

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

2020 TOU3 3074

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Bérénice BARRET

le lundi 14 décembre 2020

**AVANCÉES DES RECHERCHES SUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE : QUEL
AVENIR POUR LA RÉGÉNÉRATION PARODONTALE ?**

Directeur de thèse : Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN

JURY

Président :	Professeur Philippe KEMOUN
1 ^{er} assesseur :	Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN
2 ^{ème} assesseur :	Docteur Paul MONSARRAT
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Inessa TIMOFEEVA



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE †

M. Jean-Philippe LODTER †

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

M. Gérard PALOUDIER

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER

Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE, Mme. Chiara CECCHIN-ALBERTONI

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL

Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël

Assistant: M. Julien ROSENZWEIG

Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine, M. Fabien BERLIOZ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL

Assistants: Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoint d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE ,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme. Cécile BLANC
Adjoint d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, M. Dorian BONNAFOUS
Mme. Manon SAUCOURT, M. Ludovic PELLETIER
Adjoint d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG,
Adjoint d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES
Adjoint d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

Mise à jour pour le 05 Novembre 2020

REMERCIEMENTS

A mes parents, Romuald et Fabienne, qui ont toujours cru en moi et ont toujours été à mes côtés pour affronter les épreuves de la vie. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté.

A ma petite sœur, Emerise, qui était aussi ma colocataire durant ses dernières années. Merci pour ton soutien et tes petites attentions. Je suis très heureuse que l'on s'entende aussi bien et je mesure la chance que l'on a de pouvoir compter l'une sur l'autre en toutes circonstances. Les mots me manquent pour te dire à quel point je t'aime et je suis fière de toi.

A Solène, qui est à mes côtés depuis ma plus tendre enfance, presque comme une deuxième petite sœur. C'est avec émotion que je repense à tout ce que l'on a vécu ensemble, et même si l'on a pas toujours de la chance, je suis sûre que de très belles choses nous attendent encore.

A ma cousine Margot, que je suis très contente d'avoir retrouvée après de nombreuses années. Merci pour ton oreille attentive, tes mots réconfortants et tes bons conseils. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi et j'attends avec impatience de voir ce que l'avenir nous réserve.

A Lucie, une amie très chère que j'ai rencontrée au lycée. La vie peut faire en sorte que l'on ne se voie pas pendant quelques temps, mais on se retrouve à chaque fois comme si nous ne nous étions jamais quittées. Je suis très heureuse de t'avoir rencontrée et j'espère que notre amitié durera toujours.

A Chahrazed, ma binôme, qui m'a accompagnée durant mes années d'études et avec qui j'ai traversé un certain nombre de galères. Spéciale dédicace aux poissardes !

A toute ma famille, que je remercie pour tous les bons moments passés ensemble, les réunions de famille, la bonne humeur, et le soutien inconditionnel.

A mes amis, à ceux qui sont toujours là et ceux qui sont partis, j'aurais un mot à dire à chacun d'entre vous, mais à vous tous, merci de m'avoir soutenu et accompagné à chaque étape de ma vie.

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous souhaitons vous remercier pour l'excellent enseignement que vous nous avez apporté aussi bien sur le plan théorique que clinique, ainsi que pour tous les précieux conseils prodigués tout au long de nos années d'études.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et d'une grande considération.

A notre Directeur et Jury de thèse,

Madame le Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie
- Lauréate de l'université Paul Sabatier

Nous vous remercions d'avoir accepté et honoré la direction de cette thèse.

Nous tenons à vous remercier particulièrement pour votre implication, votre bienveillance et la façon très investie avec laquelle vous nous avez accompagnés tout au long de la rédaction.

Nous tenons également à vous remercier pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé en parodontologie.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance, notre gratitude, ainsi qu'un très grand respect.

A notre Jury de thèse,

Monsieur le Docteur Paul MONSARRAT

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Master 1 Recherche : Biosanté et Méthodes d'Analyse et de Gestion en Santé Publique,
- Master 2 Recherche : mention : Biologie, santé; spécialité : Physiopathologie,
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- CES Biomatériaux en Odontologie.
- Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie

C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de notre jury de thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants pour toute l'aide que vous nous avez apportée pendant nos études, que ce soit lors du stage clinique ou dans le cadre de la faculté. Nous nous souviendrons de votre sympathie, votre dévouement et votre dynamisme.

Veillez croire en l'expression de notre respect et de nos remerciements les plus sincères.

A notre Jury de thèse,

Madame le Docteur Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

- Assistant hospitalo-universitaire en Biologie Orale, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur et science en médecine, (Académie de médecine de Perm, RUSSIE)
- Ancien interne des Hôpitaux de Toulouse,
- Master 1 en Santé Publique,
- Diplôme d'Etudes Spécialisées en Médecine Bucco-Dentaire,
- Diplôme d'Université de Parodontologie,
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique Odontologique,
- Diplôme d'Université de d'Occlusodontologie et de Réhabilitation de l'Appareil Manducateur,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous sommes ravis que vous ayez accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Ça a été un honneur et un réel plaisir de travailler à vos côtés tout au long de ses années.

Nous vous prions de bien vouloir croire en l'expression de notre respect et de nos sentiments les plus sincères.

Table des matières

Introduction	12
I. Limites des traitements parodontaux « conventionnels »	13
I.1. Réparation ou Régénération ?	13
I.2. Thérapeutiques « conventionnelles »	14
II. Qu'est-ce-que la thérapie cellulaire ?	17
II.1. Définition et principes.....	17
II.2. Les Acteurs de la Thérapie Cellulaire	19
II.2.1. Les Cellules Souches Mésenchymateuses.....	19
II.2.1.1. Définition : Qu'est-ce qu'une cellule souche mésenchymateuse ?	19
II.2.1.2. Sources de cellules souches mésenchymateuses	20
II.2.1.3. Propriétés et caractéristiques des cellules souches mésenchymateuses...	23
II.2.1.4. Les limites des cellules souches mésenchymateuses.....	24
II.2.2. Les Facteurs de croissance	25
II.2.3. Les Biomatériaux de Soutien.....	28
II.2.4. Bilan : principaux acteurs de la thérapie cellulaire utilisés pour la régénération parodontale	30
III. État actuel des connaissances sur la régénération des lésions parodontales par thérapie cellulaire chez l'Homme.....	31
IV. Orientation de la recherche : études chez l'animal et nouveaux protocoles d'essais cliniques	41

**V. Limites actuelles de la régénération parodontale par thérapie cellulaire
.....50**

V.1. Limites biologiques 50

V.2. Limites techniques..... 51

V.3. Limites cliniques 51

V.4. Limites juridiques..... 52

Conclusion.....55

Table des illustrations57

Bibliographie59

Introduction

Au cours des dernières décennies, la recherche sur la régénération parodontale a connu un véritable essor et a permis la découverte et la mise au point de diverses techniques grâce auxquelles les résultats obtenus sont de plus en plus satisfaisants.

Nos connaissances sur les processus entrant en jeu lors de la régénération parodontale ne cessent de se préciser pour nous permettre de mettre en œuvre les traitements les plus adéquats possibles, et reproduisant au mieux les mécanismes physiologiques observés chez l'être vivant.

Des thérapies cellulaires, caractérisées par le recrutement et l'utilisation de cellules souches, aux thérapies géniques permettant l'utilisation de cellules génétiquement modifiées, aux propriétés améliorées, nous ne pouvons que constater les avancées spectaculaires obtenues dans le domaine de la médecine régénérative.

L'enjeu, en parodontologie, est de parvenir à rétablir un tissu fonctionnel, *ad integrum*, suite à la survenue de lésions parodontales. On ne doit pouvoir observer aucune différence architecturale et fonctionnelle entre les tissus parodontaux dans leur état initial (avant la survenue de lésions) et après la régénération parodontale.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des avancées de la recherche sur l'application des thérapies cellulaires dans le cadre de la régénération des tissus parodontaux, des résultats obtenus aux limites rencontrées.

Pour cela, nous verrons dans un premier temps les limites auxquelles font face les traitements « conventionnels » dans cet objectif de régénération du parodonte.

Nous verrons ensuite en quoi consiste la thérapie cellulaire, quels éléments sont indispensables pour qu'elle se déroule dans des conditions optimales, quels sont les résultats qui ont pu être obtenus *in vivo* chez l'Homme, et quelles en sont les limites.

Puis nous étudierons les essais cliniques en cours, de quelle façon les protocoles se sont adaptés face aux premiers résultats obtenus, et de ce que l'on peut espérer observer si on s'intéresse aux études précliniques menées chez l'animal.

Et pour finir, nous dresserons un bilan des limites actuelles de ce type de traitement et évoquerons les perspectives d'évolution de la recherche dans le domaine de la régénération parodontale.

I. Limites des traitements parodontaux « conventionnels »

Dans le cadre d'une prise en charge parodontale, la première étape consistera à stabiliser la maladie parodontale, afin de pouvoir envisager, en seconde intention, de régénérer les tissus lésés.

I.1. Réparation ou Régénération ?

Il est nécessaire de bien faire la différence entre réparation et régénération parodontale.

La réparation est un processus biologique au cours duquel la continuité tissulaire est rétablie par des néoformations tissulaires, qui ne restaurent cependant pas de façon complète l'architecture des tissus lésés.

Ce processus aboutit, la plupart du temps, à la formation d'un épithélium de jonction long.

La régénération, en revanche, est un processus biologique par lequel l'architecture et la fonction des tissus lésés au cours d'un processus pathologique sont complètement restaurées.

Pour le parodonte, la régénération se traduit par la reconstitution à la fois du cément, du ligament parodontal (alvéolo-dentaire) et de l'os alvéolaire, restaurant ainsi une nouvelle attache épithéliale fonctionnelle.

Idéalement, la régénération d'une lésion parodontale implique une néoformation d'os alvéolaire et de cément, ainsi qu'une réorganisation du ligament parodontal, assurant le repositionnement et la stabilité de l'attache épithélio-conjonctive au niveau du collet dentaire.

Après chirurgie parodontale, la régénération tissulaire va débiter par une étape de cicatrisation au cours de laquelle on observera la sécrétion de facteurs de croissance, ainsi que la migration, la prolifération et la différenciation de cellules.

La nature de la nouvelle attache sera donc déterminée par la nature des cellules qui vont coloniser l'espace délimité par la lésion parodontale et la surface radiculaire.

On parle de compétition cellulaire : la migration cellulaire est l'objet d'une véritable compétition entre les cellules épithéliales (qui prolifèrent abondamment et envahissent très rapidement la zone opérée) et les cellules indifférenciées du desmodonte et de l'os alvéolaire qui pourront se différencier en cémentoblastes, fibroblastes ou ostéoblastes en fonction de leur phénotype et de leur environnement.

I.2. Thérapeutiques « conventionnelles »

Dans le cadre du traitement des maladies parodontales, les moyens thérapeutiques dont on dispose actuellement sont des traitements non chirurgicaux (enseignement aux techniques d'hygiène, détartrage, débridement non chirurgical), ainsi que des traitements chirurgicaux qui s'avèrent indispensables pour traiter les lésions les plus importantes et/ou récidivantes.

Ces solutions thérapeutiques sont généralement complémentaires, et utilisées en fonction du type et de l'étendue de la lésion ainsi que de l'objectif recherché.

Nous ne présenterons pas ici les traitements non chirurgicaux et les traitements chirurgicaux résecteurs (lambeaux déplacés, chirurgie osseuse par soustraction, etc...), qui ont pour objectif la stabilisation de la maladie parodontale et la cicatrisation du parodonte, et non pas la régénération des tissus parodontaux.

Plusieurs techniques sont actuellement à notre disposition si l'on a pour objectif de régénérer le parodonte :

- L'administration, au niveau des lésions, **d'agents chimiques** tels que l'acide citrique et l'EDTA, ou d'autres types d'agents comme la **fibronectine** ou les **dérivés de protéines amélaire**s, mais les résultats obtenus sont assez contrastés.

Le seul agent semblant présenter des résultats convaincants est **l'Emdogain®**, composé de 90% d'amélogénines (protéines de la matrice de l'émail) et de protéines non amélogéniques dont les BMPs.

Les études révèlent que l'Emdogain® a pour effet la stimulation de la prolifération et de la différenciation des cellules souches du ligament alvéolo-dentaire, ainsi que la stimulation de l'angiogenèse (*Grandin, Gemperli, et Dard 2011*). La prolifération cellulaire proviendrait plutôt des amélogénines, alors que la différenciation serait le fait des BMPs (*Kémoun et al. 2011*).

Cependant, l'efficacité de la régénération parodontale dépend beaucoup des tensions mécaniques exercées sur le parodonte : si ces dernières sont trop importantes, la cicatrisation ne pourra pas se dérouler correctement (*Nokhbehssaim et al. 2011*).

Cet inconvénient majeur rend les résultats de la **Régénération Tissulaire Induite (RTI)** très aléatoires.

Néanmoins, au vu de ses capacités régénératives, cette technique, associée à d'autres, comme à la Régénération Tissulaire Guidée par exemple, reste très intéressante à mettre en œuvre.

- La **Régénération Tissulaire Guidée (RTG)**, qui a pour objectif la régénération du système d'attache et de l'os alvéolaire. Une membrane (résorbable ou non) est interposée entre la gencive et la racine dentaire, ce qui ménage un espace favorable à la maturation du caillot sanguin, ainsi qu'à la prolifération et la migration des cellules souches du ligament alvéolo-dentaire, tout en limitant au maximum la compétition cellulaire avec les cellules épithéliales et conjonctives (*Trubiani et al. 2008*).

La régénération de l'os alvéolaire pourra être favorisée par la mise en place de **biomatériaux de substitution** ou bien d'**os allogène ou autogène**, au cours de l'intervention :

- la greffe osseuse autogène ou allogène donne de meilleurs résultats que la mise en place de biomatériaux de comblement car elle permet l'ostéoinduction, qui désigne la capacité à induire la différenciation de cellules indifférenciées vers la lignée osseuse.
- les matériaux de comblement, quant-à-eux, sont seulement ostéo-conducteurs, c'est-à-dire qu'ils attirent les cellules osseuses sur le site, mais n'ont aucune capacité à induire la différenciation cellulaire (*AlGhamdi, Shibly, et Ciancio 2010*).

Cependant, les analyses histologiques montrent que le nouveau tissu conjonctif obtenu, fixé à la surface radiculaire, n'est pas une « vraie » régénération, dans le sens où on ne retrouve pas l'organisation physiologique du système d'attache avec les trois éléments constituant le parodonte profond (os alvéolaire, ligament alvéolo-dentaire et cément).

La régénération parodontale, par le biais de cette technique, même combinée avec des dérivés de la matrice amélaire, reste donc limitée.

On utilise ces techniques chirurgicales, seules ou combinées, dans le traitement de défauts intra-osseux. En effet, pour obtenir de bons résultats, il est impératif d'avoir des parois osseuses résiduelles de bonne qualité. Plus les parois osseuses résiduelles sont nombreuses, plus le maintien du caillot sanguin contenant les cellules souches endogènes est facilité, et meilleure sera la régénération. C'est pour cette raison que ce type de traitement fonctionne bien sur des lésions angulaires, des alvéolyses verticales ; mais qu'il atteint ses limites lorsqu'il faut régénérer des lésions parodontales de grande étendue et horizontales, ou encore des lésions inter-radiculaires de classe III, au niveau desquelles le nombre de parois osseuses résiduelles est faible, voire nul.

L'ensemble des techniques présentées ci-dessus permet d'obtenir de bons résultats dans la stabilisation des maladies parodontales, ainsi que dans la cicatrisation et la réparation des tissus parodontaux.

Néanmoins, elles sont insatisfaisantes en termes de régénération parodontale, en particulier dans les cas de lésions parodontales avancées.

En effet, malgré l'utilisation de ces thérapeutiques pour stimuler les cellules souches du parodonte, sa capacité de régénération reste limitée. Le potentiel et le nombre des cellules souches présentes au niveau du parodonte (en particulier au niveau du ligament alvéolo-dentaire) à investir l'os et la surface radiculaire afin de régénérer les tissus, va diminuer avec la sévérité des lésions et avec l'âge du patient.

La thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire, avec l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le cadre de la régénération parodontale pourraient optimiser, et même supplanter les solutions thérapeutiques dont on dispose actuellement. Ces thérapies auront pour but de régénérer tous les composants du parodonte (os alvéolaire, desmodonte et cément), permettant ainsi d'obtenir une nouvelle attache, que l'on ne parvient qu'à obtenir aléatoirement avec les techniques de régénération parodontale actuelles.

II. Qu'est-ce-que la thérapie cellulaire ?

II.1. Définition et principes

L'**ingénierie tissulaire** est un domaine de la **biotechnologie** qui a pour objectif de développer des substituts biologiques viables pour remplacer, maintenir ou améliorer la fonction de tissus ou d'organes défaillants au sein d'un organisme.

