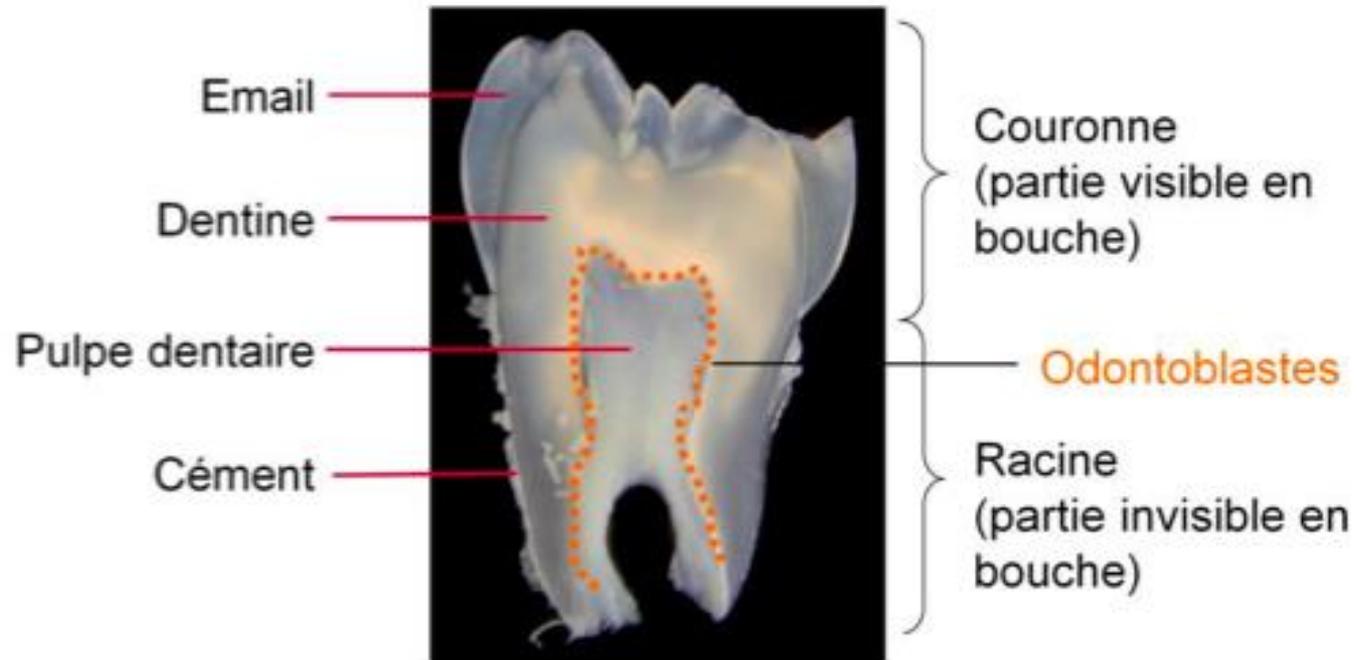


DENTINOGENESE

UE 13

Les tissus dentaires



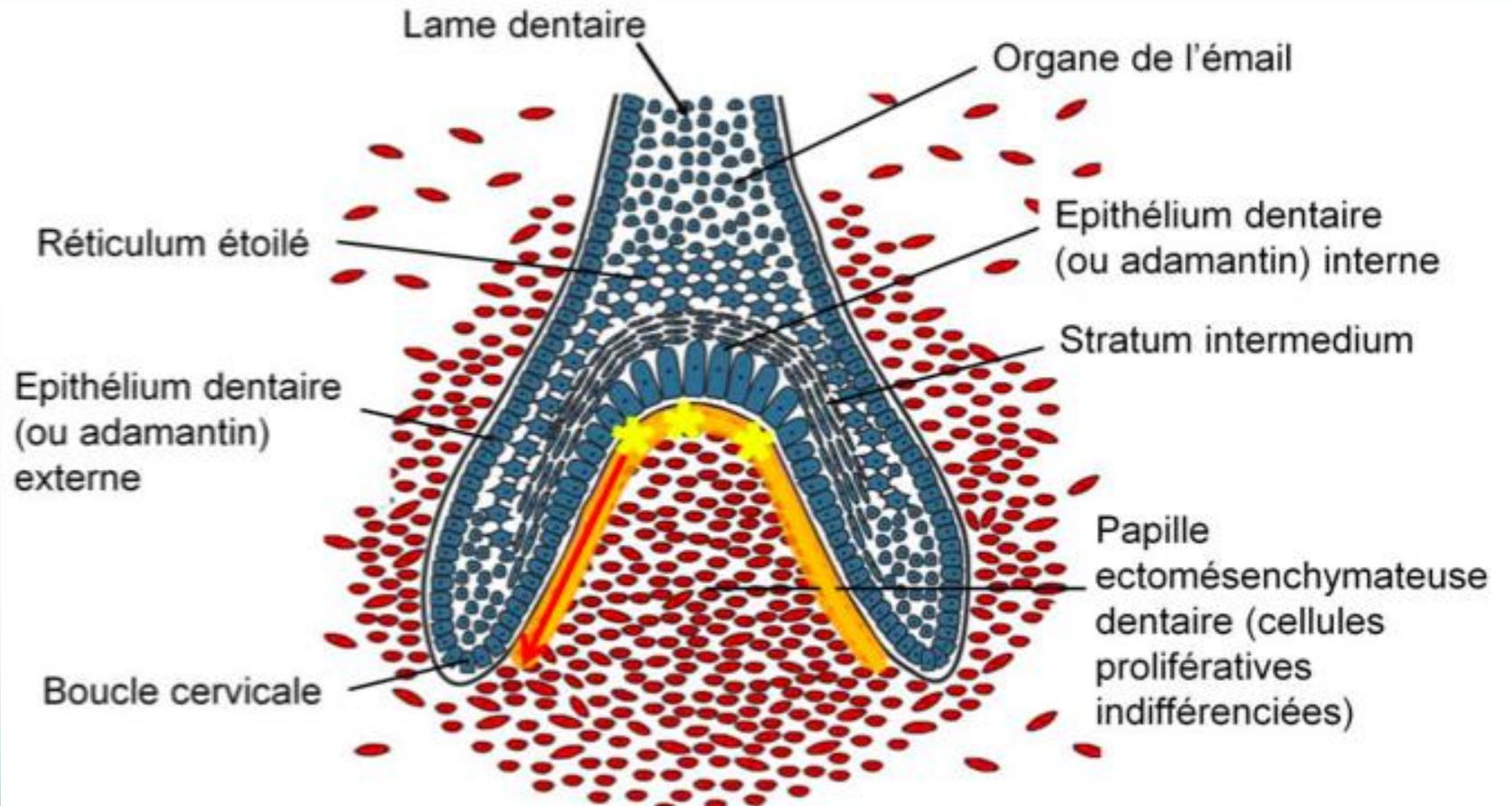
La dentine

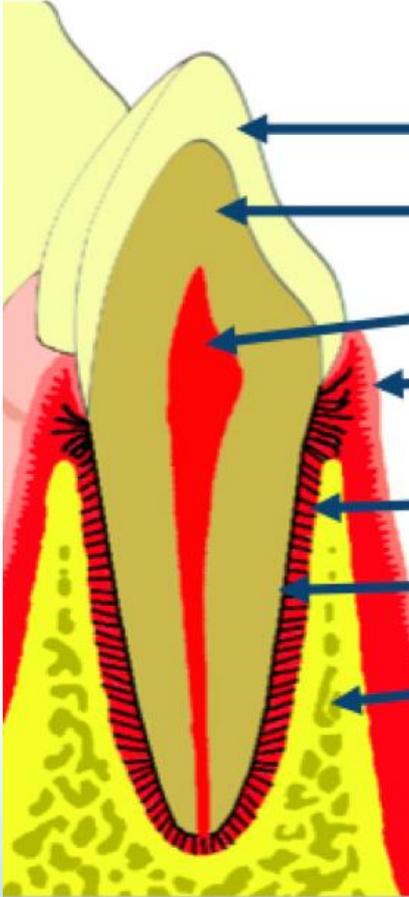
- Tissu minéralisé
- Occupe le volume le plus important de la dent
- **70% minéral**
- **20% matrice organique**
- **10% eau**
- Formée de milliers de tubules parallèles

Dentinogense

- Formation de la dentine par les **odontoblastes**
- **2 étapes :**
 - 1/ Synthèse et sécrétion de prédentine
 - 2/ Dépôt du minéral

Différentiation des odontoblastes



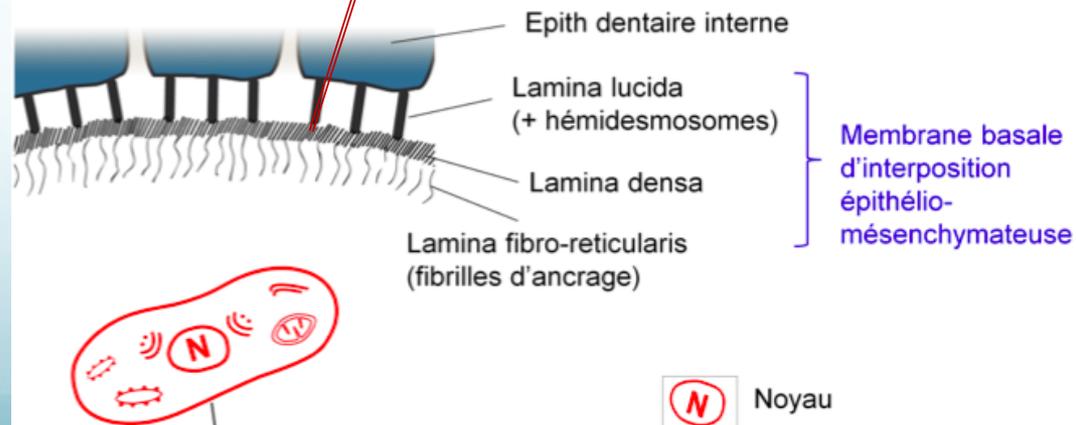
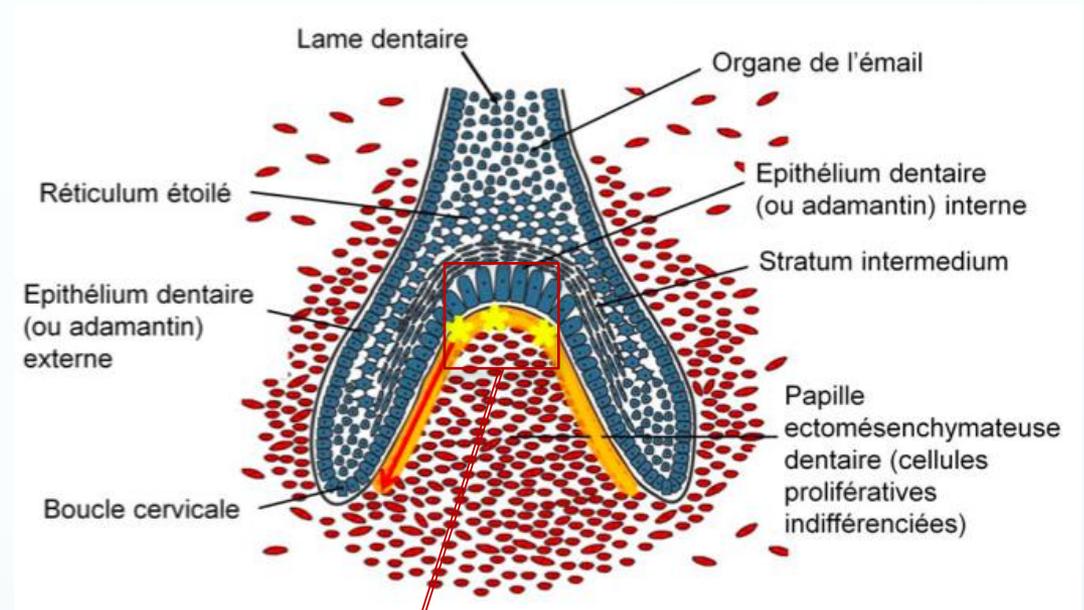


