

# DENTINOGENESE

## Généralités

La **dentinogenèse** comprend 2 étapes :

- ① **synthèse** et **sécrétion** par les **odontoblastes** de la **matrice organique** de la dentine (**prédentine**).
- ② **dépôt** du **minéral** sur la **prédentine**.

La **dentine** est un **tissu minéralisé**. ★

Les **4 tissus** constitutifs de la **dent** sont : **dentine**, **émail**, **pulpe dentaire** et **cément**.

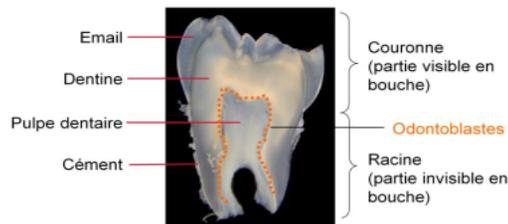
La **dentine** occupe le **volume** le plus **important** de la dent ★, elle est interposée entre l'**émail/cément** et la **pulpe dentaire** (tissu **conjonctif non minéralisé** situé au centre de la dent).

Elle est constituée de **70%** de **minéral**, **20%** de **matrice organique** et **10%** d'**eau**. (Dentine : 70-20-10) ★

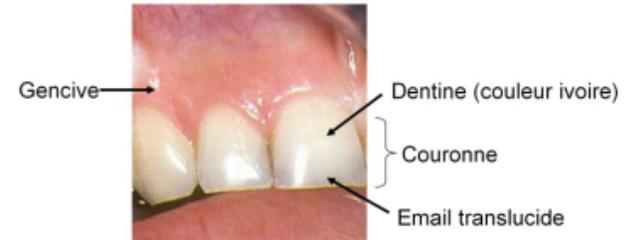
Son degré de **minéralisation** est **comparable** à celui de l'**os**, mais est inférieur à celui de l'**émail (96-98%)** et légèrement supérieur à celui du **cément (63%)**.

Sa **matrice organique** est composée principalement de **collagène I** ★ alors que le minéral dentinaire est formé principalement de **cristaux d'hydroxyapatite carbonatée**. ★

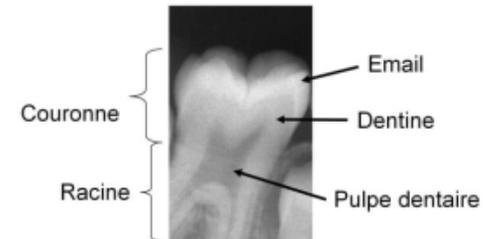
La **dentine** a ainsi une composition voisine de celle de l'**os** mais sa **structure** est très **différente** : la dentine contient des **dizaines de milliers** de **tubules parallèles** les uns aux autres qui la traversent depuis l'interface **dentine-pulpe** jusqu'à la jonction **dentine-émail** au niveau de la **couronne** et jusqu'à la **jonction dentine-cément** au niveau de la **racine**.



La **dentine**, de couleur **ivoire**, est visible par **transparence** lorsque l'**émail** est **parfaitement minéralisé**. La dentine **n'est plus visible** si l'**émail** est **mal minéralisé, opaque**.



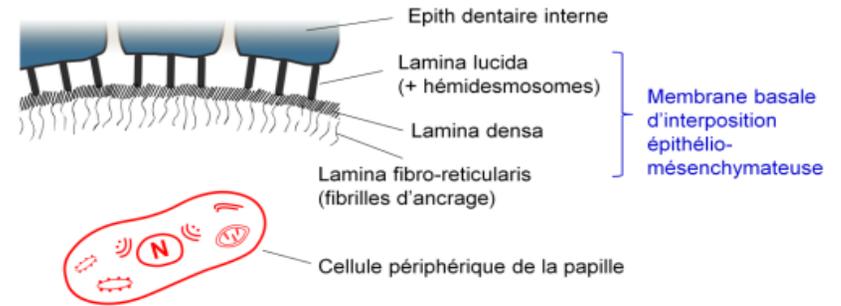
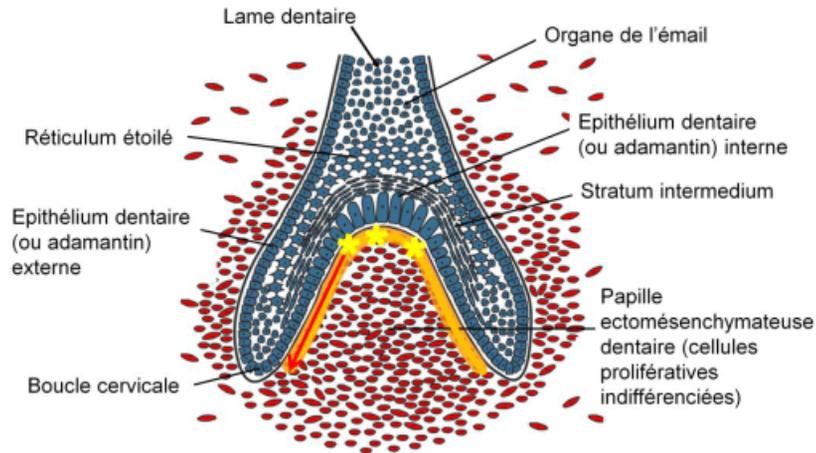
Sur les **radiographies**, la **dentine**, moins minéralisée que l'**émail**, est **moins radio-opaque** : elle apparaît plus **sombre**. Elle est plus **claire** que la **pulpe dentaire** qui n'est **pas minéralisée**.



Au stade de la **cloche**, les **odontoblastes** vont se différencier à la **périphérie** de la **papille ectomésenchymateuse, sous l'EDI**.

La **différenciation** débute au **sommet** de la **cloche** (sommet de la **papille ectomésenchymateuse**). ★★★

*J'écris ça la parce que j'ai de la place : en rose et mauve des mots encore plus imp, en rouge ce qui inhibe la minéralisation, en vert ce qui la favorise, en bleu les facteurs de croissance, en violet les protéines et en orange les enzymes/protéases. Désolée pour l'abus de couleurs mais je pense que ça aide et si vous aimez pas, imprimez en noir et blanc ;)*



Juste avant la différenciation des **odontoblastes**, à la **périphérie** de la **papille ectomésenchymateuse** on trouve :

- l'**EDI** qui repose sur une **MB** d'interposition **épithélio-mésenchymateuse** de structure classique :
- la **lamina lucida** qui permet l'attachement de l'**EDI** à la **lamina densa** par de nombreux **hémidesmosomes**
- la **lamina densa** qui constitue l'**armature** de cette **MB**
- la **lamina fibroreticularis** qui assure l'attachement de la **MB** à la **papille ectomésenchymateuse** par de nombreuses **fibrilles d'ancrage**
- les **cellules périphériques** de la **papille ectomésenchymateuse** situées à une **courte distance** de la **MB** (quelques **microns**) sont **ovales (non polarisées)** avec un **noyau central** et les **organites/composants** du **cytosquelette** sont répartis de manière **uniforme** dans le **cytoplasme**. Ces cellules vont se différencier en **odontoblastes**.

### Différenciation et Evolution de l'odontoblaste

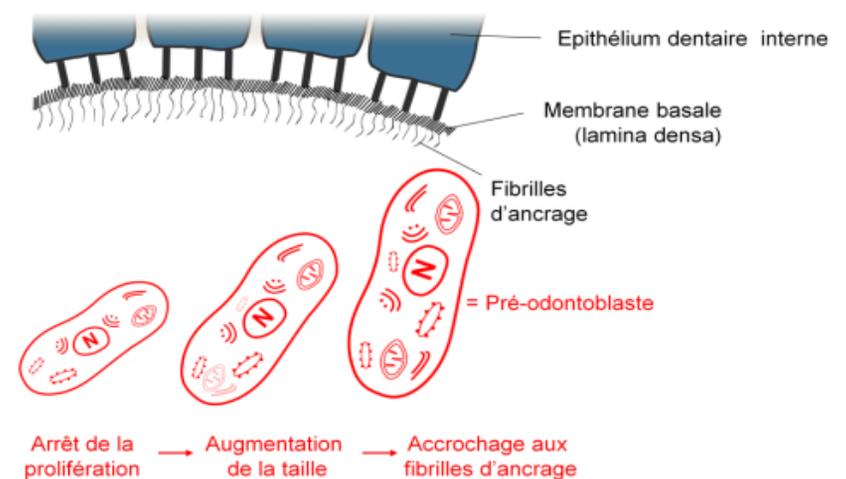
La **1<sup>ère</sup> étape** de la **différenciation odontoblastique** est :

- **arrêt de la prolifération cellulaire** ★★

Puis :

- **augmentation de la taille des cellules**

- **accrochage** par leur membrane plasmique aux **fibrilles d'ancrage** sur la face **ectomésenchymateuse** de la **MB** → **pré-odontoblaste**.



Il se **polarise** : le **noyau s'éloigne** de la **MB**, le **REG** et le **Golgi** se placent en **supranucléaire**.