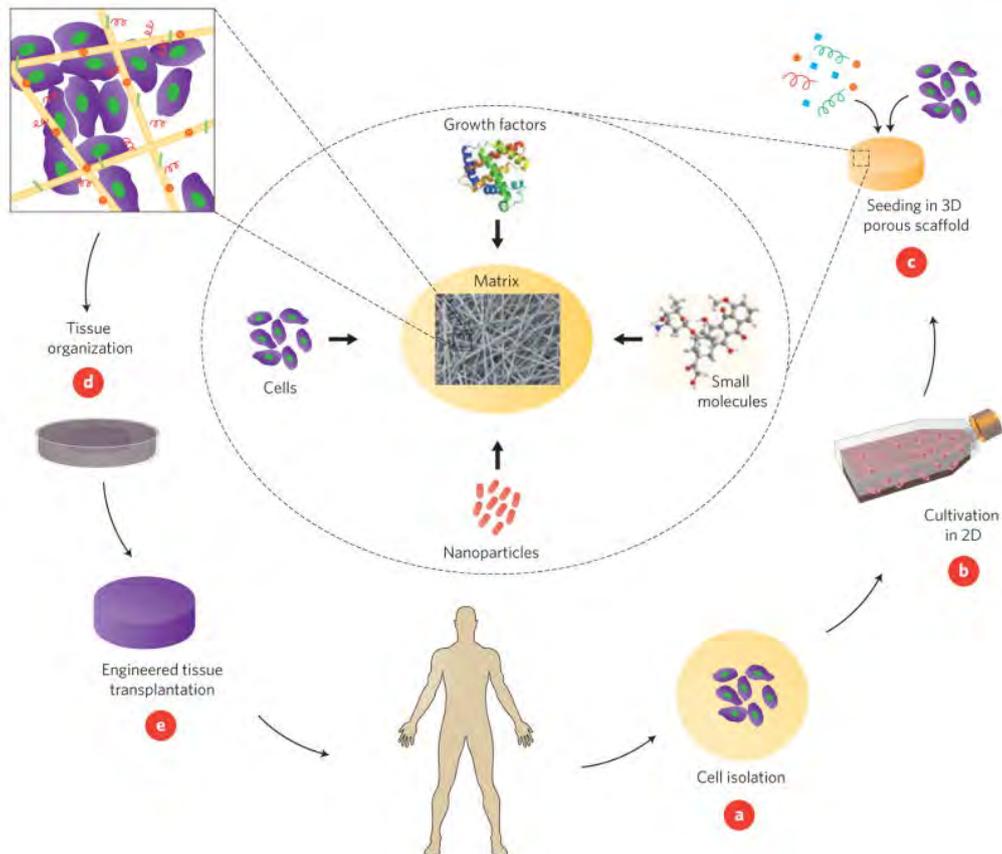


Figure 1 : Un exemple d'un concept d'ingénierie tissulaire qui implique l'ensemencement de cellules dans des échafaudages de biomatériaux poreux (Dvir et al. 2011)

- a et b) des cellules du patient vont être prélevées puis cultivées *in vitro*
- c) ces cellules sont ensuite ensemencées dans des biomatériaux tridimensionnels de soutien (matrices) appelés aussi « échafaudages » ou « scaffolds », avec des facteurs de croissance et/ou des nanoparticules et/ou des petites molécules bioactives
- d) on cultive le tout dans un bioréacteur afin de fournir les conditions optimales pour que les cellules s'organisent en un tissu fonctionnel
- e) une fois le tissu fonctionnel obtenu, il est transplanté au patient.

Le principe est donc le suivant : on combine des **cellules**, des **biomatériaux** qui jouent un rôle de matrice, ainsi que des **facteurs biologiques** spécifiques qui vont permettre d'induire et d'orienter la différenciation des cellules vers la (ou les) lignée(s) cellulaire(s) souhaitée(s).

Les tissus d'un organisme sont composés de multiples types cellulaires, organisés très précisément au sein d'un réseau fonctionnel, avec les composants de la matrice extra-cellulaire. Les interactions inter-cellulaires, les cycles cellulaires, les apoptoses, la synthèse et la sécrétion des composants de la matrice extra-cellulaire, les signaux moléculaires, ainsi que les facteurs de croissance s'inscrivent dans un micro-environnement en constante évolution.

La thérapie cellulaire consiste à réparer/régénérer un organe ou un organisme défaillant par l'administration de cellules qui ont été choisies, amplifiées et traitées ou modifiées (*ex vivo*). C'est grâce à la transplantation de cellules saines et fonctionnelles, afin de remplacer les cellules dysfonctionnelles, que l'organe fragilisé va être réparé

Les domaines thérapeutiques pouvant faire appel à la thérapie cellulaire sont nombreux. C'est notamment le cas en cardiologie, immunologie, neurologie, ophtalmologie et odontologie. Cela constitue une alternative aux greffes d'organes et de tissus qui sont souvent rendues très compliquées par le manque de compatibilité entre le donneur et le receveur, ainsi que par la faible disponibilité de greffons.

Le développement des thérapies cellulaires nécessite de prendre en compte plusieurs principes essentiels (*Ketty Schwartz 2011*) :

- identifier la lésion, ainsi que les cellules ou les molécules pouvant contribuer à la régénération des tissus lésés
- viser une régénération à long terme du tissu : les cellules transplantées doivent être capables de proliférer *in vivo* et de générer de façon continue des cellules différenciées, ou bien être transplantées après différenciation et être capables de survivre sur du long terme
- s'assurer de la sécurité et de l'innocuité des produits administrés
- évaluer la vascularisation du tissu, essentielle à la survie des cellules
- choisir la voie d'administration la plus appropriée (locale ou systémique)
- évaluer les composants du microenvironnement local nécessaires à la survie, la prolifération et la différenciation des cellules transplantées
- connaître et contrôler le comportement du système immunitaire après transplantation.

II.2. Les Acteurs de la Thérapie Cellulaire

II.2.1. Les Cellules Souches Mésenchymateuses

Les thérapies cellulaires peuvent recruter des cellules différenciées ou des cellules indifférenciées, autrement appelées cellules souches. Bien souvent, c'est par l'utilisation de cellules souches, capables de se différencier en plusieurs types de cellules, que ces thérapies sont possibles.

Ces cellules peuvent provenir soit du patient lui-même (greffe autologue) soit d'un donneur de la même espèce (allogreffe), ou encore d'un individu d'une espèce différente (xénogreffe). On privilégiera toujours la greffe autologue pour s'affranchir de toute réaction immunitaire de rejet.

Les cellules souches /stromales mésenchymateuses sont les candidates de choix pour la thérapie cellulaire du fait de leurs nombreuses propriétés.

II.2.1.1. Définition : Qu'est-ce qu'une cellule souche mésenchymateuse ?

Les cellules souches/stromales mésenchymateuses sont des cellules souches adultes multipotentes qui dérivent du conjonctif embryonnaire (mésenchyme), et qui sont présentes dans de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme adulte.

La quantité de cellules souches mésenchymateuses et leurs propriétés sont variables selon le tissu d'origine, l'état de santé général et l'âge du sujet.

Pour être considérées comme des cellules souches mésenchymateuses, les cellules utilisées doivent remplir plusieurs critères selon l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) (*Dominici et al. 2006*) :

- l'adhérence au plastique dans des conditions de culture standardisées ;
- l'expression des marqueurs de surface CD73, CD90 et CD105, à un taux de 95%
- l'absence d'expression des marqueurs hématopoïétiques CD34, CD45, CD14, CD19 ainsi que des molécules de surface HLA-DR ;
- la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation *in vitro* en ostéoblastes, adipocytes, et chondrocytes.

Les critères proposés par l'ISCT visent à uniformiser la caractérisation et l'isolation des cellules souches mésenchymateuses *in vitro*, afin que les investigations dans ce domaine montrent une certaine harmonisation. L'échange de données au sein de la communauté scientifique est en effet primordial dans l'intérêt de l'avancée des recherches.

II.2.1.2. Sources de cellules souches mésenchymateuses

Les sources de cellules souches mésenchymateuses disponibles au sein du corps humain sont multiples.

La **moelle osseuse** en constitue la principale (*Pittenger et al. 1999*), mais la technique de prélèvement (par ponction osseuse) est longue, invasive et ne permet de récupérer que peu de cellules, environ 1 à 2% des cellules totales présentes dans la moelle osseuse (*Stan Gronthos et al. 2003*). Ainsi, pour en obtenir un nombre suffisant afin de les utiliser en thérapie cellulaire, il faudra les faire se multiplier de façon très importante, mais plus les cellules se divisent, plus elles perdent leurs potentialités et deviennent moins efficaces, et risquent de présenter des caractéristiques déviantes et des aberrations chromosomiques (*G.T.-J. Huang, Gronthos, et Shi 2009*).

C'est pourquoi d'autres tissus conjonctifs ont depuis été étudiés comme sources alternatives, tels que le **tissu adipeux** qui semble être une source de cellules souches mésenchymateuses très intéressante en raison de son prélèvement simple (liposuccions et dermoplasties) et d'une quantité importante de cellules obtenues (*Mizuno 2009*).

On retrouve également parmi ces « nouvelles » sources de cellules souches mésenchymateuses, des tissus de la **sphère orale**.

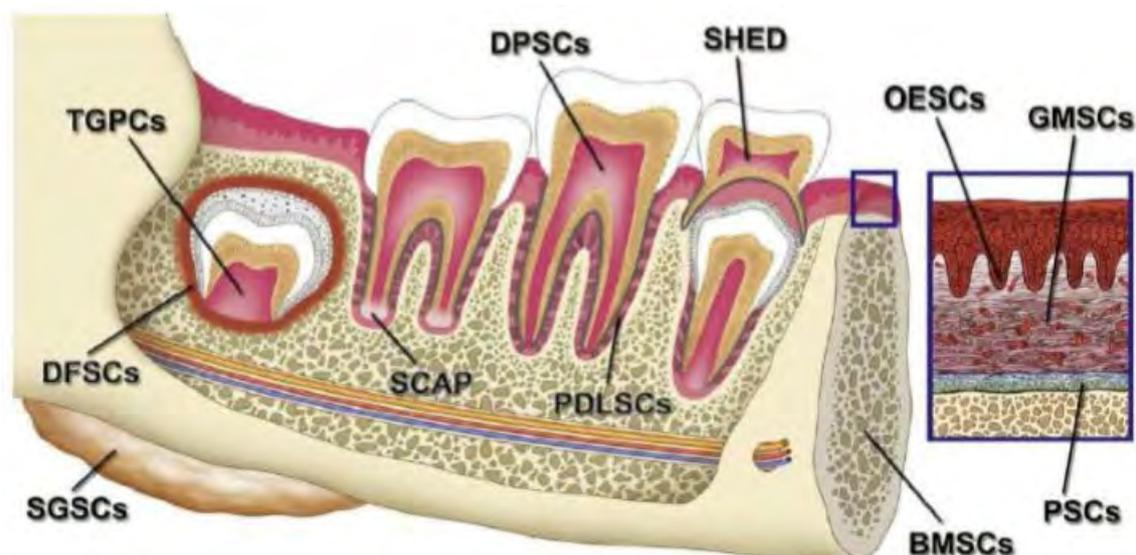


Figure 2 : Sources de cellules souches mésenchymateuses adultes dans les régions orale et maxillo-faciale (*Egusa et al. 2012*)

- **L'os alvéolaire** contient des cellules souches mésenchymateuses, au niveau de sa corticale interne, que l'on appelle les **ABSCs** (Alveolar Bone-Derived Stroma Cells).

La procédure de prélèvement au niveau de la cavité orale est très peu invasive : on récupère de l'os lors d'une intervention (pose d'implant, avulsion, ostéotomie, etc.).

A la surface de l'os alvéolaire, le périoste contient également des cellules souches : les **PSC** (Periosteum Derived Stem Cells)(*Arnsdorf et al. 2009*).

De nombreuses études semblent montrer que les cellules souches mésenchymateuses provenant du périoste présentent une prolifération plus rapide et plus importante que les BMSC de la crête iliaque et même de l'os alvéolaire (*Zhu et al. 2006*).

Cette population cellulaire est surtout utilisée en implantologie dans le cadre de greffes osseuses, en vue de permettre la pose d'un (ou plusieurs) implant(s). Elle permet une augmentation significative de l'épaisseur de l'os alvéolaire (*Soltan, Smiler, et Soltan 2009*) (*Masaki Nagata et al. 2012*).

- A partir du **tissu pulpaire**, il est possible d'isoler des cellules souches mésenchymateuses que l'on appelle les **DPSC** (Dental Pulp Stem Cells). Ce sont les premières cellules souches d'origine dentaire à avoir été isolées (*S. Gronthos et al. 2002*).

Les sources de DPSC peuvent être des dents incluses, des dents surnuméraires, ou encore des pulpes saines extraites après une pulpectomie s'inscrivant au sein d'une stratégie thérapeutique (*d'Aquino et al. 2009*).

Ces cellules sont très intéressantes : elles ont montré dans certaines conditions de culture leur capacité à se différencier en adipocytes, chondrocytes, myocytes, ostéoblastes et cellules neurales (*W. Zhang et al. 2006*).

De plus, il semblerait qu'à partir de ce type de cellules, il soit possible d'obtenir les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dont on reparlera ultérieurement (*Yan et al. 2010*).

Des cellules souches mésenchymateuses d'origine pulpaire peuvent aussi être prélevées et isolées à partir de la pulpe des dents temporaires exfoliées. On parle alors de **SHED** (Stem cells from Human Extracted Deciduous teeth) (*Miura et al. 2003*).

Les cellules souches dérivées des dents temporaires sont significativement différentes des cellules souches de la pulpe dentaire adulte de par leur processus de développement, leurs formations tissulaires et leurs fonctions. De plus, elles semblent présenter un plus grand potentiel de prolifération que les DPSCs.

- Le **follicule dentaire** est un ectomésenchyme enveloppant les bourgeons dentaires en développement. Il constitue aussi une source de cellules souches mésenchymateuses : les **DFSC** (Dental Follicle Stem Cells).

On retrouve ce type de cellules souches au sein du follicule dentaire, ainsi qu'au niveau apical des racines des dents effectuant leur apexogénèse.

Le prélèvement de ces cellules est assez aisé, lors de l'avulsion de dents incluses notamment (souvent des troisièmes molaires) (*Morsczeck et al. 2005*).

Ces cellules sont capables de se différencier, *in vitro*, en adipocytes, en ostéocytes et en neurones. Elles peuvent également former des nodules calcifiés compacts *in vitro*, suggérant leur capacité de différenciation en cémentoblastes (*Kémoun et al. 2007*).

- La **partie apicale de la papille** d'une dent en développement contient également des cellules souches mésenchymateuses : les **SCAP** (Stem Cells from Apical Papilla).

Les troisièmes molaires incluses en sont la principale source, mais l'apex de dents immatures extraites peut aussi être utilisé.

Comparées aux DPSCs, les SCAPs auraient un meilleur potentiel de prolifération (*Bakopoulou et al. 2011*). Cela s'expliquerait par le fait qu'elles sont plus immatures puisqu'elles sont les précurseurs des odontoblastes responsables de la formation du complexe dentino-pulpaire radiculaire, alors que les DPSCs sont à l'origine des odontoblastes producteurs de la dentine réactionnelle (*George T.-J. Huang et al. 2008*).

- Le **ligament alvéolo-dentaire**, qui fait la connexion entre l'os alvéolaire et le ciment via ses fibres de Sharpey, contient également des cellules souches mésenchymateuses, les **PDLSC** (Periodontal Ligament Stem Cells).

Elles peuvent être récupérées à la surface des racines des dents avulsées.

Les cellules souches du ligament alvéolo-dentaire se forment à partir des cellules mésenchymateuses de la crête neurale et de l'ectoderme oral. Il en résulte une population cellulaire spécifique à fort potentiel de régénération (prolifération et différenciation) (*Yamazaki et al. 2007*).

Elles sont capables de se différencier, en fonction de leur environnement, en cémentoblastes, en ostéoblastes, en adipocytes, en chondrocytes, en cellules musculaires, et même en cellules neurales ; ce qui illustre bien le caractère multipotent de ces cellules (*G. T.-J. Huang, Gronthos, et Shi 2009*).

II.2.1.3. Propriétés et caractéristiques des cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses suscitent un véritable intérêt dans le monde médical, et en particulier en médecine régénérative grâce à leurs nombreuses propriétés. Elles sont des candidates de choix pour la thérapie cellulaire, mais elles peuvent aussi présenter un intérêt majeur dans des thérapeutiques à visée immuno-modulatrice, en particulier dans le cadre de maladies systémiques ou locales à résonance inflammatoire.

Parmi les principales propriétés qui nous intéressent on peut citer :

- la capacité d'auto-renouvellement
- la capacité de différenciation vers une ou plusieurs lignée(s) cellulaire(s) = multipotence
- la migration et domiciliation (« homing »)
- la stimulation de l'angiogénèse
- la stimulation de la prolifération de cellules souches endogènes et le recrutement d'autres cellules progénitrices
- la diminution de l'apoptose
- l'immunomodulation

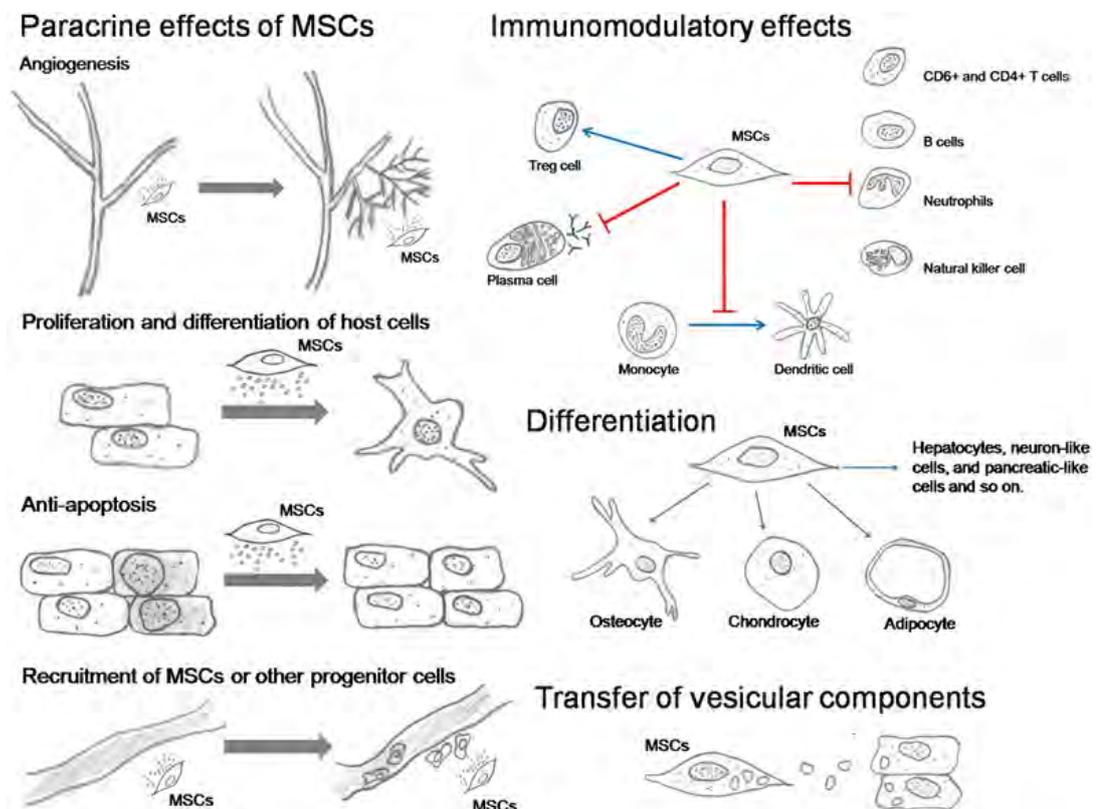


Figure 3 : Les principales actions des cellules souches mésenchymateuses dans la réparation tissulaire (Shao, Zhang, et Yang 2015)

II.2.1.4. Les limites des cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses, quel que soit leur tissu d'origine, présentent des caractéristiques communes. Cependant, il existe des spécificités propres à chaque population de cellules : certaines seront plus enclines à se multiplier mais auront moins de possibilités de différenciation, alors que d'autres, au contraire, pourront se différencier en plusieurs types de cellules spécifiques mais leur capacité de prolifération cellulaire sera moins importante (Kern et al. 2006).