Différentiation des odontoblastes

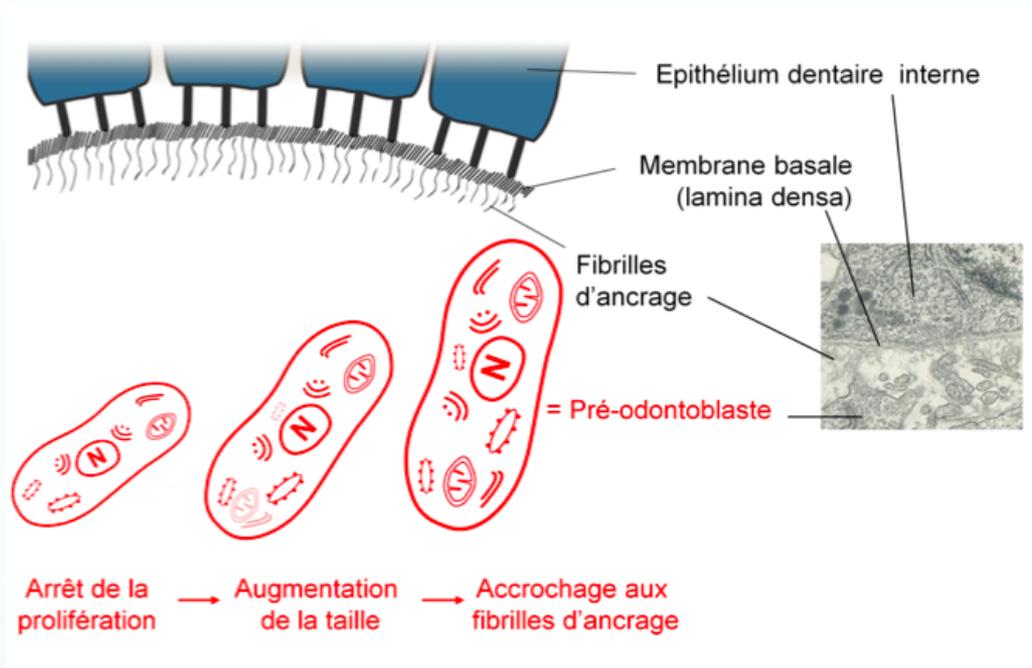
- La différenciation se fait sous l'épithélium dentaire interne
- Les premiers odontoblastes se différencient au **sommet de la cloche**
- La différenciation se fait à partir du sommet de la papille selon un **schéma temporo-spatial**

Lame basale

- **Lamina densa :**
Armature
- **Lamina lucida :**
Attachement de l'épithélium dentaire interne
- **Lamina fibroréticularis :**
Attachement de la membrane à la papille ectomésenchymateuse grâce à des fibrilles d'ancrage



Formation du PRE-ODONTOBLASTE



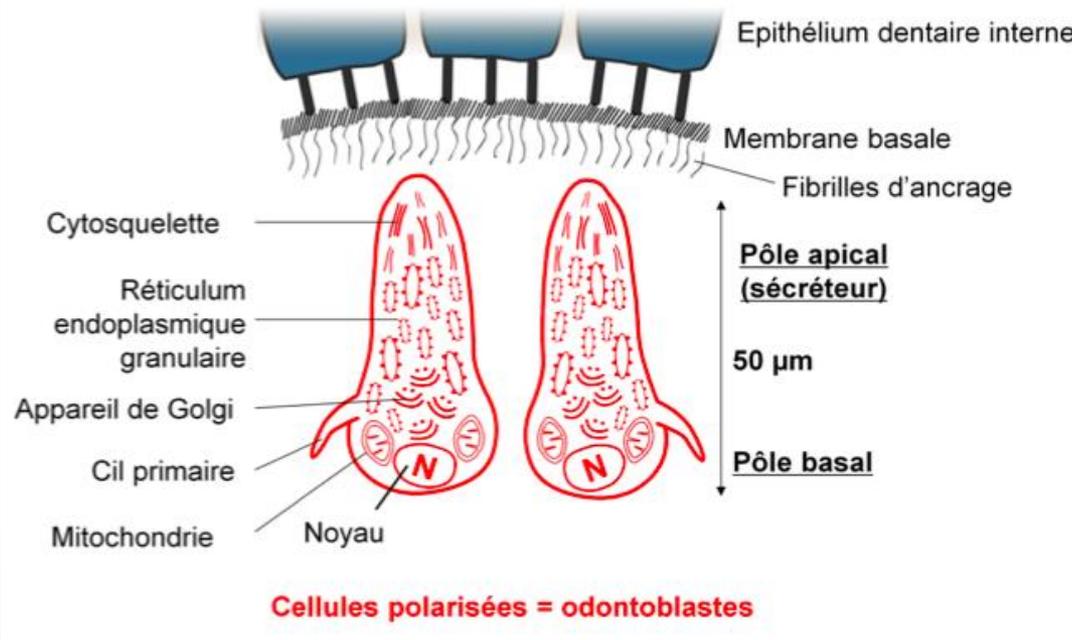
- 3 étapes essentielles
 - Arrêt de la prolifération cellulaire
 - Augmentation de la taille
 - Accrochage aux fibrilles d'ancrage

Cellules ectomésenchymateuses -> PRE-ODONTOBLASTES

Polarisation odontoblastique

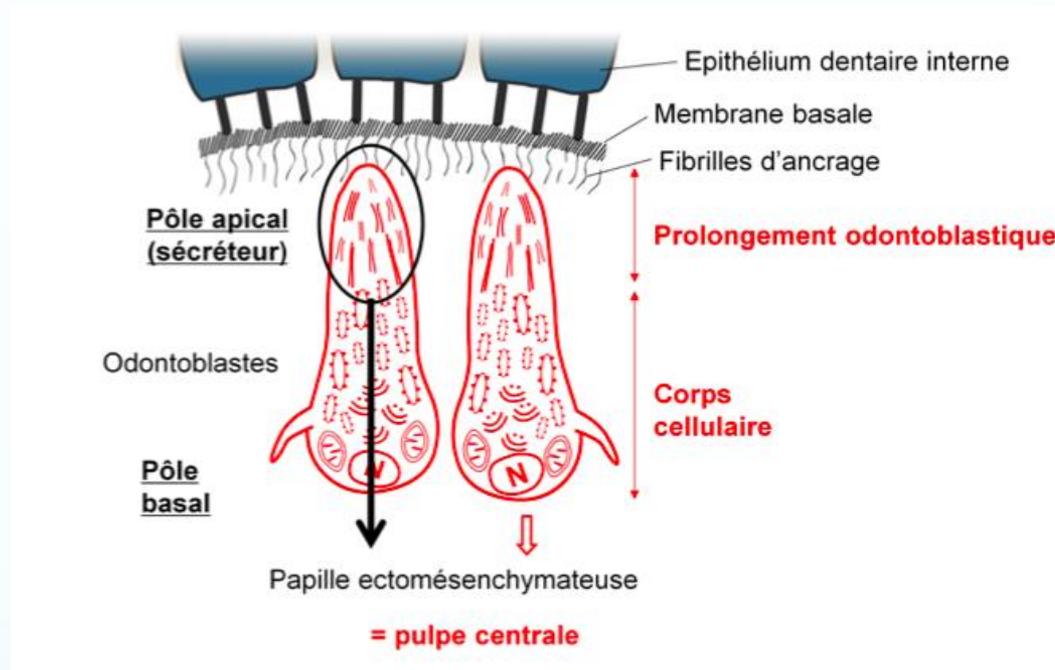
- **PRE-ODONTOBLASTES -> ODONTOBLASTE**
- 1/ Ils se **polarisent**
 - Noyau s'éloigne de la membrane basale
 - RE et Golgi en position supra nucléaire
 - RE parallèle au grand axe de la cellule
 - Golgi plus central, se tourne vers la membrane basale
 - Apparition d'un **cil primaire**
 - Des éléments du cytosquelette s'accumulent au pôle de la cellule proche des fibrilles d'ancrage
 - Le corps cellulaire atteint 50 microns

Polarisation odontoblastique



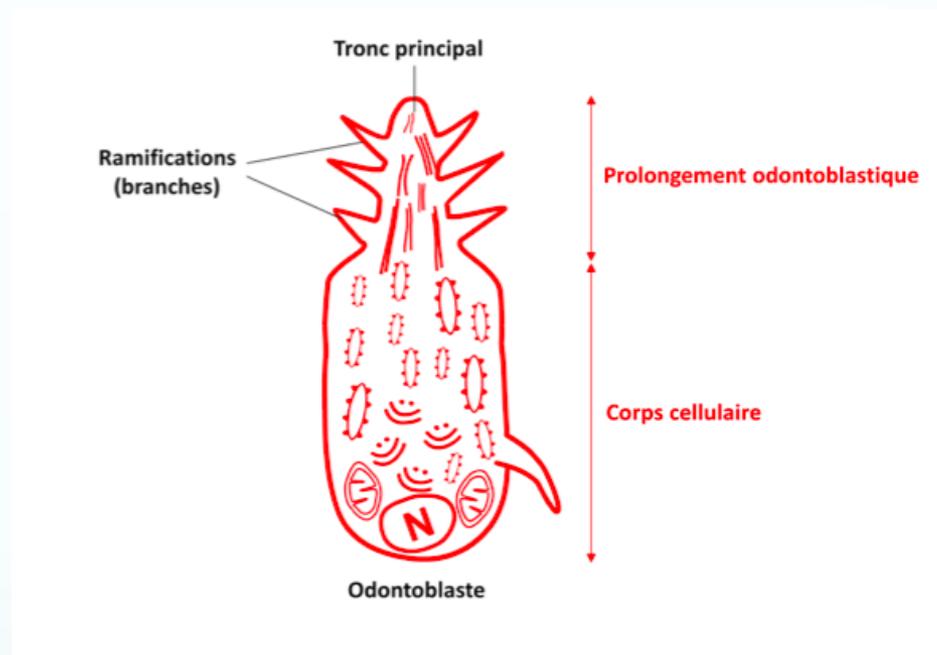
- Région de la cellule où se trouve le noyau : **Pôle BASAL**
- Région de la cellule proche des fibrilles d'ancrage : **Pôle APICAL sécréteur**

