

Cellules souches dentaires : mythe ou espoir en médecine neurorégénératrice ?

Dental stem cells: myth or hope in neuroregenerative medicine?

Syrine Dimassi^{1,2,a}

Aroa Relaño-Ginés^{1,2,a}

Christophe Hirtz^{1,2}

Sylvain Lehmann²

Dominique Deville de Périère^{1,2}

¹ DERBS, Univ Montpellier, Faculté d'odontologie, Montpellier, France

² IRMB, Univ Montpellier, Inserm, CHU Montpellier, CNRS, Montpellier, France

^a Contribution équivalente à ce travail

Résumé. L'utilisation des cellules souches dentaires a fait naître de nombreux espoirs dans le développement de nouveaux traitements destinés aux maladies neurodégénératives. Si l'on se réfère aux statistiques actuelles, environ 1 personne sur 6 dans le monde serait atteinte par une maladie neurologique. Ce nombre ne cesse d'augmenter au fur et à mesure que la population mondiale vieillit, faisant des maladies neurodégénératives probablement l'un des principaux défis de la santé publique du XXI^e siècle. Les maladies neurodégénératives se caractérisent principalement par une perte progressive des facultés cognitives et de l'autonomie des patients liée à une perte et une dégénérescence des neurones des structures cérébrales. Malheureusement, force est de constater que les seuls traitements disponibles actuellement pour ce type de pathologies ne font que soulager les symptômes et non les traiter et que peu d'essais cliniques à ce jour ont été véritablement probants. L'espoir réside donc pour ces maladies neurodégénératives dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Les cellules souches dentaires pourraient constituer une nouvelle voie de recherche en thérapie cellulaire, de par leur croissance rapide, leur grande capacité de différenciation en différents types cellulaires (y compris en cellules neuronales pour certaines) et la facilité avec laquelle elles peuvent être obtenues sans soulever de problèmes d'éthique comme par exemple pour les cellules souches embryonnaires.

Mots clés : *cellules souches dentaires, thérapie cellulaire, maladies neurodégénératives, cellules souches mésenchymateuses*

Abstract. The use of dental stem cells has raised many hopes in the development of new treatments for neurodegenerative diseases. According to current statistics, about 1 in 6 people in the world would be affected by a neurological disease. This number continues to increase as the world's population ages, making neurodegenerative diseases probably the one of the major challenges of public health in the 21st century. Neurodegenerative diseases are characterized mainly by a progressive loss of cognitive abilities and patient autonomy related to loss and degeneration of neurons in brain structures. Unfortunately, today, the only treatments available for this type of disease do only relieve the symptoms, they do not treat them, and few clinical trials have been truly convincing to date. Hence, hope lies for these diseases in the development of other therapeutic approaches. As such, dental stem cells could be a promising area of research because of their rapid growth, their great capacity for differentiation into different types of cells (among neuronal ones for some of them) and how easy they can be obtained, without raising ethical issues as for example for embryonic stem cells.

Key words: *dental stem cells, cellular therapy, neurodegenerative diseases, mesenchymal stem cells*

Article reçu le 19 mars 2020,
accepté le 16 novembre 2020

Correspondance : S. Lehmann
<sylvain.lehmann@umontpellier.fr>

Les cellules souches, cellules indifférenciées susceptibles de s'auto-renouveler et de se différencier en cellules spécialisées, sont, à ce jour, largement utilisées en thérapie cellulaire. On distingue deux grands types de cellules souches : les cellules souches pluripotentes (cellules embryonnaires et/ou cellules souches pluripotentes induites) susceptibles de se différencier en tous types cellulaires et les cellules souches multipotentes susceptibles de se différencier en un nombre limité de lignées cellulaires. Les cellules souches mésenchymateuses (MSC), dites « multipotentes », constituent l'un des types de cellules souches adultes les plus étudiés et les plus utilisés en thérapie cellulaire [1]. Elles ont fait l'objet de nombreuses applications cliniques, notamment dans le cadre de traitements de maladies cardiovasculaires, de maladies auto-immunes, de lésions de la moelle épinière et au cours du processus de cicatrisation osseuse [2-7].

L'utilisation de cellules souches adultes multipotentes, comme les MSC, a été privilégiée au départ par rapport aux cellules souches embryonnaires pluripotentes, essentiellement du fait de leur accessibilité et de leurs caractéristiques. En effet, leur utilisation, désormais validée par les autorités de santé, ne soulève pas de problèmes éthiques contrairement à l'utilisation des cellules souches embryonnaires qui touche à l'embryon au sens éthique strict du terme. De plus, au-delà de leur croissance rapide, un certain nombre d'études ont montré leurs propriétés « immuno-suppressives » et leur ont conféré un rôle clé dans l'immuno-modulation. Ainsi, elles présentent une action inhibitrice *in vitro* et *in vivo* sur les fonctions des lymphocytes T et B et affectent la fonction et la différenciation de plusieurs types de cellules immunocompétentes (notamment les cellules *natural killer* (NK) et les cellules dendritiques). Ces propriétés immuno-suppressives, dont les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés, ont conduit à leur utilisation en thérapie cellulaire [8].

Les MSC ont été identifiées et isolées pour la première fois par Alexandre Friedenstein, dans les années 1960, à partir de la moelle osseuse [9]. Il est à noter que, parmi les différents types de MSC, ces cellules issues de la moelle osseuse, ont été les plus utilisées dans le cadre des essais précliniques et cliniques [4, 10-12]. Par la suite, d'autres scientifiques ont démontré la possibilité d'isoler les MSC à partir de nombreux tissus, notamment du placenta, du tissu adipeux, de la peau, du cartilage, des os, mais aussi au niveau dentaire et notamment de la pulpe des dents [3, 13-15]. Ces différentes sources ont permis de limiter l'usage de MSC issues de la moelle osseuse car, outre leur prélèvement invasif, elles ne sont récupérées qu'en nombre réduit et nécessitent une expansion cellulaire à long terme au risque d'engendrer des aberrations chromosomiques [16]. La possibilité d'isoler des MSC à partir des cellules souches dentaires (DSC) a rapidement suscité l'attention des chercheurs, non

seulement en raison de leur accessibilité lors d'actes de pratiques dentaires courantes, mais aussi en raison de leur capacité d'auto-renouvellement et de différenciation multi-lignée plus élevée que les autres cellules [17].