Au sein du corps humain et en fonction de son stade de développement, on distingue différents types de cellules souches.

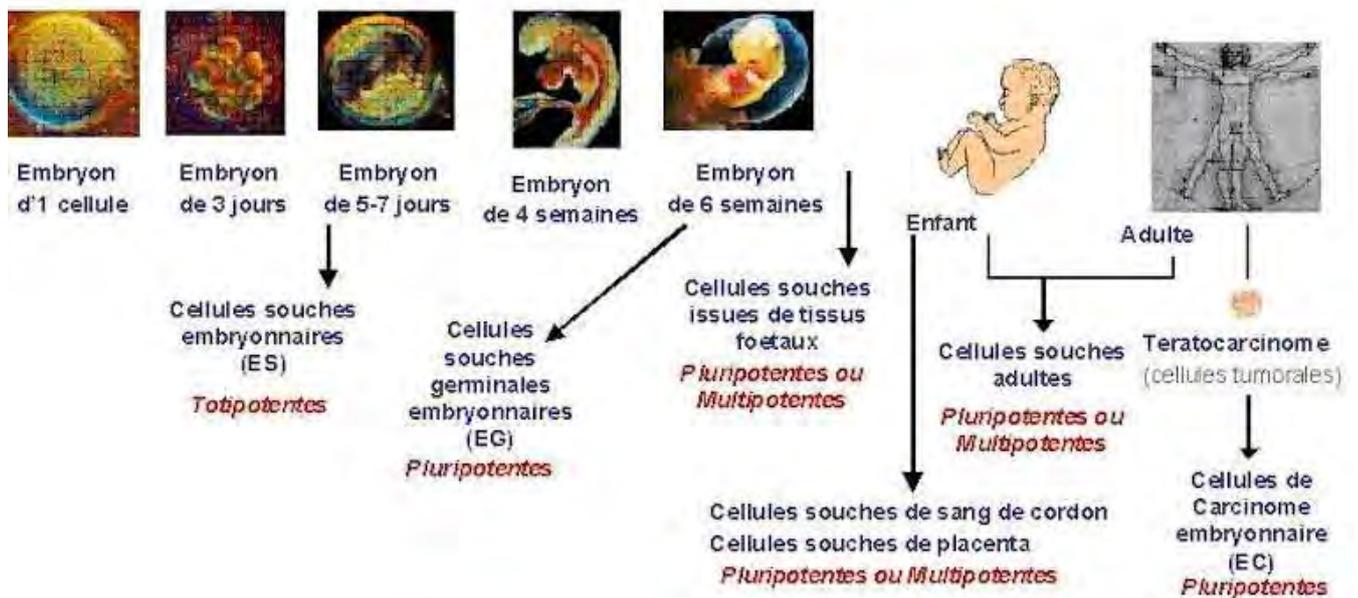


Figure 4 : Les Différentes Cellules Souches avec leur Degré de Différenciation (Timothy Caulfield 2003)

On peut aisément comprendre que plus une cellule se trouve à un stade différencié, plus ses possibilités de différenciation en diverses lignées cellulaires seront limitées.

Or c'est bien un problème auquel on peut être confronté par l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses, qui en dépit de leurs propriétés intéressantes, atteindront leurs limites en termes de différenciation vers les lignées souhaitées plus rapidement que des cellules qui seraient moins différenciées qu'elles.

C'est pourquoi l'intérêt de la recherche s'est porté sur les cellules souches embryonnaires (*Lee et al. 2004*). Ce sont des cellules pluripotentes, c'est-à-dire capables de se différencier vers n'importe quelle lignée cellulaire d'un organisme.

Cependant, pour des raisons techniques (nécessité d'élaborer une banque de cellules souches) et éthiques, leur prélèvement est limité et leur utilisation est actuellement très réglementée, donc il est difficile d'obtenir les autorisations nécessaires à leur exploitation.

C'est pour cette raison que la recherche s'est davantage orientée vers les cellules souches mésenchymateuses, qui même si elles ont des capacités moins importantes en termes de différenciation que les cellules souches embryonnaires, présentent tout de même des propriétés largement intéressantes et exploitables dans le cadre des thérapies cellulaires.

II.2.2. Les Facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des médiateurs cellulaires mitogènes polypeptidiques qui régulent la prolifération et la différenciation cellulaires (*Somerman 2011*).

Ils jouent un rôle majeur dans le recrutement des cellules indifférenciées, dans la synthèse de protéines matricielles, et donc par conséquent dans le développement tissulaire.

Ils présentent donc un intérêt clinique incontestable et joueront un rôle important dans le cadre des thérapies cellulaires puisqu'ils vont nous permettre de contrôler le comportement des cellules que l'on va utiliser.

Ces facteurs sont multifonctionnels et disposent de différentes voies d'action : autocrine, paracrine et endocrine. Leurs actions dépendent de l'environnement tissulaire, de la présence d'autres facteurs de croissance et du type cellulaire en présence (*Bartold et al. 2000*).

Dans le cadre de la régénération parodontale, la lésion chirurgicale provoque inéluctablement une réaction inflammatoire. Des médiateurs vont être massivement libérés, conduisant à la formation d'un caillot, puis d'un tissu de granulation. C'est sous l'influence de facteurs de croissance que vont s'organiser le nouveau tissu cicatriciel et la régénération parodontale (*Jeanneau et al. 2014*).

Les principaux facteurs de croissance impliqués dans le développement des tissus de l'organisme sont les suivants :

- **PDGF** (Platelet Derived Growth Factors)

Il régule la migration et la prolifération des ostéoblastes, des fibroblastes gingivaux et des fibroblastes du ligament parodontal. Il exerce un effet chimiotactique sur les cellules du ligament alvéolo-dentaire et sur la promotion de la synthèse collagénique.

Il influe aussi sur l'angiogenèse par son action sur les cellules endothéliales, ainsi que sur la sécrétion d'autres facteurs de croissance tels qu'IGF-1 (*Javed et al. 2011*)

- **IGF** (Insulin-like Growth Factor)

Il influe sur la migration et la prolifération des fibroblastes gingivaux et du ligament alvéolo-dentaire.

Il stimule aussi la formation osseuse en induisant la prolifération des ostéoblastes et leur différenciation à partir de cellules souches mésenchymateuses, ainsi que par la synthèse de collagène de type 1.

De plus, IGF1 inhibe la dégradation collagénique osseuse en bloquant l'activité des collagénases (*Werner et Katz 2004*).

- **TGF- β 1** (Transforming Growth Factor β 1) et **BMP** (Bone Morphogenic Proteins)

Les BMP sont des protéines membres de la super famille des TGF- β . Elles diffusent rapidement dans les tissus, ce qui est incompatible avec la lenteur du processus d'ossification : il est donc nécessaire de les incorporer à une matrice qui les retient (*Stavropoulos et Wikesjö 2012*).

Ces protéines jouent un rôle fondamental dans le remodelage osseux, la différenciation cellulaire, la morphogenèse et l'organogenèse durant la vie embryonnaire.

Elles sont capables de stimuler la différenciation et la prolifération des cellules mésenchymateuses en cellules ostéoprogénitrices, leur conférant un rôle prépondérant dans la formation osseuse.

- **FGF** (Fibroblast Growth Factor)

Ils exercent un effet mitogène sur les cellules mésodermiques, un puissant effet angiogène et stimulent la formation de vaisseaux sanguins.

Celui qui va nous intéresser est le β -FGF. Il influe sur la croissance et la prolifération des cellules du ligament alvéolo-dentaire et a un effet chimiotactique sur les fibroblastes gingivaux (*Giannobile 1996*).

- **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor)

Le VEGF est considéré comme le facteur le plus important dans le processus d'angiogenèse intervenant au cours de la formation osseuse. Il contrôle la perméabilité vasculaire, favorise la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que le recrutement des angioblastes.

Son rôle dans la régénération a été mis en évidence dans plusieurs modèles expérimentaux de formation osseuse. En effet, alors qu'une inhibition du VEGF induit un retard dans la guérison d'une fracture, son administration améliore la formation osseuse (Peng et al. 2005).

Cas particulier du PRF (Platelet Rich Fibrin). Il s'agit d'un concentré plaquettaire permettant de rassembler au sein d'une seule membrane de fibrine, l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation présents dans un prélèvement sanguin. Il reproduit une matrice cicatricielle *ad integrum* sans recourir à une modification du sang (Nicolet 2012).

Le PRF est obtenu par centrifugation du sang d'un patient à l'aide d'une machine réfrigérée, sans ajout d'anticoagulant, ce qui permet une activation rapide et massive des plaquettes.

Le PRF est constitué de :

- Fibrine
- Plaquettes
- Cytokines et Facteurs de croissance (présents dans les plaquettes) : PDGF, VEGF, TGF β , IGF, FGF, EGF et des BMP
- Leucocytes : ils ont la particularité de moduler la réponse immunitaire via la sécrétion de cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, interféron gamma), permettant ainsi à la cicatrisation de se faire dans des conditions optimales. De plus, ils ralentissent le relargage des facteurs de croissance, induisant un effet rémanent de ces facteurs.
- Quelques cellules souches, présentes naturellement dans le sang circulant.

Décrivons brièvement comment le PRF permet d'initier la régénération tissulaire :

- 1) Dès leur sécrétion, les facteurs de croissance PDGF, TGF β , FGF β , VEGF, angiopoïétine, initient une néovascularisation et stimulent la prolifération cellulaire.
- 2) A trois jours, les capillaires péri-lésionnels échafaudent un treillis vasculaire. Le caillot de fibrine piège les cellules souches circulantes amenées sur le site lésé grâce à la néo vascularisation, qui vont, sous l'action de PDGF et TGF β , proliférer et synthétiser une nouvelle matrice osseuse.

- 3) Les ostéoblastes vont synthétiser la matrice osseuse, tandis que les fibroblastes synthétisent la matrice de collagène.
 - 4) Les macrophages sont attirés vers le site, par l'action de PDGF. Ils jouent un rôle régulateur de la phase inflammatoire en libérant des cytokines.
 - 5) Un réseau complexe s'établit au sein du gel de fibrine en 5 à 10 jours. TGF β entretient le processus de cicatrisation et participe à la formation d'un nouvel os immature qui sera progressivement remodelé.
- ⇒ Le PRF permet d'accélérer un phénomène physiologique grâce à l'utilisation d'une matrice de fibrine mieux organisée, et donc capable de diriger de manière plus efficace la captation des cellules souches mésenchymateuses.

II.2.3. Les Biomatériaux de Soutien

Les biomatériaux utilisés en ingénierie tissulaire ont un rôle clé dans la régénération des tissus. En effet, le biomatériau de soutien (aussi appelé « échafaudage » ou « scaffold ») mime la matrice extracellulaire, ce qui permet de servir de guide aux cellules et aux molécules (*Rios et al. 2011a*).

Ces matrices constituent un véritable réseau tridimensionnel qui permet l'adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules nécessaires à la reconstruction tissulaire.

Elles permettent également de véhiculer les facteurs de croissance, la mise en place d'une vascularisation efficace et forment une barrière « mécanique » permettant le maintien de l'espace cicatriciel (*Pandit, Malik, et Philips 2011*).

Ces biomatériaux de soutien doivent respecter un cahier des charges (*Rios et al. 2011b*) :

- être résorbables, mais de façon contrôlée afin de maintenir un support suffisant jusqu'à cicatrisation,
- avoir une structure tridimensionnelle résistante,
- permettre une bonne conductivité cellulaire,
- être biocompatibles,
- être bio-fonctionnels et ne présenter aucun danger pour l'organisme (non toxique, absence de réaction immunitaire et absence de risque de transmission de maladie infectieuse).

Actuellement, il n'existe pas de matériau idéal qui réunisse parfaitement toutes ces caractéristiques, et c'est pour cela que l'on associe souvent plusieurs types de matériaux. On peut citer par exemple les éponges collagéniques et le phosphate tricalcique, ou encore l'hydrogel d'alginate et l'hydroxyapatite (*Pilipchuk et al. 2015*).

Les **biomatériaux d'origine « naturelle »** tels que les **collagènes**, l'**élastine**, la **fibrine** et l'**alginate** offrent une structure solide et résistante, sont biocompatibles, sont biodégradables, mais ils peuvent présenter un risque de transmission des pathogènes animaux ou provoquer une réponse immunitaire de l'hôte.

Les **polymères synthétiques** présentent d'excellentes propriétés chimiques et mécaniques, et permettent un contrôle en ce qui concerne le poids moléculaire, la configuration des chaînes et la présence d'un groupe moléculaire fonctionnel, mais ils entraînent une réaction inflammatoire importante du fait de leur résorption.

Récemment, les **hydrogels** ont été étudiés plus en détails et semblent présenter des propriétés très intéressantes, telles qu'une grande biocompatibilité, une hydrophilie et des caractéristiques mécaniques similaires à celles des tissus conjonctifs (*Galler et D'Souza 2011*).

II.2.4. Bilan : principaux acteurs de la thérapie cellulaire utilisés pour la régénération parodontale

Cellules souches	Facteurs de croissance	« Scaffolds »
<ul style="list-style-type: none"> - PDLSCs (Periodontal Ligament Stem Cells) : cellules souches issues du ligament parodontal - DPSCs (Dental Pulp Stem Cells) : cellules souches issues de la pulpe dentaire - DFSCs (Dental Follicle Stem Cells) : cellules souches issues du follicule dentaire - SCAPs (Stem Cells from Apical Papilla) : cellules souches issues de la papille apicale - ADSCs (Adipose Derived Stem Cells) : cellules souches issues du tissu adipeux 	<ul style="list-style-type: none"> - PDGF (Platelet Derived Growth Factor) - IGF1 (Insulin-Like Growth Factor 1) - TGF-β1 (Transforming Growth Factor β1) - BMPs (Bone Morphogenic Proteins) - FGF (Fibroblast Growth Factor) - VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 	<ul style="list-style-type: none"> - Éponge collagénique - PEG (Poly-Éthylène Glycol) - Phosphate tricalcique (β-TCP) - Hydroxyapatite - Hydrogel d'alginate - Substituts osseux (ex : Bio-Oss®)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents éléments les plus utilisés en thérapie cellulaire pour régénérer le parodonte

III. État actuel des connaissances sur la régénération des lésions parodontales par thérapie cellulaire chez l'Homme

Nous allons discuter de différentes études portant sur le sujet de la régénération de lésions parodontales chez l'Homme, utilisant différentes sources de cellules souches mésenchymateuses et différentes méthodes d'implantation, afin de savoir où nous en sommes, quels sont les résultats que l'on obtient et quelles sont les limites rencontrées.

Aujourd'hui, il n'y a que très peu d'essais cliniques réalisés *in vivo* chez l'Homme dont on dispose des résultats. Nous n'en sommes qu'au début des recherches dans ce domaine, les données de la littérature sont donc pour l'instant assez limitées, mais nous allons voir quels résultats ont d'ores et déjà été obtenus.

Type d'étude	Population	Type de cellules	« Scaffolds »	Référence
Essai clinique contrôlé, randomisé, unicentrique	35 sujets - Groupe 1 : RTG + PDLSc + Bio-Oss® - Groupe 2 : RTG + Bio-Oss®	PDLSCs autologues	Bio-Oss®	(Chen et al. 2016)
Essai clinique contrôlé randomisé	29 sujets - Groupe test : DPSC + collagène - Groupe contrôle : collagène seul	DPSCs autologues	Éponge de collagène	(Ferrarotti et al. 2018)
Rapport de cas	1	DPSCs allogéniques : provient de la dent temporaire d'un enfant de 7 ans	Échafaudage sec d'éponge de collagène-polyvinylpyrrolidone lyophilisé	(Hernández-Monjaraz et al. 2018)
Rapport de cas	11	DPSCs autologues	Éponge collagénique	(Aimetti et al. 2018)
Rapport de cas	1	DPSCs autologues	Éponge collagénique	(Aimetti et al. 2014)
Rapport de cas	10	PDLSCs autologues	Bêta-TCP	(Iwata et al. 2018)
Rapport de cas	17	BMMSCs crête iliaque autologues	PRP	(Yamada et al. 2013)
Rapport de cas	3 sujets, 16 dents	PDLSCs autologues	Hydroxyapatite	(Feng et al. 2010)

Tableau 2 : Etudes utilisant la thérapie cellulaire pour régénérer des lésions parodontales chez l'Homme *in vivo*

On retrouve quelques rapports de cas mais **très peu d'essais cliniques**. Or, le nombre de **sujets inclus** dans les rapports de cas est beaucoup **trop faible** pour que les résultats obtenus soient extrapolables à la population générale. De plus, les résultats obtenus chez les patients recevant un traitement par thérapie cellulaire **ne sont pas comparés** à des sujets « contrôle » traités par une autre technique ou ne recevant pas de traitement, ce qui amène à s'interroger sur la fiabilité, la reproductibilité et la valeur de ces résultats.