Les citernes du **REG** sont **parallèles** au grand axe de la cellule. Le **Golgi**, plus **central** par rapport au **réticulum**, se tourne vers le pôle en contact avec la **MB**.

Un **cil primaire** apparaît à proximité du **noyau** et de l'appareil de **Golgi**.

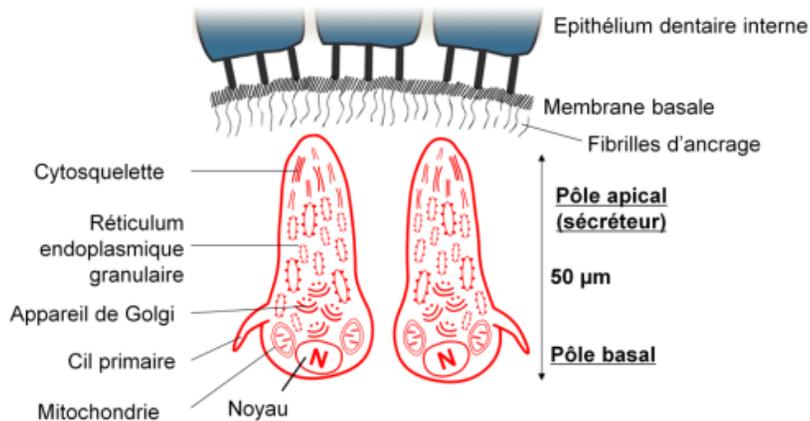
Les **éléments du cytosquelette** (microtubules, filaments intermédiaires et microfilaments) s'accumulent au **pôle proche** des **fibrilles d'ancrage**.

Les **mitochondries** restent **dispersées** dans la cellule.

On observe ensuite une forte augmentation de la quantité de **REG**, **Golgi** et **mitochondries**.

Le **corps cellulaire s'allonge** pour atteindre **50 µm**.

La région où se trouve le noyau devient le **pôle basal**, la région opposée, proche des **fibrilles d'ancrage**, devient le **pôle apical sécréteur**★. La cellule a une forme de **poire**.



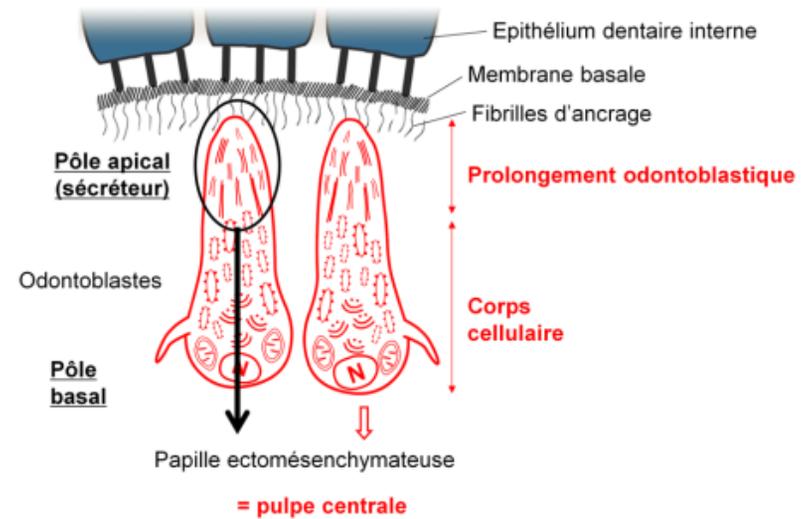
**Cellules polarisées = odontoblastes**

Pré odontoblastes → accrochage → polarisation → Odontoblastes

Un **prolongement** se forme au **pôle apical**★★★, au contact des fibrilles d'ancrage.

Son allongement entraîne le **recul des corps cellulaires** odontoblastiques en direction du **centre** de la **papille ectomésenchymateuse**.

Dès la **différenciation** des **premiers odontoblastes**, la **papille ectomésenchymateuse** prend le nom de **pulpe dentaire**.



Le **prolongement** se **ramifie** rapidement pour donner de nombreuses **branches** qui s'étendent **latéralement**.

Le prolongement contient un **cytosquelette abondant**.

Il ne contient **pas d'organites de synthèse** sauf quelques **mitochondries de petite taille** présentes à sa **base**, dans la région voisine du **corps cellulaire**.

Il contiendra plus tard, au moment de la **production** et de la **maturation** de la **prédentine**, de nombreuses **vésicules de sécrétion** renfermant les **constituants** de la **prédentine** et des **vésicules d'endocytose** renfermant les fragments issus de la **dégradation partielle** de la **prédentine** qui survient au cours du processus de **maturation**.

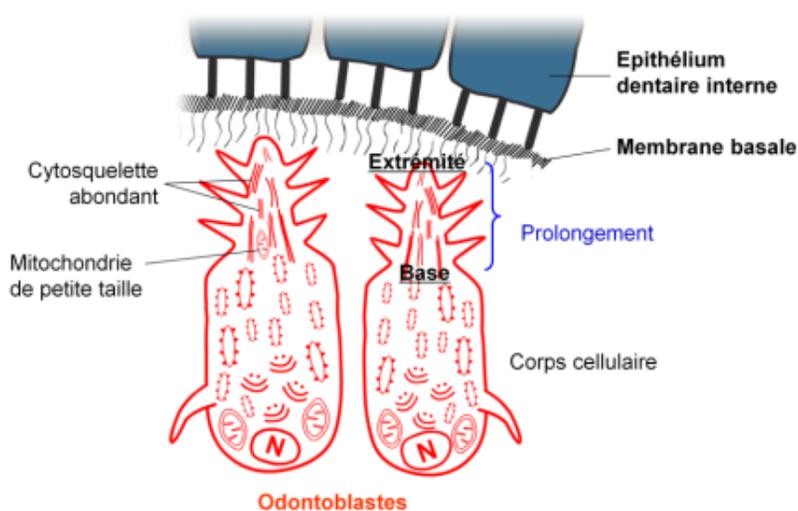
A la limite entre le **corps cellulaire** et le **prolongement odontoblastique** de nombreux **filaments d'actine** et de **vimentine** viennent se fixer sur la **face interne** de la **membrane plasmique** ★ → **toile terminale** ou **barre terminale**.

Ces filaments tissent dans le cytoplasme une **toile transversale** qui sépare le cytoplasme du **prolongement** de celui du **corps cellulaire**★.

La **toile terminale** fonctionne comme un **filtre** qui maintient dans le corps cellulaire les **organites de grande taille** (**Golgi**, **REG**, **grosses mitochondries...**) ★★ mais laisse passer les **vésicules de sécrétion** et d'**endocytose** qui sont de plus petit diamètre.

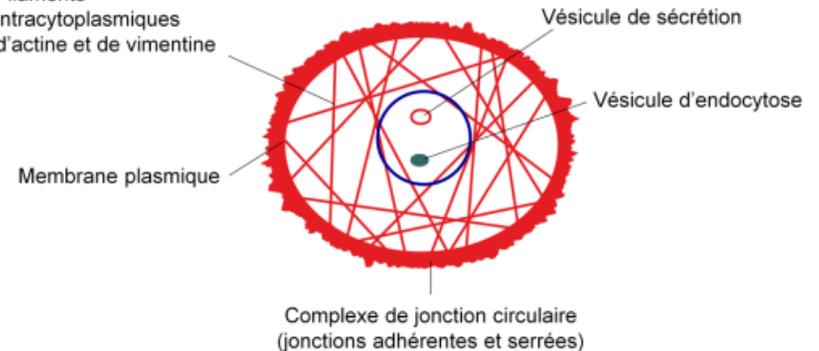
Le **passage** a lieu surtout dans la **partie centrale** car la toile est plus **lâche** à ce niveau.

A l'endroit de la membrane plasmique où s'accroche la **toile terminale**, un **complexe circulaire** de **jonctions intercellulaires** apparaît. Il relie l'**odontoblaste** aux **odontoblastes voisins**. Il est constitué de **nombreuses jonctions adhérentes** et de quelques **jonctions serrées**.



toile terminale ou barre terminale

Filaments intracytoplasmiques d'actine et de vimentine



En **marge** de la **toile terminale**, de **nombreuses jonctions serrées** et **jonctions communicantes** apparaissent entre ★ :

- les **odontoblastes**.
- les **odontoblastes** et les **cellules sous-odontoblastiques**.
- les **ramifications des prolongements odontoblastiques** entrent aussi en contact avec les **ramifications des prolongements adjacents**.

Ils vont créer un **réseau tridimensionnel** à l'intérieur de la dentine pour que les **odontoblastes** puissent échanger des informations sur les modifications de leur environnement dentinaire.

L'apparition des **jonctions inter-odontoblastiques** conduit à la formation d'une **couche cohésive** de cellules :

- la **couche odontoblastique**
- qui isole la **pulpe**
- du **compartiment extracellulaire** proche de la **MB** dans lequel la **pré dentine** va être **déposée**, puis **minéralisée**.