Utilisation des cellules souches mésenchymateuses d'origine dentaire

Huit populations distinctes de DSC ont été identifiées, isolées et caractérisées à ce jour [15, 18-22] (*Annexe 1*). La première population a été identifiée par Gronthos *et al.* en 2000 à partir de cellules souches postnatales de la pulpe dentaire (DPSC) [15]. Elles sont les plus utilisées car elles présenteraient des caractéristiques phénotypiques similaires à celles des cellules souches de la moelle osseuse. Puis en 2003, Miura *et al.* ont mis en évidence des cellules souches issues de dents déciduales exfoliées humaines (SHED) [19], suivies un an plus tard par celles isolées à partir du ligament parodontal (PDLSC) par Seo *et al.* [20]. Enfin dans les années 2005-2006, de nouveaux types de populations de DSC ont été identifiés à partir de cellules précurseurs du follicule dentaire (DFPC) [21], des cellules alvéolaires (ABMSC) [23], de la papille apicale (SCAP) [22], du germe dentaire (TGPC) [24] et enfin du tissu gingival (GMSC) [25]. Les DSC présentent la plupart des caractéristiques des MSC. Elles sont dotées d'un potentiel de différenciation limité à certaines lignées cellulaires, en particulier celles des ostéocytes (cellules osseuses), des adipocytes (cellules graisseuses), des chondrocytes (cellules cartilagineuses) [26], mais également des cellules odontoblastiques [27]. De plus, elles ont démontré leur capacité, comme les MSC, à se différencier *in vitro* dans les trois lignées mésenchymateuses classiques (adipogène, neurogène et ostéo/odontogène). L'ensemble de ces résultats permet ainsi d'imaginer leur utilisation possible en thérapie régénératrice dentaire, dans le processus de cicatrisation osseuse, radiculaire, pulpo-dentinaire ou parodontale [28], mais c'est leur origine embryologique qui a conduit les chercheurs à imaginer d'autres utilisations, notamment en matière de thérapie des maladies neurodégénératives [29, 30]. En effet, issues des crêtes neurales, elles sont également susceptibles de se différencier en différents types de cellules neuronales telles que les oligodendrocytes [31], les cellules gliales [32], les neurones dopaminergiques [33], glutamatergiques et GABAergiques [34] et neurones de Schwann [35], ce qui leur confère potentiellement une capacité de « réparation/cicatrisation » par le remplacement des cellules endommagées [35-39]. Cependant, tout le problème de l'utilisation des cellules souches, comme les DSC, réside dans leur différenciation dans la lignée cellulaire souhaitée et dans le choix du milieu de culture le plus optimal,

qui soit capable de favoriser non seulement le processus de différenciation mais aussi la stabilité et la reproductibilité de la lignée obtenue.

Différenciation neuronale et milieux de culture

L'analyse de la littérature montre que les conditions d'élaboration du milieu et les protocoles expérimentaux utilisés peuvent effectivement influencer sur la capacité des MSC à se différencier et sur le type de cellules neuronales induites (tableau 1). Ainsi, l'ajout d'AMPc et de neurotrophine-3 [37], ou de N2 associé à l'utilisation de facteurs de croissance, tel le b-FGF (facteur de croissance fibroblastique) et de l'EGF (facteur de croissance épidermique) pendant cinq jours, suivi d'une supplémentation en BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau), NGF (facteur de croissance du nerf) et neurotrophine-3 permettent d'observer une différenciation des DPSC en cellules neuronales [32]. D'autres types de protocoles, associant l'utilisation de β -mercaptoéthanol et d'acide trans-rétinoïque pendant 72h dans un milieu complété par de la forskoline, du b-FGF, du PDGF-AA (facteur de croissance dérivé des plaquettes-AA) et de l'héréguline- β -1, ont même permis d'observer une différenciation des DSC en cellules de Schwann [35]. Enfin, une différenciation des DPSC en neurones dopaminergiques a pu également être mise en évidence à travers des modifications spécifiques du milieu de culture basées sur :

- l'utilisation d'un milieu supplémenté par du LIF (facteur inhibiteur des leucémies), pendant trois jours, suivie d'une supplémentation en ITS (insuline transferrine sélénium) et en fibronectine pendant six jours, suivie par l'adjonction de facteurs de croissance b-FGF, FGF-8b, associés à de la Sonic Hedgehog-N (SHH) et de l'acide ascorbique [38] ;
- l'utilisation d'un milieu contenant du Noggin, du BDNF, de l'acide ascorbique, du SHH et du FGF-8b pendant onze jours, suivie par un transfert dans un milieu BCT-GA conte-

nant du BDNF, de l'acide ascorbique, du GDNF (facteur neurotrophique dérivé de la glie), du TGF- β III (facteur de croissance transformant β III) et de l'AMPc [39] ;

– un autre protocole proposé par Zhang *et al.*, utilisant des cellules SHED et un milieu contenant du Noggin, du SHH, du FGF8 et du CHIR99021 (inhibiteur de l'enzyme glyco-gène synthase kinase 3 GSK-3), qui permet d'observer, après 21 jours de différenciation, la formation de neurites à l'origine de longues extensions, assimilant ainsi, d'un point de vue morphologique, les cellules en culture à des cellules neurales [40].

Devant la diversité des méthodologies publiées [31, 32, 35, 37-39] qui tiennent compte, au-delà du protocole, de la nature du milieu employé, des facteurs ajoutés, de la densité initiale d'ensemencement et de la surface d'adhésion, aucun consensus ne semble se dégager sur la méthodologie la plus optimale à suivre [41]. Mais, outre l'aptitude des DSC à se différencier en cellules neuronales, d'autres travaux ont permis de mettre en évidence, à l'instar des MSC, d'une part, leur capacité de synthèse de facteurs immunosuppresseurs et, d'autre part, de modulation *in vivo* et *in vitro* de la prolifération des lymphocytes T [42]. Ces résultats, associés à la mise en évidence de leur immunoréactivité vis-à-vis des marqueurs neuronaux matures classiques (par exemple, Tuj1 et MAP2), constituent autant d'arguments qui démontrent la réelle capacité des cellules souches dentaires à se différencier en différents types de cellules neuronales fonctionnelles [40, 43].

