirus Disease 2019 Patients. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:609204.
79. Dai YY, Ni SY, Ma K, Ma YS, Wang ZS, Zhao XL. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth correct the immune imbalance of allergic rhinitis via Treg cells in vivo and in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):39.

80. Liu Y, Wang L, Liu S, Liu D, Chen C, Xu X, *et al.* Transplantation of SHED prevents bone loss in the early phase of ovariectomy-induced osteoporosis. *J Dent Res.* 2014;93(11):1124-32.
81. Rossato C, Brandao WN, Castro SBR, de Almeida DC, Maranduba CMC, Camara NOS, *et al.* Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth reduce tissue-infiltrating inflammatory cells improving clinical signs in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biologicals.* 2017;49:62-8.
82. Zhang Q, Li Q, Zhu J, Guo H, Zhai Q, Li B, *et al.* Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice. *PeerJ.* 2019;7:e7023.
83. Gao X, Shen Z, Guan M, Huang Q, Chen L, Qin W, *et al.* Immunomodulatory Role of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth on Periodontal Regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2018;24(17-18):1341-53.
84. Misawa MYO, Silverio Ruiz KG, Nociti FH, Jr., Albiero ML, Saito MT, Nobrega Stipp R, *et al.* Periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells modulate neutrophil responses via paracrine mechanisms. *J Periodontol.* 2019;90(7):747-55.
85. Cianci E, Recchiuti A, Trubiani O, Diomedede F, Marchisio M, Miscia S, *et al.* Human Periodontal Stem Cells Release Specialized Proresolving Mediators and Carry Immunomodulatory and Prohealing Properties Regulated by Lipoxins. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(1):20-32.
86. Zhang QZ, Su WR, Shi SH, Wilder-Smith P, Xiang AP, Wong A, *et al.* Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cells.* 2010;28(10):1856-68.
87. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol.* 2009;183(12):7787-98.
88. Li J, Tang Y, Zhu Q, Zhang Y, Zhou P, Gu Y. Transplantation of human stem cells from the apical papilla for treating dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research.* 2020;24(7):1069.
89. Hong H, Chen X, Li K, Wang N, Li M, Yang B, *et al.* Dental follicle stem cells rescue the regenerative capacity of inflamed rat dental pulp through a paracrine pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):333.
90. Tatullo M, Codispoti B, Pacifici A, Palmieri F, Marrelli M, Pacifici L, *et al.* Potential Use of Human Periapical Cyst-Mesenchymal Stem Cells (hPCy-MSCs) as a Novel Stem Cell Source for Regenerative Medicine Applications. *Front Cell Dev Biol.* 2017;5:103.
91. Peng Y, Jaar J, Tran SD. Gingival mesenchymal stem cells: Biological properties and therapeutic applications. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2024;14(5):547-69.

92. Santilli F, Fabrizi J, Santacroce C, Caissutti D, Spinello Z, Candelise N, *et al.* Analogies and Differences Between Dental Stem Cells: Focus on Secretome in Combination with Scaffolds in Neurological Disorders. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(1):159-74.
93. Kolar MK, Itte VN, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M, Kelk P. The neurotrophic effects of different human dental mesenchymal stem cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):12605.
94. Li X, Yang C, Li L, Xiong J, Xie L, Yang B, *et al.* A therapeutic strategy for spinal cord defect: human dental follicle cells combined with aligned PCL/PLGA electrospun material. *Biomed Res Int.* 2015;2015:197183.
95. Li X, Zheng W, Bai H, Wang J, Wei R, Wen H, *et al.* Intravenous administration of adipose tissue-derived stem cells enhances nerve healing and promotes BDNF expression via the TrkB signaling in a rat stroke model. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1287-93.
96. Dehghanian F, Soltani Z, Farsinejad A, Khaksari M, Jafari E, Darakhshani A, *et al.* The Effect of Oral Mucosal Mesenchymal Stem Cells on Pathological and Long-Term Outcomes in Experimental Traumatic Brain Injury. *Biomed Res Int.* 2022;2022:4065118.
97. Nito C, Sowa K, Nakajima M, Sakamoto Y, Suda S, Nishiyama Y, *et al.* Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates brain damage following acute cerebral ischemia. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1005-14.
98. Eskandari N, Boroujeni ME, Abdollahifar MA, Piryaee A, Khodaghali F, Mirbehbahani SH, *et al.* Transplantation of human dental pulp stem cells compensates for striatal atrophy and modulates neuro-inflammation in 3-nitropropionic acid rat model of Huntington's disease. *Neurosci Res.* 2021;170:133-44.
99. Mita T, Furukawa-Hibi Y, Takeuchi H, Hattori H, Yamada K, Hibi H, *et al.* Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2015;293:189-97.
100. Shimojima C, Takeuchi H, Jin S, Parajuli B, Hattori H, Suzumura A, *et al.* Conditioned Medium from the Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol.* 2016;196(10):4164-71.
101. Liu Y, Kano F, Hashimoto N, Xia L, Zhou Q, Feng X, *et al.* Conditioned Medium From the Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Ameliorates Neuropathic Pain in a Partial Sciatic Nerve Ligation Model. *Front Pharmacol.* 2022;13:745020.
102. Simon C, Gan QF, Kathivaloo P, Mohamad NA, Dhamodharan J, Krishnan A, *et al.* Deciduous DPSCs Ameliorate MPTP-Mediated Neurotoxicity, Sensorimotor Coordination and Olfactory Function in Parkinsonian Mice. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
103. Gnanasegaran N, Govindasamy V, Mani V, Abu Kasim NH. Neuroimmunomodulatory properties of DPSCs in an in vitro model of Parkinson's disease. *IUBMB Life.* 2017;69(9):689-99.