Une fois la **couche odontoblastique** formée, les **odontoblastes** se **différencient** sur le plan fonctionnel et **synthétisent** les constituants de la **pré dentine**.

Ces derniers sont sécrétés :

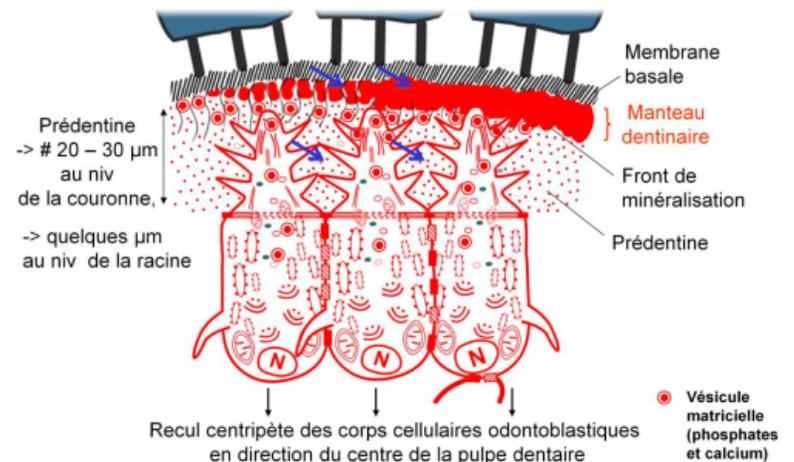
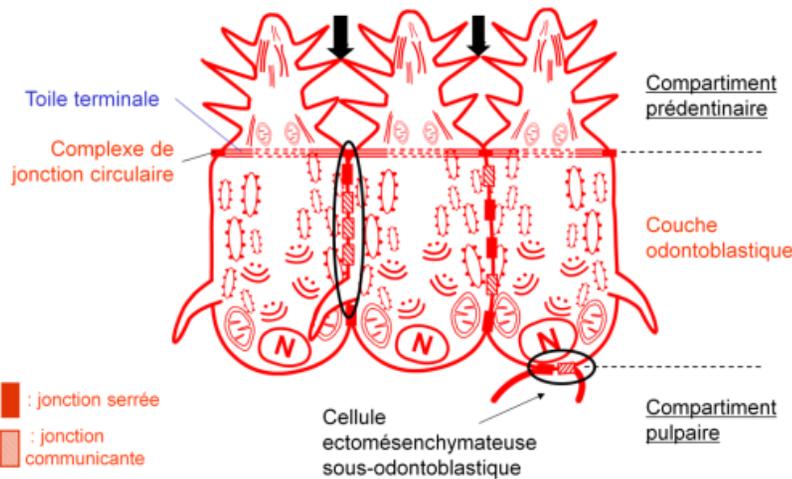
- ① **entre** les **fibrilles d'ancrage** de la **MB**.
- ② **autour** des **prolongements odontoblastiques**.

En l'absence de pathologie dentaire, les odontoblastes déposent de la pré dentine durant **toute la vie** de la dent (de l'individu) ★. Toutefois, la vitesse de ce dépôt **ralentit** fortement **après l'éruption** de la dent dans la cavité buccale. Ceci **évite** le **comblement** et la **disparition** prématurée de la **pulpe** dentaire.

Une fois sécrétée, la **pré dentine** subit une **maturation**, puis elle se **minéralise** dans la partie la plus éloignée du corps cellulaire, entre les **fibrilles d'ancrage**, là où la **maturation** est **terminée**.

**1. sécrétion pré dentine 2. maturation 3. Minéralisation 4. Dentine**

Cette **première couche de dentine** est appelée **manteau dentinaire**. Les **ions phosphates** et **calcium** nécessaires à la minéralisation sont apportés par des **vésicules matricielles** issues du prolongement odontoblastique.



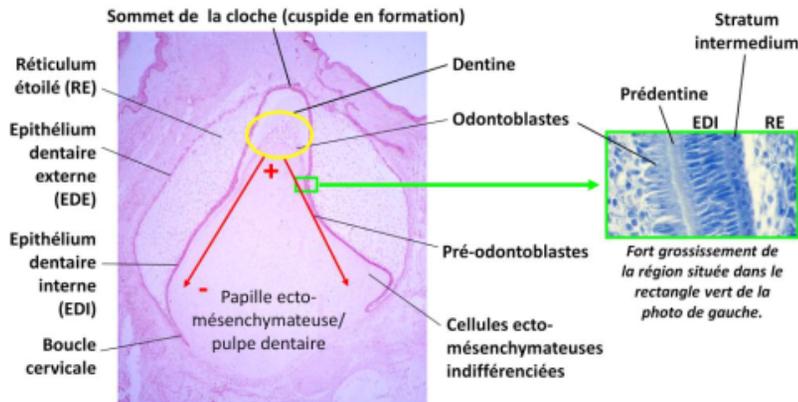
Nous verrons plus tard que la **minéralisation** de la **prédentine** entre les **prolongements odontoblastiques** a lieu **sans vésicules matricielles** ★★. La **minéralisation** débute lorsque la **prédentine** atteint une épaisseur d'environ **20-30 µm** au niveau de la **couronne** et **quelques microns** à la **racine**.

L'interface entre la **prédentine**, **non minéralisée**, et la **dentine**, **minéralisée**, est appelée **front de minéralisation**.

La **différenciation** des **odontoblastes** débute au **sommet** de la **cloche**, à l'endroit où va se former la **cuspidé** ★★. Lorsque les premiers odontoblastes se sont différenciés au sommet de la cloche, la différenciation se poursuit de proche en proche sur les **bords latéraux** de la **papille ectomésenchymateuse** ★, c'est le **gradient temporo-spatial**. ★ Les cellules les **plus différenciées** sont au **sommet** de la cloche alors que les **moins différenciées** sont proches de la **boucle cervicale**.

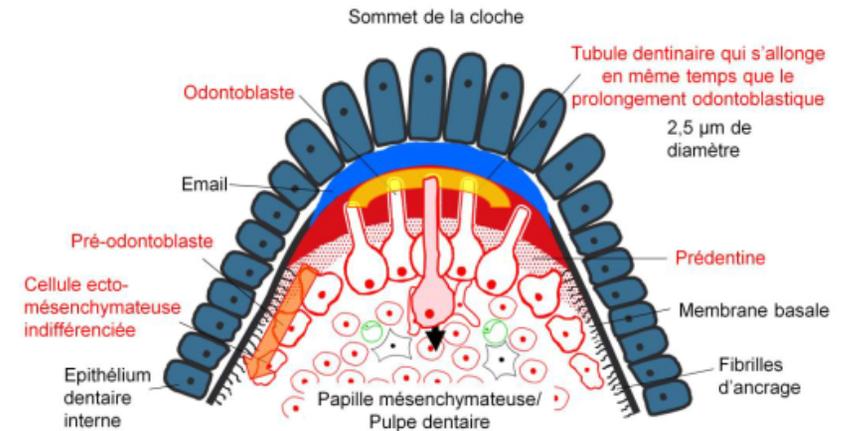
Sur une coupe on observe :

**Odontoblastes** → **prédentine** → **MB** → **EDI** → **SI** → **réticulum étoilé**.

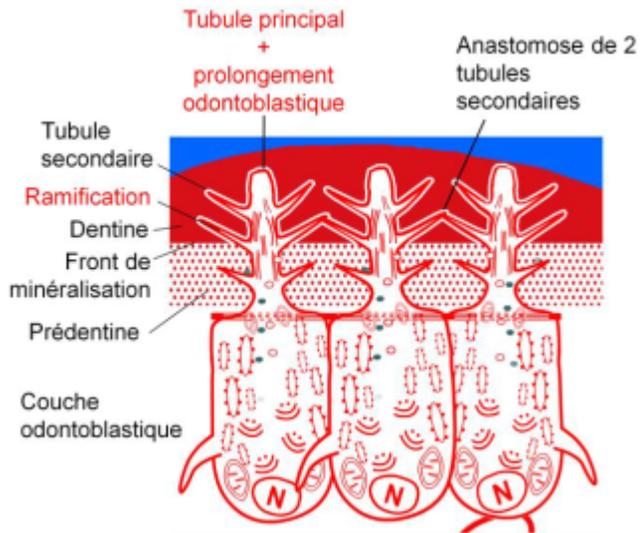


Coupe histologique d'un germe dentaire de canine humaine (faible grossissement) : la différenciation des odontoblastes commence au sommet de la cloche (niveau de la cuspidé en formation) et progresse latéralement sous l'épithélium dentaire interne (flèches rouges).

Le **dépôt continu** de **prédentine** repousse le corps cellulaire de l'odontoblaste vers le **centre** de la **pulpe** dentaire. Ce phénomène accroît progressivement la taille du **prolongement** qui se trouve **inclus** dans un **petit tube de dentine** (**tubule dentinaire**) qui s'allonge en même temps que lui. Ce tubule, très fin, fait **2,5 µm** de **diamètre**.