Nous allons tout de même voir les régénérations de lésions parodontales obtenues par ces différents protocoles.

- Etude publiée en 2010, (*Feng et al. 2010*) : les chercheurs ont utilisé des cellules progénitrices et des cellules souches mésenchymateuses du ligament parodontal autologues (**PDLSCs**), combinées à de l'**hydroxyapatite** (Calcitite®), qu'ils ont implanté au niveau de lésions parodontales infra-osseuses chez **3 patients**.

Ils ont alors observé une différenciation accrue des cellules souches et une stimulation de la réparation endogène. Les différents tissus parodontaux ont été régénérés et aucun effet indésirable n'a été relevé sur 72 mois.

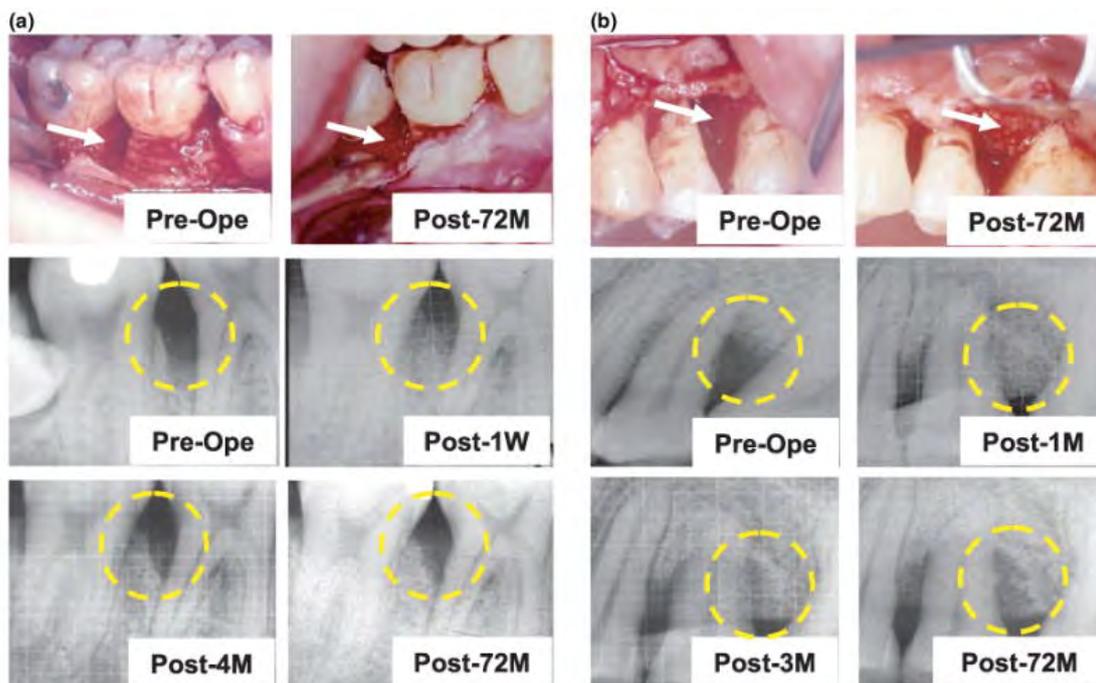


Figure 5 : Evaluation clinique et radiologique de 2 patients avant et après transplantation de cellules souches du ligament parodontal autologues (*d'après l'étude de Feng et coll.*).

- Etude publiée en 2013, (*Yamada et al. 2013*) : les chercheurs ont utilisé des cellules souches mésenchymateuses issue de la crête iliaque autologues (**BMMSCs**) avec du **PRP** (Platelet Rich Plasma), qu'ils ont transplanté au niveau de défauts parodontaux chez **17 patients**.

A 3 mois post-opératoires, la réduction moyenne de la profondeur de sondage, l'augmentation du niveau d'attache clinique et l'augmentation du niveau osseux étaient respectivement de 5,12, 4,29 et 3,12 mm. De plus, les résultats se sont avérés stables pour les 5 ans suivants.



Figure 6 : Résultats cliniques et radiologiques de la transplantation de cellules souches mésenchymateuses issues de la crête iliaque autologues associées à du PRP ((Yamada et al. 2013)

- Etude publiée en 2014, (*Aimetti et al. 2014*) : les chercheurs ont transplanté des cellules souches issues de la pulpe dentaire (**DPSCs**) autologues avec une **éponge collagénique** en guise d'échafaudage, chez **un patient**. Le but était d'utiliser les cellules progénitrices pulpaires issues de la troisième molaire extraite du patient pour régénérer la lésion parodontale infra-osseuse présente au niveau de sa seconde prémolaire mandibulaire droite.



Figure 7 : Photographie et radiographie préopératoire de la seconde prémolaire mandibulaire droite présentant une poche parodontale de 9 mm (*Aimetti et al. 2014*)



Figure 8 : Résultats cliniques et radiologiques à un an post-opératoire (*Aimetti et al. 2014*)

A 1an post-opératoire, l'examen clinique montre une absence d'inflammation, l'apparition d'une récession, une profondeur de sondage de 3 mm et un niveau d'attache clinique de 6 mm. Radiologiquement, on constate que le défaut osseux a été complètement corrigé.

- Etude publiée en 2018, (*Aimetti et al. 2018*) : des chercheurs ont publié les résultats d'une série de cas cliniques. **11 patients** ont bénéficié d'une transplantation de cellules souches pulpaire (DPSCs) autologues, avec une **éponge collagénique** en guise d'échafaudage.

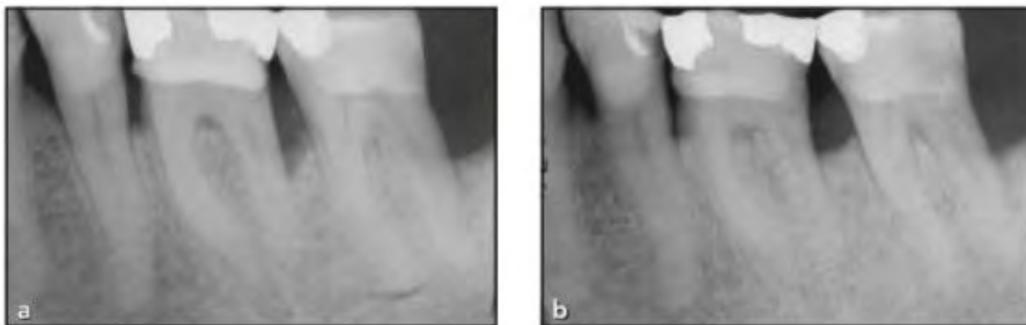


Figure 9 : Exemple de cas clinique : radiographies pré-opératoire (a) et à 1 an après l'intervention (b) de la lésion parodontale en distal de la première molaire (*Aimetti et al. 2018*)

A 1 an après l'intervention, on observe une augmentation du niveau osseux de $3,6 \pm 1,9$ mm, un gain d'attache clinique moyen de $4,7 \pm 1,5$ mm, et une profondeur de sondage moyenne résiduelle (PD) de $3,2 \pm 0,9$ mm. De plus, une fermeture complète de la poche (PD <3 mm) a été obtenue dans 63,6% des sites expérimentaux.

- Etude publiée en 2018, (*Iwata et al. 2018*) : **10 patients** ont bénéficié d'une transplantation de cellules souches issues du ligament parodontal (**PDLSCs**) avec du **β -TCP**, en vue de régénérer des lésions parodontales.

A 6 mois, on note une réduction de la profondeur de poche ($3,2 \pm 1,9$ mm), un gain d'attache clinique ($2,5 \pm 2,6$ mm) ainsi qu'une augmentation de la hauteur osseuse alvéolaire objectivée à la radio ($2,3 \pm 1,8$ mm). Ces effets thérapeutiques se sont maintenus pendant une période de suivi d'environ 5 ans, et il n'y a eu aucun événement indésirable identifié.

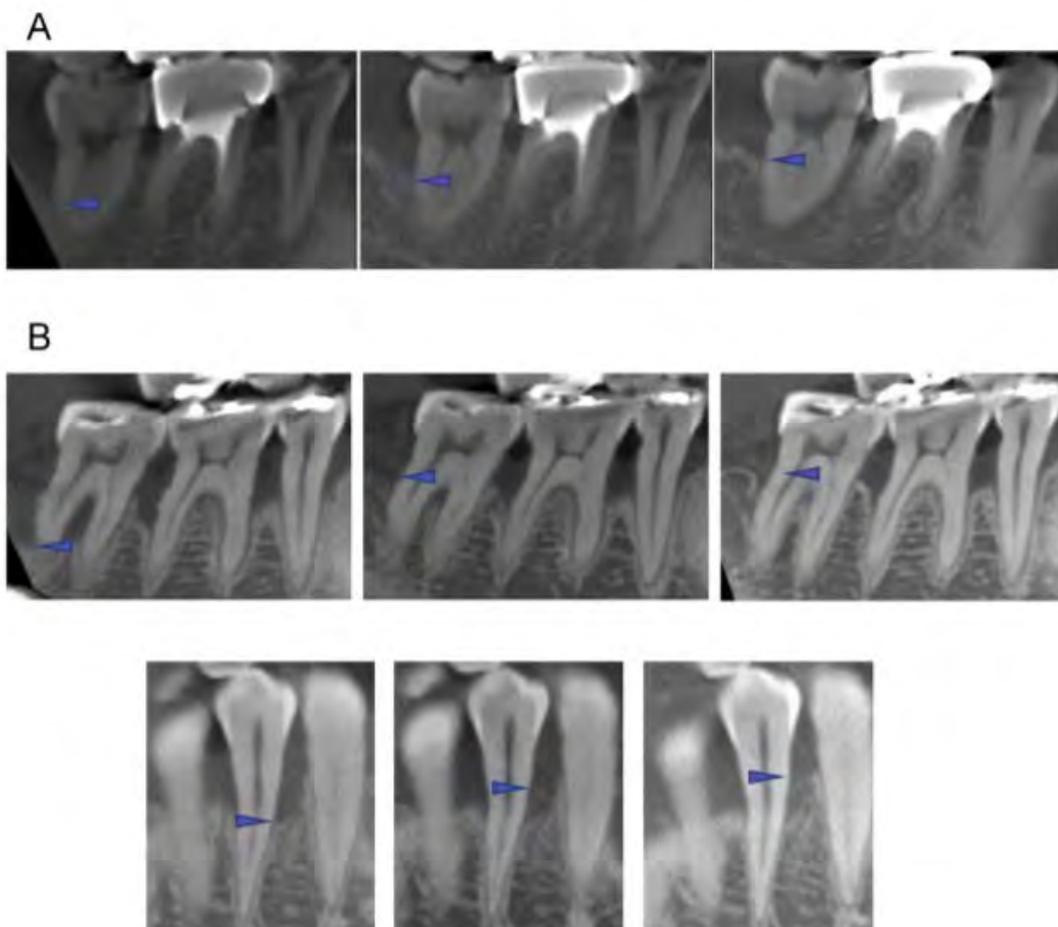


Figure 10 : Clichés radiographiques CBCT illustrant la hauteur osseuse alvéolaire avant la transplantation de PDLSCs (à gauche), à 6 mois post-opératoires (au centre), et à 5 ans (à droite) (*Iwata et al. 2018*)

- Etude publiée en 2018, (*Hernández-Monjaraz et al. 2018*) : **un patient** de 61 ans a bénéficié d'une transplantation de cellules souches pulpaire (DPSCs) allogéniques (dents temporaires d'un enfant de 7 ans) au sein d'un échafaudage sec **d'éponge de collagène-polyvinylpyrrolidone lyophilisé**. L'enjeu était de régénérer la lésion parodontale située au niveau du secteur prémolaire mandibulaire gauche : profondeur de poche de 6,5 mm et mobilité de classe II.

A 6 mois, le patient n'a montré aucun signe de rejet. De plus, on observe une diminution de la mobilité dentaire (classe I), de la profondeur de la poche parodontale (3,5mm), ainsi qu'une augmentation du volume osseux (le défaut osseux passe de 18,30 à 4,58 mm²).



Figure 11 : Images de CBCT de la zone prémolaire inférieure gauche d'un homme de 61 ans atteint de maladie parodontale, montrant: (a) la zone du défaut osseux de 18,30 mm² avant l'intervention; (b) zone de défaut osseux réduite à 5,73 mm² trois mois après ; (c) zone de défaut osseux réduite à 4,58 mm² six mois après (*d'après l'étude de Hernández-Monjaraz et al. 2018*)

- ⇒ Au vu des résultats obtenus chez ces différents patients, on peut dire que le traitement par thérapie cellulaire pour régénérer les lésions parodontales semble prometteur, même s'il est évidemment nécessaire de mettre en place des essais cliniques contrôlés et randomisés pour prouver son efficacité et son innocuité.

Nous allons donc maintenant parler de **deux essais cliniques** pour lesquels des résultats ont été publiés.

- Le premier est un essai clinique qui avait pour objectif de démontrer l'efficacité du traitement par transplantation de cellules souches mésenchymateuses autologues issues du ligament parodontal (PDLSCs) et **Bio-Oss®** pour régénérer des lésions parodontales, en le comparant au traitement conventionnel **RTG** + comblement osseux avec **Bio-Oss®** (*Chen et al. 2016*).

Il s'agit d'un essai clinique randomisé et unicentrique ayant inclus une population de **35 patients**, âgés de 18 à 65 ans et atteints de maladie parodontale.

Deux groupes ont été créés :

- Un groupe témoin traité par RTG et comblement osseux avec Bio-Oss®
- Un groupe test traité par une greffe de PDLSCs autologues sous la forme d'une membrane (« cell sheet »), avec du Bio-Oss® ayant un rôle d'échafaudage.

Au sein de chaque groupe, des défauts intra-osseux dus à la maladie parodontale ont été traités autour d'une vingtaine de dents.



Figure 12 : Clichés radiographiques d'un patient du groupe contrôle et d'un patient du groupe traité par les PDLSC (d'après Chen et coll.)

Le suivi des patients a été réalisé sur 12 mois et on ne constate pas de survenue d'évènements indésirables sur cette période. Par ailleurs, on observe une augmentation de la hauteur de l'os alvéolaire dans les deux groupes mais il n'y a pas de différence significative entre les deux ($p > 0,05$) : à 12 mois, le défaut osseux moyen est de 4,80 mm (7,19 mm avant l'intervention) pour le groupe contrôle alors qu'il est de 4,49 mm (7,20 mm avant l'intervention) pour le groupe ayant reçu le traitement par thérapie cellulaire.

Les résultats de cet essai clinique ne sont donc pas concluants.

- Le second essai clinique, quant à lui, avait pour objectif de démontrer l'efficacité du traitement par transplantation de cellules souches mésenchymateuses autologues issues de la pulpe dentaire (**DPSCs**) au sein d'un échafaudage d'**éponge collagénique** pour régénérer des lésions parodontales, en le comparant à la mise en place d'une **éponge collagénique seule** (Ferrarotti et al. 2018).

Il s'agit également d'un essai clinique randomisé et unicentrique, ayant inclut une population de **29 patients** atteints de maladie parodontale.

Deux groupes ont été créés :

- Un groupe témoin traité avec la mise en place d'une éponge collagénique
- Un groupe test traité par une greffe de DPSCs et éponge collagénique



Figure 13 : Photographies et clichés radiographiques du traitement et des résultats obtenus à 12 mois chez un patient du groupe traité par les DPSCs et un patient ayant reçu une éponge collagénique uniquement (Ferrarotti et al. 2018)

Le suivi des patients a été réalisé sur 12 mois et on ne constate pas de survenue d'évènements indésirables sur cette période. Par ailleurs, on observe au sein du groupe test une réduction de la profondeur de poche (4,9 mm contre 3,4 mm) significativement plus importante ($p < 0,001$), un gain de niveau d'attache clinique (4,5 contre 2,9 mm), ainsi qu'une augmentation de la hauteur de l'os alvéolaire (3,9 contre 1,6 mm), par rapport au groupe contrôle.

Ainsi, cet essai clinique met en évidence une **régénération des lésions parodontales significativement plus importante lors de la greffe de cellules souches pulpaires autologues.**

Ces deux essais cliniques démontrent que les résultats concernant les traitements par thérapie cellulaire pour régénérer le parodonte sont encore très contrastés. En effet, alors que le premier aboutit à un résultat non concluant qui nous amène à nous interroger sur la réelle efficacité des cellules souches du ligament parodontal par rapport à celle du Bio-Oss® utilisé seul ; le second nous amène à conclure à une efficacité significative de la thérapie cellulaire utilisant des cellules souches pulpaires, mais il est important de souligner que le groupe test ne bénéficie que de la mise en place d'une éponge collagénique (et non pas d'une thérapeutique RTG + Bio-Oss® comme dans le premier essai clinique).

Au-delà de ce constat, les résultats obtenus sont difficilement comparables puisque les acteurs du traitement sont différents (pas le même type de cellules souches, « scaffold » différent).

Par ailleurs, les patients ne sont suivis que sur un an, ce qui est une période trop courte pour pouvoir visualiser des résultats stables et pour suivre l'évolution de la régénération des lésions parodontales dans le temps.

L'efficacité du traitement par thérapie cellulaire utilisant des cellules souches mésenchymateuses pour régénérer les tissus parodontaux *in vivo* chez l'Homme reste donc à prouver.