104. Zhang N, Lu X, Wu S, Li X, Duan J, Chen C, *et al.* Intrastriatal transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth reduces motor defects in Parkinsonian rats. *Cytotherapy*. 2018;20(5):670-86.
105. Jarmalaviciute A, Tunaitis V, Pivoraite U, Venalis A, Pivoriunas A. Exosomes from dental pulp stem cells rescue human dopaminergic neurons from 6-hydroxy-dopamine-induced apoptosis. *Cytotherapy*. 2015;17(7):932-9.
106. Tang X, Li W, Wen X, Zhang Z, Chen W, Yao G, *et al.* Transplantation of dental tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates nephritis in lupus mice. *Ann Transl Med*. 2019;7(7):132.
107. Genc D, Zibandeh N, Nain E, Gokalp M, Ozen AO, Goker MK, *et al.* Dental follicle mesenchymal stem cells down-regulate Th2-mediated immune response in asthmatic patients mononuclear cells. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(6):663-78.
108. Albashari A, He Y, Zhang Y, Ali J, Lin F, Zheng Z, *et al.* Thermosensitive bFGF-Modified Hydrogel with Dental Pulp Stem Cells on Neuroinflammation of Spinal Cord Injury. *ACS Omega*. 2020;5(26):16064-75.
109. Zhao Y, Wang L, Jin Y, Shi S. Fas ligand regulates the immunomodulatory properties of dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2012;91(10):948-54.
110. Foldes A, Kadar K, Keremi B, Zsembery A, Gyires K, Z SZ, *et al.* Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin-Their Potential for Antiinflammatory and Regenerative Actions in Brain and Gut Damage. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):914-34.
111. Li F, Wang X, Shi J, Wu S, Xing W, He Y. Anti-inflammatory effect of dental pulp stem cells. *Front Immunol*. 2023;14:1284868.
112. Ogata K, Moriyama M, Matsumura-Kawashima M, Kawado T, Yano A, Nakamura S. The Therapeutic Potential of Secreted Factors from Dental Pulp Stem Cells for Various Diseases. *Biomedicines*. 2022;10(5).
113. Alsaeedi HA, Koh AE, Lam C, Rashid MBA, Harun MHN, Saleh M, *et al.* Dental pulp stem cells therapy overcome photoreceptor cell death and protects the retina in a rat model of sodium iodate-induced retinal degeneration. *J Photochem Photobiol B*. 2019;198:111561.
114. Alsaeedi HA, Lam C, Koh AE, Teh SW, Mok PL, Higuchi A, *et al.* Looking into dental pulp stem cells in the therapy of photoreceptors and retinal degenerative disorders. *J Photochem Photobiol B*. 2020;203:111727.
115. Mead B, Hill LJ, Blanch RJ, Ward K, Logan A, Berry M, *et al.* Mesenchymal stromal cell-mediated neuroprotection and functional preservation of retinal ganglion cells in a rodent model of glaucoma. *Cytotherapy*. 2016;18(4):487-96.