La **dentine** humaine est formée de plusieurs **dizaines de milliers** de **tubules** à peu près **parallèles** les uns aux autres et qui lui confèrent une grande **perméabilité** (ex : bactéries → caries). Cette **perméabilité** est accrue par la formation de **tubules secondaires** **autour** des **ramifications** des prolongements principaux, la plupart des **tubules** sont **anastomosés** avec les **tubules voisins**.



Durant toute la vie de la dent, les **odontoblastes** sont en **relation étroite** avec les cellules de la **région sous-odontoblastique**.

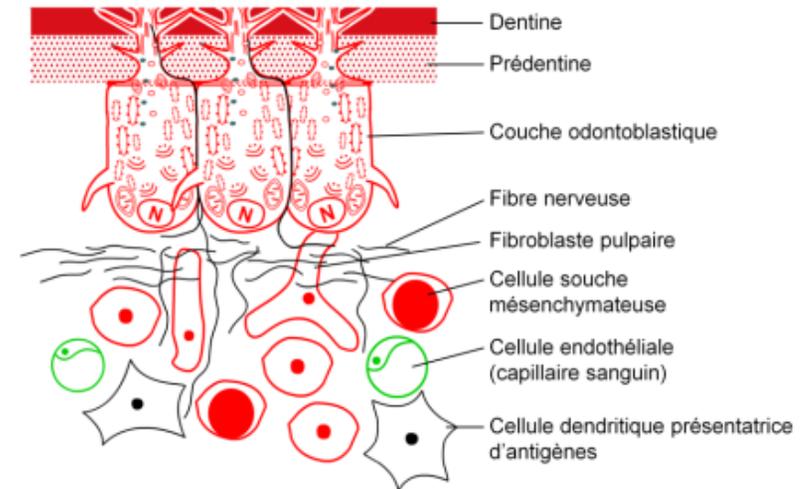
Ils sont très proches de plusieurs types de **cellules pulpaires** et sont en contact direct avec des **fibroblastes pulpaires** grâce à des **jonctions communicantes/serrées**.

Ils sont proches des cellules **endothéliales** des **capillaires sanguins** qui apportent l'**oxygène** et les **nutriments** nécessaires à leur **métabolisme de base** et à la **synthèse** de la **dentine**.

Ils sont proches des **cellules immunitaires** (ex : cellules dendritiques) présentatrices d'antigènes qui assurent la **protection** de la **pulpe** face aux bactéries buccales qui pénètrent la dent lors du processus carieux.

Ils sont très proches des **fibres nerveuses pulpaires** dont la plupart se terminent dans la **région sous-odontoblastique**, mais dont certaines s'insinuent entre les odontoblastes pour pénétrer dans les **tubules** sur une courte distance. Ces fibres nerveuses interviennent dans la **douleur**

ressentie en cas d'agression sur la dentine. Elles sont notamment stimulées par le **froid**.



### Expériences sur la différenciation odontoblastique

La **différenciation odontoblastique** est **hautement régulée**.

Des expériences sur les **dissociations** enzymatiques de germes dentaires ont été réalisées. Cette dissociation permet de séparer l'**organe de l'émail** de la **papille ectomésenchymateuse** en dégradant la **MB** et de **cultiver** in vitro chacun des tissus séparément.

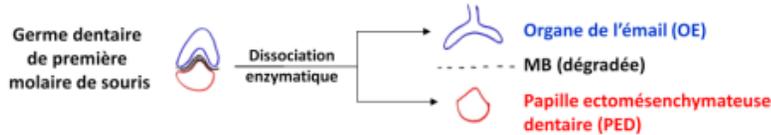
Résultat : La **différenciation odontoblastique** est **induite** par l'**EDI** ★ et **contrôlée** par la **MB** interposée entre ces deux tissus.

La **fibronectine** et le **TGF-β** ont un **rôle majeur** dans la **différenciation odontoblastique**.

- Etudiée au niveau tissulaire, puis au niveau moléculaire.

\* Au niveau tissulaire :

Apport des expériences de dissociation de germes de premières molaires de souris.



Mise en évidence du rôle déterminant de l'épithélium dentaire interne et de la membrane basale.

\* Au niveau moléculaire :

Apport des cultures de papilles ectomésenchymateuses de premières molaires de souris en présence de molécules spécifiques.



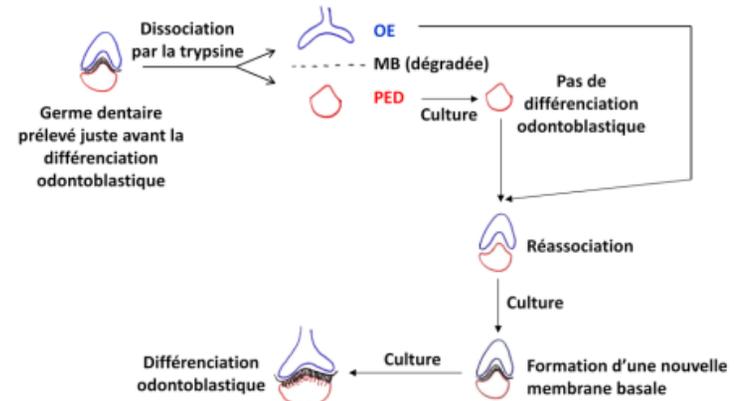
Mise en évidence du rôle déterminant de la fibronectine et du TGF-β1.

Rôle de l'organe de l'émail :

Au stade de la cloche on utilise la **trypsine** qui **détruit** la **MB** puis on met en culture la **papille ectomésenchymateuse** seule → les cellules de la papille **ne se différencient** pas en odontoblastes. ★

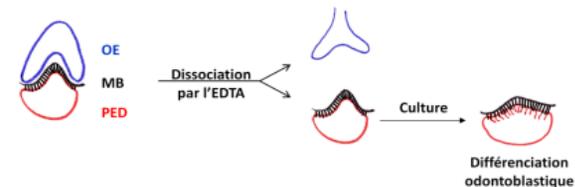
Si l'on réassocie la **papille** avec un **organe de l'émail** → **MB** → les **cellules périphériques de la papille** se **différencient**. ★

La différenciation n'a lieu qu'en présence de la MB.



Rôle de la **MB** :

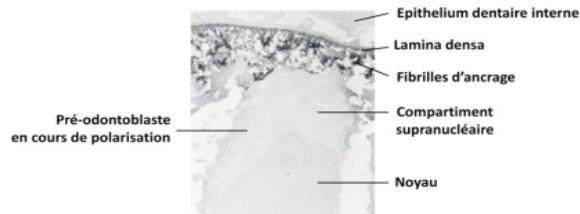
On utilise un **chélateur du calcium**, l'**acide éthylène diamine tétracétique (EDTA)**, pour séparer l'**organe de l'émail** de la **papille ectomésenchymateuse** au niveau de la **lamina lucida** sans **détruire la MB**. La **lamina densa** et les **fibrilles d'ancrage** restent accrochées à la **papille ectomésenchymateuse**. La culture de cette **papille**, en l'**absence d'épithélium**, montre que les **cellules périphériques** s'accrochent aux **fibrilles d'ancrage** et se **différencient en odontoblastes**. ★  
L'**information** en provenance de l'**organe de l'émail** est **donc stockée** dans la **MB**. Une fois qu'elle est dans les **fibrilles d'ancrage**, l'**épithélium n'est plus nécessaire**.



EDTA = Acide Ethylène Diamine Tétracétique

## Acteurs de la différenciation odontoblastique

La **fibronectine** est une glycoprotéine impliquée dans l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire.

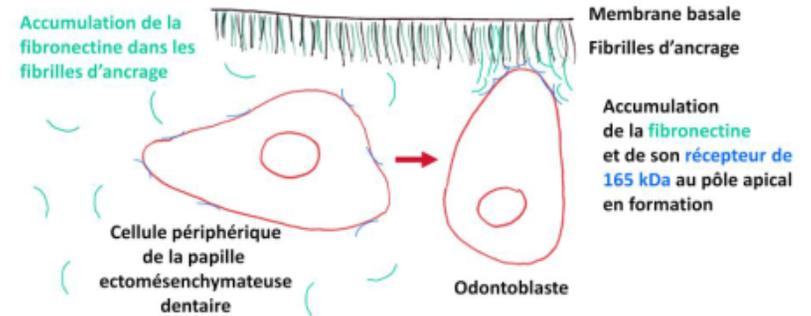


Immunomarquage de la fibronectine en microscopie électronique : les fibrilles d'ancrage de la membrane basale sont fortement marquées par l'anticorps spécifique anti-fibronectine (coloration noire).