Formation d'un prolongement odontoblastique (pôle apical)



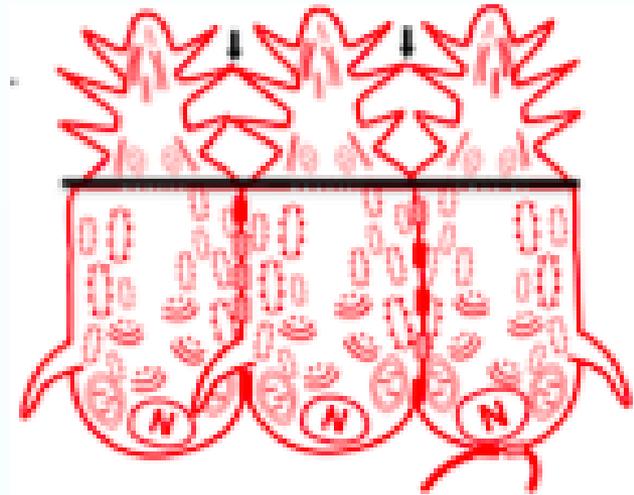
- Prolongement au pôle apical (proche des fibrilles)
- Entraîne le recul des corps cellulaires en direction du centre de la papille
- On parle de **pulpe dentaire**

Ramification du prolongement odontoblastique



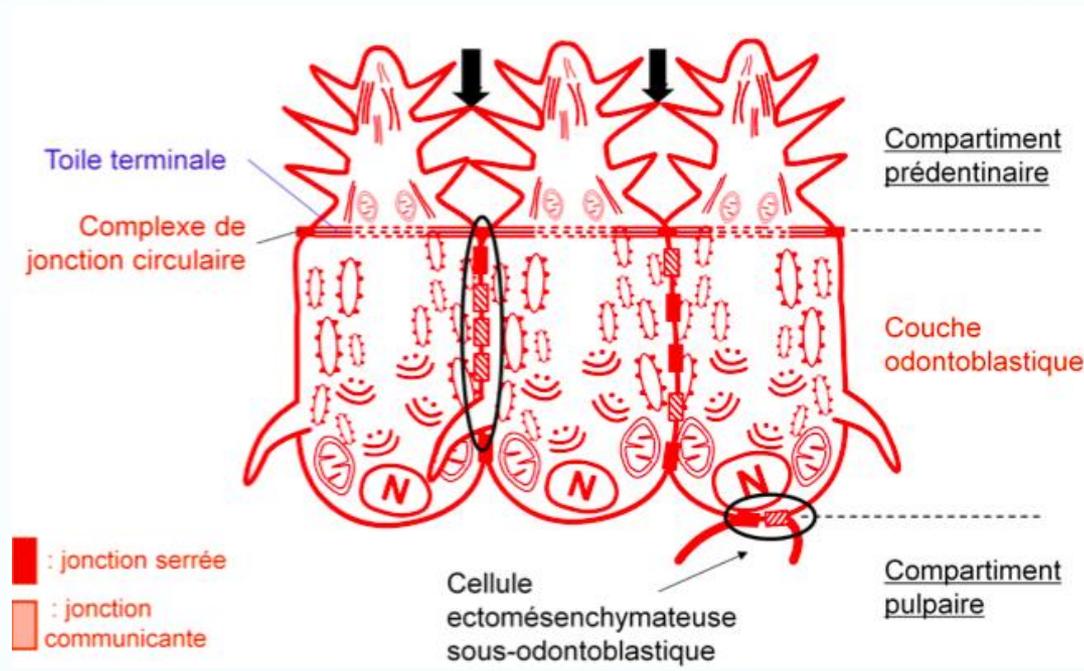
- Ce prolongement au pôle apical **se ramifie** rapidement
- Il contient un cytosquelette important
- **Pas d'organe de synthèse** sauf quelques mitochondries
- Contendra plus tard des vésicules contenant les constituants de la prédentine

Toile entre le corps cellulaire et le prolongement odontoblastique



- S'y trouve des filaments d'actine et de vimentine
- Ils forment une toile qui sépare les deux parties de l'odontoblaste
- Cette toile laisse passer les vésicules
- Surtout au niveau de la partie centrale, plus lâche

Jonction intercellulaires



- De nombreuses jonctions serrées et communicantes apparaissent entre :
 - Les odontoblastes
 - Les odontoblastes et les cellules sous-odontoblastiques
 - Les ramifications des prolongements entrent également en contact

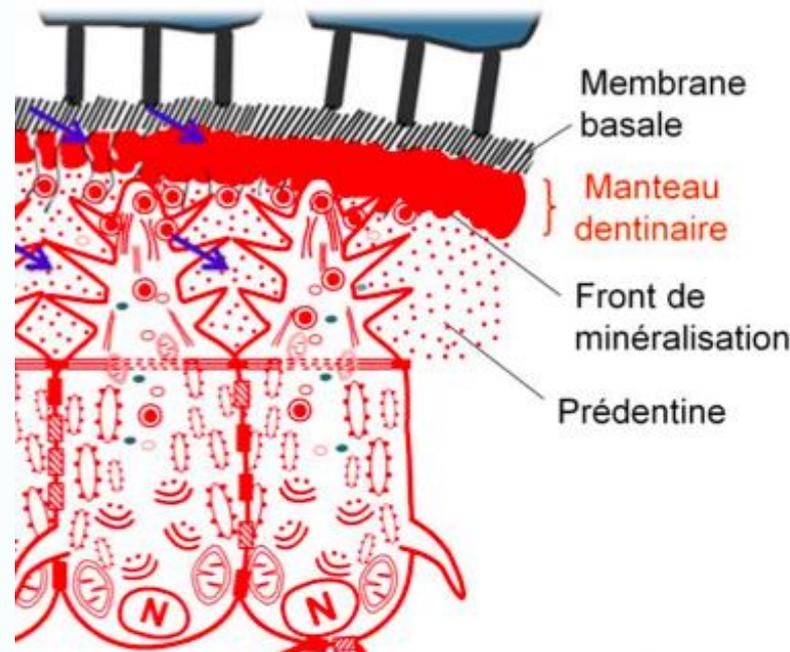
Aboutit a une **couche cohésive de cellules**

Les odontoblastes SECRETEURS

Une fois la couche odontoblastique formée, les odontoblastes synthétisent les constituants de la **pré dentine**

- Ces constituants sont sécrétés :
 - 1/ Entre les fibrilles d'ancrage de la membrane
 - 2/ Puis, autour des prolongements odontoblastiques
- Cette première couche de matériaux est appelée **manteau dentinaire**
- Cette couche devra être minéralisée grâce à des ions **calcium et phosphates**, apportés par des vésicules