Il est nécessaire de réaliser un nombre plus important d'essais cliniques **multi-centriques** avec un **échantillon de plus grande taille** et/ou utilisant d'autres méthodes permettant de comparer l'efficacité de ce type de traitement par rapport aux thérapeutiques dont on dispose actuellement, de comparer le potentiel de prolifération et de différenciation des différents types de cellules souches mésenchymateuses entre elles, etc., tout cela dans le but de mettre au point la (ou les) stratégie(s) thérapeutique(s) les plus efficaces possibles.

Par ailleurs, l'essentiel des études a utilisé des cellules souches mésenchymateuses issues du ligament parodontal ou de la pulpe dentaire. Or, ces populations cellulaires ne peuvent s'obtenir que lors de l'extraction d'une dent ou après une biopulpectomie, alors que tous les patients présentant des lésions parodontales n'ont pas forcément de dent qui nécessite d'être avulsée ou dévitalisée. De plus, ce sont des cellules souches à un stade de différenciation très avancé, ce qui limite leur potentiel de différenciation vers les lignées cellulaires qui nous intéressent pour régénérer le parodonte.

Il serait donc intéressant d'utiliser d'autres types de cellules souches mésenchymateuses qui seraient à un stade de différenciation moins avancé et qui nécessiteraient une procédure de prélèvement moins invasive que les PDLSCs et les DPSCs.

On a parlé de l'efficacité du traitement par thérapie cellulaire, mais il est aussi important de soulever la question de son innocuité. En effet, même si aucun effet indésirable n'a été relevé pendant la période de suivi des patients dans les différentes études, on peut tout de même remarquer que ce suivi ne s'étend pas au-delà de 5 ans. Il nous manque donc clairement des informations sur l'évolution et la stabilité des cellules souches au sein de l'organisme greffé sur du long terme : est-ce que la régénération observée sera durable dans le temps ? Survient-il des phénomènes de résorption quelques années plus tard ? Quelle est précisément la nature du système d'attache néoformé (coupes histologiques) ? Est-ce que les cellules souches resteront dans leur état de différenciation ou reviendront-elles vers la lignée cellulaire pour laquelle elles étaient programmées au départ ? Est-ce qu'elles ne vont pas former des cellules anormales sur du long terme responsables de phénomènes tumoraux ? Autant d'autres questions auxquelles la recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire devra apporter des réponses.

IV. Orientation de la recherche : études chez l'animal et nouveaux protocoles d'essais cliniques

Actuellement, de nombreux essais cliniques sont en cours pour étudier l'efficacité de la thérapie utilisant des cellules souches dans la régénération parodontale. En effet, même si les études *in vivo* chez l'Homme sont encore assez peu nombreuses, les résultats des études menées chez l'animal sont très prometteurs, ce qui explique l'essor de la recherche dans ce domaine.

Voyons quelques exemples d'essais cliniques en cours :

- (Q. Li 2017) : essai clinique contrôlé et randomisé en triple aveugle, utilisant des cellules souches issues de la gencive (**GMSCs**), **30 participants** répartis en trois groupes :
 - o Groupe A : GMSCs + collagène
 - o Groupe B : collagène
 - o Groupe C : lambeau d'assainissement

- (Danae A. Apatzidou 2018) : essai clinique contrôlé et randomisé en triple aveugle, utilisant des cellules souches issues de la moelle osseuse (**BMMSCs**), **30 participants** répartis en trois groupes :
 - o Groupe A : BMMSCs + collagène enrichi avec colle de fibrine
 - o Groupe B : collagène enrichi avec colle de fibrine
 - o Groupe C : lambeau d'assainissement

- (Wahab 2018) : essai clinique contrôlé et randomisé en double aveugle, utilisant des cellules souches issues de la gencive (**GMSCs**), **20 participants** répartis en deux groupes :
 - o Groupe A : GMSCs + β -TCP
 - o Groupe B : β -TCP

- (Mohammed 2020) : essai clinique contrôlé et randomisé en double aveugle, utilisant des cellules souches issues du tissu adipeux (**ADSCs**), **10 participants** répartis en deux groupes :
 - o Groupe A : ADSCs
 - o Groupe B : aucun traitement

L'une des différences notable avec les essais cliniques menés jusqu'à présent c'est le type de cellules souches utilisé. En effet, la recherche se tourne désormais plutôt vers les cellules souches issues de la gencive (**GMSCs**) ainsi que celles issues du tissu adipeux (**ADSCs**). Cela s'explique par le fait que ce sont des cellules plutôt faciles à obtenir (respectivement par prélèvement de gencive et liposuction), et leurs capacités de prolifération et de différenciation vers les lignées cellulaires constituant le parodonte ont largement été démontrées chez l'animal. Les cellules souches issues du tissu adipeux ont l'avantage d'être à un stade de différenciation moins avancé que les cellules souches issues de la sphère orale. Étant moins différenciées, ces cellules peuvent être plus efficacement orientées vers les lignées cellulaires qui nous intéressent pour régénérer les tissus parodontaux.

Une étude, (Qiu et al. 2020a), avait pour objectif de déterminer l'efficacité des **cellules souches mésenchymateuses gingivales** en termes de régénération parodontale, en les comparant aux **cellules souches mésenchymateuses issues du ligament parodontal**. Pour cela, des défauts parodontaux ont été créés chirurgicalement au niveau de la première molaire mandibulaire gauche chez **90 rats**. Puis, les chercheurs ont transplanté dans ces défauts des membranes de collagène contenant des cellules souches provenant de trois donneurs humains.

Les rats ont été répartis en 4 groupes en fonction du type de transplantation réalisée :

- α -MEM
- Fibroblastes Gingivaux
- Cellules souches mésenchymateuses gingivales
- Cellules souches mésenchymateuses du ligament parodontal

Après 1,2 et 4 semaines, la régénération parodontale a été évaluée par une analyse histologique. Il a aussi été réalisé une coloration immuno-histochimique pour TNF- α , IL-1 β et IL-10 pour évaluer l'inflammation, ainsi que pour BSP-II et Runx2 pour évaluer la différenciation des ostéoblastes.

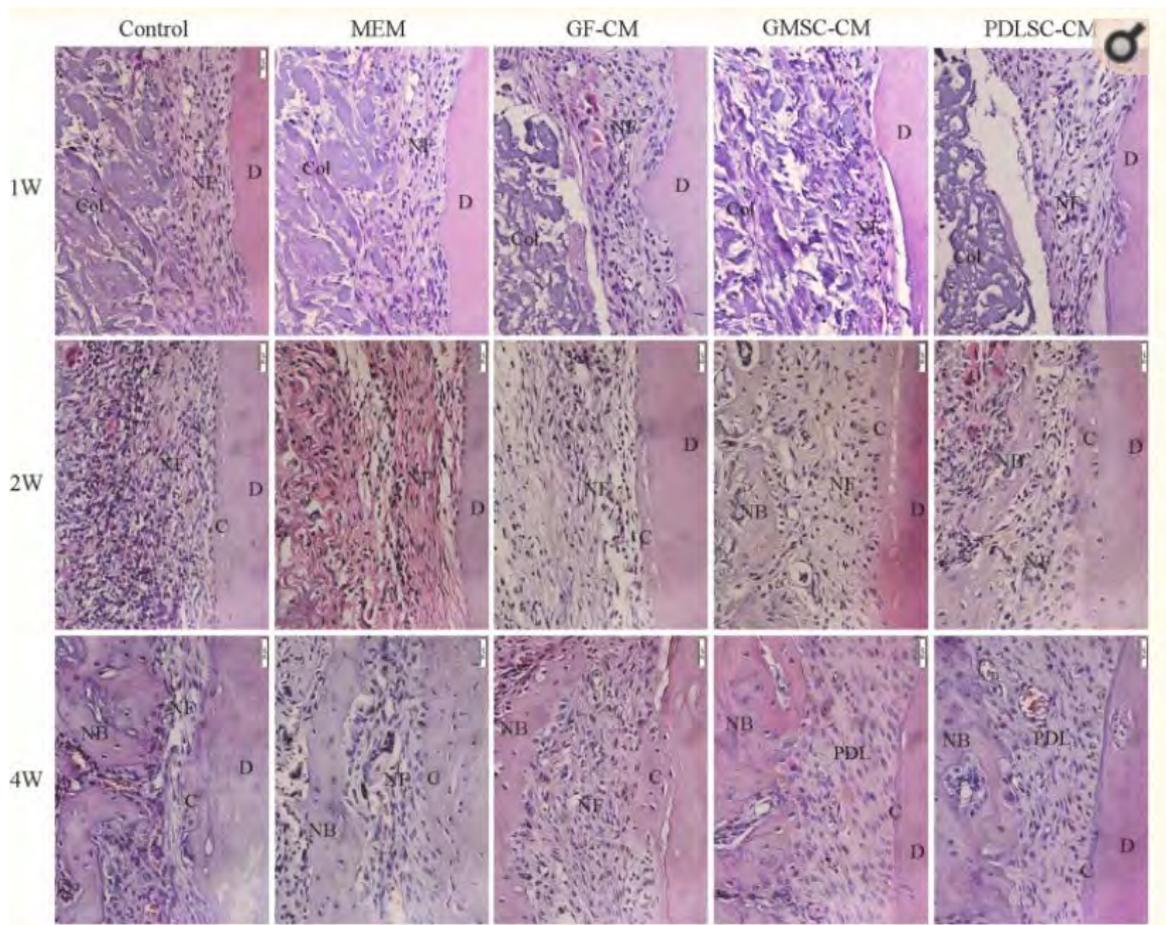


Figure 14 : Coupes histologiques (x 400) de la formation de nouveaux tissus parodontaux observés par coloration à l'hématoxyline-éosine à 1,2 et 4 semaines (Qiu et al. 2020a)

NB : Os alvéolaire néo-formé ; D : Dentine ; NF : Fibres ; C : Cément ; PDL : Ligament parodontal

L'analyse histologique a montré que la quantité de tissu parodontal formé était significativement plus élevée dans les groupes GMSCs et PDLSCs que dans les autres groupes.

A 1 et 2 semaines, les niveaux d'expression de TNF- α et IL-1 β étaient significativement plus faibles dans les groupes GMSC-CM et PDLSC-CM que dans les trois autres groupes, et il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes. L'expression d'IL-10 était significativement plus élevée dans le groupe GMSC-CM que dans le groupe PDLSC-CM et les trois autres groupes.

À 1, 2 et 4 semaines, les expressions BSP-II et Runx2 étaient significativement plus élevées dans les groupes GMSC-CM et PDLSC-CM que dans les trois autres groupes, sans différence significative entre les deux groupes

- ⇒ Les résultats de cette étude démontrent donc que la transplantation des cellules souches mésenchymateuses gingivales pourrait favoriser la régénération parodontale et permet d'obtenir le même effet que les cellules souches mésenchymateuses issues du ligament parodontal, que ce soit en termes de régénération parodontale proprement dite, comme pour la régulation des facteurs de l'inflammation.

Une autre étude, (*Lemaitre et al. 2017*), concernant cette fois les cellules souches issues du tissu adipeux (ADSCs), s'est attachée à démontrer leur efficacité en termes de régénération parodontale.

Des défauts parodontaux ont été induits chez des souris par gavage oral avec des pathogènes parodontaux, puis chacune d'elle a bénéficié d'une greffe de 2×10^5 cellules souches syngéniques issues du tissu adipeux (ADSC) exprimant la protéine fluorescente verte (GFP) au sein d'un échafaudage de collagène (modèle expérimental), ainsi qu'une greffe de collagène seul en controlatéral (modèle contrôle).

Les souris ont été sacrifiées à 0, 1, 6 et 12 semaines après le traitement et les résultats suivants ont été obtenus :

- De 1 à 6 semaines après l'intervention, les cellules GFP+ ont été identifiées au niveau du ligament parodontal, uniquement sur les sites expérimentaux ;

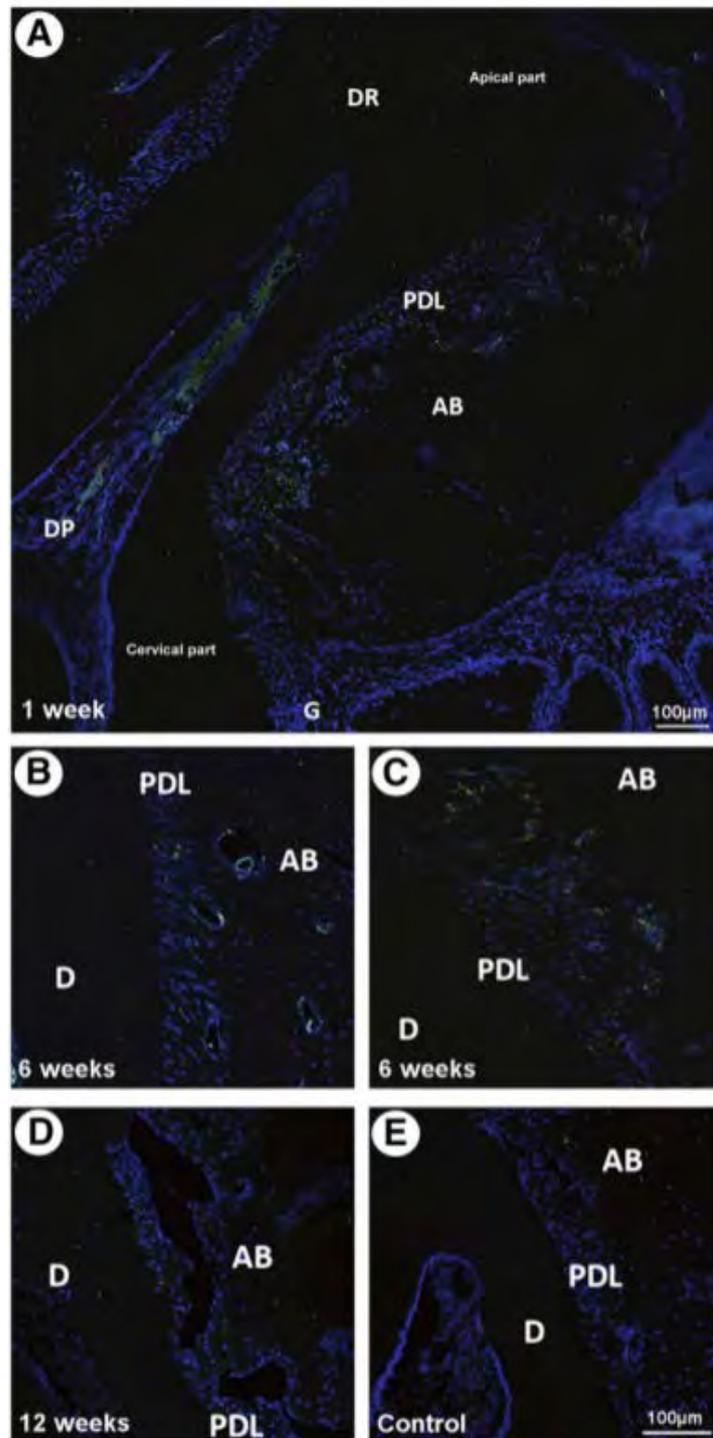


Figure 15 : Localisation de la protéine fluorescente verte (GFP) + / cellules stromales adipeuses (ASCs), par immunofluorescence (*Lemaitre et al. 2017*)

- (A) : à 1 semaine post-opératoire, GFP + ASCs identifiées au niveau du site greffé, de la partie cervicale à la partie apicale du ligament parodontal et autour des vaisseaux sanguins de l'os alvéolaire
- (B) + (C) : à 6 semaines post-opératoires, GFP +/ ASCs identifiées au niveau du site greffé autour du ligament parodontal et des vaisseaux sanguins de l'os alvéolaire (B) et dans la partie apicale du ligament parodontal (C)
- (D) : à 12 semaines post-opératoires, GFP +/ ASCs indiscernables au niveau du site greffé
- (E) : cellules indiscernables au niveau du site contrôle

Ainsi, on remarque qu'au bout de 12 semaines, on ne détecte plus les cellules stromales adipeuses marquées avec la GFP, ce qui nous amène à nous interroger sur le devenir de ces cellules au sein de l'organisme greffé à partir de ce moment-là. Est-ce que les cellules souches implantées ont migré vers d'autres sites ou est-ce que la différenciation cellulaire a été un succès tel que la GFP n'est tout simplement plus exprimée ?

- Après 12 semaines, la régénération du cément, l'organisation des fibres du ligament parodontal, ainsi que l'expression de BMP-2 et de l'ostéopontine étaient plus importants au niveau des sites expérimentaux qu'au niveau des sites témoins. De plus, des sous-ensembles de cellules stromales spécifiques ont été recrutés dans le tissu nouvellement formé au sein du parodonte ayant bénéficié de la greffe de cellules souches du tissu adipeux uniquement.