Un espoir pour les maladies neurodégénératives

Si les premières approches thérapeutiques des principales maladies neurodégénératives ont été essentiellement basées sur l'utilisation de molécules médicamenteuses mimant les neurotransmetteurs, la possible utilisation des cellules souches s'est rapidement imposée comme un

Tableau 1. Récapitulatif des différents milieux de différenciation.

Milieux de différenciation	Cellules neuronales	Références
cAMP et neurotrophin-3	Neurones	[37]
b-FGF, EGF, BDNF, NGF et neurotrophin-3	Neurones	[32]
β -mercaptoethanol, acide rétinolique, b-FGF, Forskolin et PDGF	Schwann	[35]
Acide rétinolique, ascorbique, SHH, cAMP, BDNF, GDNF et IGF	Motrices	[39]
LIF, ITS, fibronectine, FGF et acide ascorbique	Dopaminergiques	[38]
Noggin, BDNF, acide ascorbique, SHH, FGF, BDNF, GDNF et cAMP	Dopaminergiques	[39]
Noggin, SHH, FGF8 et CHIR99021	Dopaminergiques	[40]
Humain Olig2	Oligodendrocytes	[36]
SATO, progestérone, BSA, transferrine, insuline et b-FGF	Oligodendrocytes	[32]

champ nouveau en matière de thérapeutique [44]. Toutefois, l'utilisation de ce type de thérapie chez l'homme présente encore de nombreux obstacles, en particulier en matière d'innocuité, d'absence d'effet tumorigène et d'identification du type de cellules souches le plus efficace qui permettrait de la valider. Jusqu'à ce jour, les MSC de la moelle osseuse représentent l'un des types de cellules souches adultes le plus utilisé en matière de traitement de diverses maladies [45]. Bien que l'efficacité de ces cellules semble dépendre, non seulement de leur origine, mais aussi du milieu utilisé pour induire leur différenciation [46], des études montrent des résultats positifs, malgré la mort secondaire de pratiquement toutes les cellules transplantées [47-51]. Ce paradoxe pourrait s'expliquer par un effet spécifique paracrine des MSC [52] capables de sécréter des facteurs ayant des propriétés anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et trophiques qui seraient bénéfiques pour le tissu lésé [53-57]. Les caractéristiques embryologiques des cellules souches dentaires, et la mise en évidence de leur capacité à se différencier en lignées neuronales *in vitro*, associées à leur stabilité en culture, ont rapidement suscité intérêt et espoir en tant que solution de remplacement en cas de perte des cellules neurales et des cellules gliales lors de lésions et/ou de processus dégénératifs.

De la différenciation neuronale *in vitro* à l'utilisation *in vivo*

La capacité des cellules souches dentaires à se différencier en différentes lignées neuronales (cholinergiques, GABAergiques, glutamatergiques, dopaminergiques, neurones moteurs, cellules de Schwann et cellules gliales) ouvre un large champ d'investigation dans le domaine de la prise en charge des pathologies neurodégénératives [58]. Ces dernières sont notamment marquées, soit par la perte progressive de neurones cholinergiques et glutamatergiques, comme dans la maladie d'Alzheimer, soit par la perte spécifique de neurones dopaminergiques dans le cas de la maladie de Parkinson ou encore par la perte spécifique de neurones GABAergiques du striatum pour la maladie de Huntington.

Les propriétés et les caractéristiques dont ces DSC bénéficient, ont donc incité les chercheurs à les tester *in vitro* sur des modèles de maladies neurodégénératives. Ce fut le cas de Wang *et al.* sur un modèle de maladie d'Alzheimer obtenu par la mise en culture de cellules humaines de neuroblastomes (cellules SH-SY5Y) dans un milieu H-DMEM (milieu Eagle modifié Dulbecco chargé en glucose) supplémenté par 10 % de FBS, puis traitées pendant 24h par de l'acide okadaïque (OA) [59]. L'utilisation de cellules souches pulpaires humaines dans ce modèle cellulaire OA

de maladie d'Alzheimer a montré pour la première fois son efficacité *in vitro*. En effet, dans ce modèle, il a été observé une restauration de la morphologie des cellules neuronales associée à une augmentation de leur viabilité. Une restauration qui serait la conséquence possible d'une inhibition de la phosphorylation de la protéine TAU, protéine au cœur du processus de dégénérescence neuronale. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Nosrat *et al.* qui ont montré que les cellules souches pulpaires pourraient modifier la viabilité des cellules neurales et limiter le processus d'apoptose [60]. Ainsi, ces cellules pourraient interagir, non seulement sur la différenciation et la viabilité des cellules neurales, mais aussi sur la phosphorylation de la protéine TAU par la sécrétion de nombreuses cytokines et facteurs de croissance (NGF, BDNF et GDNF [61-63]). Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur l'utilisation des cellules souches dentaires en thérapie cellulaire.

D'autres pathologies, telles que la maladie de Parkinson (MP), sont la conséquence de la dégénérescence et de la perte de neurones dopaminergiques. Ces neurones synthétisent la dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de la motricité, dont la diminution est à l'origine des symptômes qui caractérisent cette maladie neurodégénérative. L'un des rares traitements disponibles pour ce type de pathologie reste l'utilisation de médicaments mimant l'action de la dopamine (Levodopa®) au niveau cérébral [64-66]. Même si ces traitements permettent une amélioration des patients, principalement dans les premiers stades de la maladie, et au-delà de leurs effets indésirables, ils ne peuvent en aucun cas la guérir. Des investigations sur l'utilisation des cellules souches dans le cadre de la restauration de la fonction motrice, soit en remplaçant des neurones dopaminergiques, soit en favorisant l'expression des gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine, ont été menées. Toutefois, les premières transplantations de cellules du cerveau de fœtus ou de cellules souches embryonnaires chez des patients atteints de MP, n'ont pas été suivies de résultats probants. Par ailleurs, de nombreuses critiques éthiques et religieuses sur l'utilisation potentielle de « transplant humain » en tant qu'agent thérapeutique chez des patients atteints de MP ont été soulevées [67-72]. Les protocoles de thérapie cellulaire, publiés par la suite, ont été basés, d'abord sur l'utilisation de lignées immortalisées tant murines qu'humaines, puis de DSC car susceptibles de se différencier en neurones dopaminergiques [33]. En plus de l'intérêt de leur utilisation et de leur capacité à se différencier, le pourcentage de neurones dopaminergiques induits serait supérieur à celui obtenu avec des cellules mésenchymateuses [40]. En effet, après avoir préalablement différencié *in vitro* des cellules SHED en lignées neurales, dans un milieu Noggin additionné de CHIR 99021, SHH et FGF 8, puis transplanté ces cellules SHED différenciées dans le striatum de rats rendus parkin-

