



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

TITRE DE LA THESE

LES ORGANŌIDES DE GLANDES SALIVAIRES : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 1^{er} Avril 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Franklin BOUTHENET

Né le 14 Mars 1991

à Lyon 8^{ème}

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 20

N°

TITRE DE LA THESE

LES ORGANOÏDES DE GLANDES SALIVAIRES : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 1^{er} Avril 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Franklin BOUTHENET

Né le 14 Mars 1991

à Lyon 8^{ème}

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} **Septembre 2020**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Narcisse ZWETYENGA, Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, CHU Dijon,
Directeur de thèse

Membres :

Monsieur le Professeur Alexis BOZORG GRAYELI, Oto-Rhino-Laryngologie, CHU Dijon

Monsieur le Professeur Laurent BRONDEL, Physiologie, CHU Dijon

Monsieur le Docteur Victorin AHOSSI, Odontologie, CHU Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur ZWETYENGA.

Cette thèse est le fruit d'une collaboration avec vous, merci pour votre disponibilité permanente et les conseils prodigués.

J'admire votre dévouement pour la chirurgie et éprouve un sentiment de fierté que d'avoir été formé à vos côtés.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes plus profonds remerciements et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur BOZORG GRAYELI.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je n'ai pas la joie de vous avoir côtoyé au cours de mon internat mais les nombreux éloges à votre sujet sont gages d'excellence et de confiance. Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury.

A Monsieur le Professeur BRONDEL.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre dynamisme et votre implication forcent l'admiration. Je vous présente toute ma gratitude.

A Monsieur AHOSSI.

Je vous remercie de participer à ce jury. Au cours des trois semestres passés dans votre service, j'ai acquis de nombreuses connaissances et une certaine autonomie. Vous savez transmettre la passion pour la spécialité qu'est la chirurgie orale. Votre soutien est indéfectible, soyez assuré de tout mon respect.

A Agathe, ma moitié depuis déjà sept ans. Tout d'abord, merci, toi qui m'as suivi à Dijon pour ces quatre années d'internat en délaissant ta vie lyonnaise et ton travail pour donner une chance à notre couple. Malgré tous ces chamboulements, par ton sérieux et ta détermination, tu as brillamment réussi ton concours, me rendant extrêmement fier. Ton caractère entier, ta générosité et ta patience font de toi la personne avec qui j'ai envie de construire. Je ne t'ai pas facilité la tâche en partant à Vesoul puis à Lyon pendant ta grossesse, et en remerciement tu nous as offert le plus beau cadeau du monde, un magnifique petit garçon. Je te connaissais en tant qu'amante, je te découvre maintenant en tant que maman, rôle que tu remplis à merveille. Désolé encore pour ces derniers mois de stress qui n'étaient pas nécessaires. J'ai hâte de continuer à fonder notre famille dans notre nouveau cocon. Je t'aime.

A Oscar, mon fils, ma bataille ! Tu as choisi une étrange période pour ton arrivée dans ce monde, ne t'en fais pas, on le retrouvera le monde d'avant ! Chaque moment passé à tes côtés me remplit de fierté. Hier, petit être si fragile, et aujourd'hui déjà un vrai petit bonhomme qui n'en loupe pas une pour amuser la galerie. J'ai hâte de te voir grandir et évoluer, enfin, pas trop vite quand même.

A mes parents. Cette thèse vous est dédiée, merci pour votre soutien inconditionnel et votre bienveillance pendant ces longues années d'étude.

Papa, tu es un modèle de rigueur, j'ai toujours été admiratif devant ton ambition, ta capacité de travail et ta remise en question permanente. Je ne t'ai pas suivi pour le côté ingénieur, peut-être un peu trop théorique à mon goût, mais tu as su m'inculquer un amour pour le travail manuel et le bricolage qui ont toute leur place en chirurgie.

Maman, toujours à l'écoute, rassurante dans les moments de doute, tu m'as toujours fait confiance. Tu as su être une maman très présente tout en poursuivant ta carrière professionnelle, cela force le respect. J'admire ta passion pour ton métier, tu ne comptes pas tes heures et le patient est au centre de tes préoccupations, un vrai médecin en fait. Tu as été ma principale source d'inspiration lors de mon orientation et je ne regrette rien.

A Paloma, ma grande-petite sœur, déjà dans la vie active et déjà mariée ! Merci de nous avoir laissé la priorité pour le premier petit enfant de la famille... Je suis fier de ton parcours, de la prépa jusque chez Duvel en passant par Cointreau, tu fais honneur à l'héritage familial ! Tu formes un très beau couple avec **Amaury**, je vous souhaite que du bonheur pour les années à venir et un très beau road trip en Amérique du Sud.

A Ornella, ma petite-petite sœur, sept ans d'écart et tu rentres dans la vie active en même temps que moi ! Tu es l'intellectuelle qui n'a pas oublié que la vie c'est aussi des loisirs et la détente. Ingénieure, tu as voulu faire comme Papa, fayotte. Je suis également très fier de toi.

A mes grands-parents, merci pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées. Merci pour les innombrables semaines de vacances passées en votre compagnie, à la campagne, à la montagne ou en mer. J'ai toujours pu compter sur votre soutien et votre présence, j'en suis très reconnaissant.

A mes beaux-parents, merci de m'avoir si bien accueilli dans votre famille. Je m'y suis tout de suite senti à l'aise, chez moi.

Stéphane, il est toujours intéressant de discuter médecine avec vous, votre culture et votre curiosité médicale sont impressionnantes. Merci pour ces moments sportifs tant appréciés.

Marie, votre générosité est sans limite. Maman et Mamie aimante, et surtout cuisinière hors normes ! Vous êtes toujours là pour nous.

A Daphné, Ronan, Gabrielle et Bérénice. On dit qu'on ne choisit pas sa belle-famille mais nous partageons tellement de points communs que j'aurais pu vous choisir. Vous remplissez ce rôle d'aînés que je n'ai pas et êtes toujours de bon conseil. J'aime notre amour commun pour la bonne bouffe et le bon vin. A Gabrielle ma première nièce, brillante, souriante et malicieuse. A Bérénice si complice avec mon Oscar. Vous pouvez toujours compter sur « tonton Franky ».

A Brice, Agathe, et Émile. Le power couple en force ! Brice, tu m'as aidé à me décider lors du choix de ma ville d'internat et tu m'as présenté à l'équipe de chirurgie orale dijonnaise, tu n'es donc pas étranger à mon choix et je t'en suis très reconnaissant. Nous vous avons suivi à Dijon, nous nous retrouvons maintenant à Lyon. J'ai hâte de découvrir le nouveau cousin d'Oscar et votre futur projet.

A mes maitres

Thierry Sauvigne, ce semestre passé à Lyon fut riche d'enseignements et il me tarde de retrouver le service pour la suite de l'aventure. Votre expérience chirurgicale en implantologie et vos conseils bienveillants sont toujours les bienvenus. Soyez assuré de tout mon respect.

Etienne Picot, merci de m'avoir pris sous ton aile lors de ce semestre lyonnais. Ta sérénité et ton calme forcent le respect. Merci encore de ta compréhension pendant les événements du printemps 2020. Tu me laisses ta place à Lyon et avec un peu d'avance, je t'en suis extrêmement reconnaissant.

Alexandre Berquet, chef et très vite ami. Je te l'ai déjà dit plusieurs fois mais merci pour tous tes enseignements. Ta patience et ta rigueur, toujours à l'écoute (parfois trop ?) des patients, tu es un modèle. J'espère pouvoir assister à ton live rapidement, peut-être à Berlin qui sait ?

Aurélien Bonolis, tu as beaucoup contribué à ce semestre en terres vésuliennes, les blocs toujours dans la bonne humeur, entrecoupés d'une bonne tranche de rire. Tu m'as fait confiance et j'ai beaucoup appris pendant ce semestre.

Samy Amroun, on ne se sera croisés que pendant un semestre mais je retiens ton ambition et une certaine manière de voir les choses. Une remise en question permanente, une recherche de la perfection et surtout une communication exemplaire avec le patient. Je te remercie pour tout ce que tu as pu m'apporter.

Élise Weber, la douceur incarnée. Toujours à l'écoute, rigoureuse et consacrée à tes patients. J'ai énormément appris à tes côtés lors de ce semestre à Vesoul dans ce service que tu as monté de toutes pièces. Merci pour tout tes enseignements.

Julie Levasseur, la quetch. Spécialiste en syndrome du nez vide et sutures d'externes. Toujours de bonne humeur et pédagogue, les semestres de CMF passés à tes côtés étaient un plaisir.

Ludwig Loison Robert, exigeant mais juste, quelques fois un peu bougon. J'ai toujours apprécié les leçons de prothèse dentaire, art que vous maîtrisez avec brio (six ans d'études pour ça ??). Votre rigueur est impressionnante et votre patience avec les enfants fait de vous un modèle. Le service vous doit beaucoup.