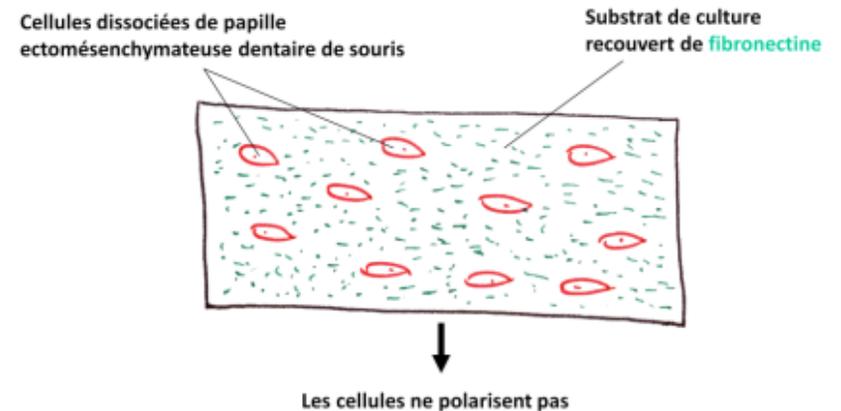
La **fibronectine** entoure complètement les cellules **ectomésenchymateuse périphériques** et s'accumule progressivement dans les **fibrilles d'ancrage** lorsque ces cellules se rapprochent de la **MB**.

Un **récepteur** de la **fibronectine** de **165 kDa** apparaît dans la **membrane plasmique** des cellules ectomésenchymateuses proche de la **MB**. Les deux molécules vont interagir lorsque les cellules arrivent au contact des **fibrilles d'ancrage**, ce qui permet l'**accrochage** des cellules aux **fibrilles** et déclenche le phénomène de **polarisation**.

Ce rôle de la **fibronectine** a été confirmé par des expériences de mise en culture de germes dentaires en présence d'un anticorps qui empêche la liaison de la fibronectine à son récepteur. Dans ce cas, l'accrochage des cellules aux fibrilles d'ancrage n'a pas lieu et la polarisation odontoblastique est inhibée.

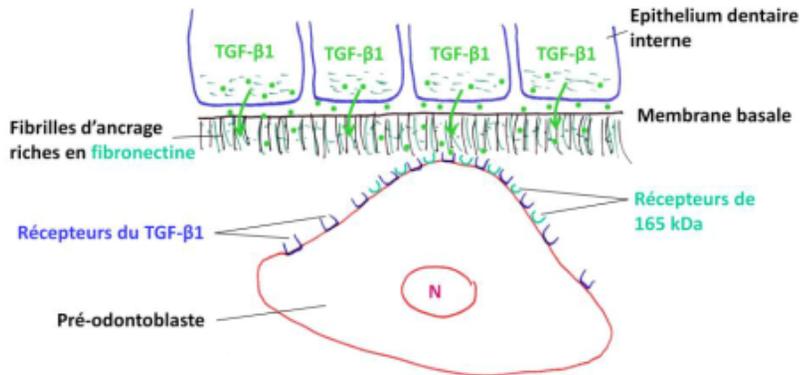


Mais la **fibronectine seule n'est pas capable d'induire la différenciation odontoblastique** ★. Elle nécessite l'association avec d'autres composants présents dans les **fibrilles d'ancrage** de la **MB**.



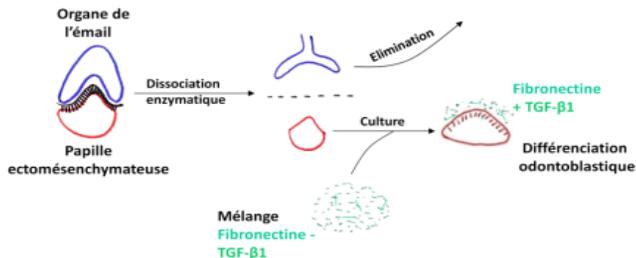
L'un de ces composants est le **TGF-β1**, un **facteur de croissance multifonctionnel** produit en grande quantité par l'**EDI**, juste **avant** et

pendant la **polarisation odontoblastique**. Ce facteur est **stocké**, après la sécrétion par l'épithélium, dans les **fibrilles d'ancrage** de la **MB** enrichies en **fibronectine**. Ses **récepteurs** membranaires sont exprimés fortement à la **surface** des cellules **ectomésenchymateuses périphériques avant** et au **moment** de leur **polarisation**.



Le **TGF-β1** induit la **différenciation odontoblastique** lorsqu'il est associé à la **fibronectine** et placé au contact de ces **papilles**.

Donc le **TGF-β1** produit par l'EDI s'associe à la **fibronectine** des **fibrilles d'ancrage**, puis est reconnu par ses **récepteurs spécifiques** présents à la **surface** des **pré-odontoblastes** et provoque, en association avec la **fibronectine**, la **polarisation** puis l'**activation** fonctionnelle de la **cellule**.



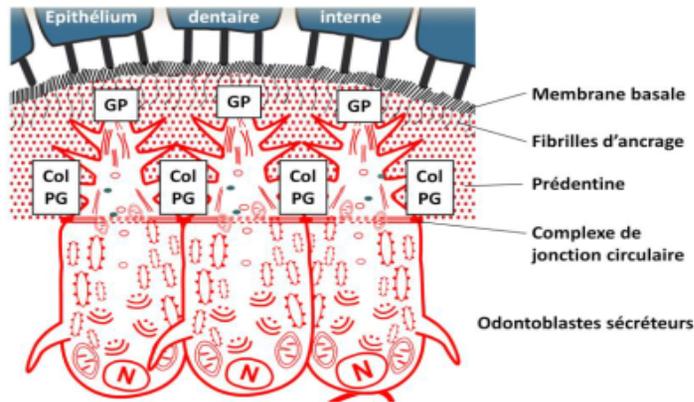
## Les protéines de la matrice dentinaire

La **matrice dentinaire** contient essentiellement du **collagène I**, mais aussi en quantité relativement importante des **glycoprotéines non-collagéniques** et en plus faible quantité d'**autres types de collagène**, **protéoglycanes**, **métalloprotéases matricielles**, **facteurs de croissance** et divers composants parmi lesquels des **protéines de l'émail**, **protéines sériques** et **phospholipides**.

Il existe **deux sites** principaux pour la **sécrétion** des constituants de la **prédentine** par les odontoblastes :

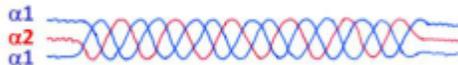
- à la **base** du **prolongement** à proximité du **corps cellulaire** → **collagène + protéoglycanes**. ★ (base → PG col)
- à l'**extrémité** du **prolongement** à proximité des **fibrilles d'ancrage** entre lesquelles la **première couche** de **minéral** va être déposée → **glycoprotéines** ★ qui régulent la **minéralisation** de la **prédentine**. (extrémité GP)

Au fur et à mesure de la **synthèse** de la **prédentine** et du déplacement du front de **minéralisation** vers le **centre** de la **pulpe**, ce site de sécrétion va se déplacer le long du prolongement pour rester à **proximité** du **front de minéralisation**. ★ A noter qu'une fois sécrétée, la **prédentine** subit une **maturation** qui comprend principalement la **structuration** du réseau **collagénique** et la **dégradation** de **glycoprotéines** et de **protéoglycanes** par des enzymes également sécrétés par les **odontoblastes**.

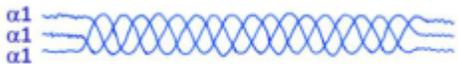


Le **collagène I** est le composant le plus abondant de la matrice dentinaire : il en constitue environ **85%**. ★ (Rappel : collagène sécrété à la base du prolongement)

Il est rencontré principalement (**85%**) sous sa **forme classique** (**2  $\alpha 1$  et 1  $\alpha 2$** ). ★



Il est retrouvé également en quantité relativement abondante (**15%**) sous forme **trimère** (**3  $\alpha 1$** ). ★



Le rôle principal du **collagène I** est de constituer l'**armature** de la matrice dentinaire. ★ Cette armature est formée par un **réseau de fibres de collagène de gros diamètre**. En effet, les molécules de **procollagène** sécrétés par les odontoblastes s'associent dans l'espace prédentinaire pour former des **fibrilles**, puis des **fibres** dont le diamètre atteint jusqu'à **200nm**.

Le **réseau collagénique** ainsi formé est stabilisé par des **liaisons croisées covalentes** qui s'établissent entre les fibres sous l'action de la **lysyl oxydase**, une enzyme sécrétée par les **odontoblastes** dans la **prédentine**. L'épaisseur de la prédentine correspond au temps nécessaire à la **formation** et à la **stabilisation** de ce réseau collagénique.