soniens par la 6-hydroxydopamine (6-OMHA), Zhang *et al.* ont pu observer une réelle réduction des déficits moteurs. Une des explications avancées fut non seulement le haut niveau d'intégration des cellules SHED dans le cerveau de l'animal, mais surtout leur forte différenciation secondaire en neurones dopaminergiques (42,3 %) permettant ainsi l'établissement de nouvelles connexions synaptiques [40]. La libération secondaire des cytokines, et tout particulièrement des facteurs de croissance, associée à la modulation immunitaire par les cellules SHED transplantées, pourrait également contribuer à l'amélioration de la fonction motrice obtenue. Cette étude a montré que la transplantation de DUC dans un modèle de pathologie neurodégénérative chez l'animal était non seulement possible mais également réellement prometteuse. Ces résultats ont été confortés en 2017 via l'utilisation d'un autre modèle murin, celui de la souris âgée. Ce modèle animal, obtenu via l'injection d'1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), a été également utilisé pour tester les effets de la transplantation de cellules souches pulpaire sur les désordres neurodégénératifs liés au grand âge, et sur ceux consécutifs aux maladies neurodégénératives, telles que la MP, qui s'apparentent étroitement [73]. Cette étude a confirmé, d'une part, que les effets bénéfiques apparaissaient dès 8 semaines après la transplantation et, d'autre part, que l'utilisation des cellules souches pulpaire avait contribué à significativement diminuer les taux de facteurs pro-inflammatoires, d'interleukines et de facteurs de croissance (tels IL-6, IL-8 et le facteur de croissance tumoral TNF), conférant ainsi aux cellules souches pulpaire un rôle neuro-immunomodulateur par un mécanisme paracrine.

Enfin, sachant que la nature du milieu de différenciation et la méthodologie utilisée jouaient un rôle déterminant sur le sous-type de neurones dopaminergiques induits, l'utilisation des cellules souches dentaires dans le traitement de pathologies neurodégénératives impliquant la perte des neurones dopaminergiques ouvre là encore d'autres champs de prise en charge thérapeutique ciblée [74, 77]. Il en est de même pour certaines pathologies impliquant un processus de démyélinisation tel que la sclérose en plaques [39]. En effet, la capacité des cellules souches dentaires à pouvoir se différencier en oligodendrocytes a donné un regain d'intérêt pour le traitement de ce type de pathologies. Ainsi, Bagheri-Hosseinabadi *et al.* ont montré qu'un milieu additionné d'EGF, d'acide rétinolique, de b-FGF et de liquide céphalo-rachidien (CSF), connu pour être un potentialisateur de différenciation et de maturation, favorisait la différenciation *in vitro* des DPSC en oligodendrocytes matures et ainsi le processus de remyélinisation [31]. Même si les modalités de la différenciation des DPSC en différentes lignées neuronales ou en cellules gliales restent encore à élucider, certains travaux viennent conforter les avantages de leur utilisation. Ainsi, une surexpression

de la protéine PIN1 induirait une différenciation des cellules souches pulpaire en neurones glutamatergiques et GABAergiques, et s'accompagnerait à la fois d'une diminution du pourcentage de neurones dopaminergiques et d'une suppression de leur différenciation en cellules gliales [34, 75]. Cette modulation relèverait d'une interaction entre la protéine PIN1 et un neurotransmetteur, NURR1, essentiel aux neurones dopaminergiques [76]. Ces résultats sont à rapprocher de ceux discutés par Montarolo *et al.* qui clarifient l'implication de NURR1 dans les processus neuro-inflammatoires retrouvés au cours de pathologies auto-immunes chez l'homme, ainsi que sur un modèle murin de sclérose en plaques [77]. Ainsi, une connaissance fine des mécanismes par lesquels PIN1 régule les modalités de différenciation des cellules souches pulpaire permettrait d'affiner leur possible utilisation thérapeutique.

Après avoir été les premiers à décrire en 2009 la différenciation des DPSC en neurones fonctionnels par leur capacité à exprimer des marqueurs neuronaux (noyau neuronal (NeuN), enolase neurospécifique (NSE) et neurofilament), Kiraly *et al.* ont démontré, en 2011, la capacité des cellules souches pulpaire prédifférenciées à s'intégrer dans le cerveau du rat sain et/ou dans un modèle de lésion corticale [78]. De plus, une fois différenciées et implantées, les DSC garderaient ces caractéristiques immuno-histochimiques et électro-physiologiques, démontrant ainsi qu'elles seraient susceptibles de se différencier *in situ* en réponse à d'éventuelles lésions. L'ensemble de ces propriétés, ainsi que leur capacité à pouvoir synthétiser de nombreux facteurs neurotrophiques après leur transplantation *in vitro*, contribuerait à la fois à la régénération des tissus lésés, mais aussi à leur survie plusieurs mois après leur implantation tout en continuant d'exprimer des marqueurs neuronaux [60, 79]. Ainsi, l'utilisation des DSC dans le cadre de thérapies neurorégénératrices permettrait de conjuguer la différenciation en cellules neurales et la production et la libération de neurotransmetteurs et de facteurs neurotrophiques, susceptibles de limiter le processus dégénératif et de favoriser la régénération. Ce processus serait donc la conséquence des effets conjugués de la différenciation des DSC et du recrutement des cellules neurales locales via la libération de facteurs neurotrophiques (β -FGF, CNTF (facteur neurotrophique ciliaire), VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), etc.) observés lors d'une greffe de DPSC chez la souris immunodéprimée [80]. Cette libération locale de facteurs neurotrophiques permettrait d'établir des connexions à l'origine de nouveaux contacts synaptiques [81]. Il est intéressant de noter que, 8 semaines après la transplantation, certaines cellules continueraient même à exprimer les marqueurs des cellules de Schwann et des astrocytes, démontrant ainsi leur stabilité fonctionnelle, gage de l'intérêt de leur utilisation [81].