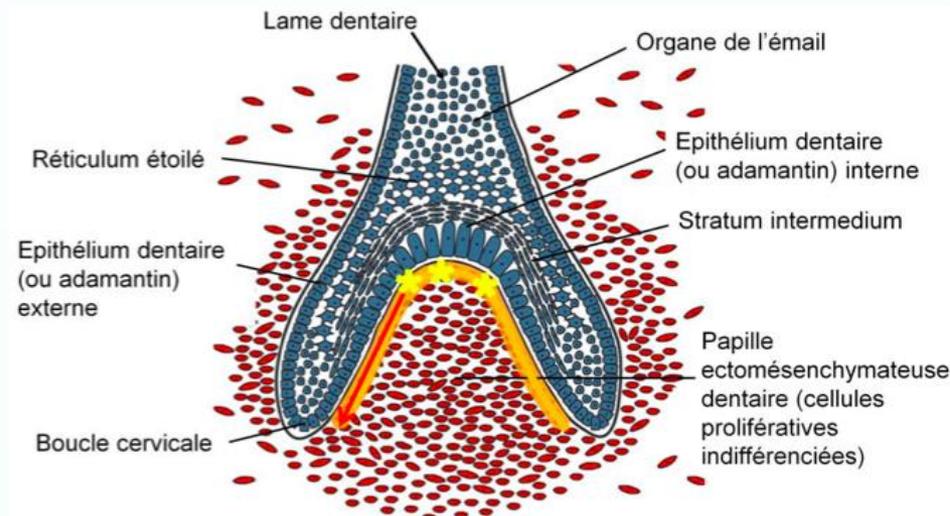
Sécrétion de pré-dentine



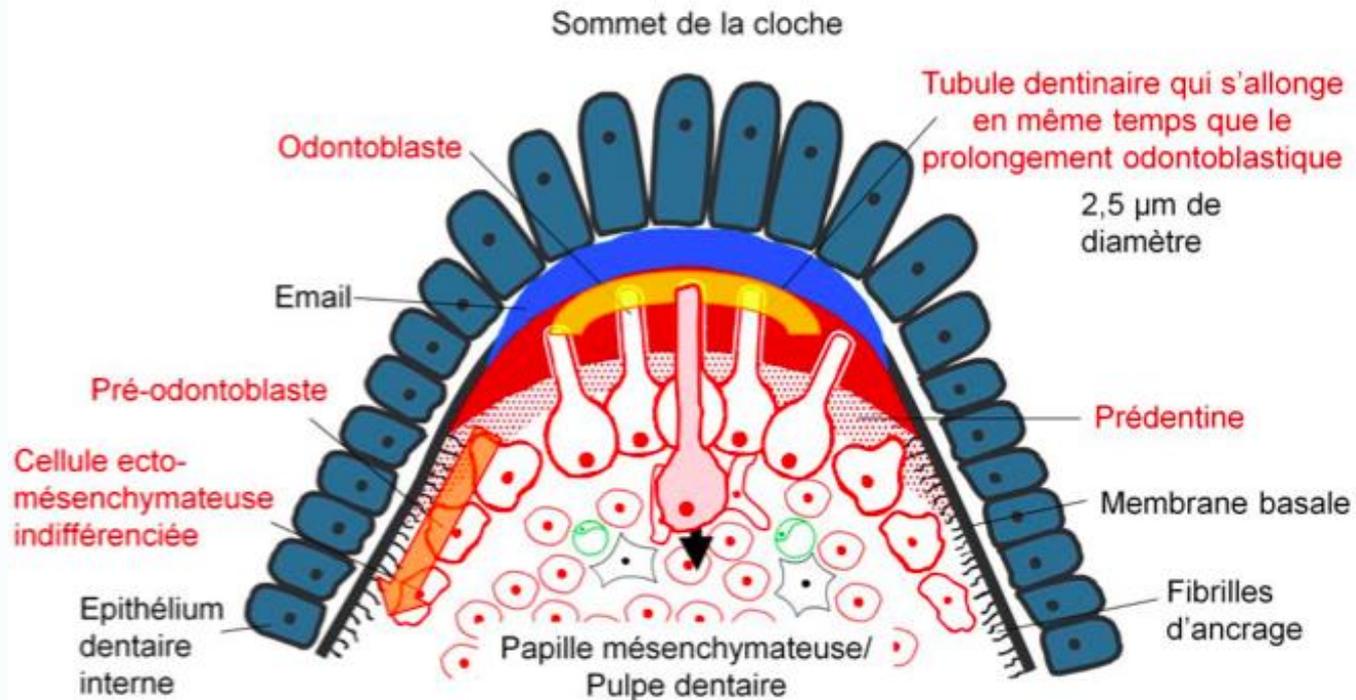
- Après sécrétion, la minéralisation peut se faire si la pré-dentine a atteint :
 - 20 à 30 microns au niveau de la couronne
 - Quelques microns au niveau de la racine

L'interface entre la pré-dentine non minéralisée et la dentine minéralisée est appelée **front de minéralisation**

Suite de la différenciation des odontoblastes



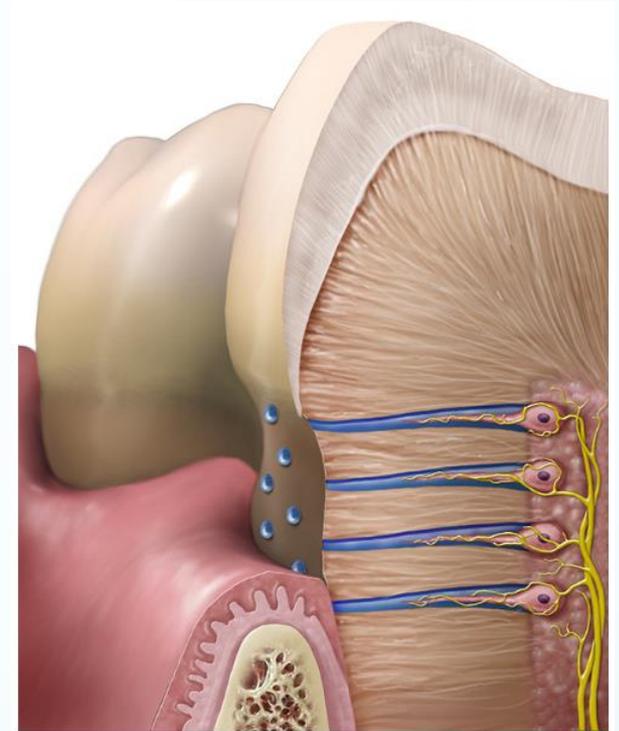
- La différenciation des odontoblastes commence au sommet de la cloche
- Elle se poursuit de proche en proche sur les bords latéraux selon un **gradient temporo-spatial**
- Les cellules les plus différenciées sont donc au sommet de la cloche, les moins différenciées au niveau de la boucle cervicale



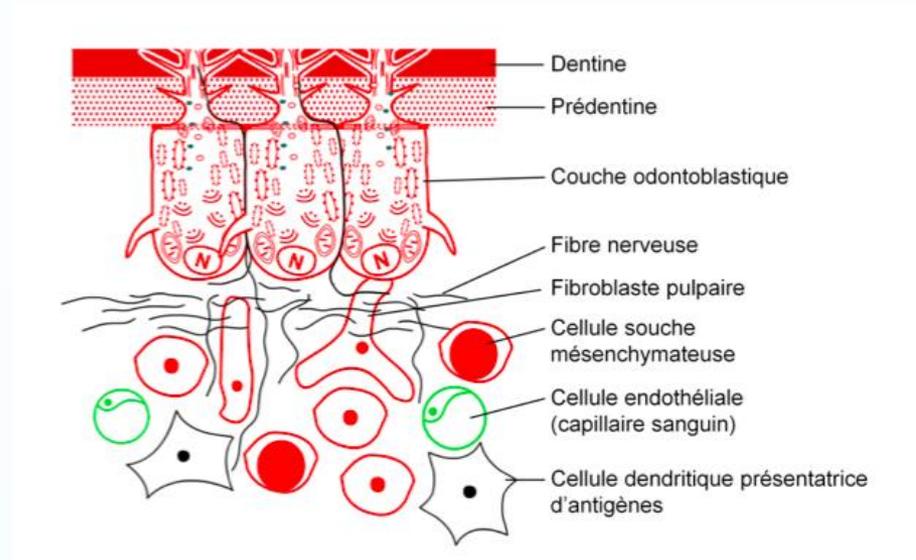
- Le dépôt continu de pré-dentine repousse le corps cellulaire odontoblastique vers le centre de la pulpe
- On note un allongement du prolongement odontoblastique
- Qui se retrouve inclus dans un petit tube de dentine : **tubule dentinaire** (de 2,5 microns de diamètre)

Structure de la dentine

- La dentine est formée de dizaine de milliers de tubules a peu près parallèles les uns aux autres
- Ces tubules confèrent à la dentine une grande **perméabilité**
- Cette perméabilité est accrue par des **tubules secondaires**, qui contient les ramifications des prolongements odontoblastiques

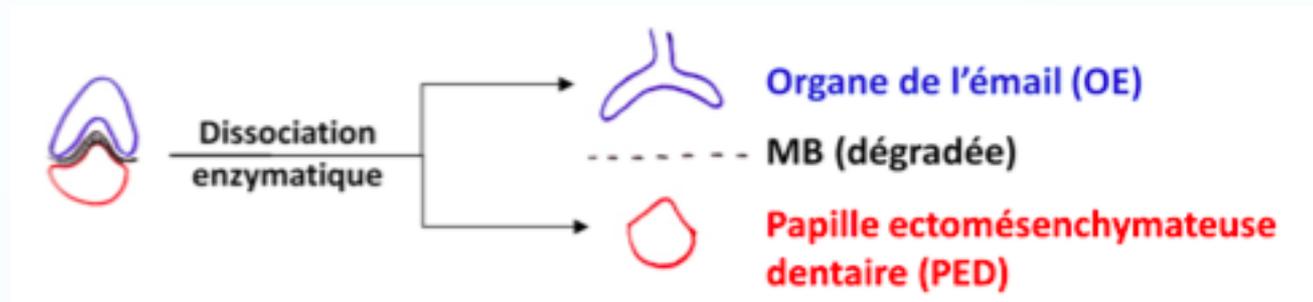


Relation des odontoblastes avec les cellules sous odontoblastiques



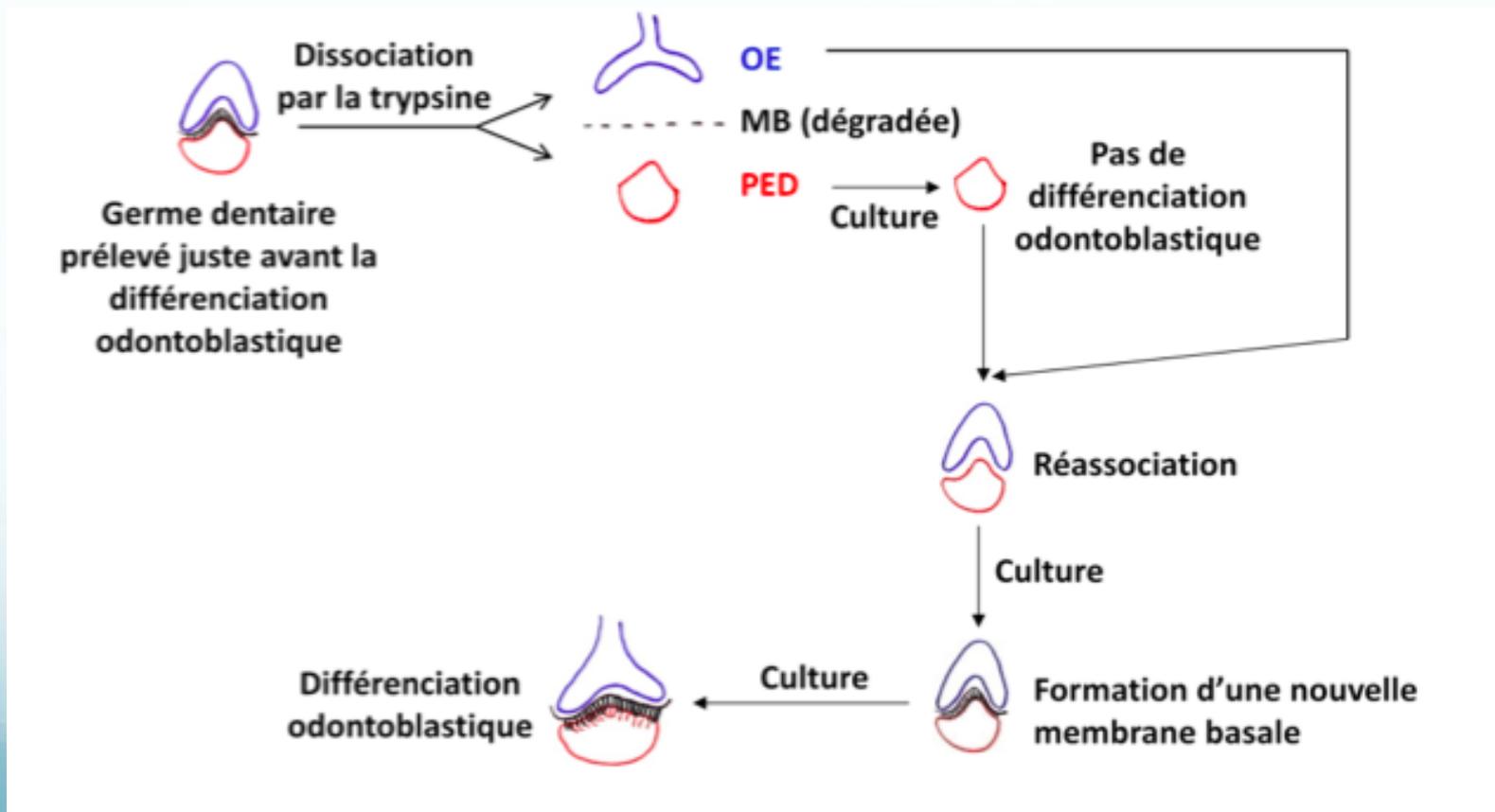
- Les odontoblastes sont en relation étroite avec les cellules de la région sous odontoblastique
- Grace aux jonctions communicantes et serrées
- Ces cellules sont :
 - Des fibroblastes pulpaires
 - Des cellules endothéliales des capillaires sanguins
 - Des cellules immunitaires pulpaires
 - Des fibres nerveuses