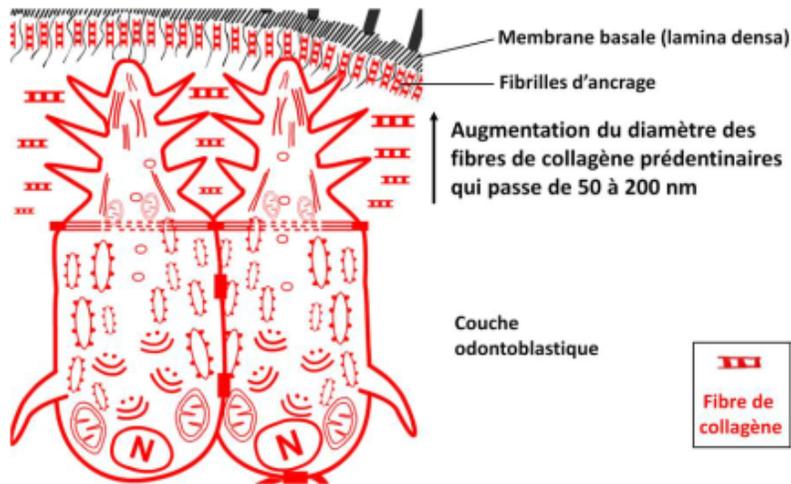
Le second rôle du **collagène I** est un rôle de **support du minéral dentinaire**, constitué essentiellement de **cristaux d'hydroxyapatite carbonatée**. ★

La **prédentine** contient également du **collagène V** (**3%** du collagène **synthétisé** et **sécrété** par les **odontoblastes**). Le **collagène V** est présent principalement en association avec les fibres de **collagène I**.

Les odontoblastes sécrètent également une très **faible quantité de collagène VI**, localisé à proximité du **corps cellulaire odontoblastique**. Dans la **première couche de prédentine**, située **entre** les **fibrilles d'ancrage** de la **MB** ★, les fibres de **collagène** sont de **petite taille** et **parallèles** aux **fibrilles d'ancrage**. Cette orientation renforce la **cohésion** entre la **dentine** et la **1<sup>ère</sup> couche d'émail** qui sera déposée sur le **manteau dentinaire**.

Dans la **prédentine** située **autour** des **prolongements odontoblastiques**, les fibres de **collagène** sont de **gros diamètre** et **perpendiculaires** aux **fibrilles d'ancrage**. Elles confèrent au tissu une certaine **élasticité** qui lui permet d'**amortir les chocs** que subit la **dentine** lors de la **mastication**.

Pendant la phase de **maturation** de la **prédentine**, les fibres de **collagènes I** **augmentent de taille**.



Les **odontoblastes** et les **ostéoblastes** produisent du **collagène** contrairement aux **cellules épithéliales**.

Le **collagène** est trouvé dans la **pré dentine** et le **compartiment supranucléaire odontoblastique** (REG, Golgi) mais elle ne se trouve **pas** dans les **noyaux**.

La **minéralisation** de la **pré dentine** débute au niveau des fibres de **collagène I** mais celles-ci **ne l'induisent pas directement**. La minéralisation est **initiée** par des **protéines non collagéniques** qui se fixent sur le **collagène** et organisent le dépôt de l'**hydroxyapatite** à l'**intérieur** et à la **surface** de ces fibres.

Les odontoblastes produisent de nombreuses **protéines non-collagéniques**, surtout celles de la famille des **SIBLINGs** au nombre de **5** :

- **sialophosphoprotéine dentinaire**
- **phosphoprotéine matricielle dentinaire 1**

- **sialoprotéine osseuse**
- **ostéopontine**
- **phosphoglycoprotéine matricielle**.

Les **SIBLINGs** ont au moins **7 caractéristiques communes** :

- présentes principalement dans l'**os** et la **dentine** (en quantité différentes)
- sécrétées durant la **formation** et la **minéralisation** de ces 2 tissus
- **séquence adhésive RGD arginine-glycine-acide aspartique** qui leur permet de **se lier** à la **membrane** cellulaire sur des récepteurs de **type intégrines**
- peuvent par ce biais **transmettre** un **signal** en activant des voies de **signalisation intracellulaires**
- **phosphorylées** → **acide**
- **glycosylées**
- leurs **gènes**, dont l'organisation est similaire, sont regroupés sur le **bras long** du **chromosome 4 q21**.

La **SIBLING** la plus importante pour la minéralisation de la **pré dentine** est la **sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP)**.

#### **DSPP**

La **DSPP** est de **grande taille (1301 acides aminés)**. C'est une protéine **inactive**. Le **gène DSPP** est exprimé par les **odontoblastes** mais aussi en quantité plus faible par d'autres types cellulaires (**ostéoblastes, cémentoblastes** et transitoirement par les **préméloblastes avant la minéralisation** de la **pré dentine**).

La **DSPP** est une protéine constituée de **3 parties** distinctes qui vont être à l'origine de **3 protéines** ayant des fonctions différentes :

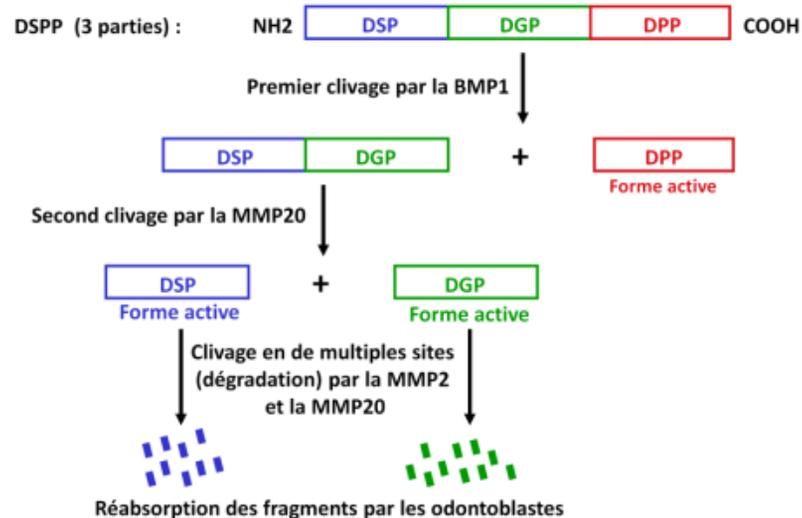
- **sialoprotéine dentinaire (DSP)** côté **N-terminal**
- **glycoprotéine dentinaire (DGP)** dans la région **centrale**
- **phosphoprotéine dentinaire (DPP)** côté **C-terminal**.

La **DSPP** a une durée de **vie courte** car elle est **rapidement clivée** après avoir été synthétisée. Elle n'est donc **pas présente** dans la **prédentine** ni dans la **dentine**.

Un **1<sup>er</sup> clivage** a lieu par la protéase **BMP1** ★ juste **avant** la **sécrétion**, à **proximité** de la **membrane plasmique** de l'**odontoblaste**. Il donne d'une part une protéine regroupant **DSP-DGP**★ et d'autre part la **DPP** désormais activée. ★

Un **2<sup>ème</sup> clivage** permet la **séparation** et l'**activation** de la **DSP** et de la **DGP**. Il est réalisé par une **métalloprotéase matricielle** : la **MMP20** ★, sécrétée par les **odontoblastes** à proximité de la membrane plasmique en **même temps** que la **DSPP**. La durée de **vie** de ces 2 protéines est **courte** car elles sont dégradées rapidement en de nombreux fragments, après avoir rempli leur fonction, par les métalloprotéases matricielles **MMP2** et **MMP20**. Les fragments générés sont **réabsorbés** puis **réutilisés** par les **odontoblastes**.

Les molécules de **DSP** ne sont pas toutes dégradées car une partie est retrouvée dans les **tubules dentinaires**.



## DSP

La **sialoprotéine dentinaire (DSP)** a un poids moléculaire de **95 kDa**. Elle représente **5-8%** des **protéines non-collagéniques** de la matrice dentinaire. Elle est **faiblement phosphorylée** mais **fortement glycosylée**.

Environ **1/3** des **sucres** portés par la **DSP** sont constitués par de l'**acide sialique**.

La **DSP** porte **2 chaînes** de **chondroïtine-6-sulphate**. La molécule finale est donc un **protéoglycane**.

La **DSP** est présente principalement dans la **prédentine** et la **paroi des tubules** dentinaires. Elle **maintient le diamètre** en **bloquant** la **minéralisation** de la matrice intratubulaire.

## DGP

La **glycoprotéine dentinaire** est la **moins bien caractérisée** des 3 protéines formées à partir de la **DSPP**. Elle est petite (**19 kDa**), **phosphorylée** et de **fonction inconnue**.

## DPP

La **phosphoprotéine dentinaire** est la **plus grosse des 3** protéines générées à partir de la **DSPP**. Elle a un poids moléculaire de **140 kDa**. C'est aussi la plus abondante, elle représente la **moitié** des **protéines non-collagéniques** de la **matrice dentinaire**.

Elle est **très acide**, son **point iso-électrique** est voisin de **1**. Cette acidité s'explique par la composition de la protéine en acides aminés. La **DPP** est constituée à **85%** par **deux acides aminés** : l'**acide aspartique (D)** et la **phosphosérine (S)** à parts à peu près égales. Ces acides aminés sont assemblés de manière très particulière, essentiellement sous la forme de répétitions de **dipeptides DS** et **tripeptides DSS** qui constituent des domaines fortement **négatifs** capables de **lier les ions calcium**.