Cellules souches pulpairees et neuropathies périphériques

Au-delà du rôle possible des cellules souches dentaires dans le traitement des maladies neurodégénératives, certains travaux montrent qu'elles sont susceptibles également d'agir sur les neuropathies périphériques retrouvées lors de pathologies chroniques, comme le diabète et/ou de lésions traumatiques. Des études ont pu montrer que la transplantation de DPSC *in vivo* chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine s'accompagnait *in situ* d'une augmentation de la conduction nerveuse, du flux sanguin et de la densité des fibres nerveuses locales, et que ces effets étaient variables en fonction du protocole et de la dose utilisée [82, 83]. Plus récemment, sur le même modèle de rats diabétiques à la streptozotocine, Makino *et al.* ont pu observer que l'amélioration de l'état de l'animal pouvait même être obtenue uniquement à partir d'injections *in vivo* de surnageant du milieu de culture dans lequel les cellules pulpairees s'étaient différenciées et avaient synthétisé puis libéré des facteurs neurotrophiques, angiogéniques et immunosuppresseurs [84]. Enfin, Naruse *et al.* ont pu montrer le rôle crucial joué par les cellules de Schwann au cours de la neuropathie diabétique, et confirmer que le surnageant de culture de cellules souches pulpairees aurait la capacité d'induire la production de myéline du fait de la libération par les cellules de Schwann de nombreux facteurs neurotrophiques, parmi lesquels le NGF et la neurotrophine 3 (NT-3) [85]. Au-delà du rôle crucial joué par les cellules de Schwann au cours de la neuropathie diabétique, les résultats observés tant au niveau de l'amélioration de la conduction que de la sensibilité nerveuse, apportent la confirmation du rôle joué par les cellules souches pulpairees dans l'amélioration des neuropathies périphériques. Ainsi, la capacité des DPSC à se différencier en diverses lignées neuronales, y compris du système nerveux périphérique, permet d'envisager de nouvelles stratégies contribuant non seulement à la compensation de la dégénérescence et la mort neuronale, mais aussi aux processus immuno-inflammatoires et à la désorganisation cytoarchitecturale retrouvés lors de maladies neurodégénératives centrales et/ou périphériques dans lesquelles la cellule de Schwann joue un rôle déterminant.

Essais cliniques, cellules souches dentaires et maladies neurodégénératives

La base de données de la *National Library of Medicine* (NIH) des États-Unis (clinicaltrials.gov) recense, sur un total de 67 essais cliniques, 15 sur la maladie d'Alzheimer, 20 sur la maladie de Parkinson et 5 sur la maladie

d'Huntington. Mais à ce jour, aucun essai clinique utilisant les cellules souches dentaires dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et/ou de la maladie de Parkinson n'est recensé. Cependant, on peut noter que, sur les cinq essais cliniques portant sur la maladie de Huntington, maladie neurodégénérative rare et fatale, trois utilisent des cellules souches dentaires. En effet, comme décrit dans la revue de Kim *et al.*, les premiers essais cliniques chez l'homme qui remontent aux années 1990, contestés pour leur caractère éthique, ont ouvert dès lors la porte à l'utilisation des cellules souches dentaires [86-88].

Les trois essais cliniques utilisant les DSC actuellement en cours sont supportés par Azidus Brasil Pesquisa Científica e Desenvolvimento Ltda. Valinhos, São Paulo, Brazil :

- Safety evaluation of Cellavita HD administered intravenously in participants with Huntington's disease ;
- Dose-response evaluation of the Cellavita HD product in patients with Huntington's disease ;
- Clinical extension study for safety and efficacy evaluation of Cellavita-HD administration in Huntington's patients.

Bien que portant sur un faible nombre de participants (n = 6), ces essais, basés sur trois injections intraveineuses de cellules souches et le suivi des patients sur cinq ans, sont porteurs de grands espoirs. On peut remarquer que, parmi les essais, un évalue pour la première fois la relation dose-réponse d'un traitement à base de cellules souches dentaires « Cellavita » dans cette pathologie. Le protocole consiste à traiter deux groupes de patients atteints de MH, un par trois injections intraveineuses du produit expérimental (à deux doses différentes) et l'autre par administration d'un placebo. L'efficacité du traitement sera évaluée par une série de tests moteurs, cognitifs et d'évaluation de la capacité fonctionnelle. Cette étude est toujours en cours de recrutement de patients et devrait se terminer en septembre 2020. En parallèle, une autre étude, également en cours, vise à évaluer l'innocuité de l'injection par voie intraveineuse des cellules souches dentaires utilisées (Cellavita). Un nouveau pas a donc été réalisé dans la longue marche vers la possible utilisation de protocoles thérapeutiques à base de DSC permettant de soigner certaines maladies dégénératives considérées encore comme incurables. C'est ainsi que, malgré le peu d'essais précliniques et cliniques réalisés, le concept d'une stratégie de « remplacement cellulaire » par l'utilisation des cellules souches, notamment dentaires, est devenu un objectif majeur en matière de thérapie pour les maladies neurodégénératives.

Vers la constitution d'une banque de cellules souches dentaires

Si les potentialités thérapeutiques des DSC nécessitent qu'elles soient validées par des essais cliniques, cela sup-

Tableau 2. Les principales sociétés recensées à ce jour.

Nom	Localisation
BioEden	Austin, Texas, USA
Bank a Tooth (Prolife Biobank)	Singapour
DentCell	Naucalpan de Juárez, Mexico, Mexique
National Dental Pulp Laboratory	Marlborough, USA
Stemade	Mumbai, Inde
Stemodontics	USA
StemSave	New York, USA
Store-a-Tooth™	Littleton, Massachusetts, USA
Tooth Bank	Brownsburg, Indiana, USA

pose donc que l'on doit disposer facilement d'une source de cellules stables et référencées. En effet, la finalité de ces banques est de pouvoir préserver indéfiniment par cryogénéisation les cellules souches de quelque nature qu'elles soient et de les rendre disponibles en vue de leur utilisation. Toutefois, leur législation est non seulement complexe mais variable aussi selon les pays. En France, seules les banques publiques de sang placentaire existent sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [89, 90]. Mais devant les espoirs suscités par l'utilisation des cellules souches dentaires, que ce soit à des fins de restauration/régénération dentaire et/ou de traitement d'autres maladies, et tout particulièrement des maladies neurodégénératives, de nombreuses sociétés commerciales spécialisées exclusivement dans le stockage de cellules souches dentaires voient le jour (tableau 2).