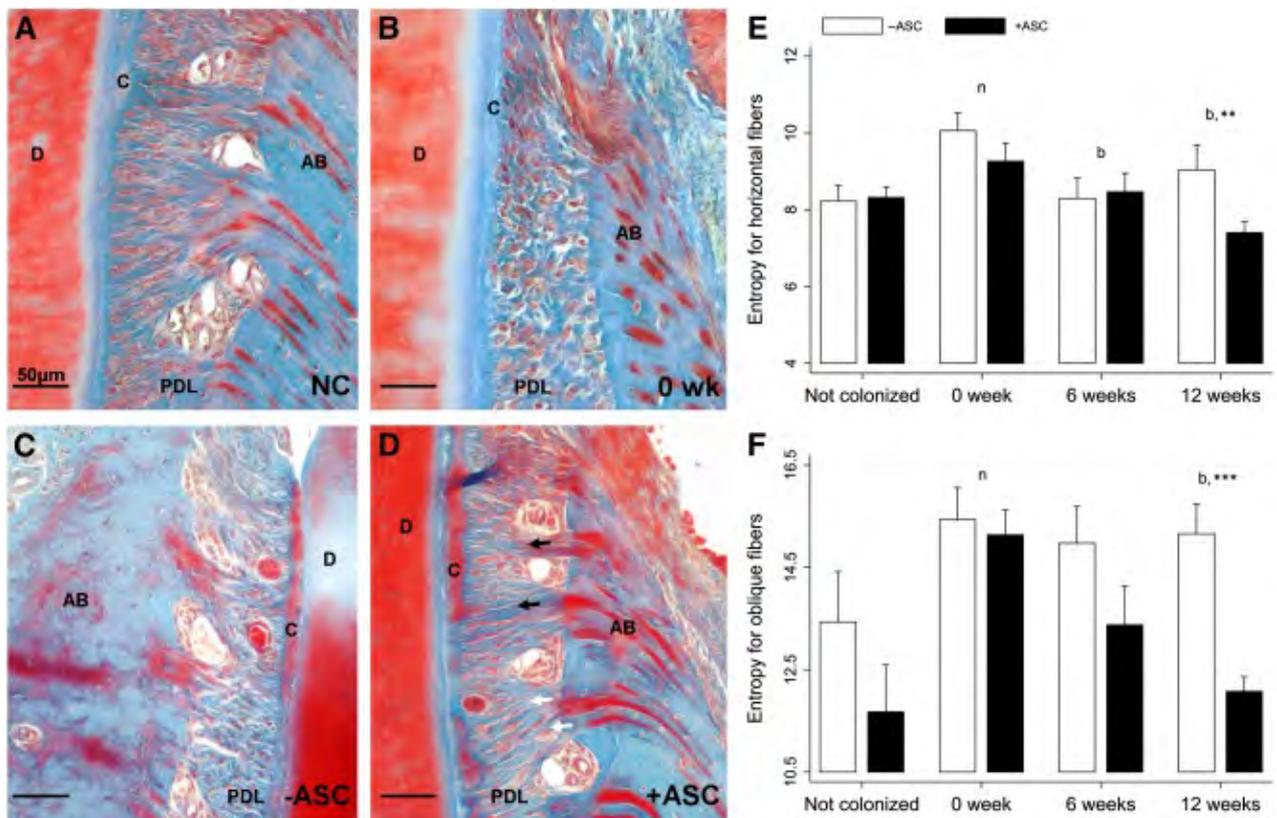


Figure 16 : Coupes histologiques de fibres du ligament parodontal saines (A) et pathologiques avant le traitement (B), puis 12 semaines après avoir traitées avec le collagène seul (C) ou les cellules souches du tissu adipeux (D) + Analyse histomorphométrique du ligament parodontal (E; F)(Lemaitre et al. 2017)

Les flèches noires indiquent les fibres horizontales/ les flèches blanches indiquent les fibres obliques ; D : Dentine ; C : Cément ; PDL : Ligament parodontal ; AB : os alvéolaire ; ASC : cellule stromale adipeuse ; NC : non colonisé ; b : différence significative du côté du traitement entre chaque point dans le temps et 0 semaine ; n : différence significative du côté du traitement entre chaque instant et le tissu non colonisé ; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$

Les coupes histologiques montrent que la greffe de cellules souches issues du tissu adipeux a **significativement** amélioré la réorganisation du système d'attache parodontal. En effet, 12 semaines après l'intervention, l'entropie était significativement plus faible dans les sites ayant bénéficié de la greffe de cellules souches adipeuses qu'au niveau des sites témoins, et proche de l'entropie des fibres du ligament parodontal sain.

- ⇒ Les résultats de cette étude démontrent donc que la greffe de cellules souches issues du tissu adipeux permet de favoriser la régénération parodontale chez le modèle murin, ce qui permet de suggérer que l'utilisation de ces cellules dans le cadre d'une thérapie cellulaire pourrait devenir une thérapeutique très intéressante pour la régénération des tissus parodontaux chez l'Homme.

Les conclusions des études sur la thérapie cellulaire dans un but de régénération parodontale menées jusqu'à présent sur des modèles animaux sont, à l'évidence, très prometteuses, ce qui explique l'essor de la recherche dans ce domaine et la mise en place de nombreux essais cliniques.

Cependant, les conclusions apportées sont à relativiser : Y-a-t-il une réelle différence de potentiel régénératif entre les différents types de cellules souches mésenchymateuses ou est-ce le manque d'études dans ce domaine qui biaise les résultats ? Est-ce que l'élaboration de nouveaux cocktails de facteurs de croissance et de nouvelles matrices n'améliorerait pas pleinement l'expression du potentiel régénératif des divers types cellulaires ? Est-ce que la thérapie cellulaire est un traitement sans effets indésirables et pérenne dans le temps ? A l'avenir, les prochaines études portant sur la thérapie cellulaire apporteront certainement des éléments de réponse plus précis à ces questions.

Étude	Population	Type de cellules	« Scaffolds »	Méthodes d'analyse	Période de suivi
(Nagahara et al. 2015)	12 beagles femelles	BMMSCs autologues	β -TCP/collagène ou collagène seul	Histologique Histomorphométrie	8 semaines
(Cai et al. 2015)	16 rats Fischer mâles	BMMSCs allogéniques	PLGA (poly-lactic-co-glycolic acid) / PCL (poly-epsilon-caprolactone)	Histologique Histomorphométrie	6 semaines
(Paknejad et al. 2015)	9 chiens mâles	BMMSCs autologues	ABBM (Anorganic Bovine Bone Mineral)	Histologique Analyse Histomorphométrie	8 semaines
(Fawzy El-Sayed et al. 2015)	8 porcs miniatures	GMSCs autologues	IL-1ra/HA-sECM (hyaluronic acid synthetic extracellular matrix)	Clinique Radiologique CBCT Histologique	16 semaines
(Cao et al. 2015)	20 porcs miniatures	DPSCs humaines	X	Clinique Radiologique CBCT Histologique Histomorphométrie	12 semaines
(Gonçalves et al. 2016)	30 rats	DPSCs humaines	PLLA/COL/HA ou PisPLLA/COL/HA	Histologique Histomorphométrie qRT-PCR pour RunX2, ALP, BGP	4 semaines
(Hu et al. 2016)	12 porcs miniatures	DPSCs humaines	X	Clinique Radiologique CBCT Histologique Extraction ADN et analyse PCR	12 semaines
(Liu et al. 2016)	6 chiens beagles	PDLSCs autologues	Éponge collagénique	Clinique Radiologique CBCT Histologique Histomorphométrie	12 semaines
(Jiang et al. 2016)	15 porcs miniatures	PDLSCs autologues	Éponge collagénique	Histologique	4 mois
(Lemaitre et al. 2017)	24 souris	ADSCs syngéniques	Collagène	Microscopie à fluorescence Histologique Histomorphométrie	12 semaines
(Basan 2017)	6 chiens beagles	BMMSCs autologues	Hydroxyapatite/collagène	Radiologique CBCT Histologique Histomorphométrie	6 mois

(C. Zhang et al. 2017)	9 porcs miniatures mâles	PDLSCs autologues	Intrafibrillarly-Mineralized Collagen (IMC) / Hydroxyapatite	Radiologiques CBCT Histologique Immunohistochimique	12 semaines
(Mizuki Nagata et al. 2017)	50 rats mâles	PDLSCs humaines	Éponge collagénique	Radiologique CBCT Histologique Protéomique Isolation ARN et analyse RT-PCR pour GAPDH, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10	4 semaines
(Shi et al. 2018)	6 chiens beagles mâles	PDLSCs humaines	B-TCP/Hydroxyapatite	Radiologique CBCT Histologique Microscopie à fluorescence	12 semaines
(Duan et al. 2018)	25 rats	PDLSCs autologues	PRF ou éponge collagénique	Radiologique CBCT Histologique Histomorphométrique RT-PCR	24 jours
(G. Li et al. 2018)	6 porcs miniatures mâles	SCAPs humaines	X	Clinique Radiologique CBCT Histologique	12 semaines
(Venkataiah et al. 2019)	4 Porcs miniatures	ADSCs autologues et allogéniques	Gel de fibrine	Radiologique CBCT Histologique Histomorphométrique	4 semaines
(Rezaei et al. 2019)	5 chiens mâles	BMMSCs autologues	PRP /gel de fibrine ou gel de fibrine seul	Histologique Histomorphométrique	8 semaines
(Qiu et al. 2020)	90 rats	PDLSCs et GMSCs humaines	Éponge collagénique	Histologique Immunohistochimique (Runx2, BSP-II, IL-10, IL-1 β , TNF- α)	4 semaines

Tableau 3 : Etudes pré-cliniques réalisées au cours des 5 dernières années, utilisant la thérapie cellulaire pour régénérer des lésions parodontales sur modèle animal *in vivo*

V. Limites actuelles de la régénération parodontale par thérapie cellulaire

Nous venons de voir que les possibilités thérapeutiques des thérapies cellulaires étant très nombreuses, ces dernières sont devenues une voie de recherche très importante dans le milieu médical et odontologique, et en particulier pour régénérer des tissus parodontaux lésés.

Cependant, comme nous l'avons vu au cours de cette présentation, en dépit des nombreuses avancées réalisées sur l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le cadre de thérapies cellulaires ces dernières années, les chercheurs se confrontent encore à certaines limites, que l'on va diviser en quatre catégories : limites biologiques, limites techniques, limites cliniques et limites juridiques.

V.1. Limites biologiques

Comme vu précédemment, de nombreuses études ont mis en évidence la faisabilité de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans un objectif de régénération tissulaire. Malgré tout, une régénération complète et prédictible des tissus lésés semble à l'heure actuelle, un but difficile à atteindre, surtout face à des lésions importantes et en raison de la complexité tissulaire.

En effet, la thérapie cellulaire, étant une stratégie thérapeutique fondée sur la reproduction des événements moléculaires et cellulaires qui se déroulent lors du développement des tissus, n'est pour l'instant pas complètement applicable en raison d'une **connaissance imparfaite des processus impliqués**.

Dans les faits, de nombreuses études ont été réalisées pour comprendre ces limites biologiques, mais encore assez peu ont été menées chez l'Homme, la plupart des études ayant été réalisées *in vitro* ou sur modèle animal. Ainsi, les connaissances acquises au cours de ces études ne sont pas toujours transposables à l'Homme. De plus, concernant les essais cliniques qui ont été réalisés chez l'humain, le nombre de sujets inclus est toujours assez faible, donc à la problématique de la transposition des résultats obtenus chez l'animal à l'Homme, s'ajoute celle de la généralisation des résultats des essais cliniques à l'ensemble de la population.

C'est pourquoi les futures études et essais cliniques devront inclure davantage de sujets, voire même être multicentriques, afin d'améliorer la puissance statistique et obtenir des résultats plus transposables à la population générale.

Par ailleurs, il existe une réelle **difficulté** des scientifiques à **comprendre parfaitement le fonctionnement des cellules souches**, qui sont des populations cellulaires spécifiques et complexes. On a un réel manque de données concernant la stabilité dans le temps des cellules souches greffées, ainsi que leur comportement sur le long terme.

V.2. Limites techniques

Outre les limites biologiques, la médecine régénérative étant un domaine de recherche médicale relativement récent, elle se heurte à certaines limites techniques.

En effet, le **choix des biomatériaux** à utiliser en tant qu'échafaudages, le **cocktail de facteurs de croissance** à mettre en présence des cellules souches, le mode d'administration, etc. donnent lieu à de nombreuses questions encore non résolues : il n'existe aucun consensus sur le protocole à adopter en fonction de telle ou telle situation.

Ce sont des éléments qui doivent encore être testés et améliorés afin d'affiner le plus possible les stratégies thérapeutiques à mettre en place, pour que l'on puisse, *in fine*, bénéficier du potentiel maximum qu'ont à nous offrir les cellules souches.

Même si certains protocoles commencent à être bien maîtrisés, ils sont encore relativement **compliqués à mettre en œuvre, coûteux et difficilement reproductibles à grande échelle**.

Ainsi, ces limites techniques ne permettent pas d'envisager pour le moment l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses en thérapie cellulaire de façon systématique à grande échelle. Il y a encore beaucoup de recherches à mener sur le sujet pour pouvoir disposer, dans quelques années, de protocoles bien réfléchis, précis, testés et les plus efficaces possibles en fonction de l'objectif recherché.

V.3. Limites cliniques

Ajoutées aux limites biologiques et techniques, l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses se heurte également à des limites cliniques.

Le principal frein à la mise en œuvre de ces nouvelles thérapeutiques est la **maîtrise du risque tumoral**. La prévention de l'apparition de cellules cancéreuses et de formations tumorales suite à l'implantation des cellules souches est en effet primordiale à maîtriser. Afin d'obtenir un grand nombre de cellules souches, ces dernières doivent être mises en culture et amplifiées *in vitro* avant d'être implantées.

Au cours de cette période d'amplification, il est possible que des altérations génétiques apparaissent et s'accumulent, ce qui pourra être responsable du développement d'une population de cellules tumorigènes, augmentant ainsi le risque de survenue de cancer.

Une étude a eu pour objectif d'analyser le nombre d'aberrations chromosomiques survenant au sein d'une population de cellules souches mésenchymateuses mises en culture. L'étude a été réalisée sur 135 échantillons de cellules souches mésenchymateuses d'origine différente et issues de 22 études cliniques. Les résultats ont montré qu'il existait une probabilité non négligeable d'apparition d'aberrations chromosomiques, de l'ordre de 4% (*Ben-David, Mayshar, et Benvenisty 2011*). Cependant, la pertinence des protocoles d'étude utilisés et les conclusions qui ont été avancées ont été largement débattues.

Ensuite, l'ISCT (International Society for Cellular Therapy) a affirmé, en s'appuyant sur des études plus récentes, que les cellules souches mésenchymateuses ne présenteraient à priori pas de danger lors de leur utilisation (*Sensebé 2013*).

L'évolution dans le temps des cellules souches implantées constitue aussi un élément qui limite encore l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses. En effet, il est important de prévenir la migration des cellules souches et la formation de tissu dans des sites ectopiques, ce qui pourrait engendrer des problèmes fonctionnels.

Un axe d'étude important des recherches sur la régénération parodontale par l'utilisation de cellules souches porte donc sur l'innocuité de ce type de traitement. C'est pourquoi il sera primordial de pouvoir suivre les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches sur du long terme, sur une période beaucoup plus importante que ce qui a pu être fait jusqu'à présent, puisque nous avons pu voir que les essais cliniques pour lesquels des résultats ont été publiés n'ont eu une période de suivi des sujets que sur 5-10 ans pour la plupart d'entre eux. Certes ils n'ont pas été relevés d'effets indésirables, mais ça ne constitue pas la preuve qu'il ne pourra pas en survenir dans un futur post-greffe plus lointain. A ce jour, on n'a pas de preuve que la thérapie cellulaire soit « dangereuse » pour l'organisme greffé, mais on ne dispose pas non plus de suffisamment de preuves de sa complète innocuité.

V.4. Limites juridiques

Le cadre juridique a longtemps représenté un frein aux recherches sur la thérapie cellulaire et les cellules souches, impactant l'ensemble de la médecine régénérative. En effet, **limitée par la législation**, notamment pour des **raisons éthiques**, mais également par les **démarches administratives**, la recherche française dans ce domaine s'en est trouvée ralentie.

En France, comme dans beaucoup d'autres pays, la manipulation et l'utilisation des cellules souches sont **hautement réglementées**.

La recherche sur les cellules souches mésenchymateuses suscite toutefois bien moins de questions éthiques que l'utilisation des cellules souches embryonnaires et est, de fait, autorisée et encadrée par la Loi.

- **Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire** (« *Loi n° 96-452 du 28 mai 1996, Légifrance* » s. d.) : cette loi définit pour la première fois le statut de certains produits cellulaires comme étant des « produits cellulaires à finalité thérapeutique ». Ils peuvent donc être définis comme des médicaments de thérapie cellulaire (régit par les dispositions législatives et réglementaires applicables aux médicaments) ou comme des préparations de thérapie cellulaire.
- **Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique** (« *LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Légifrance* » s. d.) : cette loi a été mise en place principalement pour encadrer les préparations de thérapie cellulaire. Ces dernières doivent obtenir l'autorisation de l'ANSM, après évaluation de leurs indications thérapeutiques, ainsi que de leurs procédés de fabrication et de conservation. L'ANSM doit également définir les « règles de bonnes pratiques » qui s'appliquent notamment au prélèvement, à la préparation et à la conservation des cellules souches.
Cette Loi a depuis été révisée par les Lois des 7 juillet 2011 (n° 2011-814) et 6 août 2013 (n° 2013-715) qui modifient le régime applicable à la recherche sur les cellules souches : on passe d'une interdiction avec dérogations à une autorisation encadrée.
- **Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante** (*Union, 2007*) : selon cette directive, les cellules souches mésenchymateuses sont considérées soit comme des produits thérapeutiques qui proviennent de cellules somatiques, soit comme des produits d'ingénierie tissulaire, selon leur origine, leur procédé de production et les indications thérapeutiques. Cette réglementation décrit les procédures d'autorisation et les exigences techniques concernant les caractéristiques du produit final ainsi que les règles d'étiquetage et d'emballage, tout en se référant aux règles européennes des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). (*Sensebé et Bourin 2011*)

On a pu constater, ces dernières années, une réelle volonté des pouvoirs publics de faciliter la recherche sur les cellules souches et de permettre de développer nos connaissances dans le domaine de la médecine régénérative, notamment de par les révisions de lois et décrets visant à assouplir l'encadrement de l'utilisation des cellules souches.