116. Carozza G, Zerti D, Pulcini F, Lancia L, Delle Monache S, Mattei V, *et al.* Conditioned media from dental pulp stem cells to counteract age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2025;250:110167.
117. Babajani A, Soltani P, Jamshidi E, Farjoo MH, Niknejad H. Recent Advances on Drug-Loaded Mesenchymal Stem Cells With Anti-neoplastic Agents for Targeted Treatment of Cancer. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:748.
118. Cocce V, Farronato D, Brini AT, Masia C, Gianni AB, Piovani G, *et al.* Drug Loaded Gingival Mesenchymal Stromal Cells (GinPa-MSCs) Inhibit In Vitro Proliferation of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7(1):9376.
119. Cocce V, Franze S, Brini AT, Gianni AB, Pascucci L, Ciusani E, *et al.* In Vitro Anticancer Activity of Extracellular Vesicles (EVs) Secreted by Gingival Mesenchymal Stromal Cells Primed with Paclitaxel. *Pharmaceutics.* 2019;11(2).
120. Salehi H, Al-Arag S, Middendorp E, Gergely C, Cuisinier F, Orti V. Dental pulp stem cells used to deliver the anticancer drug paclitaxel. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):103.
121. Klimova D, Jakubecova J, Altanerova U, Nicodemou A, Styk J, Szemes T, *et al.* Extracellular vesicles derived from dental mesenchymal stem/stromal cells with gemcitabine as a cargo have an inhibitory effect on the growth of pancreatic carcinoma cell lines in vitro. *Mol Cell Probes.* 2023;67:101894.
122. He X, Yao W, Zhu JD, Jin X, Liu XY, Zhang KJ, *et al.* Potent antitumor efficacy of human dental pulp stem cells armed with YSCH-01 oncolytic adenovirus. *J Transl Med.* 2023;21(1):688.
123. He Y, Li R, She W, Ai Y, Li K, Kumeria T, *et al.* Inhibitory effects of the nanoscale lysate derived from xenogenic dental pulp stem cells in lung cancer models. *J Nanobiotechnology.* 2023;21(1):488.
124. Chen H, Yamaguchi S, Wang Y, Kaminogo K, Sakai K, Hibi H. Cytoprotective role of human dental pulp stem cell-conditioned medium in chemotherapy-induced alopecia. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):84.
125. Kano F, Hashimoto N, Liu Y, Xia L, Nishihara T, Oki W, *et al.* Therapeutic benefits of factors derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth for radiation-induced mouse xerostomia. *Sci Rep.* 2023;13(1):2706.
126. Lynggaard CD, Gronhoj C, Christensen R, Fischer-Nielsen A, Melchior J, Specht L, *et al.* Intraglandular Off-the-Shelf Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Treatment in Patients with Radiation-Induced Xerostomia: A Safety Study (MESRIX-II). *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(5):478-89.

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Les principales caractéristiques des cellules souches (production personnelle)</i>	<i>22</i>
<i>Figure 2 : Types/origines des cellules souches bucco-dentaires.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 3 : Modulation Immunitaire par les Cellules Souches Mésoenchymateuses Dentaires.</i>	<i>46</i>
<i>Figure 4 : Le potentiel de DPSCs et leurs dérivés dans le traitement de maladies inflammatoires.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 5 : Effet des lysats dérivés des DPSCs sur le cancer du poumon in vitro et in vivo.</i>	<i>67</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Classification des cellules souches selon leur origine et leur potentiel de différenciation.....</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2 : Types de cellules souches bucco-dentaires, leurs origines, capacités de différenciation et applications potentielles.</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 3 : Mécanismes Immunomodulateurs des Cellules Souches Dentaires : Molécules et Voies Impliquées.</i>	<i>50</i>

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : 2025

Les cellules souches bucco-dentaires : propriétés, applications thérapeutiques et perspectives. / **Sara AYOUB**. - p. (92) : ill. (5) ; réf. (126).

Domaines : Sciences fondamentales, Biologie

Mots clés Libres : Cellules souches bucco-dentaires, régénération tissulaire, ingénierie tissulaire, immunomodulation, applications thérapeutiques, médecine régénérative.

Résumé de la thèse en français

Au cours des dernières décennies, les cellules souches ont révolutionné le domaine de la médecine régénérative grâce à leur capacité d'auto-renouvellement et de différenciation. Parmi ces cellules, les cellules souches bucco-dentaires représentent une source prometteuse : elles sont facilement accessibles, leur prélèvement est peu invasif et elles présentent une forte multipotence. Ces cellules proviennent de divers tissus oraux : pulpe dentaire, desmodonte, papille apicale, follicule dentaire, gencive, glandes salivaires, etc. elles peuvent se différencier en cellules osseuses, neuronales, dentinaires ou encore cartilagineuses, ce qui leur confère un potentiel thérapeutique étendu.

Leur utilisation en ingénierie tissulaire permet la régénération de tissus dentaires (pulpe, dentine, parodonte) et osseux (notamment maxillo-facial). Elles jouent également un rôle en immunomodulation, en régulant les réponses inflammatoires et immunitaires. Des études récentes montrent des perspectives innovantes dans le traitement de maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), de troubles oculaires (Rétinopathies), et même de certains cancers, via des effets inhibiteurs ou cytoprotecteurs.

Cependant, malgré des résultats précliniques encourageants, plusieurs défis restent à relever : variabilité des résultats, passage aux essais cliniques, standardisation des protocoles.

Cette thèse met en lumière le potentiel thérapeutique important des cellules souches bucco-dentaires et souligne la nécessité de recherches complémentaires pour valider leur utilisation clinique.

JURY :

Président : Pr COLARD Thomas

Assesseurs :

Dr VANDOMME Jérôme

Dr OLEJNIK Cécile

Dr BEDEZ Maxime