Conclusion

Pendant de nombreuses années, les cellules progénitrices neurales étaient considérées comme une source potentiellement idéale en thérapie régénératrice. Aujourd'hui, l'utilisation clinique des cellules souches dentaires, en raison de leur facilité d'obtention, de leur haut potentiel de différenciation, de leur croissance rapide et de leur faible tumorigénicité, a fait naître de grands espoirs. Leur plus grande résistance et viabilité en culture, leur capacité de synthèse et de libération de nombreux facteurs anti-inflammatoires et neutrophiques, contribuant à la réparation neuronale *in situ*, a ouvert un nouveau champ d'intérêt en matière de thérapie cellulaire. Mais c'est bien leur origine embryologique, dérivée des crêtes

neurales, et leur capacité à se différencier en cellules neuronales appartenant tant au système nerveux central que périphérique qui ont suscité un regain d'intérêt pour ces cellules en matière de thérapies innovantes pour de nombreuses maladies neurodégénératives. Néanmoins, malgré de nombreux résultats encourageants *in vitro* et *in vivo* chez l'animal comme chez l'homme et l'apparition de nouveaux essais cliniques, ces approches thérapeutiques ne sont pas encore validées. Il reste déterminant d'approfondir les connaissances fondamentales visant à mieux comprendre les mécanismes de régulation de ces cellules souches dentaires et de s'assurer de leur réelle innocuité avant de parler de mythe ou de réalité en médecine neurorégénératrice.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells – current trends and future prospective. *Biosci Rep* 2015;35(2): e00191.
- Watt FM, Driskell RR. The therapeutic potential of stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:155-63.
- Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol* 2012;5:19.
- Wang L-T, Ting C-H, Yen M-L, Liu K-J, Sytwu H-K, Wu K-K, et al. Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: review of current clinical trials. *J Biomed Sci* 2016;23:76.
- Zhang C-L, Huang T, Wu B-L, He W-X, Liu D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget* 2017;8:75756-66.
- Bagno L, Hatzistergos KE, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges. *Mol Ther* 2018;26:1610-23.
- Regmi S, Pathak S, Kim JO, Yong CS, Jeong JH. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: challenges, opportunities, and future perspectives. *Eur J Cell Biol* 2019;98(5-8):151041.
- Gao F, Chiu SM, Motan DAL, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis* 2016;7:e2062.
- Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968;6:230-47.
- Derubeis AR, Cancedda R. Bone marrow stromal cells (BMSCs) in bone engineering: limitations and recent advances. *Ann Biomed Eng* 2004;32:160-5.

11. Bae J-S, Han HS, Youn D-H, Carter JE, Modo M, Schuchman EH, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote neuronal networks with functional synaptic transmission after transplantation into mice with neurodegeneration. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 1307-16.
12. Rengasamy M, Gupta PK, Kolkundkar U, Singh G, Balasubramanian S, SundarRaj S, *et al.* Preclinical safety & toxicity evaluation of pooled, allogeneic human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Indian J Med Res* 2016 ; 144 : 852-64.
13. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal* 2011 ; 9 : 12.
14. Sousa BR, Parreira RC, Fonseca EA, Amaya MJ, Tonelli FMP, Lacera SMSN, *et al.* Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. *Cytometry A* 2014 ; 85 : 43-77.
15. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S, *et al.* Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; 97 : 13625-30.
16. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006 ; 126 : 663-76.
17. Liu J, Yu F, Sun Y, Jiang B, Zhang W, Jianhua Y, *et al.* Concise reviews: characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 627-38.
18. Mayo V, Sawatari Y, Huang C-YC Y, Garcia-Godoy F. Neural crest-derived dental stem cells—where we are and where we are going. *J Dent* 2014 ; 42 : 1043-51.
19. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, *et al.* SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 5807-12.
20. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, *et al.* Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004 ; 364 : 149-55.
21. Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kuhn U, Mohl C, *et al.* Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005 ; 24 : 155-65.
22. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006 ; 1 : e79.
23. Matsubara T, Suardita K, Ishii M, Sugiyama M, Igarashi A, Oda R, *et al.* Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 399-409.
24. Ikeda E, Yagi K, Kojima M, Yagyuu T, Ohshima A, Sobahima S, *et al.* Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. *Differentiation* 2008 ; 76 : 495-505.
25. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Yufang S, Songtao S, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009 ; 183 : 7787-98.
26. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006 ; 8 : 315-7.
27. Zhang W, Walboomers XF, Van Kuppevelt TH, Daamen WF, Van Damme P, Zhuang B, *et al.* *In vivo* evaluation of human dental pulp stem cells differentiated towards multiple lineages. *J Tissue Eng Regen Med* 2008 ; 2 : 117-25.
28. Morsczeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert Opin Biol Ther* 2018 ; 18 : 187-96.
29. Miletich I, Sharpe PT. Neural crest contribution to mammalian tooth formation. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004 ; 72 : 200-12.
30. Relano-Ginés A, Lehmann S, Deville de Périère D, Hirtz C. Dental stem cells as a promising source for cell therapies in neurological diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019 ; 56 : 170-81.
31. Bagheri-Hosseinabadi Z, Hamidabadi HG, Bojnordi MN. An efficient induction protocol for deriving mature oligodendrocytes from human dental stem cells. *Bratisl Lek Listy* 2019 ; 120 : 86-8.
32. Young FI, Telezhkin V, Youde SJ, Langley MS, Stack M, Kemp PJ, *et al.* Clonal heterogeneity in the neuronal and glial differentiation of dental pulp stem/progenitor cells. *Stem Cells Int* 2016 ; 2016 : 1290561.
33. Kanafi M, Majumdar D, Bhonde R, Gupta P, Datta I. Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons. *J Cell Physiol* 2014 ; 229 : 1369-77.
34. Cho Y-A, Kim D-S, Song M, Bae W-J, Lee S, Kim EC. Protein interacting with never in mitosis A-1 induces glutamatergic and GABAergic neuronal differentiation in human dental pulp stem cells. *J Endod* 2016 ; 42 : 1055-61.
35. Martens W, Sanen K, Georgiou M, Struys T, Bronckaers A, Ameloot M, *et al.* Human dental pulp stem cells can differentiate into Schwann cells and promote and guide neurite outgrowth in an aligned tissue-engineered collagen construct *in vitro*. *FASEB J* 2014 ; 28 : 1634-43.
36. Askari N, Yaghoobi MM, Shamsara M, Esmaili-Mahani S. Human dental pulp stem cells differentiate into oligodendrocyte progenitors using the expression of Olig2 transcription factor. *Cells Tissues Organs (Print)* 2014 ; 200 : 93-103.
37. Gervois P, Struys T, Hilken P, Bronckaers A, Ratajczak J, Politis C, *et al.* Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. *Stem Cells Dev* 2015 ; 24 : 296-311.
38. Chun SY, Soker S, Jang Y-J, Kwon TG, Yoo ES, *et al.* Differentiation of human dental pulp stem cells into dopaminergic neuron-like cells *in vitro*. *J Korean Med Sci* 2016 ; 31 : 171-7.
39. Chang C-C, Chang K-C, Tsai S-J, Chang H-H, Lin CP. Neurogenic differentiation of dental pulp stem cells to neuron-like cells in dopaminergic and motor neuronal inductive media. *J Formos Med Assoc* 2014 ; 113 : 956-65.
40. Zhang N, Lu X, Wu S, Li X, Duan J, Chen C, *et al.* Intrastratial transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth reduces motor defects in Parkinsonian rats. *Cytotherapy* 2018 ; 20 : 670-86.
41. Heng BC, Jiang S, Yi B, Gong T, Lim LW, Zhang C. Small molecules enhance neurogenic differentiation of dental-derived adult stem cells. *Arch Oral Biol* 2019 ; 102 : 26-38.
42. Wada N, Gronthos S, Bartold PM. Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontol* 2013 ; 63 : 198-216.
43. Luo Z, Wang Z, He X, Liu N, Liu B, Sun L, *et al.* Effects of histone deacetylase inhibitors on regenerative cell responses in human dental pulp cells. *Int Endod J* 2018 ; 51 : 767-78.

44. Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M. Cell-based therapies for Parkinson disease – past insights and future potential. *Nat Rev Neurol* 2015 ; 11 : 492-503.
45. Bianco P, Cao X, Frenette PS, Mao JJ, Robey PG, Simmonds PJ, *et al.* The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med* 2013 ; 19 : 35-42.
46. Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. *Trends Mol Med* 2010 ; 16 : 203-9.
47. Li L, Chen X, Wang WE, Zeng C. How to improve the survival of transplanted mesenchymal stem cell in ischemic heart? *Stem Cells Int* 2016 ; 2016 : 9682757.
48. Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Miki K, Ito E, *et al.* Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation* 2013 ; 128(11 Suppl 1) : S87-94.
49. Don CW, Murry CE. Improving survival and efficacy of pluripotent stem cell-derived cardiac grafts. *J Cell Mol Med* 2013 ; 17 : 1355-62.
50. Haus DL, López-Velázquez L, Gold EM, Cunningham KM, Perez H, *et al.* Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2016 ; 281 : 1-16.
51. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllof G, Dlugosz A, *et al.* Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 ; 17 : 1688-97.
52. Caplan AI, Correa D. PDGF in bone formation and regeneration: new insights into a novel mechanism involving MSCs. *J Orthop Res* 2011 ; 29 : 1795-803.
53. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med* 2014 ; 12 : 260.
54. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med* 2010 ; 5 : 121-43.
55. Kim Y, Jo S-H, Kim WH, Kweon O-K. Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* 2015 ; 6 : 229.
56. Pers Y-M, Ruiz M, Noël D, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives. *Osteoarthr Cartil* 2015 ; 23 : 2027-35.
57. Fu Y, Karbaat L, Wu L, Leijten J, Both SK, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 2017 ; 23 : 515-28.
58. Ellis KM, O'Carroll DC, Lewis MD, Rychkov GY, Koblar SA. Neurogenic potential of dental pulp stem cells isolated from murine incisors. *Stem Cell Res Ther* 2014 ; 5 : 30.
59. Wang F, Jia Y, Liu J, Zhai J, Cao N, Yue W, *et al.* Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. *Cell Biol Int* 2017 ; 41 : 639-50.
60. Nosrat IV, Smith CA, Mullally P, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells provide neurotrophic support for dopaminergic neurons and differentiate into neurons *in vitro*; implications for tissue engineering and repair in the nervous system. *Eur J Neurosci* 2004 ; 19 : 2388-98.
61. Zhang W, Wang P-J, Sha H, Ni J, Li MH, Gu GJ. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2014 ; 50 : 423-37.
62. Tatullo M, Falisi G, Amantea M, Rastelli C, Paduano F, Marrelli M. Dental pulp stem cells and human periapical cyst mesenchymal stem cells in bone tissue regeneration: comparison of basal and osteogenic differentiated gene expression of a newly discovered mesenchymal stem cell lineage. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015 ; 29 : 713-8.
63. Yamada Y, Nakamura-Yamada S, Kusano K, Baba S. Clinical potential and current progress of dental pulp stem cells for various systemic diseases in regenerative medicine: a concise review. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20(5) : 1132.
64. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis* 2013 ; 3 : 255-69.
65. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010 ; 5 : 229-38.
66. Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2007 ; 81 : 29-44.
67. Madrazo I, Drucker-Colín R, Madrazo M, Zárate A, Leon V, Reyes P. Surgical technic of injecting autologous adrenal medullary tissue into the caudate nucleus for the treatment of Parkinson disease. *Gac Med Mex* 1988 ; 124 : 365-9.
68. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, *et al.* Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 615-31.
69. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, *et al.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 710-9.
70. Sundberg M, Bogetoft H, Lawson T, Jansson J, Smith G, Astradsson A, *et al.* Improved cell therapy protocols for Parkinson's disease based on differentiation efficiency and safety of hESC-, hiPSC-, and non-human primate iPSC-derived dopaminergic neurons. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 1548-62.
71. Han F, Baremberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, *et al.* Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2015 ; 4 : 16.
72. King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy. *Stem Cell Res Ther* 2014 ; 5 : 85.
73. Gnanasegaran N, Govindasamy V, Mani V, Abu Kasim NH. Neuroimmunomodulatory properties of DPSCs in an *in vitro* model of Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2017 ; 69 : 689-99.
74. Grealish S, Jönsson ME, Li M, Kirik D, Björklund A, Thompson LH, *et al.* The A9 dopamine neuron component in grafts of ventral mesencephalon is an important determinant for recovery of motor function in a rat model of Parkinson's disease. *Brain* 2010 ; 133 : 482-95.
75. Lee J-H, Um S, Song I-S, Kim HY, Seo BM. Neurogenic differentiation of human dental stem cells *in vitro*. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014 ; 40 : 173-80.
76. Luo Y. The function and mechanisms of Nurr1 action in midbrain dopaminergic neurons, from development and maintenance to survival. *Int Rev Neurobiol* 2012 ; 102 : 1-22.