Régulation de la différenciation odontoblastique

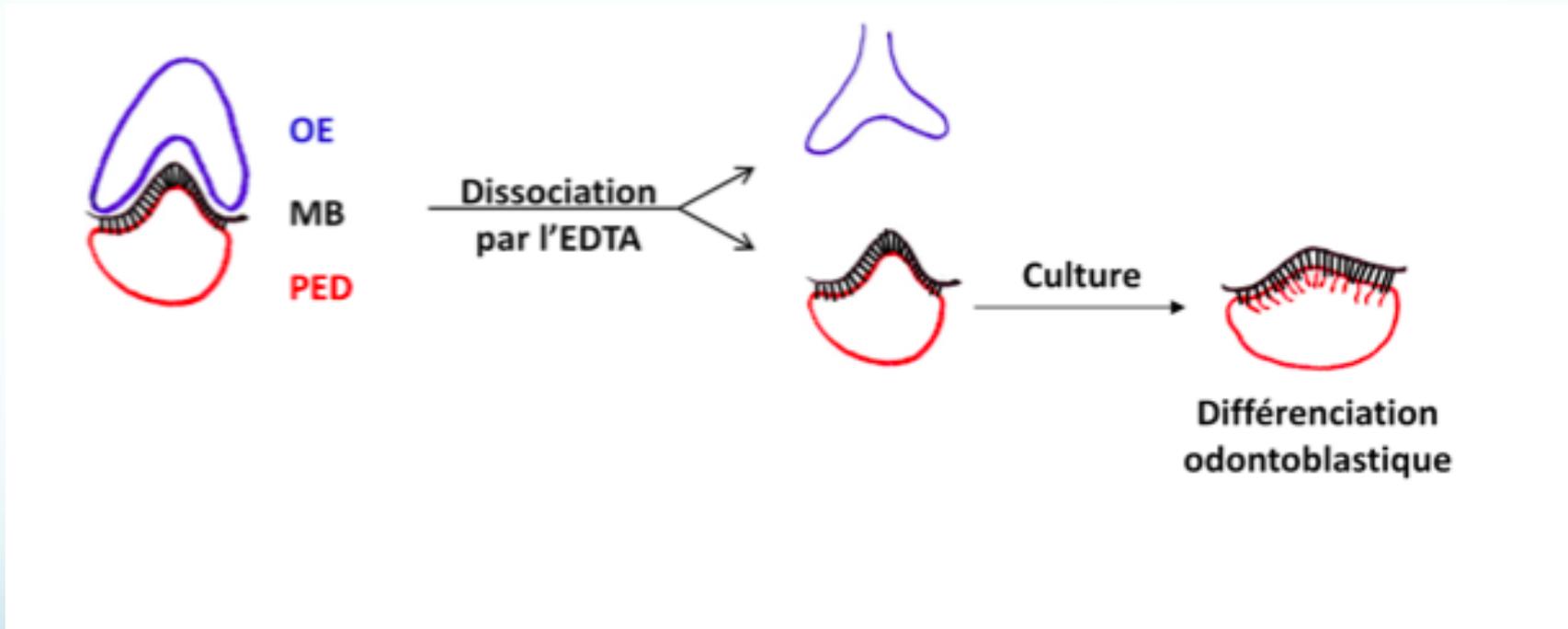


- C'est un phénomène hautement régulé
- Deux expériences ont été faites pour prouver l'importance de **l'épithélium dentaire interne** et de la **lame basale** dans la dentinogenèse
- Ces expériences font appel à des dissociations qui vont séparer l'épithélium dentaire interne / lame basale / papille ectomésenchymateuse

Importance de l'épithélium dentaire interne



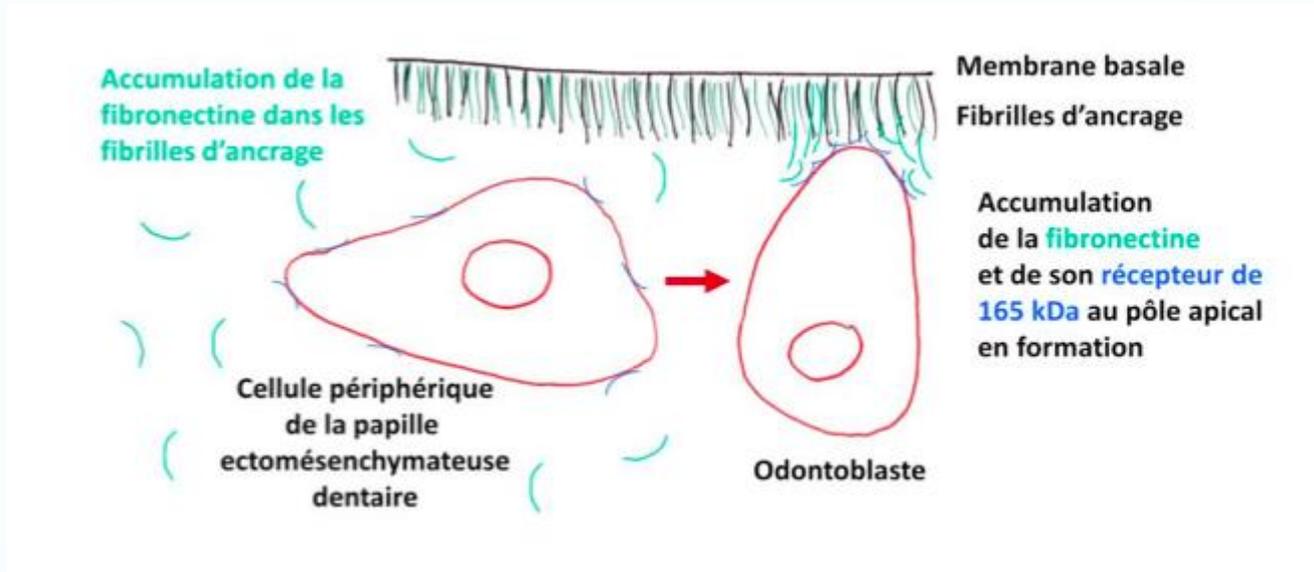
Importance de la membrane basale



Régulation de la différenciation odontoblastique

- **L'information en provenance de l'épithélium dentaire interne est stocké dans la membrane basale.**
- **Une fois l'information dans les fibrilles d'ancrage, l'épithélium n'est plus nécessaire**

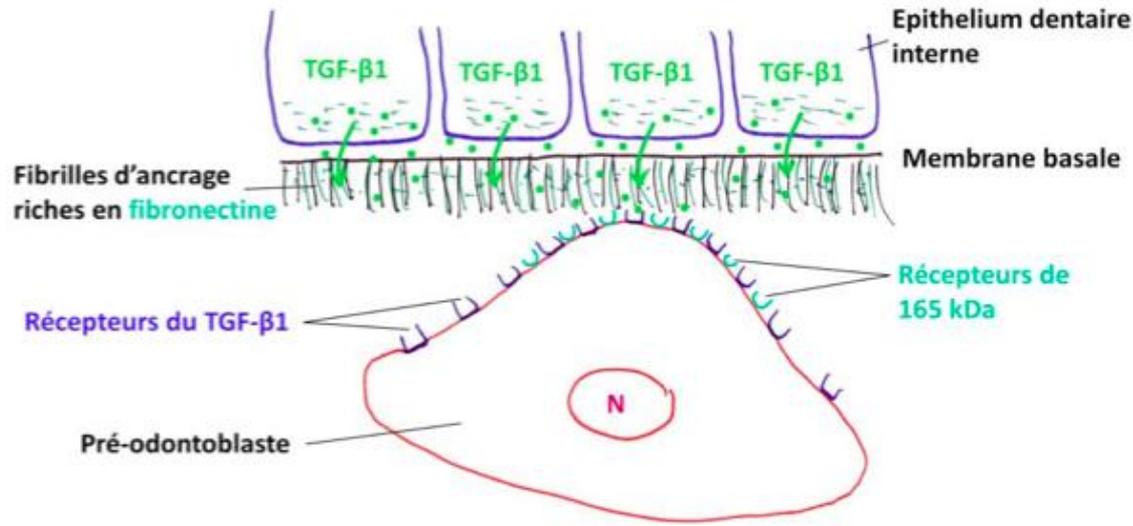
Mise en évidence du rôle de la fibronectine



- Après ces expériences, on a cherché à identifier les molécules constitutives des fibrilles d'ancrage de la membrane basale
- La **fibronectine**, semble être importante à ce niveau là
- Elle entoure complètement les cellules et s'accumule dans les fibrilles d'ancrage

- On note l'apparition d'un récepteur de 165 kDa sur les cellules proches de la membrane basale
- Cela permet l'accrochage des cellules aux fibrilles et déclenche le phénomène de polarisation
- **Mais la fibronectine n'induit pas à elle seule la polarisation odontoblastique**
- Elle est nécessaire mais pas suffisante

Mise en évidence du rôle de TGFβ1



- L'autre composant nécessaire est le facteur de croissance **TGFβ1**
- Il est importé par les cellules de l'épithélium dentaire interne
- Après sécrétion, il est stocké dans les fibrilles d'ancrage de la membrane basale enrichie en fibronectine

- **TGFBéta-1 est capable d'induire la différenciation odontoblastique lorsqu'il est associé a la fibronectine**
- En résumé : TGFBéta-1 produit par l'épithélium dentaire interne s'associe a la fibronectine des fibrilles d'ancrage puis est reconnu par ses récepteurs spécifiques a la surface des **pré-odontoblastes** et provoque, en association avec la fibronectine, **la polarisation puis l'activation** de la cellule qui devient **odontoblaste**