La **DPP** est sécrétée à **proximité** du **front de minéralisation** où elle se lie au **collagène I** de manière covalente. Elle concentre les **ions calciums** dans la fibre de **collagène I** et induit la formation de l'**hydroxyapatite**. C'est un promoteur de la minéralisation et si le gène **DSPP** est **inactivé** → augmentation de l'**épaisseur** de la **prédentine** qui traduit un **retard** de

**minéralisation** et une **hypominéralisation généralisée** de la **dentine** semblable à la **dentinogenèse imparfaite de type III**.

**3 SIBLINGs favorisent** la minéralisation de la matrice dentinaire :

- **sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP)**
- **phosphoprotéine matricielle dentinaire 1**
- **sialoprotéine osseuse**.

**2 SIBLINGs l'inhibent :**

- **ostéopontine**
- **phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle**.

Les **autres protéines non-collagéniques** de la matrice dentinaire sont essentiellement **deux protéines riches en acide gamma-carboxyglutamique**, appelées **protéines-Gla** :

- **ostéocalcine** (la plus abondante, **85%** des protéines-Gla)
- **protéine-Gla matricielle (15%)**.

Ces deux protéines régulent **négativement** la minéralisation de la matrice dentinaire en **inhibant** la **formation** de l'**hydroxyapatite**.

La matrice dentinaire contient également diverses **glycoprotéines acides** :

- **ostéonectine**
- **thrombospondine**
- **glycoprotéine acide osseuse BAG-75**.

Les **odontoblastes** sont les seules cellules du germe dentaire à produire l'**ostéocalcine** qui est présente dans la **dentine** mais pas la **prédentine**, elle est sécrétée à **proximité** du **front de minéralisation** puis incorporée à la **dentine** après avoir été transportée par le **prolongement odontoblastique**.

Les **protéoglycanes** synthétisés par les **odontoblastes** sont **peu abondants** et représentent **5%** des **protéines non-collagéniques** de la matrice dentinaire.

Ce sont surtout des **protéoglycanes** qui portent des chaînes de **chondroïtine-4-sulfates**. Lors de la **maturation** de la **prédentine**, la plupart

des **protéoglycanes** sont **dégradés à proximité** du **front de minéralisation**, principalement par des **métalloprotéases**, les fragments sont **réabsorbés** par les **odontoblastes**.

Environ **40%** des **protéoglycanes** vont **disparaître** de la **prédentine** lors de la **maturation**. La **MMP-3** sécrétée par les **odontoblastes** intervient dans cette disparition en **dégradant** les chaînes de **chondroïtine-4-sulfates**.

Les **protéoglycanes inhibent** la **minéralisation** ★.

Leur structure comprend des groupes **sulfates** et **carboxyles** qui leur confèrent une capacité importante à fixer le **calcium** et à le rendre **indisponible** pour la **minéralisation**. Les **protéoglycanes bloquent indirectement** la **minéralisation** en **inhibant** la **fibrillogenèse** du **collagène**.

(Rappel : protéoglycanes → sécrétées à la base du prolongement)

Leur dégradation progressive permet la **croissance** du diamètre des fibres de collagène depuis la région proche du **corps cellulaire** jusqu'au **front de minéralisation** où cette croissance s'arrête pour permettre le dépôt de l'**hydroxyapatite**.

Les **odontoblastes** synthétisent également d'autres composants de la matrice dentinaire :

- **facteurs de croissance** stockés dans la dentine : **TGF-β1**
- protéines de **morphogenèse osseuse** : **BMP 2, 4, 6 et 7**.

Ces facteurs sont **libérés de la dentine quand celle-ci sera déminéralisée lors du processus carieux**, ils diffuseront dans les **tubules** jusqu'à la **couche odontoblastique** pour **moduler** la **réponse immunitaire** et la **cicatrisation** de la **pulpe** dentaire.

Les **odontoblastes** produisent également des **protéines** de l'**émail** comme les **amélogénines** mais **moins que** les **améloblastes sécréteurs**.

Ils produisent également des enzymes capables de les dégrader comme la **MMP-20**. Les protéines de l'émail s'incorporent au **manteau dentinaire** pour réguler la formation de l'émail à la **jonction dentine-émail**.

On trouve également dans la matrice dentinaire des protéines du **sérum** : **albumine**, **glycoprotéine α2-HS**, **immunoglobulines** de types **IgG** et **IgE** incorporées dans la **prédentine** après diffusion entre les **odontoblastes**.

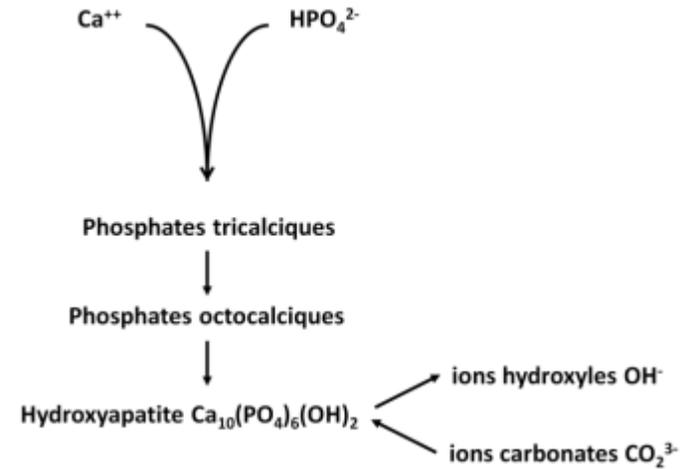
On trouve aussi des **phospholipides** qui proviennent des membranes des **vésicules matricielles** impliquées dans la **minéralisation** de la prédentine du manteau dentinaire entre les **fibrilles d'ancrage** de la **MB**.

La **matrice dentinaire**, une fois **déposée** puis **remaniée** lors de la phase de **maturation**, va être **minéralisée** pour former la dentine (**70%** de minéral). Cela signifie que vont être déposées sur la matrice des sels minéraux qui sont, pour la dentine, mais aussi pour d'autres tissus minéralisés (**émail, ciment, os**), essentiellement de l'**hydroxyapatite carbonatée**.

L'**hydroxyapatite** est un **crystal** formé principalement d'**ions calcium** et **phosphates** → **phosphates tricalciques** → **phosphates octocalciques** → **hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$** .

L'hydroxyapatite rencontrée dans les tissus minéralisés comme la dentine n'est **pas pure**, une partie des **ions hydroxyles** est remplacée : elle est substituée par des **ions carbonates** (hydroxyapatite carbonatée).

La formation de l'hydroxyapatite nécessite une quantité importante d'**ions calcium** et **phosphates** dans la **prédentine** au niveau du front de minéralisation.



Au cours de la **dentinogenèse**, une quantité importante d'**ions calcium** est transportée à travers la couche odontoblastique, depuis les **capillaires sanguins sous-odontoblastiques** jusqu'à la **prédentine** ★★. Les odontoblastes étant reliés par des **jonctions serrées** peu perméables au **calcium**, la majeure partie de cet ion transite par le **cytoplasme** odontoblastique.

Le **transport actif** par la cellule présente l'avantage majeur, par rapport à la diffusion passive intercellulaire, de permettre un meilleur **contrôle** de la **quantité** de **calcium** qui arrive dans la prédentine, et donc favorise l'**association correcte** des **ions calciums** avec les **ions phosphates**. ★

Le calcium doit toutefois être transporté par la cellule **sans augmentation** de sa **concentration libre intracytoplasmique**, sous peine de modifier, d'endommager des fonctions cellulaires.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour l'entrée du calcium au niveau du pôle basal de l'odontoblaste, pour son transport dans le cytoplasme et pour sa sortie au niveau du prolongement odontoblastique.

Le **calcium** entre par :

→ **vésicules d'endocytose** capables de se déplacer jusqu'au **pôle apical**.

★★

→ **canaux calciques** dans la membrane cellulaire :

- liaison à des **protéines de liaison (calcium binding proteins (CaBP))** comme les **calbindines-D (9-28 kDa)**) dans le cytoplasme.