David Hoarau, co-interne puis chef, j'ai aimé ta rigueur dans la gestion des dossiers, jamais de surprises avec toi !

Les plasticiens : **Vivien Moris**, Mr Sans Filtre, parfois ça remet les idées en place ! Merci pour ces sessions de wakeboard au TNCO. **David Guillier**, le sportif, mais surtout une vraie carrure de patron, toujours pédagogue, j'ai aimé apprendre à tes côtés. **Leslie Ann**, la bonne humeur incarnée, mais à ne pas embêter.

A mes amis

Ugo, ami de longue date et parrain d'Oscar. Tu es le copain sur lequel je peux toujours compter. Qu'il est loin le temps de la P1, mèche au vent sur nos scooter 50cc. Quelques fêtes plus tard nous voilà donc chirurgiens, qui l'eut cru ? Le retour à Lyon va faire du bien, et en plus on sera voisins !

Paul Arthur, l'atypique, des nuits sonores lyonnaises jusqu'aux confins de l'Europe en interrail, on n'est pas passé loin du prix Nobel, j'en suis sûr. Je suis fier de ton parcours et de ta détermination sans limites. Le destin a voulu que l'on devienne papa la même année, on va leur montrer ce que c'est des daddys cool.

A toute ma bande d'amis lyonnais rencontrés pendant ces longues années d'études : **Florian et Pauline, Bertrand et Juliette, Alexandre et Claire, Mathieu, Thomas, Arthur, Douglas**. Vous m'avez manqué pendant ces quatre ans au pays de la moutarde. Ça y est, on est de retour et prêts à rattraper le temps perdu.

Aux lyonnais devenus parisiens, **Emeric, Rémi, Arthur, et Arnaud**. C'est toujours un plaisir de monter sur Paris pour taper du pied avec vous.

A mes copains du Centre Laennec, **Antoine, Melchior, Nicolas, Clément, Louise, Gaétan, Samuel, Brian, Pépito**, vous avez été un vrai moteur lors de cette préparation d'internat 2016. Couleur café à midi ? Petit tacos ?

A mes amis d'enfance, **Melinda, Charlotte, Louise, Clément, Rodolphe**.

A mes co-internes,

Philippine, Levallois Perret. Ma première co-interne, malgré tes antécédents équestres, ça a tout de suite cliqué entre nous. Séminaires DESCO, congrès : toujours en super forme le jeudi, un peu moins le vendredi, heureusement que le buffet est là. J'espère pouvoir continuer à te croiser sur les pistes de Méribel et lors du fameux congrès annuel de la SFCO.

Yvan, le plasticien, sportif, beau gosse, célibataire... (Numéro sur demande) Ce semestre partagé avec toi en CMF/plastique fût l'un des meilleurs malgré mes réticences à y retourner de prime abord. Ton optimisme légendaire et ta sérénité font de toi un chirurgien complet. Tu t'envoies pour la capitale mais finalement Lyon-Paris c'est seulement 2h en TGV, à très vite !

Bertrand M, chirurgien plasticien (avec l'accent). Ah non pardon chirurgien oral ! Les semestres passés à tes côtés étaient riches, j'aime ton caractère franc du collier et ton intelligence vive. Vivement que les bars rouvrent qu'on puisse se boire une mousse comme au bon vieux temps si tu passes sur Lyon.

Kilian, tontonkik. Rarement présent le lundi pour cause de repos, on a rapidement pu se trouver quelques points communs. Je retiens ton humeur fracassante au staff de 7h45, tes pantalons colorés, ton mannequinat pour montages douteux et tes siestes chemise ouverte sur le canapé du bureau des internes.

A mes co-internes de CMF Dijon : **Valentin**, ton accent mâconnais te va à ravir, toujours un plaisir de travailler avec toi, ta rigueur fait de toi un exemple. **Charline**, la force tranquille et la sérénité incarnée. **Justine**, toujours prête à aller boire des coups. **Salma**, notre maman à tous, ta gentillesse et ton humour ont contribué à la bonne ambiance du service. **Patrick**, j'adorais te charrier, les petits déjeuners à l'internat me manquent, j'espère que tout va bien pour toi au Burkina.

Mes co-internes DESCO : **Maxime D, Vincent R, Charlotte D, Clément C, Joey L, Julie Q, Alexis O, Stéphane O, Alex L** (même si tu n'es que MBD).

Aux infirmières et assistantes dentaires,

Angélique et Mélodie, l'équipe de choc que l'on voudrait tous piquer au CH de Vesoul lors d'une future installation. N'oubliez pas, il n'est pas nécessaire de revenir nous voir à titre systématique.

Marie Hélène, Sandrine et Bénédicte, les trois fées de la consultation de chirurgie maxillo-faciale et plastique de Dijon, vous qui formez l'intégralité des internes qui passent dans le service à l'art du pansement. Merci d'avoir rendu la consultation si agréable malgré les 20 patients par demi-journée !

Élisabeth dite Babeth, ta bonne humeur et ton caractère bien trempé ont beaucoup contribué à mon bon semestre lyonnais, tu manqueras énormément au service.

Karine, Sandrine, Sylvianne, Christine D, Fabienne, Audrey, Christine S, et Céline, les assistantes dentaires du service d'Odontologie de Dijon. Je garderai un très bon souvenir de mes après-midis au cabinet dentaire de l'UCSA de la Maison d'Arrêt de Dijon.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	17
I. INTRODUCTION	18
II. HISTORIQUE	20
1. CULTURES CELLULAIRES 2D	20
2. CULTURES CELLULAIRES 3D	20
3. ORGANOÏDES	21
III. MATERIEL ET METHODES.....	22
1. STRATEGIE DE RECHERCHE ET CRITERES DE SELECTION DES ETUDES.....	22
2. METHODE DE REVUE	22
IV. RESULTATS	23
1. DESCRIPTION DES ETUDES	23
2. SYNTHÈSE DES ORGANOÏDES DE GLANDES SALIVAIRES.....	24
a. <i>Origine souches</i>	24
b. <i>Systèmes de culture</i>	24
c. <i>Milieux de culture</i>	25
3. APPLICATIONS DES ORGANOÏDES DE GLANDES SALIVAIRES	25
a. <i>Modèles d'étude des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires</i>	25
b. <i>Modèles d'étude de physiopathologie</i>	26
i. <i>Modèle d'infection au Cytomégalovirus</i>	26
ii. <i>Modèle inflammatoire de glande salivaire</i>	27
c. <i>Modèle d'étude pour criblage moléculaire</i>	27
d. <i>Modèles d'ingénierie tissulaire et médecine régénérative</i>	28
V. DISCUSSION.....	29
1. APPLICATIONS FUTURES DES ORGANOÏDES DE GLANDES SALIVAIRES.....	30
a. <i>Diminution des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires</i>	30
b. <i>Transplantation pour rétablissement de la production salivaire</i>	30
c. <i>Développement de thérapies ciblées et personnalisées</i>	30
2. METHODES DE SYNTHÈSE DES FUTURS ORGANOÏDES DE GLANDES SALIVAIRES.....	31
a. <i>Quel système de culture ?</i>	31
b. <i>Quelles cellules souches ?</i>	32
3. L'ORGANOÏDE SALIVAIRE IDEAL.....	32
VI. CONCLUSIONS	33
REFERENCES.....	34
ANNEXES	38

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Applications des organoïdes de glandes salivaires (1/2)</i>	38
<i>Tableau I : Applications des organoïdes de glandes salivaires (2/2)</i>	39

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Synthèse d'un organoïde (Franklin Bouthenet 2021).....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 2 : Flow-Chart de la revue de littérature.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 3 : Bio impression 3D par magnétisme (Franklin Bouthenet 2021)</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 : Transplantation orthotopique d'organoïdes de glandes salivaires (Franklin Bouthenet 2021).....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 5 : Perspectives d'applications des organoïdes de glandes salivaires (Franklin Bouthenet 2021).....</i>	<i>29</i>

Liste des sigles et abréviations

CMV : Cytomégalovirus

ADN : Acide désoxyribonucléique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PGLA : Acide polyglycolique

GS : Glandes salivaires

K-SFM : Keratinocyte serum-free medium (milieu de kératinocyte sans sérum)

FGF : Fibroblast growth-factor (facteur de croissance de fibroblaste)

GFR : Growth-factor reduced (Réduit en facteur de croissance)

BMP : Bone morphogenic protein (protéine morphogénétique osseuse)

EGF : Epidermal growth-factor (facteur de croissance épidermique)

BEGM : Bronchial Epithelial Cell Growth Basal Medium (milieu de croissance de cellules broncho-épithéliales)

CAK : Carcinome adénoïde kystique

XDP : Xénogreffes dérivées de patients

I. Introduction

Le terme « organoïde » signifie « qui ressemble à un organe ». Dans les années 1950 et 1960, ce terme faisait référence à des structures intracellulaires (organites), à des tumeurs, à des croissances cellulaires anormales ou à une malformation cutanée (nævus organoïde) (1). A partir des années 1980 le terme organoïde fait référence à une culture cellulaire en trois dimensions. Une augmentation exponentielle de l'utilisation de ce terme est notée dans les articles scientifiques à partir de 2011 (1).