Différentes instances sont chargées de cet encadrement, chacune ayant un rôle bien défini, et toutes travaillant en étroite collaboration pour permettre l'avancée des recherches, tout en restant prudent sur l'utilisation des cellules souches :

- **Agence de la Biomédecine** : agence publique nationale de l'État créée par la loi bioéthique de 2004, qui lui a confié pour mission de veiller aux aspects légaux et éthiques de la recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire et sur l'utilisation des cellules souches. C'est le directeur général de l'Agence de la Biomédecine qui délivre, après avis du Conseil d'Orientation, les autorisations de recherche sur les cellules souches, ainsi que les autorisations pour la conservation, l'importation et l'exportation de ces éléments à des fins de recherche. Elle assure également le suivi, l'évaluation et le contrôle des projets de recherche dans ce domaine. (*« Que fait l'Agence de la biomédecine » - 2012*).
- **Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST)** : créé par la loi n° 83-609 du 8 juillet 1983, l'OPECST a pour mission d'informer le Parlement des conséquences des choix de caractère scientifique et technologique afin d'éclairer ses décisions. A cette fin, il recueille des informations, met en œuvre des programmes d'études et procède à des évaluations. (*« Office OPECST - Sénat » s. d.*)
- **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** : créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, elle est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Sa mission principale est de garantir la sécurité des produits de santé, dont font partie les « produits cellulaires à finalité thérapeutique » depuis la loi du 28 mai 1996, tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. (*« L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision » s. d.*)
- **Agence Nationale de la Recherche (ANR)** : établissement public à caractère administratif, créée en 2005, et placée sous la tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Elle a pour mission de promouvoir la recherche française, de stimuler l'innovation en favorisant l'émergence de projets collaboratifs pluridisciplinaires et en encourageant les collaborations « publics-privés ». Il s'agit également de **renforcer le positionnement de la recherche française** au niveau européen et mondial. (*« Le financement sur projet au service de la Recherche » s. d.*)

Conclusion

L'utilisation des thérapies cellulaires dans un but de régénération tissulaire est un domaine de recherche en plein essor, et ce pour de nombreuses disciplines médicales. Présentées la plupart du temps comme des thérapeutiques d'avenir qui permettront de pallier à beaucoup de limites que l'on rencontre actuellement avec les thérapeutiques conventionnelles, on peut avoir tendance à oublier de garder un œil critique sur ces nouveaux traitements.

La thérapie cellulaire est un traitement très novateur, dont les résultats obtenus jusqu'alors sont très prometteurs, notamment dans le domaine de la régénération parodontale. Les études réalisées sur modèle animal ont fourni des éléments très intéressants qui ont permis de guider l'élaboration de protocoles d'essais cliniques humains. Ceux-ci se sont multipliés ces dernières années, mais la plupart sont encore en cours, ce qui implique qu'à l'heure actuelle on ne dispose que de peu de résultats *in vivo* chez l'Homme.

La thérapie cellulaire fera peut-être partie de notre arsenal thérapeutique, mais la recherche doit encore faire beaucoup de progrès pour que l'on puisse disposer de protocoles précis, de consensus scientifiques, qui permettront de traiter de manière efficace, pérenne, reproductible, avec un coût abordable, et en toute innocuité, la plupart des patients.

Parallèlement à la recherche sur l'utilisation des cellules souches pour la régénération tissulaire, et notamment parodontale, d'autres techniques alternatives se développent pour pallier à certaines limites qui ont pu d'ores et déjà être identifiées lors de la mise en place de ce type de traitement.

Depuis quelques années, un nouveau type de cellules suscite l'intérêt de la communauté scientifique et représente un grand espoir pour la médecine régénérative : les cellules souches pluripotentes induites, iPSC (induced Pluripotent Stem Cell).

Leurs caractéristiques sont proches de celle des cellules souches embryonnaires, c'est-à-dire qu'elles sont capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire de l'organisme.

Les iPSC sont obtenues par reprogrammation de cellules spécialisées ou de cellules souches adultes. L'objectif est de passer d'un stade unipotent (cellules spécialisées) ou multipotent (cellules souches mésenchymateuses) à un stade pluripotent.

Des études ont montré que les cellules souches mésenchymateuses d'origine dentaire (SHED, SCAP et DPSC), ainsi que les cellules souches mésenchymateuses issues du ligament parodontal constituent d'excellentes candidates pour la reprogrammation et l'obtention de cellules souches pluripotentes induites (*Yan et al. 2010*) (*Wada et al. 2011*) (*Nomura et al. 2012*).

Les iPSC pourraient être des cellules plus intéressantes à utiliser que les cellules souches embryonnaires. En effet, leur obtention et leur utilisation semblent plus facile : un prélèvement de cellules et une reprogrammation permettent d'en obtenir, alors que l'on se heurte à des problèmes éthiques beaucoup plus importants dès lors que l'on parle d'utiliser des cellules souches embryonnaires. De plus, le risque de rejet de greffe est écarté puisque l'on utilise les cellules du patient (greffes autologues).

Néanmoins, un certain nombre d'interrogations planent toujours autour de ces cellules, surtout en terme de sécurité : les iPSC sont-elles stables génétiquement ? La technique de reprogrammation induit-elle des mutations génétiques pouvant à long terme altérer les fonctionnements de ces cellules ?

Cette population cellulaire doit donc aussi être plus amplement étudiée afin de pouvoir assurer une sécurité d'utilisation, et qu'elle puisse peut être, dans l'avenir, être utilisée à plus grande échelle.

Vue la directrice de thèse

S. Laurencin-Dalieux



Vu le président du jury

P.Kemoun



Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Un exemple d'un concept d'ingénierie tissulaire qui implique l'ensemencement de cellules dans des échafaudages de biomatériaux poreux (<i>Dvir et al. 2011</i>).....	17
<u>Figure 2</u> : Sources de cellules souches mésenchymateuses adultes dans les régions orale et maxillo-faciale (<i>Egusa et al. 2012</i>)	20
<u>Figure 3</u> : Les principales actions des cellules souches mésenchymateuses dans la réparation tissulaire (<i>Shao, Zhang, et Yang 2015</i>).....	23
<u>Figure 4</u> : Les Différentes Cellules Souches avec leur Degré de Différenciation (<i>Timothy Caulfield 2003</i>).....	24
<u>Tableau 1</u> : Tableau récapitulatif des différents éléments les plus utilisés en thérapie cellulaire pour régénérer le parodonte	30
<u>Tableau 2</u> : Etudes utilisant la thérapie cellulaire pour régénérer des lésions parodontales chez l'Homme <i>in vivo</i>	32
<u>Figure 5</u> : Evaluation clinique et radiologique de 2 patients avant et après transplantation de cellules souches du ligament parodontal autologues (<i>d'après l'étude de Feng et coll.</i>).	33
<u>Figure 6</u> : Résultats cliniques et radiologiques de la transplantation de cellules souches mésenchymateuses issues de la crête iliaque autologues associées à du PRP ((<i>Yamada et al. 2013</i>)).....	34
<u>Figure 7</u> : Photographie et radiographie préopératoire de la seconde prémolaire mandibulaire droite présentant une poche parodontale de 9 mm (<i>Aimetti et al. 2014</i>)...	34
<u>Figure 8</u> : Résultats cliniques et radiologiques à un an post-opératoire (<i>Aimetti et al. 2014</i>)	35
<u>Figure 9</u> : Exemple de cas clinique : radiographies pré-opératoire (a) et à 1 an après l'intervention (b) de la lésion parodontale en distal de la première molaire (<i>Aimetti et al. 2018</i>).....	35

<u>Figure 10</u> : Clichés radiographiques CBCT illustrant la hauteur osseuse alvéolaire avant la transplantation de PDLSCs (à gauche), à 6 mois post-opératoires (au centre), et à 5 ans (à droite) (<i>Iwata et al. 2018</i>)	36
<u>Figure 11</u> : Images de CBCT de la zone prémolaire inférieure gauche d'un homme de 61 ans atteint de maladie parodontale, montrant: (a) la zone du défaut osseux de 18,30 mm2 avant l'intervention; (b) zone de défaut osseux réduite à 5,73 mm2 trois mois après ; (c) zone de défaut osseux réduite à 4,58 mm2 six mois après (<i>d'après l'étude de Hernández-Monjaraz et al. 2018</i>)	37
<u>Figure 12</u> : Clichés radiographiques d'un patient du groupe contrôle et d'un patient du groupe traité par les PDLSC (<i>d'après Chen et coll.</i>)	38
<u>Figure 13</u> : Photographies et clichés radiographiques du traitement et des résultats obtenus à 12 mois chez un patient du groupe traité par les DPSCs et un patient ayant reçu une éponge collagénique uniquement (<i>Ferrarotti et al. 2018</i>).....	39
<u>Figure 14</u> : Coupes histologiques (x 400) de la formation de nouveaux tissus parodontaux observés par coloration à l'hématoxyline-éosine à 1,2 et 4 semaines (<i>Qiu et al. 2020a</i>)..	43
<u>Figure 15</u> : Localisation de la protéine fluorescente verte (GFP) + / cellules stromales adipeuses (ASCs), par immunofluorescence (<i>Lemaitre et al. 2017</i>)	45
<u>Figure 16</u> : Coupes histologiques de fibres du ligament parodontal saines (A) et pathologiques avant le traitement (B), puis 12 semaines après avoir traitées avec le collagène seul (C) ou les cellules souches du tissu adipeux (D) + Analyse histomorphométrique du ligament parodontal (E; F)(<i>Lemaitre et al. 2017</i>)	46
<u>Tableau 3</u> : Etudes pré-cliniques réalisées au cours des 5 dernières années, utilisant la thérapie cellulaire pour régénérer des lésions parodontales sur modèle animal <i>in vivo</i> ...	49

Bibliographie

1. Aimetti, Mario, Francesco Ferrarotti, Luca Cricenti, Giulia Maria Mariani, et Federica Romano. 2014. « Autologous Dental Pulp Stem Cells in Periodontal Regeneration: A Case Report ». *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 34 Suppl 3: s27-33.
2. Aimetti, Mario, Francesco Ferrarotti, Mara Noemi Gamba, Marta Giraudi, et Federica Romano. 2018. « Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series ». *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 38 (1): 51-58.
3. AlGhamdi, Ali Saad, Othman Shibly, et Sebastian G. Ciancio. 2010. « Osseous Grafting Part I: Autografts and Allografts for Periodontal Regeneration--a Literature Review ». *Journal of the International Academy of Periodontology* 12 (2): 34-38.
4. Aquino, Riccardo d', Alfredo De Rosa, Gregorio Laino, Filippo Caruso, Luigi Guida, Rosario Rullo, Vittorio Checchi, Luigi Laino, Virginia Tirino, et Gianpaolo Papaccio. 2009. « Human Dental Pulp Stem Cells: From Biology to Clinical Applications ». *Journal of Experimental Zoology. Part B, Molecular and Developmental Evolution* 312B (5): 408-15.
5. Arnsdorf, Emily J., Luis M. Jones, Dennis R. Carter, et Christopher R. Jacobs. 2009. « The Periosteum as a Cellular Source for Functional Tissue Engineering ». *Tissue Engineering. Part A* 15 (9): 2637-42.
6. Bakopoulou, A., G. Leyhausen, J. Volk, A. Tsiftoglou, P. Garefis, P. Koidis, et W. Geurtsen. 2011. « Comparative Analysis of in Vitro Osteo/Odontogenic Differentiation Potential of Human Dental Pulp Stem Cells (DPSCs) and Stem Cells from the Apical Papilla (SCAP) ». *Archives of Oral Biology* 56 (7): 709-21.
7. Bartold, P. M., C. A. McCulloch, A. S. Narayanan, et S. Pitaru. 2000. « Tissue Engineering: A New Paradigm for Periodontal Regeneration Based on Molecular and Cell Biology ». *Periodontology 2000* 24 (octobre): 253-69.
8. Basan, Tanja. 2017. « Enhanced Periodontal Regeneration Using Collagen Stem Cells or Growth Factors ». *Frontiers in Bioscience* 9 (1): 180-93.

9. Ben-David, Uri, Yoav Mayshar, et Nissim Benvenisty. 2011. « Large-Scale Analysis Reveals Acquisition of Lineage-Specific Chromosomal Aberrations in Human Adult Stem Cells ». *Cell Stem Cell* 9 (2): 97-102.

10. Cai, Xinjie, Fang Yang, Xiangzhen Yan, Wanxun Yang, Na Yu, Daniel A. W. Oortgiesen, Yining Wang, John A. Jansen, et X. Frank Walboomers. 2015. « Influence of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Pre-Implantation Differentiation Approach on Periodontal Regeneration in Vivo ». *Journal of Clinical Periodontology* 42 (4): 380-89..

11. Cao, Yu, Zhenhai Liu, Yilin Xie, Jingchao Hu, Hua Wang, Zhipeng Fan, Chunmei Zhang, Jingsong Wang, Chu-Tse Wu, et Songlin Wang. 2015. « Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine ». *Stem Cell Research & Therapy* 6 (décembre).

12. Chen, Fa-Ming, Li-Na Gao, Bei-Min Tian, Xi-Yu Zhang, Yong-Jie Zhang, Guang-Ying Dong, Hong Lu, et al. 2016. « Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Periodontal Ligament Stem Cells: A Randomized Clinical Trial ». *Stem Cell Research & Therapy* 7 (février): 33. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0288-1>.

13. Danae A. Apatzidou. 2018. « Autologous Alveolar Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for the Reconstruction of Infrabony Periodontal Defects - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». novembre 2018.

14. Dominici, M., K. Le Blanc, I. Mueller, I. Slaper-Cortenbach, Fc Marini, Ds Krause, Rj Deans, A. Keating, Dj Prockop, et Em Horwitz. 2006. « Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement ». *Cytotherapy* 8 (4): 315-17. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>.

15. Duan, Xuejing, Zhiyong Lin, Xiujian Lin, Zhiqiang Wang, Yihua Wu, Mei Ji, Wei Lu, Xiaoyang Wang, et Dongsheng Zhang. 2018. « Study of platelet-rich fibrin combined with rat periodontal ligament stem cells in periodontal tissue regeneration ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 22 (2): 1047-55.

16. Dvir, Tal, Brian P. Timko, Daniel S. Kohane, et Robert Langer. 2011. « Nanotechnological strategies for engineering complex tissues ». *Nature nanotechnology* 6 (1): 13-22.

17. Egusa, Hiroshi, Wataru Sonoyama, Masahiro Nishimura, Ikiru Atsuta, et Kentaro Akiyama. 2012. « Stem Cells in Dentistry – Part I: Stem Cell Sources ». *Journal of Prosthodontic Research* 56 (3): 151-65.
18. Fawzy El-Sayed, Karim M., Mohamed K. Mekhemar, Benedicta E. Beck-Broichsitter, Telse Bähr, Marwa Hegab, Jan Receveur, Carola Heneweer, Stephan T. Becker, Joerg Wiltfang, et Christof E. Dörfer. 2015. « Periodontal Regeneration Employing Gingival Margin-Derived Stem/Progenitor Cells in Conjunction with IL-1ra-Hydrogel Synthetic Extracellular Matrix ». *Journal of Clinical Periodontology* 42 (5): 448-57.
19. Feng, F., K. Akiyama, Y. Liu, T. Yamaza, T.-M. Wang, J.-H. Chen, B. B. Wang, G. T.-J. Huang, S. Wang, et S. Shi. 2010. « Utility of PDL Progenitors for in Vivo Tissue Regeneration: A Report of 3 Cases ». *Oral Diseases* 16 (1): 20-28.
20. Ferrarotti, Francesco, Federica Romano, Mara Noemi Gamba, Andrea Quirico, Marta Giraudi, Martina Audagna, et Mario Aimetti. 2018. « Human Intrabony Defect Regeneration with Micrografts Containing Dental Pulp Stem Cells: A Randomized Controlled Clinical Trial ». *Journal of Clinical Periodontology* 45 (7): 841-50.
21. Galler, Kerstin M., et Rena N. D'Souza. 2011. « Tissue Engineering Approaches for Regenerative Dentistry ». *Regenerative Medicine* 6 (1): 111-24.
22. Giannobile, W. V. 1996. « Periodontal Tissue Engineering by Growth Factors ». *Bone* 19 (1 Suppl): 23S-37S. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(96\)00127-5](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(96)00127-5).
23. Gonçalves, Flávia, Míriam Santos de Moraes, Lorraine Braga Ferreira, Ana Cláudia Oliveira Carreira, Patrícia Mayumi Kossugue, Letícia Cristina Cidreira Boaro, Ricardo Bentini, et al. 2016. « Combination of Bioactive Polymeric Membranes and Stem Cells for Periodontal Regeneration: In Vitro and In Vivo Analyses ». *PLoS ONE* 11 (3).
24. Grandin, H. Michelle, Anja C. Gemperli, et Michel Dard. 2011. « Enamel Matrix Derivative: A Review of Cellular Effects In Vitro and a Model of Molecular Arrangement and Functioning ». *Tissue Engineering Part B: Reviews* 18 (3): 181-202.
25. Gronthos, S., J. Brahim, W. Li, L. W. Fisher, N. Cherman, A. Boyde, P. DenBesten, P. Gehron Robey, et S. Shi. 2002. « Stem Cell Properties of Human Dental Pulp Stem Cells ». *Journal of Dental Research* 81 (8): 531-35.

26. Gronthos, Stan, Andrew C. W. Zannettino, Shelley J. Hay, Songtao Shi, Stephen E. Graves, Angela Kortesisidis, et Paul J. Simmons. 2003. « Molecular and Cellular Characterisation of Highly Purified Stromal Stem Cells Derived from Human Bone Marrow ». *Journal of Cell Science* 116 (Pt 9): 1827-35.

27. Hernández-Monjaraz, Beatriz, Edelmiro Santiago-Osorio, Edgar Ledesma-Martínez, Andrés Alcauter-Zavala, et Víctor Manuel Mendoza-Núñez. 2018. « Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report ». *The Journal of International Medical Research* 46 (7): 2983-93.

28. Hu, Jingchao, Yu Cao, Yilin Xie, Hua Wang, Zhipeng Fan, Jinsong Wang, Chunmei Zhang, Jinsong Wang, Chu-tse Wu, et Songlin Wang. 2016. « Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice ». *Stem Cell Research & Therapy* 7 (1). <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0362-8>.

29. Huang, G. T.-J., S. Gronthos, et S. Shi. 2009. « Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Tissues vs. Those from Other Sources: Their Biology and Role in Regenerative Medicine ». *Journal of Dental Research* 88 (9): 792-806.