Composition et maturation de la matrice dentinaire

- Essentiellement composée de **collagène de type 1**
- Mais aussi, en quantité moins importante :
 - Des GP non collagéniques impliquée dans la minéralisation
 - D'autres types de collagène
 - Des PG
 - Des métalloprotéases matricielles (MMP)
 - Des facteurs de croissance
 - Des protéines de l'émail
 - Des protéines sériques
 - Des phospholipiques

Deux sites principaux de sécrétions des constituants de la prédentine par les odontoblastes

- 2 sites principaux :
 - 1/ A la base du prolongement odontoblastique
 - Ici sont sécrétés **collagène et PG**
 - 2/ A l'extrémité du prolongement odontoblastique, proche des fibrilles d'ancrage de la membrane

C'est au niveau de ce deuxième site que la première couche de minéral va être déposée, entre les fibrilles

 - Ici sont sécrétés **GP**

- Une fois sécrétée, la prédentine subit une maturation
- Cette maturation consiste en :
 - La **structuration du réseau collagénique**
 - La **dégradation de GP et PG** par des enzymes

Les collagènes

- Collagène de type 1 : **85%**
 - Type 1 classique (2 alpha1 et 1 alpha2) : **85%**
 - Type 1 trimère (3 alpha1) : **15%**

Ce collagène constitue **l'armature de la matrice dentinaire**

- Cette matrice est composée de fibres de collagène de gros diamètre
- Des molécules de pro-collagène sont sécrétées par les odontoblastes
- Elle s'assemblent pour former des fibrilles puis des fibres dont le diamètre peut aller jusqu'à 200 microns

- Le nombreuses liaisons s'établissent entre les fibres de collagène sous l'action d'une enzyme : **la lysyloxydase**
- Elle est sécrétée par les odontoblastes
- L'épaisseur de la prédentine correspond au temps nécessaire à la formation et à la stabilisation de ce réseau collagénique
- **Le collagène 1 a dont une rôle d'armature de la matrice dentinaire et support au minéral dentinaire**

- Collagène de type 5 : **3%**
 - Principalement en association avec les fibres de collagène de type 1
- Collagène de type 4 : **très faible**
 - A proximité du corps cellulaire odontoblastique

- **La première couche de prédentine se situe entre les fibrilles d'ancrage de la membrane basale**
 - Ici, les fibres de collagène sont de **petite taille et parallèles aux fibrilles d'ancrage**
- Pour la prédentine située autour du prolongement odontoblastique :
 - Les fibres de collagènes sont de **gros diamètre et perpendiculaires aux fibrilles d'ancrage**

Les protéines non collagéniques

- Les **SIBLINGs** (5)
 - La sialophosphoprotéine dentinaire
 - La phosphoprotéine matricielle dentinaire-1
 - La sialoprotéine osseuse
 - L'ostéopontine
 - La phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle

- 7 caractéristiques communes :
 - Présentes **dans l'os et la dentine**
 - **Sécrétées durant la formation et la minéralisation** de ces deux tissus
 - Possèdent **une séquence adhésive RGD** qui leur permet de se lier à la membrane cellulaire sur des récepteurs de type intégrine
 - Peuvent par ce biais transmettre un signal en activant des **voies de signalisation intracellulaires**
 - **Phosphorylées**, ce qui leur donne un caractère **acide**
 - **Glycosylées**
 - Leur gène sont regroupés sur **le chromosome 4 en région q21**

La sialophosphoprotéine dentinaire DSPP

- Protéine de grande taille
- 1301 AA
- Protéine **inactive**
- A une courte durée de vie, elle est rapidement clivée après sa sécrétion
- Elle n'est pas présente dans la prédentine ni la dentine
- Composée de 3 parties distinctes

DSPP (3 parties) :

NH₂

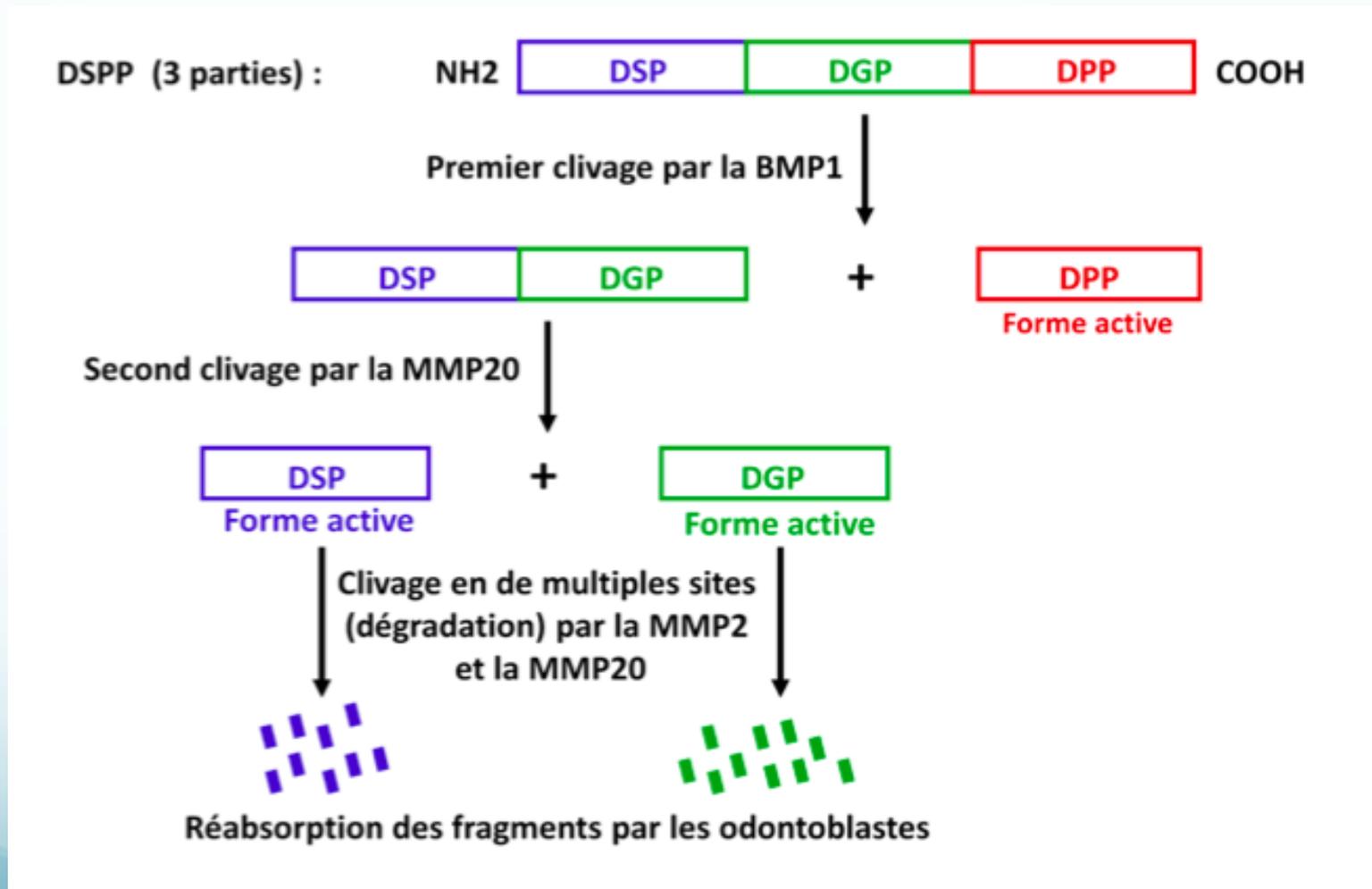
DSP

DGP

DPP

COOH

Clivage et activation de la DSPP



Propriétés des protéines issues de la DSPP

- **Sialoprotéine dentinaire DSP**
 - 95 kDa
 - 5 à 8% des protéines non-collagéniques
 - Faiblement phosphorylées
 - Fortement glycosylées
 - Contient beaucoup d'acide sialique
 - Proté deux chaîne de chondroïtine-6-sulfate
 - Est sécrétée dans la prédentine
 - Localisée principalement dans le prédentine et la paroi des tubules dentinaire
 - Elle pourrait mentenir l'ouverture tubulaire

- **Glycoprotéine dentinaire DGP**
 - 19 kDa
 - Fonction inconnue

- **Phosphoprotéine dentinaire DPP**

- 140 kDa
- 50% des protéines non-collagéniques
- Très acide, pHi de 1,1
- 85% d'acide aspartique (D) et de phosphosérine (S)
- Séquence surtout constituée de dipeptide DS et de tripeptides DSS
- Cela forme des domaine fortement négatif qui permettent de lier les ions calcium
- Sécrétée à proximité du front de minéralisation
- Se lie au collagène de type 1 de manière covalante
- Concentre les ions calcium dans la fibre de collagène de type 1 et induit la formation et la croissance des cristaux

Role des SIBLINGs dans la minéralisation de la prédentine

- La sialophosphoprotéine dentinaire +
- La phosphoprotéine matricielle dentinaire-1 +
- La sialoprotéine osseuse +
- L'ostéopontine -
- La phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle -

Autres protéines non collagéniques

- **Protéines-Gla**

- L'ostéocalcine : la plus abondante (85% des protéines-Gla)
- La protéine-Gla matricielle (15% des protéines-Gla)

Ces deux protéines régulent **négativement** la minéralisation de la matrice en inhibant la formation de cristaux

- **Glycoprotéines acides**

- L'ostéonectine
- La thrombospondine
- La glycoprotéine acide osseuse BAG-75

Les protéoglycanes

- Peu abondants
- Représentent moins de 5% des protéines non-collagéniques
- Portent des chaînes chondroïtine-4-sulfate
- Dégradés par des enzymes (métalloprotéases) proche du front de minéralisation
- Car ils sont inhibiteur de la minéralisation et de la fibrillogenèse du collagène