L'organoïde est un assemblage cellulaire en 3D obtenu *in vitro* et reproduisant anatomiquement un organe à l'échelle réduite ainsi qu'une partie ou toutes les fonctions de celui-ci. Il peut être obtenu à partir de cellules souches embryonnaires, de cellules à pluripotence induite, de cellules souches mésenchymateuses, ou de cellules progénitrices (2–5) (Figure1).

L'impact des organoïdes depuis leur développement il y a une dizaine d'années est considérable. Ces structures ont été nommées « technique scientifique de l'année 2017 » par la revue Nature Methods (6). Les organoïdes procurent des avantages par rapport aux modèles traditionnels *in vitro* en reproduisant les interactions intercellulaires observées *in vivo*. Le bio mimétisme que présente cet environnement *in vitro* ouvre le champ des possibilités concernant la recherche en physiologie et physiopathologie. Ainsi, ils peuvent être utilisés pour proposer des modèles scientifiques de pathologies complexes et évaluer de potentielles méthodes thérapeutiques. Leurs utilisations futures pourraient inclure la régénération tissulaire.

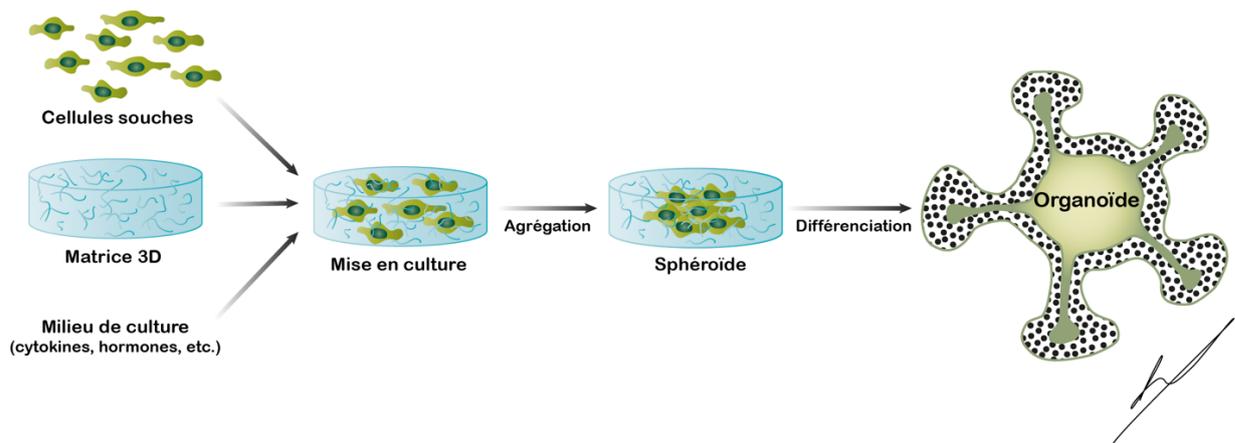


Figure 1 : Synthèse d'un organoïde (Franklin Bouthenet 2021)

La salive est responsable de plusieurs fonctions. Elle joue un rôle dans l'élocution en lubrifiant la cavité orale, dans la digestion des aliments, et enfin dans le maintien l'équilibre physiologique de la

cavité orale grâce à son action antibactérienne. Ainsi, un manque de salive (asialie) ou une diminution de production salivaire (hyposialie) peut se traduire par de nombreuses conséquences nuisibles pour la santé bucco-dentaire et la qualité de vie. En effet, l'hyposialie peut être responsable de lésions dentaires et parodontales, d'infections mycosiques, de troubles de perception gustative, et de troubles fonctionnels (dysphagie, dysarthrie, voire dysphonie) (7). La xérostomie, motif fréquent de consultation est la conséquence de l'hyposialie. La prévalence de la xérostomie dans la population générale est estimée à environ 10%. (8). L'hyposialie chez les plus de 60 ans est estimée à environ 30% (9).

Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine d'une hypo/asialie :

- maladies systémiques : syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, cirrhose biliaire primitive, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, thyroïdites auto-immunes, cirrhose biliaire primitive (10) ;
- maladies virales : virus d'immunodéficience humaine, cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr, virus de l'hépatite C (10) ;
- maladies génétiques : mucoviscidose ;
- iatrogènes :
 - o médicamenteuses : antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, alpha bloquants (liste non exhaustive) ;
 - o radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. (7,11);
 - o exérèse chirurgicale pour cause tumorale bénigne ou maligne.

Il existe plusieurs traitements de l'hyposialie dont les principaux sont :

- les substituts salivaires qui peuvent apporter une solution temporaire à la xérostomie ;
- les sialogogues qui augmentent la production salivaire. Cependant, leur efficacité dépend de la quantité de parenchyme salivaire résiduel fonctionnel ;
- les molécules para sympathicomimétiques qui présentent de nombreux effets indésirables.

Ces traitements sont des traitement symptomatiques/palliatifs et non curatifs. Les organoïdes salivaires pourraient donc constituer une autre arme dans l'arsenal de la compréhension physiologique et physiopathologique, et *in fine* thérapeutique des glandes salivaires.

Une revue de littérature a été effectuée avec pour objectif d'identifier les articles traitant d'organoïdes de glandes salivaires et leurs applications. Le but de ce travail était de faire une mise au point sur les organoïdes de glandes salivaires et d'en tirer les perspectives.

II. Historique

1. Cultures cellulaires 2D

Les cultures cellulaires bidimensionnelles traditionnelles en boîte de Pétri représentent une méthode efficace pour l'étude de nombreux types cellulaires. En revanche, les cellules obtenues *in vitro* présentent des caractéristiques morphologiques, fonctionnelles et d'expressions géniques différentes par rapport aux cellules *in vivo* (12,13). En effet, certaines fonctions biologiques comme la différenciation cellulaire, les signaux intercellulaires ou les migrations cellulaires dépendent de connexions intercellulaires dans un environnement tridimensionnel (14,15). C'est la raison pour laquelle la recherche s'oriente vers des cultures cellulaires 3D *in vitro*.

2. Cultures cellulaires 3D

Les cultures cellulaires en 3D reproduisent plus fidèlement l'environnement cellulaire *in vivo* (16) grâce à des échafaudages tridimensionnels synthétiques ou naturels (d'agarose, de collagène et d'acide hyaluronique) afin de permettre aux cellules de se multiplier en trois dimensions (17). Elles sont utilisées en biologie tissulaire ou cellulaire. Par exemple, des sphéroïdes tumoraux sont utilisés comme modèles de tumeurs solides. Ils recréent certaines caractéristiques tumorales qui ont un rôle décisif dans l'évolution (gradients d'oxygène, présence de zones prolifératives, centres nécrotiques) (18).

Plusieurs limitations s'imposent néanmoins :

- la densité cellulaire au sein des sphéroïdes n'est pas contrôlable (18) ;
- la matrice extracellulaire ne peut pas être régulée dans les parties internes des sphéroïdes (18) ;
- les cellules à l'intérieur du microenvironnement ne sont pas visualisables de manière directe en raison de l'épaisseur du rebord externe formé lors de la structuration des sphéroïdes (18) ;
- la composition de certains échafaudages pourrait altérer le phénotype et le comportement mécanique des cellules cultivées (17).

Ces limitations empêchent la culture cellulaire en 3 dimensions de manière fiable et reproductible, et cela sur de longues périodes de temps.

3. Organoïdes

Le premier organoïde (intestinal) a été synthétisé à partir de cellules souches provenant de l'intestin d'une souris (19). En recréant un microenvironnement de cellules épithéliales intestinales (matrice extracellulaire, cytokines et hormones), des structures en 3D contenant des centaines de cellules avec plusieurs types cellulaires et une architecture similaire à celle de l'intestin, ont été obtenues en partant de cellules souches uniques. Ces organoïdes étaient ensuite dissociés mécaniquement toutes les semaines, puis mis en culture pour reformer des organoïdes, sans perdre leurs caractéristiques, et cela pendant 8 mois (19). Ce premier assemblage d'organoïdes a marqué une avancée majeure en médecine translationnelle et a ouvert les portes de la recherche sur les organoïdes.

Depuis, des organoïdes de multiples organes ont été mis au point : colon, foie, estomac, pancréas, poumon, vessie, prostate, tube utérin, endomètre, glande mammaire, etc. (20–31). Des organoïdes rectaux permettent de prédire la réponse individuelle à certains traitements de la mucoviscidose (30). Des organoïdes cérébraux ont permis d'établir le lien entre la contamination au virus Zika et la microcéphalie (31).

Les organoïdes doivent être considérés comme un type de modèle en développement avec un potentiel considérable, plutôt qu'une technologie éprouvée (32).