- **protéines acides** de la membrane : **annexines**. Elles lient fortement le **calcium** et les **phospholipides** membranaires et sont capables de se déplacer le long du **feuillet interne** de la membrane plasmique. ★

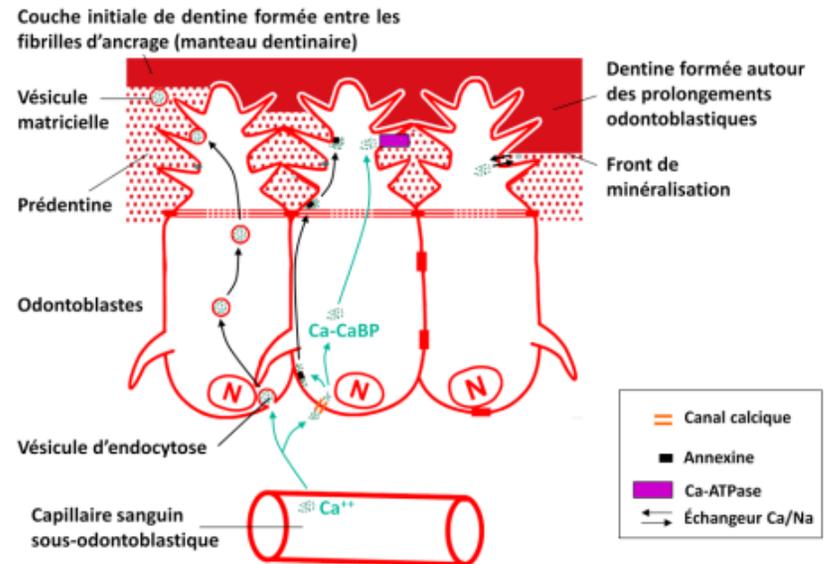
### Formation de la matrice minérale (cristaux d'hydroxyapatite)

La sortie du **calcium** se fait différemment en fonction du lieu de minéralisation de la prédentine :

- **entre les fibrilles d'ancrage** : **calcium** stocké dans des vésicules qui bourgeonnent à partir de la **membrane plasmique** du prolongement odontoblastique (**vésicules matricielles**) ★★.

A l'**intérieur** de ces vésicules a lieu la **formation des cristaux d'hydroxyapatite**.

- **autour des prolongements odontoblastiques**, il n'y a **pas** de formation de **vésicule matricielle** ★★ et le **calcium** sort directement de la cellule **dans** la **matrice prédentinaire** ★. Le calcium sort par **Ca-ATPases** ou des **échangeurs sodium/calcium** situés dans la membrane du prolongement odontoblastique à proximité du **front de minéralisation**.



★

Les **vésicules matricielles** ont un diamètre de **200 nm**. Elles sont limitées par une membrane à **deux feuillets** dans laquelle on trouve de nombreuses **enzymes**, notamment les **métalloprotéases matricielles MMP2, 3, 9 et 13**.

Ces **MMPs** dégradent **partiellement** ou **totalement** les **glycoprotéines** et les **protéoglycanes** présents dans la **matrice dentinaire** qui entoure les vésicules. Elles créent ainsi un environnement favorable à la minéralisation. On trouve aussi dans la **membrane** des vésicules matricielles des

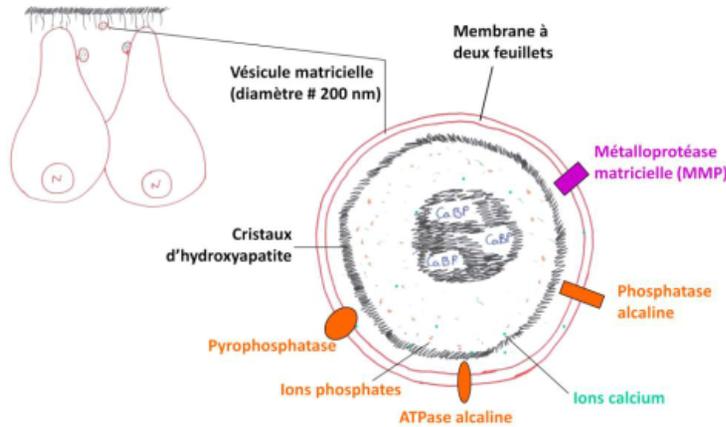
**phosphatases alcalines**, **ATPases alcalines** et **pyrophosphatases** ★.

Les **phosphatases alcalines** libèrent les **phosphates** des **phosphoprotéines**. Les **ATPases** et les **pyrophosphatases** hydrolysent l'**ATP**, l'**ADP** et les **pyrophosphates** présents dans les vésicules pour y augmenter la quantité de phosphates libres.

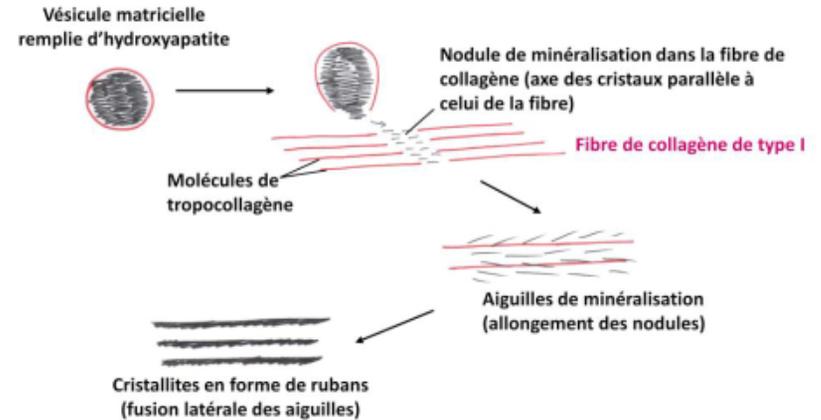
Comme les **vésicules matricielles** concentrent par ailleurs une quantité importante de **calcium**, il se forme des **cristaux de phosphates de calcium** qui se transforment en **hydroxyapatite**.

Les **cristaux d'hydroxyapatite** sont d'abord formés à **proximité** du **feuillelet interne** de la membrane vésiculaire, en relation avec les **phospholipides** membranaires, mais aussi au **centre** des vésicules, en relation avec des molécules qui lient le **calcium** comme les **calbindines**.

La formation de **cristaux supplémentaires** entre ces deux sites conduit au **remplissage** des vésicules.

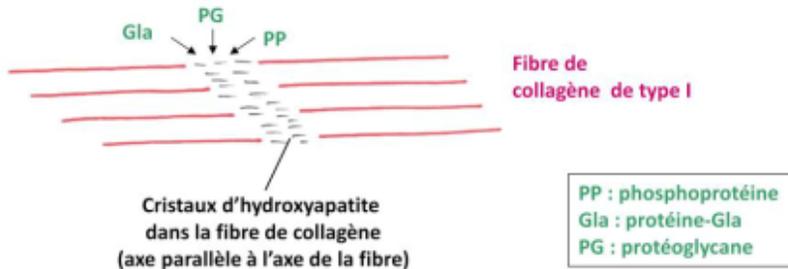


Lorsque la **vésicule** est pleine, le minéral **perce** la membrane et se dépose à l'**intérieur** des fibres de **collagène** pour former des **nodules** à partir desquels la minéralisation se propage. Les cristaux s'orientent de telle sorte que leur **axe longitudinal** est **parallèle** à celui de la fibre avec laquelle ils s'associent. La coalescence **longitudinale** des **nodules** donne des **crystallites** en forme d'**aiguilles** qui **fusionnent** eux-mêmes **latéralement** pour former des **crystallites plus larges** en forme de **rubans**.

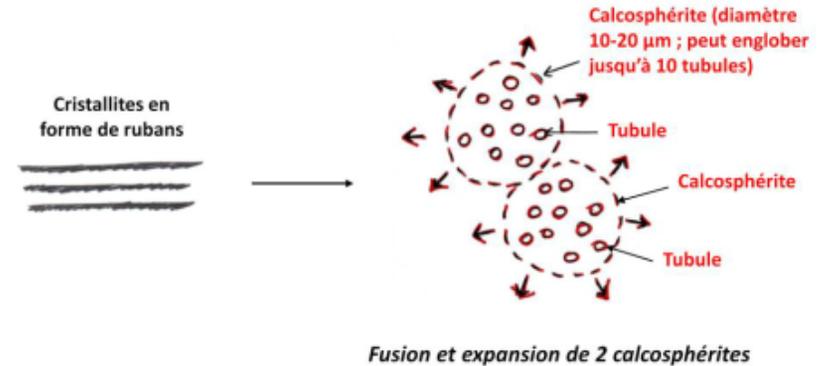


La **minéralisation** autour des **prolongements odontoblastiques** a lieu directement dans la **matrice** car il n'y a **pas de vésicules matricielles** dans la **prédentine** à ce niveau.

Les **cristaux d'hydroxyapatite** se forment directement à l'**intérieur** des fibres de **collagène I**. Les **phosphoprotéines**, les **protéines-Gla** et les **protéoglycane** (sécrétées à la base du prolongement) **régulent** la **formation** et la **croissance** du minéral.



La **minéralisation** de la prédentine n'a **pas lieu de manière homogène**. En effet, dans la **couronne** dentaire, les **rubans d'hydroxyapatite** s'associent pour former des structures **globulaires** de **10-20 µm** de diamètre : les **calcosphérites**. Les **calcosphérites** englobent jusqu'à une **dizaine** de **tubules**. Les **calcosphérites** sont **moins nombreux** au niveau de la **racine** et leur **fusion** conduit à la formation d'une **couche de dentine continue**.



*Je sais que toutes les protéines ne sont pas en violet comme les siblings par ex, c'est pour que ça saute plus aux yeux ou parce que ces protéines avaient une action d'inhibition par exemple 😊*