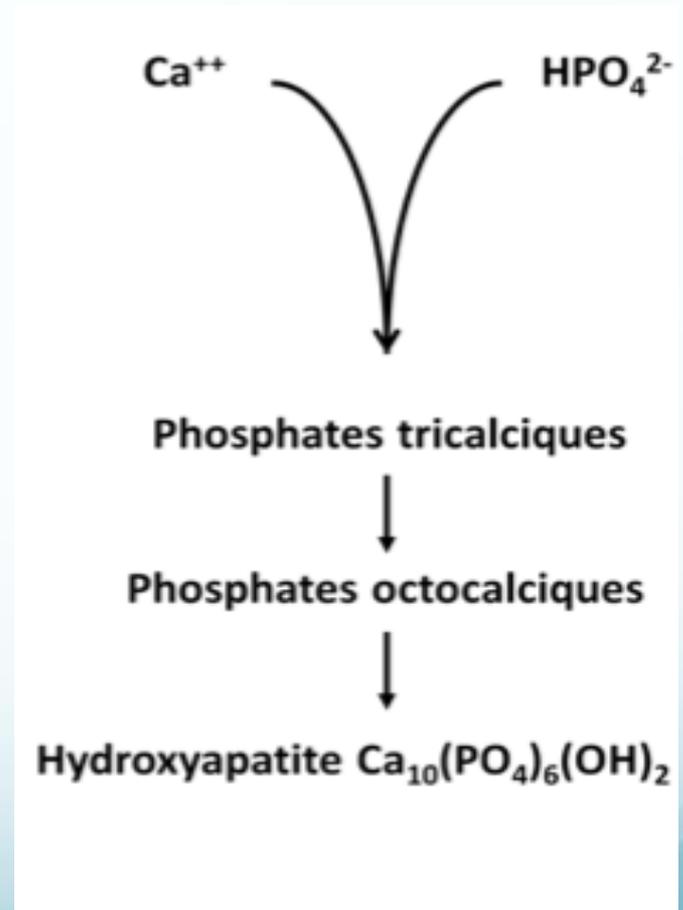
- Environ 40% des protéoglycanes vont disparaître de la prédentine lors de la maturation
- La MMP-3 secrétée par les odontoblastes dégrade les chaînes chondroïtine-4-sulfate
- Ils sont détruits car ils inhibent la minéralisation : leur structure comprend des groupes sulfates et carboxyles qui fixent le calcium, le rendant indisponible pour la minéralisation
- Ils inhibent aussi la fibrillogénèse du collagène
- Leur dégradation permet ainsi une croissance du diamètre des fibres de collagène

Autres composants

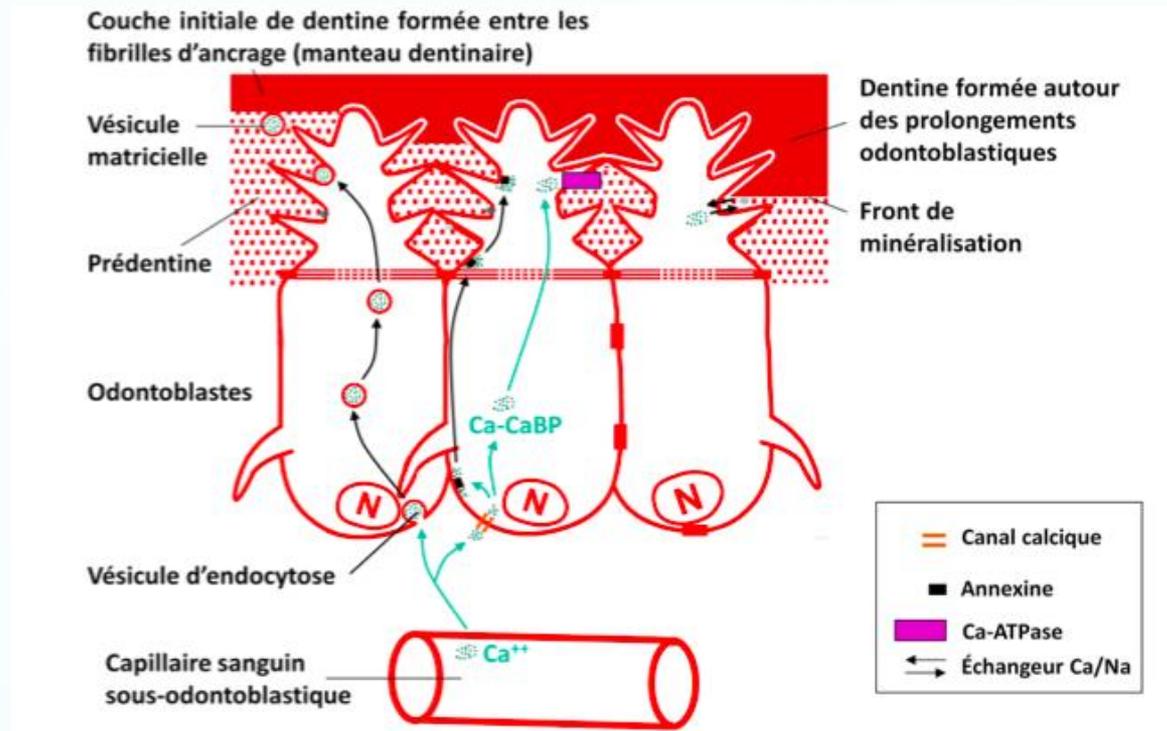
- **Facteur de croissance**
 - TGFβ-1 et BMP 2,4,6,7
- **Protéines de l'émail**
 - Amélogénine
 - MMP-20
- **Protéines sériques**
 - Albumine
 - Glycoprotéine alpha2-HS
 - IgG, IgE
- **Phospholipides issus de la membrane des vésicules matricielles**

Minéralisation de la matrice dentinaire

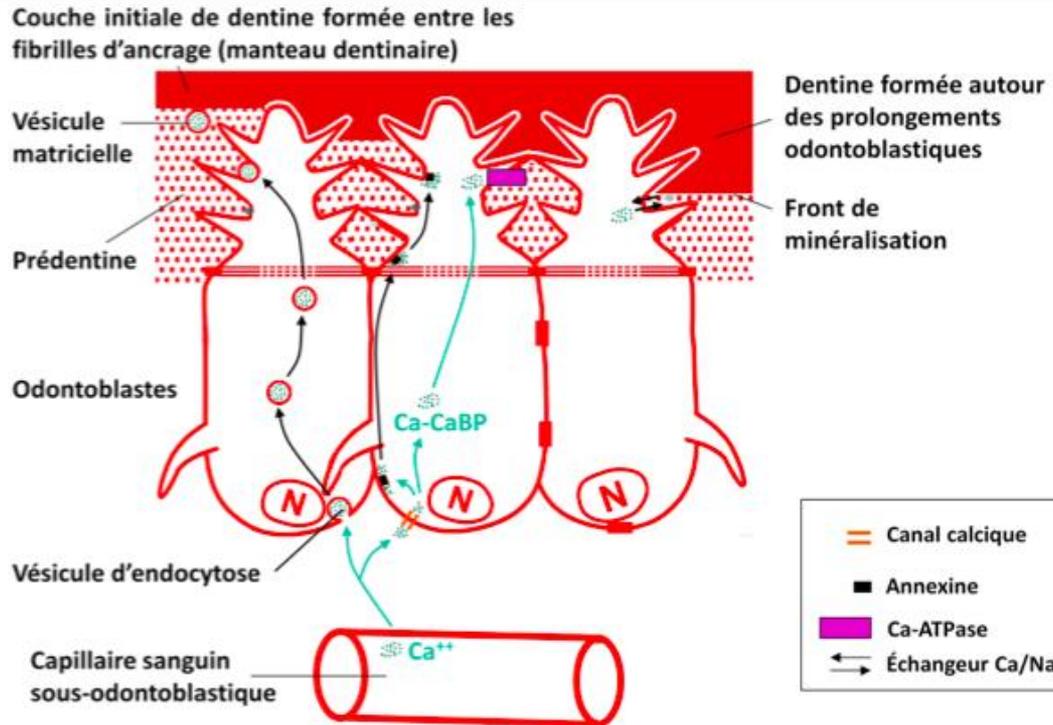
- La dentine est composée de 70% de minéral
- Ce minéral est de l'**hydroxyapatite carbonaté** principalement formé d'ions calcium et phosphate
- L'hydroxyapatite est d'abord formé de phosphate tricalcique puis octocalcique puis sa formule finale est **$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$**



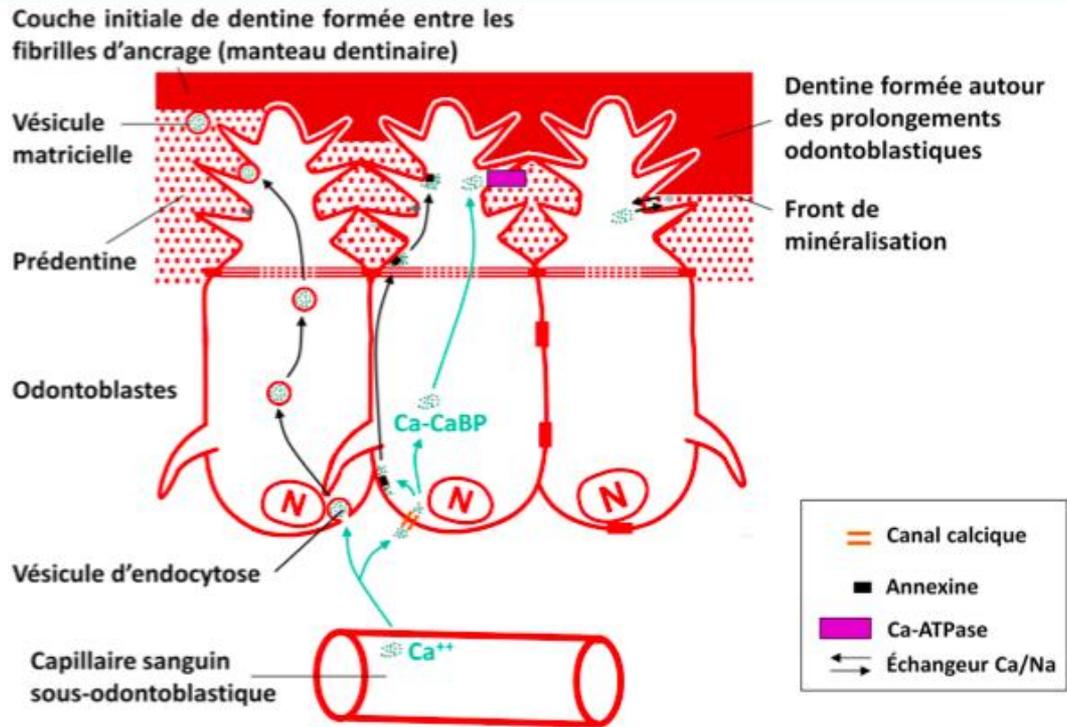
Transport du calcium



- Une quantité importante de calcium est transportée lors de la dentinogénèse
- Depuis les capillaires sous odontoblastiques jusqu'à la prédentine
- Le calcium transite essentiellement par le cytoplasme odontoblastiques à cause des jonctions serrées entre les odontoblastes