77. Montarolo F, Martire S, Perga S, Bertolotto A. NURR1 Impairment in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20(19) : E4858.
78. Király M, Kádár K, Horváthy DB, Nardai P, Racz GZ, Lacza Z, *et al.* Integration of neuronally predifferentiated human dental pulp stem cells into rat brain *in vivo*. *Neurochem Int* 2011 ; 59 : 371-81.
79. Nosrat IV, Widenfalk J, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons *in vitro*, and rescue motoneurons after spinal cord injury. *Dev Biol* 2001 ; 238 : 120-32.
80. Huang AH-C, Snyder BR, Cheng P-H, Chan AWS. Putative dental pulp-derived stem/stromal cells promote proliferation and differentiation of endogenous neural cells in the hippocampus of mice. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 2654-63.
81. de Almeida FM, Marques SA, Ramalho dos Santos AJ, Rodrigues RF, Cadilhe VD, Furtado D, *et al.* Human dental pulp cells: a new source of cell therapy in a mouse model of compressive spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011 ; 28 : 1939-49.
82. Omi M, Hata M, Nakamura N, Miyabe M, Kobayashi Y, Kamiya H, *et al.* Transplantation of dental pulp stem cells suppressed inflammation in sciatic nerves by promoting macrophage polarization towards anti-inflammation phenotypes and ameliorated diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2016 ; 7 : 485-96.
83. Omi M, Hata M, Nakamura N, Miyabe M, Ozawa S, Nukada H, *et al.* Transplantation of dental pulp stem cells improves long-term diabetic polyneuropathy together with improvement of nerve morphometrical evaluation. *Stem Cell Res Ther* 2017 ; 8 : 279.
84. Makino E, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Kanada S, Hata M, *et al.* Conditioned media from dental pulp stem cells improved diabetic polyneuropathy through anti-inflammatory, neuroprotective and angiogenic actions: Cell-free regenerative medicine for diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2019 ; 10 : 1199-208.
85. Naruse K. Schwann cells as crucial players in diabetic neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 2019 ; 1190 : 345-56.
86. Kim M, Lee S-T, Chu K, Kim SU. Stem cell-based cell therapy for Huntington disease: a review. *Neuropathology* 2008 ; 28 : 1-9.
87. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Castrejon H, Cuevas C, Ostrosky-Solis F. Fetal striatal homotransplantation for Huntington's disease: first two case reports. *Neurol Res* 1995 ; 17 : 312-5.
88. Gnanasegaran N, Govindasamy V, Simon C, Gan QF, Vincent-Chong VK, Mani V, *et al.* Effect of dental pulp stem cells in MPTP-induced old-aged mice model. *Eur J Clin Invest* 2017 ; 47 : 403-14.
89. Rai S, Kaur M, Kaur S. Applications of stem cells in interdisciplinary dentistry and beyond: an overview. *Ann Med Health Sci Res* 2013 ; 3 : 245-54.
90. Rai S, Kaur M, Kaur S, Arora SP. Redefining the potential applications of dental stem cells: an asset for future. *Indian J Hum Genet* 2012 ; 18 : 276-84.

Annexe 1. Les différentes cellules souches d'origine dentaire et leurs caractéristiques [1, 2].

	Site de prélèvement	Avantages	Inconvénients	Multipotence <i>in vitro</i>	Capacité de formation de tissu <i>in vivo</i>
DPSC	Pulpe de la dent permanente	- Caractéristiques phénotypiques similaires aux cellules souches de la moelle osseuse (BMSC) - Capacité à régénérer le complexe pulpo-dentinaire	- Disponible après exposition ou extraction de la pulpe - Nécessite une isolation et une caractérisation sélectives	Adipo, chondro, myo, ostéo, neuro, odonto, cardiomyo, HLC, mélanocyte	Adipose, muscle, pulpe de la dentine, os
SHED	Pulpe des dents déciduales exfoliées	- Caractéristiques phénotypiques similaires aux BMSC - Capacité à régénérer le complexe pulpo-dentinaire	- Disponible après la perte des dents - Nécessite une isolation et une caractérisation sélectives	Adipo, chondro, myo, ostéo, neuro, odonto, cellule endothéliale	Os, pulpe de la dentine, microvaisseau
PDLSC	Ligament parodontal	- Disponibilité - Procédure simple	- Disponible après extraction - Nécessite une isolation et une caractérisation sélectives	Adipo, chondro, ostéo, neuro, cémento	PDL, cémentum
DFSC	Follicule dentaire	- Disponibilité - Procédure simple	- Disponible après extraction - Nécessite une isolation et une caractérisation sélectives	Adipo, chondro, ostéo, neuro, cémento, HLC	Os alvéolaire, PDL, cémentum
APSC	Papille apicale	- Capacité de prolifération et de régénération supérieure à celle du DPSC	- Disponible dans les dents incluses	Adipo, neuro, ostéo, odonto, HLC	Pulpe de la dentine
ABMSC	Os alvéolaire	- Âge du donneur non dépendant, grande capacité d'ostéoinduction <i>in vivo</i>		Adipo, chondro, ostéo	Os
TGPC	Germe dentaire	- Taux de prolifération élevé - Tendance à l'expression génique associée à la pluripotence (nanog, oct 4, sox 2, klf 4, c-myc)		Adipo, ostéo, chondro, odonto, neuro, hépato, cellule endothéliale	Os
GSC	Tissu gingival	- Disponibilité illimitée, taux de prolifération plus rapide que les BMSC, potentiel immuno-modulateur et anti-inflammatoire	- Potentiel de différenciation moins efficace que PDLSC	Adipo, chondro, ostéo, neuro, cellule endoderme	Cartilage, os, muscle

adipo : adipocyte ; cardiomyo : cardiomyocyte ; cémento : cémentoblaste ; chondro : chondrocyte ; hépato : hépatocyte ; HLC : cellules de type hépatocytes ; myo : myoblaste ; neuro : cellules neuronales ; odonto : odontoblaste ; ostéo : ostéoblaste.