III. Matériel et méthodes

1. Stratégie de recherche et critères de sélection des études

Une revue systématique de la littérature a été menée dans la base de données MEDLINE®/Pubmed® à la recherche d'articles publiés entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 1^{er} Janvier 2021.

La recherche bibliographique a été réalisée en janvier 2021 avec l'algorithme suivant : ((salivary glands) OR (saliva) OR (salivary gland diseases) OR (xerostomia)) AND ((organoids) OR (gland-like)) AND ((english[Language]) OR (french[Language])) AND (2000/01/01[Date – Publication] : 2021/01/01[Date – Publication]).

Les résultats de la recherche ont été importés dans un logiciel de base de données.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : articles écrits en anglais et/ou en français sur les organoïdes de glandes salivaires avec une application expérimentale ; publiés entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 1^{er} Janvier 2021.

Les revues systématiques de la littérature ont été éliminées.

2. Méthode de revue

Le titre puis le résumé de chaque article ont été analysés, afin de sélectionner les articles d'intérêts. Puis, une exégèse plus complète des articles restants a été réalisée. Seuls les articles remplissant les critères d'inclusion ont été conservés.

IV. Résultats

1. Description des études

La recherche informatique a permis l'identification de 74 articles. Dans ces travaux, 9 ont été retenus (*Figure 2*).

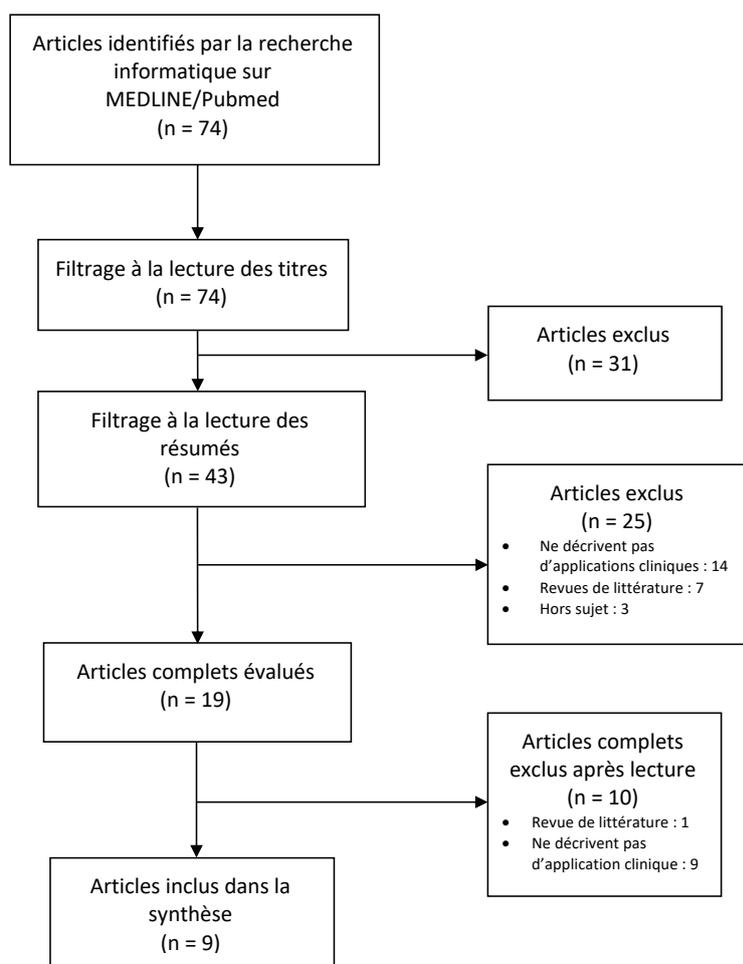


Figure 2 : Flow-Chart de la revue de littérature

Une synthèse de la lecture des articles est proposée dans le tableau I (*Annexes*).

2. Synthèse des organoïdes de glandes salivaires

a. Origine souches

Plusieurs types cellulaires ont été utilisés pour établir des cultures d'organoïdes de glandes salivaires :

- cellules souches embryonnaires murines (33) ;
- cellules souches mésenchymateuses humaines :
 - cellules souches de pulpe dentaire humaine (34)
- cellules souches/progénitrices de glandes salivaires :
 - cellules souches/progénitrices de glandes salivaires murines (35–37) ;
 - cellules souches/progénitrices de glandes salivaires humaines (35,38–40).
- cellules de glandes salivaires tumorales humaines (41).

b. Systèmes de culture

La culture cellulaire 3D nécessite un échafaudage pour constituer la structure tridimensionnelle. Deux systèmes principaux ont été utilisés dans la culture d'organoïdes de glandes salivaires :

- les hydrogels : il s'agit de mélanges de protéines gélatineuses extrait de souris sarcomateuses (Engelbreth-Holm-Swarm). Ils contiennent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire (laminine, collagène IV, protéoglycanes à héparane sulfate, nidogène, etc.) et de nombreux facteurs de croissance (42). Les produits commerciaux utilisés étaient :
 - Matrigel® (Corning®) (33,35–38,40,41) ;
 - Cultrex® Basement membrane extract (Trevigen®) (39).
- la bio impression 3D par magnétisme (34) : elle est basée sur l'agrégation cellulaire par une force magnétique. Dans un premier temps, les cellules étaient marquées par des nanoparticules magnétiques avant la mise en culture. Puis, elles étaient agrégées par la force d'un aimant, leur permettant de se regrouper et de synthétiser leur propre matrice extracellulaire. Cette agrégation formait des sphéroïdes qui étaient ensuite différenciés en organoïdes (*Figure 3*).

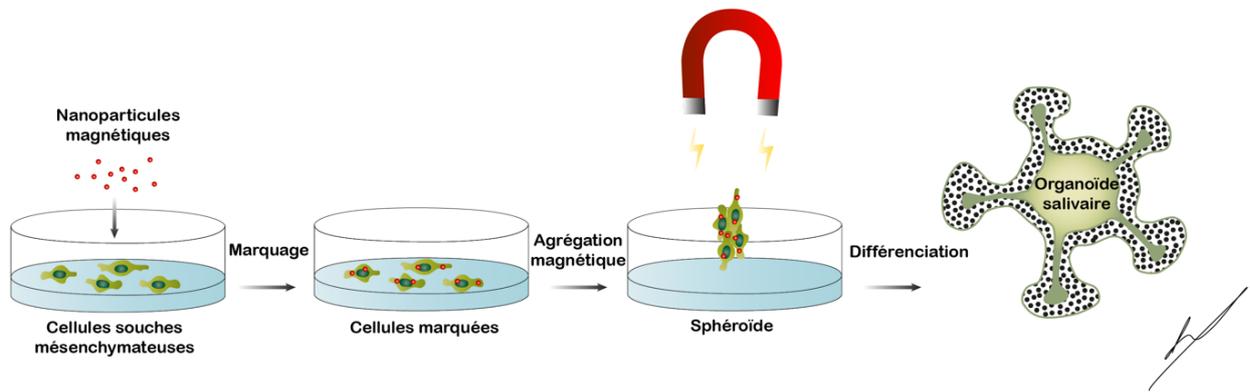


Figure 3 : Bio impression 3D par magnétisme (Franklin Bouthenet 2021)

c. Milieux de culture

Le milieu de culture est fondamental, car il est adapté au type de cellules et ou tissus que l'on souhaite obtenir *in fine* après la culture. Ce milieu contient les composants nécessaires à la multiplication cellulaire, et à la différenciation vers les types cellulaires qui forment les glandes salivaires.

En fonction des cellules d'origine et des équipes, les milieux variaient tout en gardant certaines similarités. Les différents milieux utilisés sont reportés dans le tableau I (*Annexes*).

3. Applications des organoïdes de glandes salivaires

a. Modèles d'étude des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires

Les organoïdes de glandes salivaires étaient utilisés afin d'évaluer les effets de l'irradiation dans 4 études :

- 2 concernant des organoïdes issus de cellules de glandes salivaires murines (36,37) ;
- 1 concernant des organoïdes issus de cellules de glandes salivaires humaines (38) ;
- 1 mixte associant des organoïdes issus de cellules de glandes salivaires murines et humaines (35).

Afin d'étudier les effets de l'irradiation sur les organoïdes de glandes salivaires, plusieurs aspects ont été analysés :

- effets de la dose d'irradiation (35)
- effets de l'ajout d'un champ magnétique lors de l'irradiation (36) ;
- conséquences moléculaires et cellulaires engendrés par l'irradiation (37,38).

Ainsi, il a été mis en évidence que l'irradiation faible dose (< 1 Gy) entraînait une hypersensibilité paradoxale des cellules souches salivaires chez les organoïdes murins et humains (35). Cela s'explique par l'existence d'une dose gâchette qui active le processus de réparation de l'ADN endommagé (35).

L'ajout d'un champ magnétique lors de l'irradiation ne semblait pas affecter la survie des cellules progénitrices des glandes salivaires murines (36). Cela permet de combiner l'IRM et la radiothérapie externe pour des irradiations plus ciblées, plus efficaces sur les tumeurs et surtout moins délétères sur les tissus adjacents.

En ce qui concerne les conséquences moléculaires et cellulaires engendrées par l'irradiation, il a été mis en évidence que l'activation de la voie MET-P13-AKT par le facteur de croissance des hépatocytes protégeait les organoïdes de glandes salivaires humaines des dysfonctions induites par l'irradiation (38). Après irradiation, les cellules sénescents compromettaient le potentiel de renouvellement des cellules souches d'organoïdes par le biais des facteurs sécrétés associés à la sénescence (37). L'atteinte des glandes salivaires après irradiation serait donc en partie due à l'incapacité de renouvellement cellulaire causée par les facteurs sécrétés par les cellules sénescents. Par conséquent, l'élimination de ces cellules se soldait par une augmentation du potentiel de renouvellement des cellules souches (37).

b. Modèles d'étude de physiopathologie

Les organoïdes de glandes salivaires peuvent être utilisés dans la modélisation d'une maladie dont la physiopathologie est mal connue.

i. Modèle d'infection au Cytomégalo virus

La physiopathologie de l'infection à CMV a été étudiée grâce au développement d'organoïdes de glandes salivaires humaines (39). Dans ce modèle, les cellules de glandes salivaires infectées étaient

en majorité atteintes d'apoptose. Cela pourrait expliquer la difficulté de transmission du virus de cellule à cellule au sein des cultures (39). Ainsi, le modèle mis au point apporte les outils nécessaires pour explorer les mécanismes de contamination restreinte du CMV, ainsi que sa capacité à persister à l'état quiescent pendant de longues périodes.

ii. Modèle inflammatoire de glande salivaire

Les organoïdes de glandes salivaires ont permis d'apporter plus de données sur le TGF β , une cytokine inflammatoire, dans les atteintes inflammatoires des glandes salivaires (sialadénoses). Ainsi, la culture d'organoïdes sans inhibiteurs Alk (TGF β i - SB-431542) entraînait une métaplasie squameuse similaire à celle observée dans les sialadénoses et une absence de formations de cellules acineuses. Le TGF β , semble donc être facteur décisif de la métaplasie squameuse et de la perte de formation d'acini salivaires (40).

Le TNF α , autre cytokine inflammatoire, est augmenté dans plusieurs maladies dysimmunitaires atteignant les glandes exocrines dont les glandes salivaires comme la maladie Gougerot-Sjögren et la maladie fibrosclérosante à IgG4. L'exposition prolongée au TNF α d'organoïdes de glandes salivaires se soldait par :

- une diminution de l'expression des aquaporines AQP5 (40) ;
- une diminution du gonflement des organoïdes après stimulation par le carbachol, un agoniste cholinergique non sélectif (40).

c. Modèle d'étude pour criblage moléculaire

Les organoïdes peuvent être utilisés pour la recherche de nouvelles molécules susceptibles d'être de futurs médicaments en cancérologie. Ainsi un modèle de carcinome adénoïde kystique humain a été reconstitué avec des caractéristiques morphologiques et moléculaires semblables aux tumeurs apparentées. Cela a permis, un criblage moléculaire avec des thérapies anticancéreuses utilisées pour traiter d'autres cancers (41).

d. Modèles d'ingénierie tissulaire et médecine régénérative

Les organoïdes sont décrits comme des organes à l'échelle miniature, c'est donc naturellement que des études se sont penchées sur l'utilisation des organoïdes de glandes salivaires comme solution de médecine régénérative des glandes salivaires.

Une xénotransplantation *ex vivo* d'organoïdes de glandes salivaires humaines dans des glandes salivaires murines préalablement irradiées a montré une réparation de la croissance épithéliale ainsi qu'une stimulation de la croissance nerveuse (34).

Dans une autre étude, des organoïdes associés à du mésenchyme embryonnaire ont été greffés au niveau de la partie proximale du conduit salivaire de souris dont la glande parotide avait été préalablement extraite (33). Les organoïdes étaient disposés dans une goutte de collagène et un guide (monofilament d'acide polyglycolique (PGLA)) était inséré dans l'organoïde (*Figure 4*). Cela a permis une maturation des organoïdes en glandes salivaires et un rétablissement de la production salivaire réflexe. La transplantation orthotopique de ces organoïdes, associées au mésenchyme embryonnaire de glandes salivaires murines, a donc entraîné une transdifférenciation des organoïdes en glandes salivaires innervées, fonctionnelles secrétant de la salive à la stimulation gustative (33).

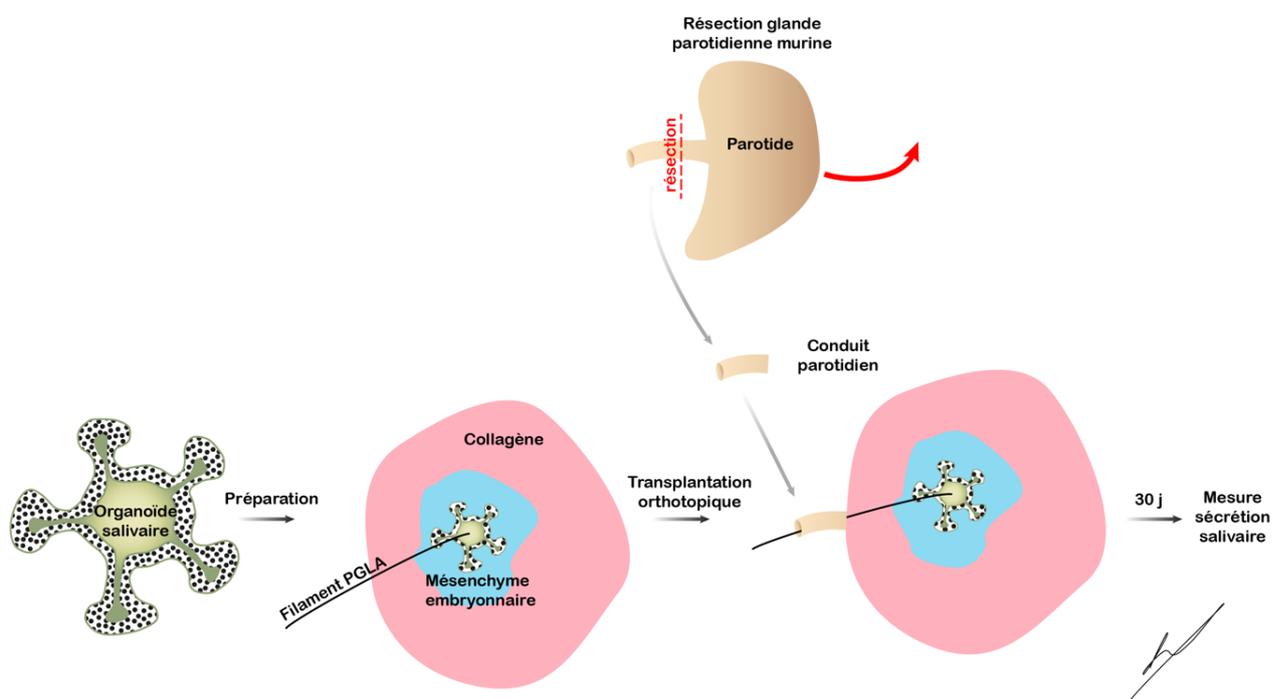


Figure 4 : Transplantation orthotopique d'organoïdes de glandes salivaires (Franklin Bouthenet 2021)

V. Discussion

A ce jour, les organoïdes de glandes salivaires sont utilisés à trois fins principales :

- une meilleure compréhension des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires, qui constituent actuellement un problème de santé publique ;
- des modélisations pathologiques et physiopathologiques de maladies inflammatoires et tumorales ;
- des voies de réparation des glandes salivaires par la médecine régénérative.

A terme, les organoïdes de glandes salivaires pourraient être mis à contribution dans plusieurs domaines (*Figure 5*).

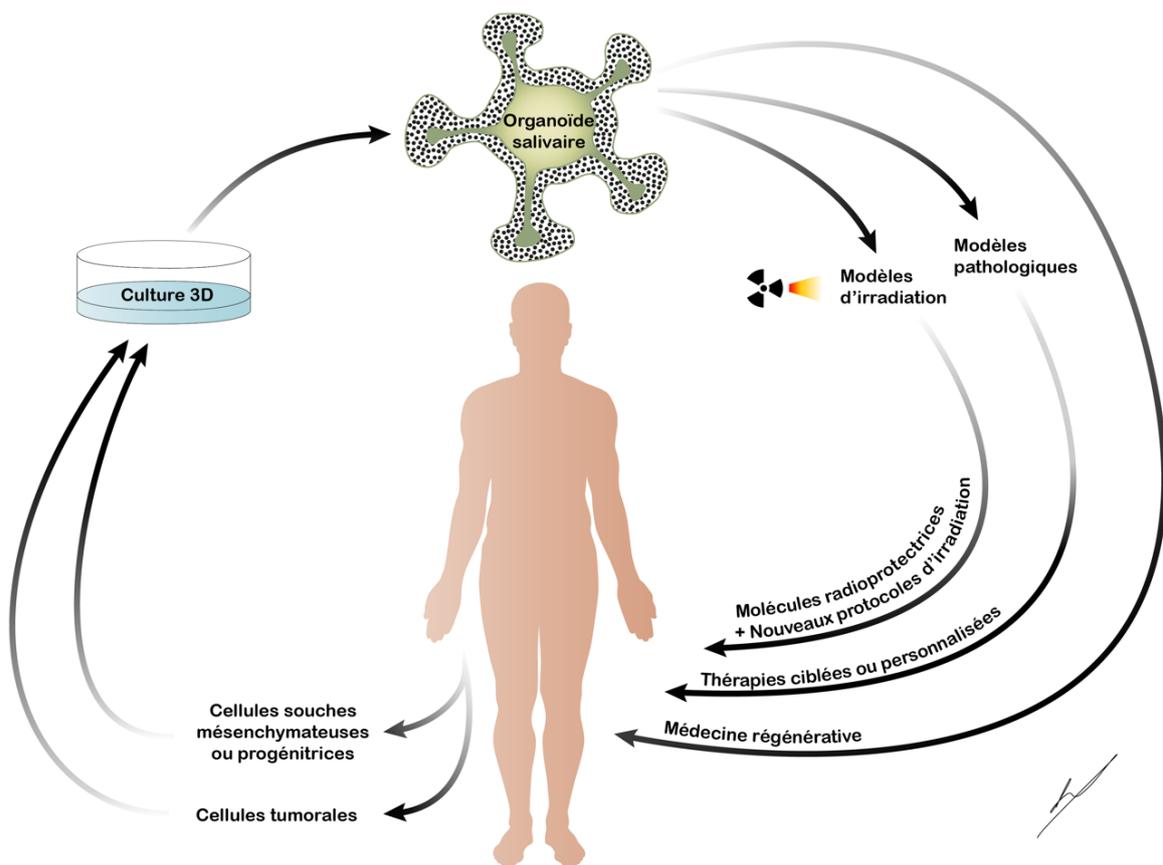


Figure 5 : Perspectives d'applications des organoïdes de glandes salivaires (Franklin Bouthenet 2021)

1. Applications futures des organoïdes de glandes salivaires

a. Diminution des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires

L'étude des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires est d'une utilité primordiale. En effet, l'hyposialie est l'effet secondaire ayant le plus de retentissement sur la qualité de vie après irradiation pour un cancer de la tête et du cou (11), qui représentent plus de 900,000 cas annuellement dans le monde (43).

Les organoïdes pourraient permettre la réalisation de thérapies ciblées limitant les effets délétères de l'irradiation sur les glandes salivaires.

De nouveaux protocoles d'irradiation pourraient être développés grâce aux organoïdes de glandes salivaires, afin de préserver les tissus mous adjacents aux zones d'irradiation.

b. Transplantation pour rétablissement de la production salivaire

Les organoïdes semblent être les candidats idéaux à la médecine régénérative.

Des organoïdes de glandes salivaires dérivés de cellules du patient pourraient être transplantés afin de rétablir une croissance épithéliale et une production salivaire après radiothérapie.

L'identification de cibles par l'étude de la physiopathologie des maladies inflammatoires pourrait permettre la modification génétique d'organoïdes. Ainsi, des pathologies atteignant des glandes exocrines, pourraient être traitées par transplantation d'organoïdes génétiquement modifiés, et résistant à ces maladies inflammatoires.

c. Développement de thérapies ciblées et personnalisées

La prévalence mondiale du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est estimée à 1 patient pour 1600 environ soit près de 5 millions de patients dans le monde, elle n'est donc pas considérée comme une maladie rare (44). Ses conséquences, telle que l'hyposialie, en font une pathologie invalidante et sa physiopathologie reste en partie inconnue (45). La modélisation des pathologies inflammatoires à l'aide d'organoïdes permettra une meilleure compréhension de la physiopathologie et l'identification

de cibles thérapeutiques. Cela pourrait mener au développement et à la découverte de nouvelles molécules ainsi qu'à l'évaluation de leur efficacité ou de leur toxicité.

Jusqu'à maintenant, différents organoïdes ont été établis et pour plusieurs cancers : estomac, colon, rectum, foie, pancréas, prostate et sein (2). La modélisation tumorale pourrait être une branche importante des organoïdes en modélisant le développement des cancers, les mutations et la génétique carcinomateuse. Des thérapies anticancéreuses personnalisées pourraient être mises au point grâce au criblage moléculaire sur ces modèles tumoraux.

Ces applications sont tributaires de la manière de synthétiser les organoïdes.

2. Méthodes de synthèse des futurs organoïdes de glandes salivaires

a. Quel système de culture ?

Les systèmes de cultures basés sur les hydrogels ou la bio impression 3D permettent d'obtenir des organoïdes de glandes salivaires de manière fiable et reproductible.

Les hydrogels issus de souris sarcomateuse contre indiquant l'utilisation des organoïdes dans le cadre d'études cliniques chez l'humain, il sera nécessaire d'identifier des matrices d'origine humaine et applicables à la culture d'organoïdes de glandes salivaires. Une matrice extracellulaire issue de la digestion enzymatique de biopsies de glandes salivaires humaines a permis la culture de cellules épithéliales et de fibroblastes (46) et des extraits de membrane basale de placenta humain ou de fibronectine humaine ont permis la croissance et la différenciation de biopsies salivaires en structures acinaires (47). L'utilisation de ces composés d'origine humaine devra se généraliser dans la culture d'organoïdes afin d'envisager une application en tant qu'agents thérapeutiques.

La bio impression 3D sera une autre voie à envisager pour la synthèse d'organoïdes transplantables chez l'homme. Plusieurs études suggèrent que les nano particules magnétiques n'auraient pas d'effets cytotoxiques sur les cultures d'organoïdes (34,48). Des nano aimants ont été utilisés avec succès dans un essai thérapeutique *in vivo* utilisant des cellules souches aimantées pour traiter une atteinte nerveuse, la réponse immunitaire était négligeable après transplantation des cellules marquées (49). D'autres études confirmant l'absence de réponse immunitaire *in vivo* des nanoparticules aimantées devront être menées avant de pouvoir généraliser ces systèmes de culture.

b. Quelles cellules souches ?

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules multipotentes présentes dans la plupart des tissus conjonctifs de l'organisme. Elles présentent en cela une source potentielle de cellules facilement accessibles et avec une iatrogénie limitée. La transdifférenciation de cellules mésenchymateuses du tissu adipeux (50) ou de la moelle osseuse (51,52) en cellules de glandes salivaires a déjà été rendue possible par la co-culture. Ainsi, les cellules mésenchymateuses du tissu adipeux ou de la moelle osseuse, toutes prélevables sous anesthésie locale, pourraient être candidates pour la synthèse d'organoïdes de glandes salivaires.

3. L'organoïde salivaire idéal

Cette mise au point permet d'établir le cahier des charges de l'organoïde de glandes salivaires idéal. Cet organoïde devrait :

- reproduire l'anatomie de la glande salivaire avec des compartiments canaux et acinaires ;
- être transplantable ;
- être capable de sécrétion salivaire à la stimulation dans des conditions physiologiques (gustative, olfactive, visuelle, etc.) ;
- être protégé contre les effets délétères des pathologies inflammatoires.
- être rapide et facile à obtenir en quantité suffisante ;
- être peu onéreux.

VI. Conclusions



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



THESE SOUTENUE PAR Mr BOUTHENET Franklin

CONCLUSIONS

Actuellement, les organoïdes de glandes salivaires sont utilisés pour évaluer les effets de l'irradiation sur les glandes salivaires, comme modèles pathologiques, et comme piste de médecine régénérative des glandes salivaires après irradiation.

A terme, les organoïdes de glandes salivaires pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou en rétablissant la production salivaire après radiothérapie. Ils pourraient permettre le développement de molécules diminuant les effets indésirables de la radiothérapie, et la mise au point de nouveaux protocoles d'irradiation. Enfin, ils pourraient permettre le criblage moléculaire pour une médecine personnalisée dans la prise en charge des pathologies inflammatoires et cancéreuses.

Le Président du jury,

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 2 Mars 2021
Le Doyen

Pr.

N. Zuyinga
Professeur Narcisse ZUYINGA
Chef de Service - Chirurgie Maxillo-Faciale
Professeur d'Université - Praticien Hospitalier
CHU DIJON BOURGOGNE
210987668 / RPPS 10503654072

Pr. M. MAYNADIÉ

Références

1. Simian M, Bissell MJ. Organoids: A historical perspective of thinking in three dimensions. *J Cell Biol.* 2017 Jan 2;216(1):31–40.
2. Xu H, Lyu X, Yi M, Zhao W, Song Y, Wu K. Organoid technology and applications in cancer research. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 2018 15;11(1):116.
3. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. *Nat Cell Biol.* 2016 Mar;18(3):246–54.
4. Huch M, Koo B-K. Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development.* 2015 Sep 15;142(18):3113–25.
5. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. *Science.* 2014 Jul 18;345(6194):1247125–1247125.
6. Method of the Year 2017: Organoids. *Nat Methods.* 2018 Jan;15(1):1–1.
7. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MMJ, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PIM. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck.* 2002 Aug;24(8):737–47.
8. Jamieson LM, Thomson WM. Xerostomia: its prevalence and associations in the adult Australian population. *Aust Dent J* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan 28];65(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/adj.12767>
9. Pina G de MS, Mota Carvalho R, Silva BS de F, Almeida FT. Prevalence of hyposalivation in older people: A systematic review and meta-analysis. *Gerodontology.* 2020 Dec;37(4):317–31.
10. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007 Mar;103:S57.e1-S57.e15.
11. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 15;78(4):983–91.
12. Von Der Mark K, Gauss V, Von Der Mark H, Müller P. Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. *Nature.* 1977 Jun;267(5611):531–2.
13. Petersen OW, Ronnov-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1992 Oct 1;89(19):9064–8.

14. Baker BM, Chen CS. Deconstructing the third dimension – how 3D culture microenvironments alter cellular cues. *J Cell Sci.* 2012 Jul 1;125(13):3015–24.
15. Pampaloni F, Reynaud EG, Stelzer EHK. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Oct;8(10):839–45.
16. Griffith LG, Swartz MA. Capturing complex 3D tissue physiology in vitro. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Mar;7(3):211–24.
17. Knight E, Przyborski S. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created *in vitro*. *J Anat.* 2015 Dec;227(6):746–56.
18. Larsen C-J. Sphéroïdes : le modèle de référence pour la culture in vitro des tumeurs solides ? *Bull Cancer (Paris).* 2018 Jan;105(1):25–34.
19. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature.* 2009 May;459(7244):262–5.
20. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RGJ, van Es JH, van den Brink S, et al. Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett’s Epithelium. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1762–72.
21. Hu H, Gehart H, Artegiani B, LÓpez-Iglesias C, Dekkers F, Basak O, et al. Long-Term Expansion of Functional Mouse and Human Hepatocytes as 3D Organoids. *Cell.* 2018 Nov;175(6):1591-1606.e19.
22. Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, Huch M, Begthel H, Kujala P, et al. In Vitro Expansion of Human Gastric Epithelial Stem Cells and Their Responses to Bacterial Infection. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):126-136.e6.
23. Loomans CJM, Williams Giuliani N, Balak J, Ringnald F, van Gurp L, Huch M, et al. Expansion of Adult Human Pancreatic Tissue Yields Organoids Harboring Progenitor Cells with Endocrine Differentiation Potential. *Stem Cell Rep.* 2018 Mar;10(3):712–24.
24. Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD, Heo I, Böttinger L, Klay D, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling. *EMBO J [Internet].* 2019 Feb 15 [cited 2021 Feb 18];38(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/embj.2018100300>
25. Lee SH, Hu W, Matulay JT, Silva MV, Owczarek TB, Kim K, et al. Tumor Evolution and Drug Response in Patient-Derived Organoid Models of Bladder Cancer. *Cell.* 2018 Apr;173(2):515-528.e17.
26. Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J, Gracanin A, van Boxtel R, Wongvipat J, et al. Identification of Multipotent Luminal Progenitor Cells in Human Prostate Organoid Cultures. *Cell.* 2014 Sep;159(1):163–75.
27. Kessler M, Hoffmann K, Brinkmann V, Thieck O, Jackisch S, Toelle B, et al. The Notch and Wnt pathways regulate stemness and differentiation in human fallopian tube organoids. *Nat Commun.* 2015 Dec;6(1):8989.

28. Boretto M, Cox B, Noben M, Hendriks N, Fassbender A, Roose H, et al. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability. *Development*. 2017 May 15;144(10):1775–86.
29. Linnemann JR, Miura H, Meixner LK, Irmeler M, Kloos UJ, Hirschi B, et al. Quantification of regenerative potential in primary human mammary epithelial cells. *Development*. 2015 Sep 15;142(18):3239–51.
30. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep*. 2019 Feb;26(7):1701-1708.e3.
31. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016 May 13;352(6287):816–8.
32. Kim J, Koo B-K, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Oct;21(10):571–84.
33. Tanaka J, Ogawa M, Hojo H, Kawashima Y, Mabuchi Y, Hata K, et al. Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells. *Nat Commun*. 2018 11;9(1):4216.
34. Adine C, Ng KK, Rungarunlert S, Souza GR, Ferreira JN. Engineering innervated secretory epithelial organoids by magnetic three-dimensional bioprinting for stimulating epithelial growth in salivary glands. *Biomaterials*. 2018;180:52–66.
35. Nagle PW, Hosper NA, Barazzuol L, Jellema AL, Baanstra M, van Goethem M-J, et al. Lack of DNA Damage Response at Low Radiation Doses in Adult Stem Cells Contributes to Organ Dysfunction. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 Dec 15;24(24):6583–93.
36. Nagle PW, van Goethem M-J, Kempers M, Kiewit H, Knopf A, Langendijk JA, et al. In vitro biological response of cancer and normal tissue cells to proton irradiation not affected by an added magnetic field. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019;137:125–9.
37. Peng X, Wu Y, Brouwer U, van Vliet T, Wang B, Demaria M, et al. Cellular senescence contributes to radiation-induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 14;11(10):854.
38. Yoon YJ, Shin H-S, Lim J-Y. A hepatocyte growth factor/MET-induced antiapoptotic pathway protects against radiation-induced salivary gland dysfunction. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019;138:9–16.
39. Morrison KM, Beucler MJ, Campbell EO, White MA, Boody RE, Wilson KC, et al. Development of a Primary Human Cell Model for the Study of Human Cytomegalovirus Replication and Spread within Salivary Epithelium. *J Virol*. 2019 Feb 1;93(3).
40. Yoshimoto S, Yoshizumi J, Anzai H, Morishita K, Okamura K, Hiraki A, et al. Inhibition of Alk signaling promotes the induction of human salivary-gland-derived organoids. *Dis Model Mech*. 2020 Sep 28;13(9).

41. Takada K, Aizawa Y, Sano D, Okuda R, Sekine K, Ueno Y, et al. Establishment of PDX-derived salivary adenoid cystic carcinoma cell lines using organoid culture method. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):193–202.
42. Hughes CS, Postovit LM, Lajoie GA. Matrigel: A complex protein mixture required for optimal growth of cell culture. *PROTEOMICS*. 2010 May;10(9):1886–90.
43. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
44. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983–9.
45. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Aug;38 Suppl 126(4):3–9.
46. Lilliu M, Seo Y, Isola M, Charbonneau A, Zeitouni A, El-Hakim M, et al. Natural extracellular matrix scaffolds recycled from human salivary digests: a morphometric study. *Oral Dis*. 2016 May;22(4):313–23.
47. Maria OM, Liu Y, El-Hakim M, Zeitouni A, Tran SD. The role of human fibronectin- or placenta basement membrane extract-based gels in favouring the formation of polarized salivary acinar-like structures: Human 3D gels favored formation of polarized salivary acinar-like structures. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Sep;11(9):2643–57.
48. Souza GR, Molina JR, Raphael RM, Ozawa MG, Stark DJ, Levin CS, et al. Three-dimensional tissue culture based on magnetic cell levitation. *Nat Nanotechnol*. 2010 Apr;5(4):291–6.
49. Lin H, Dhanani N, Tseng H, Souza GR, Wang G, Cao Y, et al. Nanoparticle Improved Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Urol*. 2016 Mar;195(3):788–95.
50. Kawakami M, Ishikawa H, Tanaka A, Mataga I. Induction and differentiation of adipose-derived stem cells from human buccal fat pads into salivary gland cells. *Hum Cell*. 2016 Jul;29(3):101–10.
51. Maria OM, Tran SD. Human Mesenchymal Stem Cells Cultured with Salivary Gland Biopsies Adopt an Epithelial Phenotype. *Stem Cells Dev*. 2011 Jun;20(6):959–67.
52. Liang L, Wang J, Zhang Y, Shen Z, Zheng J, Li J, et al. Transdifferentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into salivary gland-like cells using a novel culture method. *Biotechnol Lett*. 2015 Jul;37(7):1505–13.

Annexes

Tableau I : Applications des organoïdes de glandes salivaires (1/2)

Article	Type cellulaire	Méthode/Matrice	Milieu	Application/Observation
Adine et al. Engineering innervated secretory epithelial organoids by magnetic three-dimensional bioprinting for stimulating epithelial growth in salivary glands. 2018 (34)	Cellules souches de pulpe dentaire humaine	Bioimpression 3D par magnétisme Pas de matrice	<ul style="list-style-type: none"> • K-SFM (Gibco) : contient EGF et extrait bovin de tige pituitaire • Acide tout-trans rétinolique • FGF10 	<ul style="list-style-type: none"> • La xéno transplantation ex vivo d'organoïdes de glandes salivaires dans des glandes salivaires murines irradiées répare la croissance épithéliale et stimule croissance nerveuse.
Tanaka et al. Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells. 2018 (33)	Cellules souches embryonnaires murines	GFR Matrigel® (Corning®)	<p>Orientation vers ectoderme oral :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMP4 • Inhibiteurs Alk : inhibiteur TGFB (SB-431542) & inhibiteur BMP (LDN-193189) • FGF2 <p>Maturation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milieu de base* • Sox9 & Foxc1 • FGF7 & FGF10 	<ul style="list-style-type: none"> • La transplantation orthotopique d'organoïdes de glandes salivaires et de mésenchyme embryonnaire de glandes salivaires chez des souris dénuées de parotide rétablit la production salivaire.
Nagle et al. Lack of DNA Damage Response at Low Radiation Doses in Adult Stem Cells Contributes to Organ Dysfunction. 2018 (35)	Cellules souches/progénitrices de GS murines et humaines	Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> • Milieu de base* • EGF • FGF2 • Insuline • Dexaméthasone • Inhibiteur ROCK (Y-27632) 	<ul style="list-style-type: none"> • L'irradiation à faible dose (< 1 Gy) entraîne une hypersensibilité des cellules souches salivaires des organoïdes de glandes salivaires murins et humains. • L'existence d'une dose gâchette pour l'activation du système de réparation de l'ADN est mise en évidence.
Nagle et al. In vitro biological response of cancer and normal tissue cells to proton irradiation not affected by an added magnetic field. 2019 (36)	Cellules souches/progénitrices de GS murines	Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> • Milieu de base* • EGF • FGF2 • Insuline • Dexaméthasone • Inhibiteur ROCK (Y-27632) 	<ul style="list-style-type: none"> • La survie des organoïdes de glandes salivaires murines après irradiation n'est pas affectée par un champ magnétique surajouté lors de l'irradiation.
Yoon et al. A hepatocyte growth factor/MET-induced antiapoptotic pathway protects against radiation-induced salivary gland dysfunction. 2019 (38)	Cellules souches/progénitrices de GS humaines	GFR Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> • K-SFM (Gibco) : contient EGF et extrait bovin de tige pituitaire • Chlorure de calcium • Pénicilline/streptomycine • Amphotéricine B 	<ul style="list-style-type: none"> • L'activation de la voie MET-P13-AKT par le facteur de croissance hépatocytaire protège les organoïdes de glandes salivaires des dysfonctions induites par l'irradiation.
Morisson et al. Development of a Primary Human Cell Model for the Study of Human Cytomegalovirus Replication and Spread within Salivary Epithelium. 2019 (39)	Cellules souches/progénitrices de GS humaines	Cultrex® Basement Membrane Extract (BME) (Trevigen®)	<ul style="list-style-type: none"> • BEGM™ (Lonza) : contient BEGM bullet kit et sérum bovin sans charbon 	<ul style="list-style-type: none"> • Les cellules infectées par le hCMV sont en majorité atteinte d'apoptose ce qui pourrait expliquer la difficulté de transmission du virus de cellule à cellule dans les cultures. • Le modèle obtenu permet d'explorer les mécanismes de contamination restreinte du CMV, sa contagiosité, et sa persistance à l'état quiescent.

Tableau II : Applications des organoïdes de glandes salivaires (2/2)

Article	Type cellulaire	Méthode/Matrice	Milieu	Application/Observation
Yoshimoto et al. Inhibition of Alk signaling promotes the induction of human salivary-gland-derived organoids. 2020 (40)	Cellules souches/progénitrices de GS humaines	GFR Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> Milieu de base* EGF FGF7, FGF10 Insuline-Transferrine Selenium (ITS-G) Héparine Hydrocortisone Wnt3a R-spondin1 Inhibiteur ROCK (Y-27632) +/- Inhibiteurs Alk : inhibiteur BMP (LDN-193189) & inhibiteur TGFβ (SB-431542) 	<ul style="list-style-type: none"> La culture sans inhibiteurs Alk se solda par la non-formation d'acini et une métaplasie squameuse similaire à la situation observée lors des sialadénoses. Le TGF-β (cytokine inflammatoire) pourrait être un facteur décisif de la métaplasie squameuse et de la perte de formation d'acini salivaires, l'inhibition de cette voie pourrait être importante pour maintenir l'organisation architecturale des organoïdes et leurs fonctions. L'exposition long terme au TNF-α entraîne une diminution de l'expression de l'aquaporine AQP5.
Peng et al. Cellular senescence contributes to radiation-induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche. 2020 (37)	Cellules souches/progénitrices de GS murines	Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> Milieu de base* EGF FGF2 Insuline Dexaméthasone Wnt3a R-spondin1 Inhibiteur ROCK (Y-27632) 	<ul style="list-style-type: none"> Les facteurs sécrétés associés à la sénescence pourraient compromettre le potentiel de renouvellement des cellules souches d'organoïdes de glandes salivaires irradiées. L'élimination des cellules sénescentes augmente le potentiel de renouvellement des cellules souches d'organoïdes de glandes salivaires irradiées.
Takada et al. Establishment of PDX-derived salivary adenoid cystic carcinoma cell lines using organoid culture method. 2021 (41)	Cellules de GS humaines tumorales (carcinome adénoïde kystique)	GFR Matrigel® (Corning®)	<ul style="list-style-type: none"> Milieu de base* (sans supplément N2) Primocin™ (Invivogen) HEPES EGF FGF10 Supplément B27 N-acétyl-L-cystéine Wnt3a R-spondin1 NOG Nicotamide Dexaméthasone Inhibiteur Alk 5 (A83-01) Inhibiteur ROCK (Y-27632) 	<ul style="list-style-type: none"> La culture d'organoïdes permet d'obtenir des organoïdes humains dérivés de CAK et des organoïdes dérivés de XDP présentant des caractéristiques histologiques et moléculaires semblables aux tumeurs apparentées. Les organoïdes de CAK dérivés de XDP permettent un criblage moléculaire avec des thérapies cancéreuses utilisées pour traiter d'autres cancers.

GS = Glandes salivaires ; K-SFM = Keratinocyte serum-free medium (milieu de kératinocyte sans sérum) ; FGF = Fibroblast growth-factor (facteur de croissance de fibroblaste) ; GFR = Growth-factor reduced (Réduit en facteur de croissance) ; BMP = Bone morphogenic protein (protéine morphogénétique osseuse) ; EGF = Epidermal growth-factor (facteur de croissance épidermique) ; BEGM = Bronchial Epithelial Cell Growth Basal Medium (milieu de croissance de cellules broncho-épithéliales) ; CAK = Carcinome adénoïde kystique ; XDP = Xénogreffes dérivées de patients.

*Milieu de base : DMEM/F-12 ; Pénicilline/streptomycine ; GlutaMAX™ (Gibco™) ; Supplément N2.

Titre de la thèse : Les organoïdes de glandes salivaires : état des lieux et perspectives

Auteur : Franklin BOUTHENET

Résumé :

INTRODUCTION : Les organoïdes sont des assemblages cellulaires en 3D obtenus *in vitro* et reproduisant un organe à l'échelle réduite ainsi qu'une ou toutes les fonctions de celui-ci. Issus de cellules souches, ils peuvent être utilisés pour proposer des modélisations pathologiques, et évaluer de potentielles méthodes thérapeutiques. Leurs utilisations futures pourraient inclure la régénération tissulaire.

L'hyposalivie se traduit par des séquelles pour la santé bucco-dentaire et la qualité de vie. Les principaux traitements sont symptomatiques et non curatifs.

Les organoïdes de glandes salivaires pourraient constituer une autre arme dans l'arsenal de la compréhension physiologique, physiopathologique, et *in fine* thérapeutique des glandes salivaires.

L'objectif était de faire l'état des lieux en identifiant les applications des organoïdes de glandes salivaires et d'en tirer les perspectives.

METHODES : Une recherche bibliographique a été menée dans la base de données MEDLINE®/Pubmed® avec l'algorithme suivant : ((salivary glands) OR (saliva) OR (salivary gland diseases) OR (xerostomia)) AND ((organoids) OR (gland-like)) entre le 1er janvier 2000 et le 1er janvier 2021.

RESULTATS : 9 articles ont été inclus. Les organoïdes de glandes salivaires sont utilisés à trois fins principales : l'étude des effets de l'irradiation sur les glandes salivaires, la modélisation pathologique et comme future voie de médecine régénérative des glandes salivaires.

DISCUSSION : Les organoïdes pourraient permettre de diminuer les effets de l'irradiation des glandes salivaires, le criblage moléculaire pour une médecine personnalisée, et le rétablissement de la production salivaire.

Mots-clés : Organoïdes ; Glandes salivaires ; Xérostomie ; Cellules souches