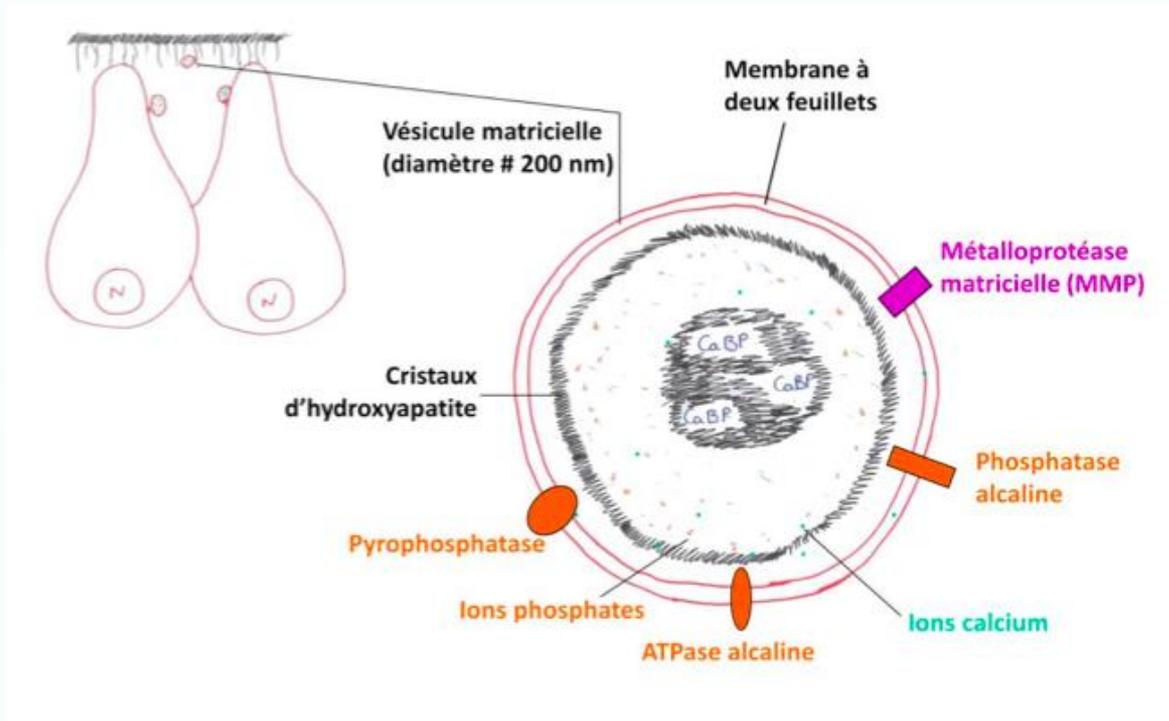
- Le **transport actif** est favorisé, présentant un meilleur contrôle de la quantité de calcium transportée
- Le calcium doit être transporté **sans augmentation** de sa concentration intracytoplasmique



- 2 hypothèses de transport :
 - Entrée du calcium par des vésicules d'endocytose capables de se déplacer jusqu'au pôle apical
 - Entrée du calcium par des canaux calciques dans la membrane des odontoblastes, dans ce cas, 2 mode de déplacement du calcium au saing de la cellule
 - Le calcium se lie a des protéines de liaison CaBPs
 - Le calcium se lie a des protéines de la membrane acides les **annexines**

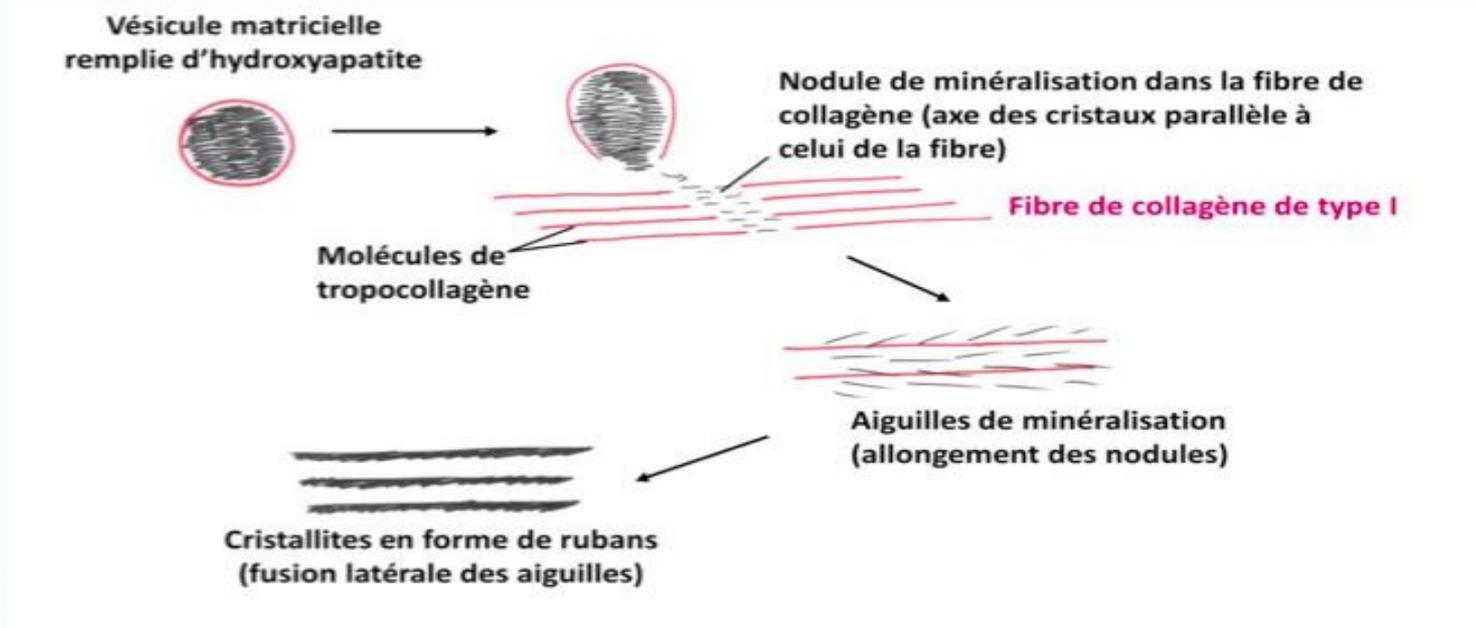
- La sortie du calcium de la cellule se fait différemment selon l'endroit ou à lieu la minéralisation de la prédentine
 - Dans le cas ou la minéralisation a lieu **entre les fibrilles d'ancrage** :
 - Le calcium est stocké dans des vésicules (lieu de formation des cristaux)
 - Dans le cas ou la minéralisation a lieu **entre les prolongements odontoblastiques** :
 - **Il n'y a pas de vésicules**, le calcium sort par des Ca-ATPase ou des échangeur sodium/calcium

- La minéralisation ne commence donc pas de la même manière entre les fibrilles et entre les prolongements odontoblastiques
- **Entre les fibrilles la formation des cristaux à lieu dans les vésicules (200 microns)**
- Ces vésicules présentent une membrane a deux feuillets où l'on trouve des **MMP2, 3, 9 et 13**
- Les MMP interviennent dans la dégradation des GP et PG qui empêchaient la minéralisation, ce qui va créer un environnement favorable



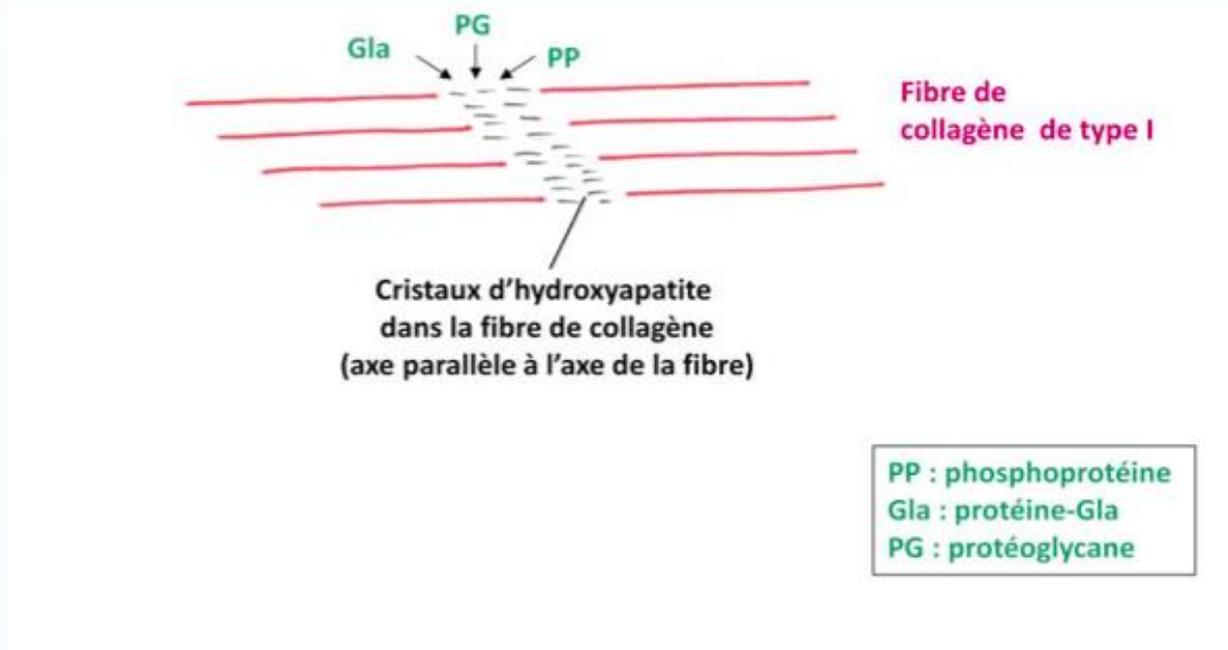
- On trouve aussi des phosphatases alcalines, des ATPases alcalines et des pyrophosphatases
- Les phosphatases alcalines vont libérer les phosphates des phosphoprotéines, ce qui va augmenter la quantité de phosphate libre

Dépôt des cristaux sur les fibres de collagène entre les fibrilles d'ancrage



- La libération du minéral de la vésicule entraîne le dépôt sur les fibres de collagène
- Cela forme des **nodules** à partir desquels la minéralisation va se propager
- La coalescence des nodules donne des **cristallites en forme d'aiguilles**
- Ces derniers fusionnent eux-mêmes pour former des **cristallites plus larges en forme de ruban**

Dépôt des cristaux sur les fibres de collagène autour des prolongements odontoblastiques



- Se fait directement dans la matrice
- **Sans vésicules**
- Les cristaux se forment directement sur les fibres de collagène

Les calcosphérites

- Dans la couronne dentaire, les cristaux s'associent pour former des structures globulaire : **les calcosphérites**
- Un calcosphérite peut englober une dizaine de tubules
- Ils sont moins nombreux au niveau de la racine
- Leur fusion conduit la formation d'une **couche continue de dentine**