30. Huang, George T.-J., Wataru Sonoyama, Yi Liu, He Liu, Songlin Wang, et Songtao Shi. 2008. « The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and Bioroot Engineering ». *Journal of Endodontics* 34 (6): 645-51.

31. Huang, G.T.-J., S. Gronthos, et S. Shi. 2009. « Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Tissues vs. Those from Other Sources ». *Journal of Dental Research* 88 (9): 792-806.

32. Iwata, Takanori, Masayuki Yamato, Kaoru Washio, Toshiyuki Yoshida, Yuka Tsumanuma, Azusa Yamada, Satoru Onizuka, et al. 2018. « Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients ». *Regenerative Therapy* 9 (août): 38-44.

33. Javed, Fawad, Mansour Al-Askar, Abdulaziz Al-Rasheed, et Khalid Al-Hezaimi. 2011. « Significance of the Platelet-Derived Growth Factor in Periodontal Tissue Regeneration ». *Archives of Oral Biology* 56 (12): 1476-84.

34. Jeanneau, Charlotte, Patrick Laurent, Fanny Chmilewsky, Pierre Rufas, et Imad About. 2014. « Aspects cellulaires et moléculaires ». *Journal de Parodontologie* 33 (3): 12.

35. Jiang, Su, Kunqi Tang, Bin Chen, et Fuhua Yan. 2016. « Regenerative effect of hOPG gene-modified autologous PDLs in combination with cell transplantation on periodontal defect in beagle dogs ». *Cytotechnology* 68 (6): 2613-23.
36. Kémoun, Philippe, Stan Gronthos, Malcolm L. Snead, Jacqueline Rue, Bruno Courtois, Frédéric Vaysse, Jean-Pierre Salles, et Gérard Brunel. 2011. « The Role of Cell Surface Markers and Enamel Matrix Derivatives on Human Periodontal Ligament Mesenchymal Progenitor Responses in Vitro ». *Biomaterials* 32 (30): 7375-88.
37. Kémoun, Philippe, Sara Laurencin-Dalieux, Jacqueline Rue, Jean-Christophe Farges, Isabelle Gennero, Françoise Conte-Auriol, Fabienne Briand-Mesange, et al. 2007. « Human Dental Follicle Cells Acquire Cementoblast Features under Stimulation by BMP-2/-7 and Enamel Matrix Derivatives (EMD) in Vitro ». *Cell and Tissue Research* 329 (2): 283-94.
38. Kern, Susanne, Hermann Eichler, Johannes Stoeve, Harald Klüter, et Karen Bieback. 2006. « Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue ». *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 24 (5): 1294-1301.
39. Ketty Schwartz. 2011. « Séminaire Ketty Schwartz 2011 : Biothérapies ». 2011.
40. « L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». s. d.
41. « Le financement sur projet au service de la Recherche ». s. d. Agence nationale de la recherche.
42. Lee, Oscar K., Tom K. Kuo, Wei-Ming Chen, Kuan-Der Lee, Shie-Liang Hsieh, et Tain-Hsiung Chen. 2004. « Isolation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells from Umbilical Cord Blood ». *Blood* 103 (5): 1669-75.
43. Lemaitre, Mathieu, Paul Monsarrat, Vincent Blasco-Baque, Pascale Loubières, Rémy Burcelin, Louis Casteilla, Valérie Planat-Bénard, et Philippe Kémoun. 2017. « Periodontal Tissue Regeneration Using Syngeneic Adipose-Derived Stromal Cells in a Mouse Model ». *Stem Cells Translational Medicine* 6 (2): 656-65.

44. Li, Guoqing, Nannan Han, Xiuli Zhang, Haoqing Yang, Yangyang Cao, Songlin Wang, et Zhipeng Fan. 2018. « Local Injection of Allogeneic Stem Cells from Apical Papilla Enhanced Periodontal Tissue Regeneration in Minipig Model of Periodontitis ». *BioMed Research International* 2018 (juillet).
45. Li, Quanhai. 2017. « The Safety and Efficacy Evaluation of Gingiva Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Chronic Periodontitis Patients ». Clinical trial registration NCT03137979. clinicaltrials.gov.
46. Liu, Zeping, Xing Yin, Qingsong Ye, Wulin He, Mengke Ge, Xiaofu Zhou, Jing Hu, et Shujuan Zou. 2016. « Periodontal Regeneration with Stem Cells-Seeded Collagen-Hydroxyapatite Scaffold ». *Journal of Biomaterials Applications* 31 (1): 121-31.
47. « Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (1) - Légifrance ». s. d.
48. « LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique - Légifrance ». s. d.
49. Miura, Masako, Stan Gronthos, Mingrui Zhao, Bai Lu, Larry W. Fisher, Pamela Gehron Robey, et Songtao Shi. 2003. « SHED: Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (10): 5807-12.
50. Mizuno, Hiroshi. 2009. « Adipose-Derived Stem Cells for Tissue Repair and Regeneration: Ten Years of Research and a Literature Review ». *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku Zasshi* 76 (2): 56-66.
51. Mohammed, Ebtehal. 2020. « Effect of Adipose Derived Stem Cells Exosomes as an Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planning in the Treatment of Periodontitis: A Human Clinical Trial ». Clinical trial registration study/NCT04270006. clinicaltrials.gov.
52. Morsczeck, C., W. Götz, J. Schierholz, F. Zeilhofer, U. Kühn, C. Möhl, C. Sippel, et K. H. Hoffmann. 2005. « Isolation of Precursor Cells (PCs) from Human Dental Follicle of Wisdom Teeth ». *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 24 (2): 155-65.

53. Nagahara, Takayosi, Shinichiro Yoshimatsu, Hideki Shiba, Hiroyuki Kawaguchi, Katsuhiro Takeda, Tomoyuki Iwata, Noriyoshi Mizuno, Tsuyoshi Fujita, et Hidemi Kurihara. 2015. « Introduction of a Mixture of β -Tricalcium Phosphate into a Complex of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Type I Collagen Can Augment the Volume of Alveolar Bone without Impairing Cementum Regeneration ». *Journal of Periodontology* 86 (3): 456-64.
54. Nagata, Masaki, Hideyuki Hoshina, Minqi Li, Megumi Arasawa, Kohya Uematsu, Shin Ogawa, Kazuho Yamada, et al. 2012. « A Clinical Study of Alveolar Bone Tissue Engineering with Cultured Autogenous Periosteal Cells: Coordinated Activation of Bone Formation and Resorption ». *Bone* 50 (5): 1123-29.
55. Nagata, Mizuki, Kengo Iwasaki, Keiko Akazawa, Motohiro Komaki, Naoki Yokoyama, Yuichi Izumi, et Ikuo Morita. 2017. « Conditioned Medium from Periodontal Ligament Stem Cells Enhances Periodontal Regeneration ». *Tissue Engineering. Part A* 23 (9-10): 367-77.
56. Nicolet, Clotilde. 2012. « Intérêt du PRF dans la qualité de la cicatrisation : état actuel des connaissances et controverses ». n .
57. Nokhbehshaim, Marjan, Birgit Deschner, Christoph Bourauel, Susanne Reimann, Jochen Winter, Björn Rath, Andreas Jäger, Søren Jepsen, et James Deschner. 2011. « Interactions of Enamel Matrix Derivative and Biomechanical Loading in Periodontal Regenerative Healing ». *Journal of Periodontology* 82 (12): 1725-34.
58. Nomura, Yoshiaki, Misao Ishikawa, Yuichi Yashiro, Seetala Sanggarnjanavanich, Takao Yamaguchi, Chihiro Arai, Koji Noda, Yoshiro Takano, Yoshiki Nakamura, et Nobuhiro Hanada. 2012. « Human Periodontal Ligament Fibroblasts Are the Optimal Cell Source for Induced Pluripotent Stem Cells ». *Histochemistry and Cell Biology* 137 (6): 719-32.
59. « Office OPECST - Sénat ». s. d.
60. Paknejad, Mojgan, Mohamadreza Baghaban Eslaminejad, Baharak Ghaedi, Amir-Reza Rokn, Afshin Khorsand, Shahroo Etemad-Moghadam, Mojgan Alaeddini, Mohammad Mehdi Dehghan, Neda Moslemi, et Hessam Nowzari. 2015. « Isolation and Assessment of Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow: Histologic and Histomorphometric Study in a Canine Periodontal Defect ». *Journal of Oral Implantology* 41 (3): 284-91.

61. Pandit, Nymphaea, Rajvir Malik, et Deepa Philips. 2011. « Tissue Engineering: A New Vista in Periodontal Regeneration ». *Journal of Indian Society of Periodontology* 15 (4): 328-37.
62. Peng, Hairong, Arvydas Usas, Anne Olshanski, Andrew M. Ho, Brian Gearhart, Gregory M. Cooper, et Johnny Huard. 2005. « VEGF Improves, Whereas SFlt1 Inhibits, BMP2-Induced Bone Formation and Bone Healing through Modulation of Angiogenesis ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20 (11): 2017-27.
63. Pilipchuk, Sophia P., Alexandra B. Plonka, Alberto Monje, Andrei D. Taut, Alejandro Lanis, Benjamin Kang, et William V. Giannobile. 2015. « Tissue Engineering for Bone Regeneration and Osseointegration in the Oral Cavity ». *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials* 31 (4): 317-38.
64. Pittenger, M. F., A. M. Mackay, S. C. Beck, R. K. Jaiswal, R. Douglas, J. D. Mosca, M. A. Moorman, D. W. Simonetti, S. Craig, et D. R. Marshak. 1999. « Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells ». *Science (New York, N.Y.)* 284 (5411): 143-47.
65. Qiu, Jiling, Xiaotong Wang, Haowen Zhou, Chunshu Zhang, Yijia Wang, Jiahui Huang, Meng Liu, Pishan Yang, et Aimei Song. 2020a. « 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 Research & Therapy* 11 (février).
66. « Que fait l'Agence de la biomédecine - Recherche sur l'embryon & les cellules souches embryonnaires ». 1 juin 2012.
67. Rezaei, Mahdieh, Shahram Jamshidi, Anna Saffarpour, Mahdi Ashouri, Reza Rahbarghazi, Amir Reza Rokn, et Pouriya Motahari. 2019. « Transplantation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, and Fibrin Glue for Periodontal Regeneration ». *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 39 (1): e32-45.
68. Rios, Hector F., Zhao Lin, Bina Oh, Chan Ho Park, et William V. Giannobile. 2011a. « Cell- and Gene-Based Therapeutic Strategies for Periodontal Regenerative Medicine ». *Journal of Periodontology* 82 (9): 1223-37.
69. Rios, Hector F., Zhao Lin, BiNa Oh, Chan Ho Park, et William V. Giannobile. 2011b. « Cell- and Gene-Based Therapeutic Strategies for Periodontal Regenerative Medicine ». *Journal of periodontology* 82 (9): 1223-37.

70. Sensebé, Luc. 2013. « Beyond Genetic Stability of Mesenchymal Stromal Cells ». *Cytotherapy* 15 (11): 1307-8.
71. Sensebé, Luc, et Philippe Bourin. 2011. « Cellules souches mésenchymateuses: Production à usage clinique et contraintes sécuritaires ». *médecine/sciences* 27 (3): 297-302.
72. Shao, Jin, Weiwei Zhang, et Tieyi Yang. 2015. « Using mesenchymal stem cells as a therapy for bone regeneration and repairing ». *Biological Research* 48 (novembre).
73. Shi, Han, Wenyi Zong, Xiaoyu Xu, et Jingqian Chen. 2018. « Improved biphasic calcium phosphate combined with periodontal ligament stem cells may serve as a promising method for periodontal regeneration ». *American Journal of Translational Research* 10 (12): 4030-41.
74. Soltan, Muna, Dennis Smiler, et Christie Soltan. 2009. « The Inverted Periosteal Flap: A Source of Stem Cells Enhancing Bone Regeneration ». *Implant Dentistry* 18 (5): 373-79.
75. Somerman, M. 2011. « Growth Factors and Periodontal Engineering: Where Next? ». *Journal of Dental Research* 90 (1): 7-8.
76. Timothy Caulfield. 2003. « From Human Genes to Stem Cells: New Challenges for Patent Law », *Trends in Biotechnology* 100-103.
77. Trubiani, O., G. Orsini, N. Zini, D. Di Iorio, M. Piccirilli, A. Piattelli, et S. Caputi. 2008. « Regenerative Potential of Human Periodontal Ligament Derived Stem Cells on Three-Dimensional Biomaterials: A Morphological Report ». *Journal of Biomedical Materials Research. Part A* 87 (4): 986-93.
78. Union, Publications Office of the European. 2007. « Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), CELEX1 ». Website. Publications Office of the European Union. 13 novembre 2007.
79. Venkataiah, Venkata Suresh, Keisuke Handa, Mary M. Njuguna, Tatsuya Hasegawa, Kentaro Maruyama, Eiji Nemoto, Satoru Yamada, et al. 2019. « Periodontal Regeneration by Allogeneic Transplantation of Adipose Tissue Derived Multi-Lineage Progenitor Stem Cells in vivo ». *Scientific Reports* 9 (janvier).

80. Wada, N., B. Wang, N.-H. Lin, A. L. Laslett, S. Gronthos, et P. M. Bartold. 2011. « Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Fibroblasts ». *Journal of Periodontal Research* 46 (4): 438-47.
81. Wahab, mahetab mohamed abdel el. 2018. « Clinical Regenerative Potential of Cultured Gingival Fibroblast- Mesenchymal Stem Cells in Treatment of Periodontal Intrabony Defects (Randomized Clinical and Biochemical Trial) ». Clinical trial registration NCT03638154. clinicaltrials.gov.
82. Werner, H., et J. Katz. 2004. « The Emerging Role of the Insulin-like Growth Factors in Oral Biology ». *Journal of Dental Research* 83 (11): 832-36.
83. Yamada, Yoichi, Sayaka Nakamura, Kenji Ito, Eri Umemura, Kenji Hara, Tetsuro Nagasaka, Akihiro Abe, et al. 2013. « Injectable Bone Tissue Engineering Using Expanded Mesenchymal Stem Cells ». *Stem cells (Dayton, Ohio)* 31 (3): 572-80.
84. Yamazaki, Hidetoshi, Motokazu Tsuneto, Miya Yoshino, Ken-Ichi Yamamura, et Shin-Ichi Hayashi. 2007. « Potential of Dental Mesenchymal Cells in Developing Teeth ». *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 25 (1): 78-87.
85. Yan, Xing, Haiyan Qin, Cunye Qu, Rocky S. Tuan, Songtao Shi, et George T.-J. Huang. 2010. « IPS Cells Reprogrammed from Human Mesenchymal-like Stem/Progenitor Cells of Dental Tissue Origin ». *Stem Cells and Development* 19 (4): 469-80.
86. Zhang, Ci, Boxi Yan, Zhen Cui, Shengjie Cui, Ting Zhang, Xuedong Wang, Dawei Liu, et al. 2017. « Bone regeneration in minipigs by intrafibrillarly-mineralized collagen loaded with autologous periodontal ligament stem cells ». *Scientific Reports* 7 (septembre).
87. Zhang, Weibo, X. Frank Walboomers, Songtao Shi, Mingwen Fan, et John A. Jansen. 2006. « Multilineage Differentiation Potential of Stem Cells Derived from Human Dental Pulp after Cryopreservation ». *Tissue Engineering* 12 (10): 2813-23.
88. Zhu, Shi-Jiang, Byung-Ho Choi, Jin-Young Huh, Jae-Hyung Jung, Byung-Yong Kim, et Seoung-Ho Lee. 2006. « A Comparative Qualitative Histological Analysis of Tissue-Engineered Bone Using Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Alveolar Bone Cells, and Periosteal Cells ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 101 (2): 164-69.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS :

Over the last decades, research on periodontal regeneration has been thriving, especially with the emergency of cell therapy techniques. The achieved results so far are very promising, the studies carried out on animal models have provided very interesting elements which have guided the development of human clinical trial protocols. Those have been multiplied over the last few years, but most of them are still in progress, that is why there are so few *in vivo* available results in humans at this time. Even if they are presented most of the time as therapies for the future which will be used to overcome many of the limitations that we currently encounter with conventional therapies, we have to remain critical of these new treatments. More research still needs to be done in order to get precise protocols, scientific consensus, that will allow us to treat most of the patients efficiently, sustainably, reproducibly, affordly, and safely.

AVANCEES DES RECHERCHES SUR LA THERAPIE CELLULAIRE : QUEL AVENIR POUR LA REGENERATION PARODONTALE ?

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Au cours des dernières décennies, la recherche sur la régénération parodontale a connu un véritable essor, notamment avec l'émergence des techniques de thérapie cellulaire. Les résultats obtenus jusqu'alors sont très prometteurs, les études réalisées sur modèle animal ont fourni des éléments très intéressants qui ont permis de guider l'élaboration de protocoles d'essais cliniques humains. Ceux-ci se sont multipliés ces dernières années, mais la plupart sont encore en cours, ce qui implique qu'à l'heure actuelle on ne dispose que de peu de résultats *in vivo* chez l'Homme. Bien qu'elles soient présentées la plupart du temps comme des thérapeutiques d'avenir qui permettront de pallier à beaucoup de limites que l'on rencontre actuellement avec les thérapeutiques conventionnelles, il faut toutefois penser à rester critique vis-à-vis de ces nouveaux traitements. La recherche doit encore faire beaucoup de progrès pour que l'on puisse disposer de protocoles précis et de consensus scientifiques qui permettront de traiter de manière efficace, pérenne, reproductible, avec un coût abordable, et en toute innocuité, la plupart des patients.

TITRE EN ANGLAIS : **ADVANCES IN CELL THERAPY RESEARCH : WHAT FUTURE FOR PERIODONTAL REGENERATION ?** (*résumé en anglais page 69*)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLÉS : thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire, cellules souches mésenchymateuses, régénération parodontale, médecine régénérative

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de Thèse : Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN