

# DENTINOGENESE

## I) 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** → Dentine

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

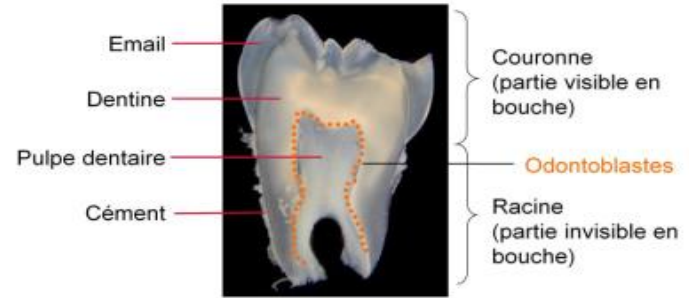
Les **4 tissus** constitutifs de la **dent** sont : **dentine**, **émail**, **pulpe dentaire** et **cément** (recouvre les racines).

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).

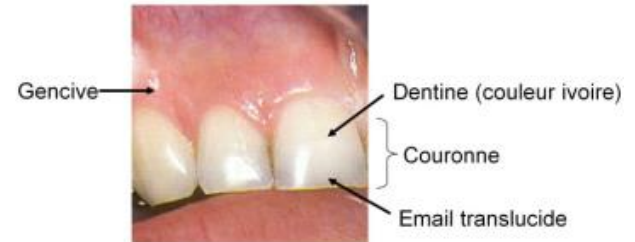
Elle est constituée de **70% de minéral**, **20% de matrice organique** et **10% d'eau**. (Dentine : 70-20-10) ★★

- Degré de minéralisation : Comparable à celui de l'**os**, mais est inférieur à celui de l'**émail** (**96-98%**) et légèrement supérieur à celui du **cément** (**63%**).
- Matrice organique : Composée principalement de **collagène I** ★★ alors que le **minéral dentinaire** est formé principalement de **cristaux d'hydroxyapatite carbonatée**. ★ (attention matrice≠minéral)

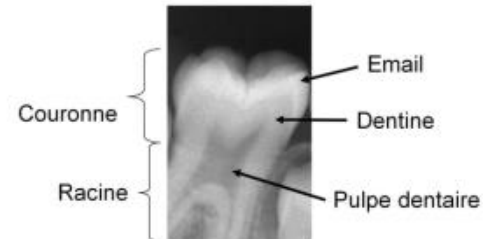
La **dentine** a ainsi une composition **voisine de celle de l'os** mais sa **structure** est très **différente** ★ : la dentine contient des **dizaines de milliers de tubules parallèles les uns aux autres ++** qui la traversent depuis l'interface **dentine-pulpe** jusqu'à la jonction **dentine-émail**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

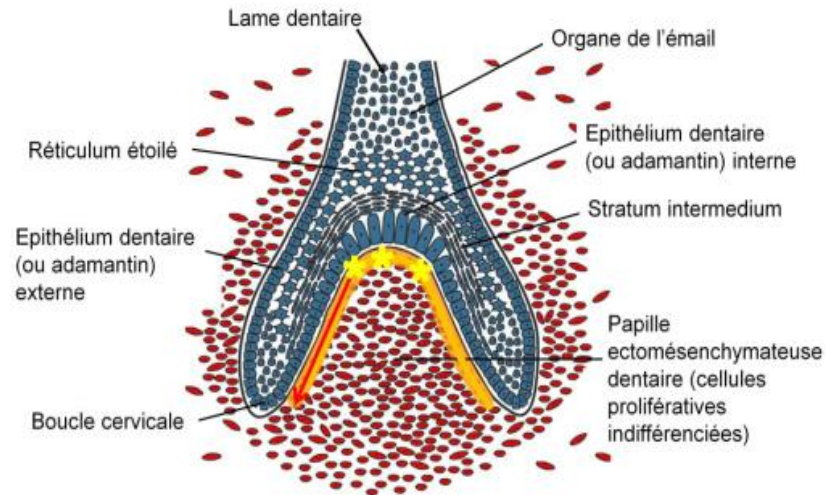


Sur les **radiographies**, la **dentine**, moins minéralisée que l'**émail**, est **moins radio-opaque** : elle apparaît **plus sombre** (Plus c'est minéralisé, plus c'est radio-opaque, plus ça apparaît **clair** sur la radio) Elle est cependant plus **claire** que la **pulpe dentaire** qui elle n'est **pas minéralisée**



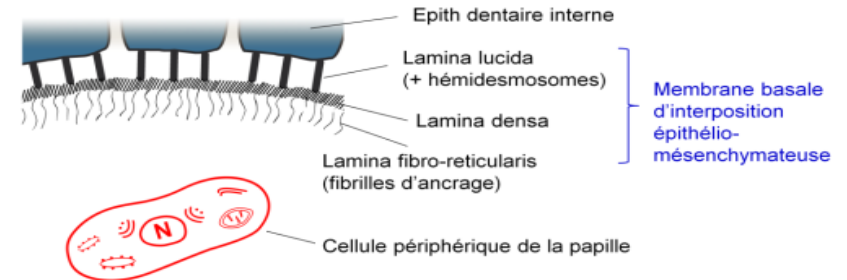
## II) Histologie du stade de cloche

Au stade de la **cloche**, les **odontoblastes** vont se différencier à la **périphérie** de la **papille ectomésenchymateuse**, **sous l'EDI**. (Futurs OdB = Cell **PERIPH**)★  
La **différenciation débute** au **SOMMET de la cloche** (= sommet de la papille ectomésenchymateuse = étoiles jaunes sur le schéma ci-dessous).★★★★



- Juste avant la différenciation des odontoblastes, à la périphérie de la papille ectomésenchymateuse on trouve :
- L'EDI, au-delà d'une **MB** d'interposition **épithélio-mésenchymateuse** de structure classique :
- **La lamina lucida** : Permet l'attachement de l'EDI à la **lamina densa** par de nombreux **hémidesmosomes**
  - **La lamina densa** : Constitue l'**armature** de cette **MB**
  - **La lamina fibroreticularis** : Assure l'attachement de la **MB** à la **papille ectomésenchymateuse** par de nombreuses **fibrilles d'ancrage**

**Les cellules périphériques** de la **papille ectomésenchymateuse** sont situées à une **courte distance** de la **MB** (quelques **microns**).  
Ces dernières 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.



## III) Différenciation et Evolution de l'odontoblaste

### A) Différenciation en pré-odontoblaste

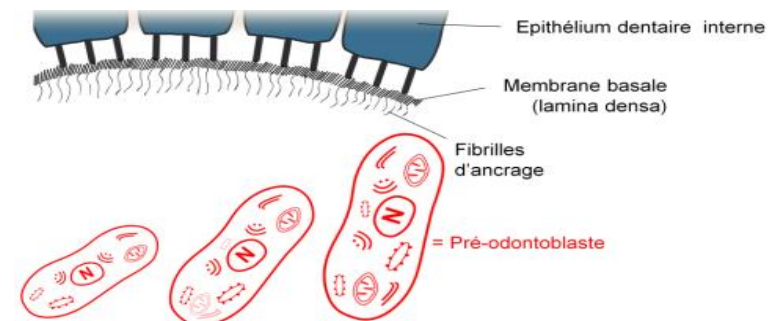
La **1<sup>ère</sup> étape** de la **différenciation odontoblastique** est +++ :

1) **Arrêt de la prolifération cellulaire**★★★★

**Puis :**

2) **Augmentation de la taille des cellules**

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



Arrêt de la prolifération → Augmentation de la taille → Accrochage aux fibrilles d'ancrage

### B) Différenciation en odontoblaste

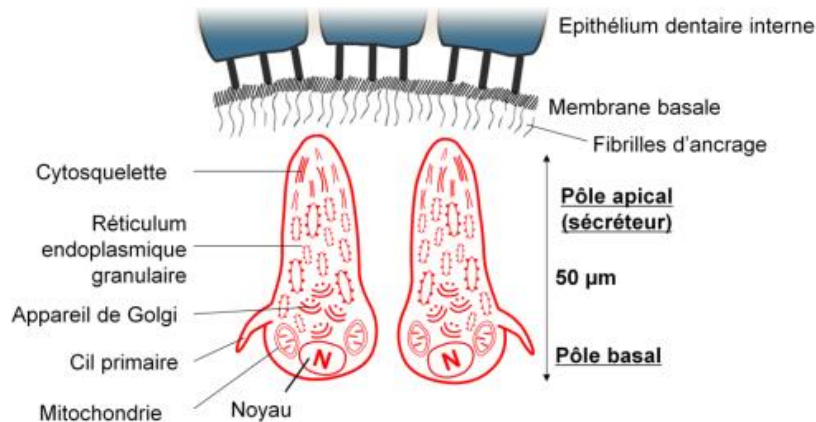
Le pré-odontoblaste va ensuite se **polariser** : le **noyau s'éloigne de la MB**, le **REG** et le **Golgi** se placent en **supra-nucléaire** ( au-dessus du noyau, voir schéma)

- **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** → **Odontoblaste**



**Cellules polarisées = odontoblastes**

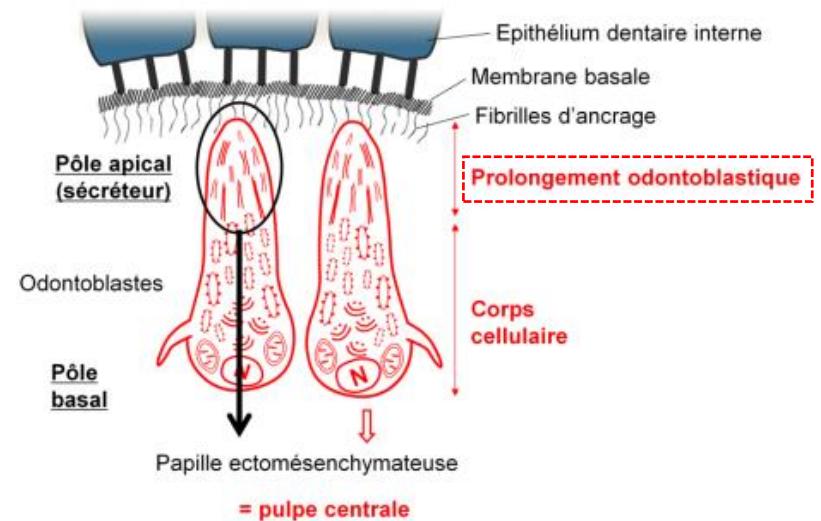
**Pré odontoblastes → Accrochage → Polarisation → Odontoblastes**

### C) Mise en place de la fonction sécrétoire

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** de la **prédentine**, des **vésicules de sécrétion** renfermant les **constituants de la prédentine** puis pour la **maturation** de cette dernière des **vésicules d'endocytose** contenant les fragments issus de la **dégradation partielle** de la **prédentine** → processus de **maturation**.

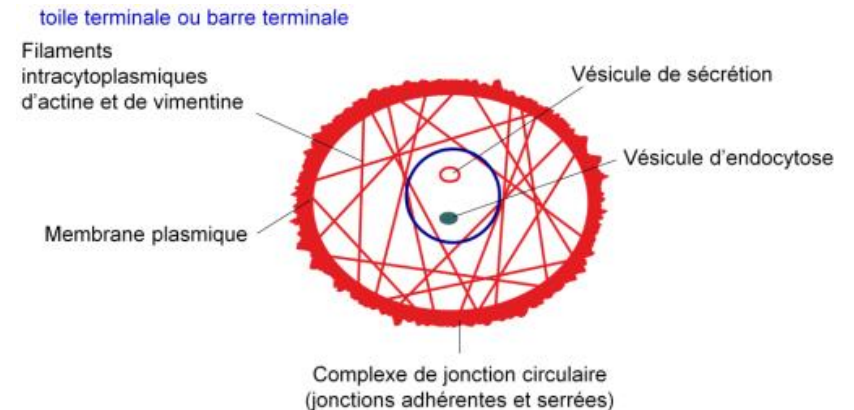
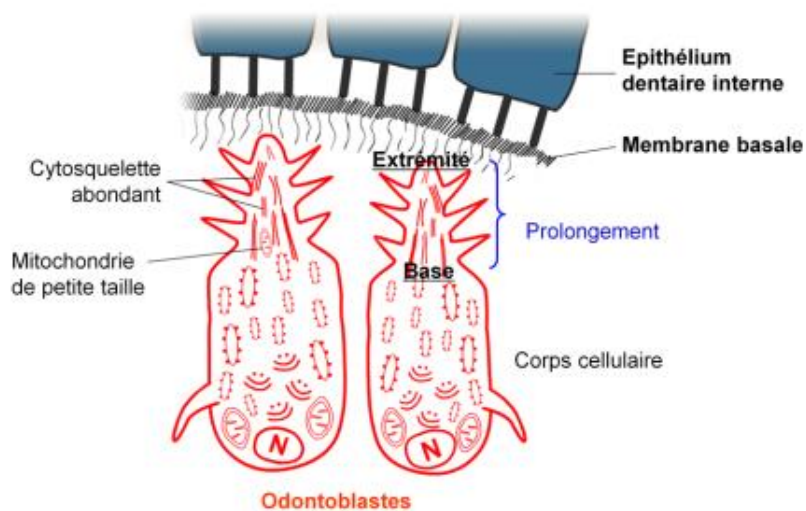
- A la limite entre le **corps cellulaire** et le **prolongement odontoblastique**, de nombreux **filaments d'actine** et de **vimentine** viennent se fixer sur la **face interne** de la **membrane plasmique** : ★  
→ **Toile terminale** ou **barre terminale** ++

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** (**sécrétion** et **d'endocytose**) qui sont de plus petit diamètre. ++

Le **passage** des vésicules a lieu 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**, on a un **complexe circulaire de jonctions intercellulaires** ++. Il relie l'**odontoblaste** aux **odontoblastes voisins**. Il est constitué de **nombreuses jonctions adhérentes** et de quelques **jonctions serrées**.



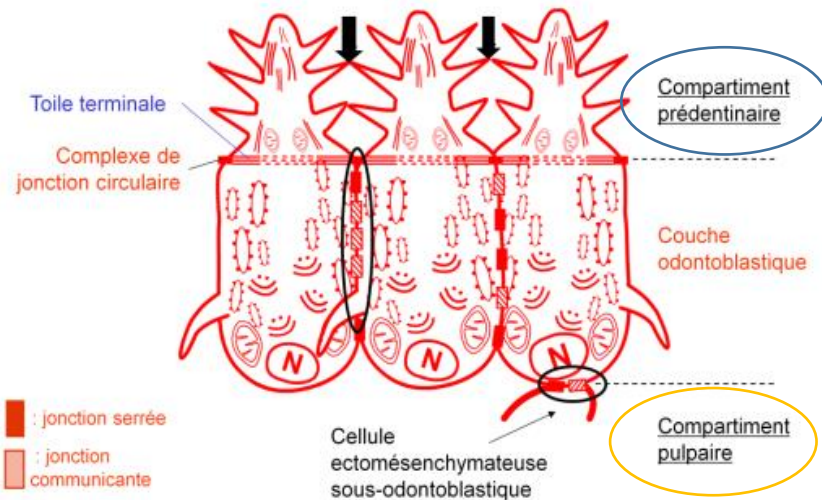
En marge de la toile terminale, de nombreuses **jonctions serrées** et **jonctions communicantes** apparaissent entre ★ :

- 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 (=monocouche d'odontoblastes)** ★ , qui isole la **pulpe** du **compartiment extracellulaire** proche de la **MB** dans lequel la **prédentine** va être **déposée**, puis **minéralisée**.



#### D) Synthétisation de la prédentine

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

➤ Ces derniers sont **sécrétés +++** :

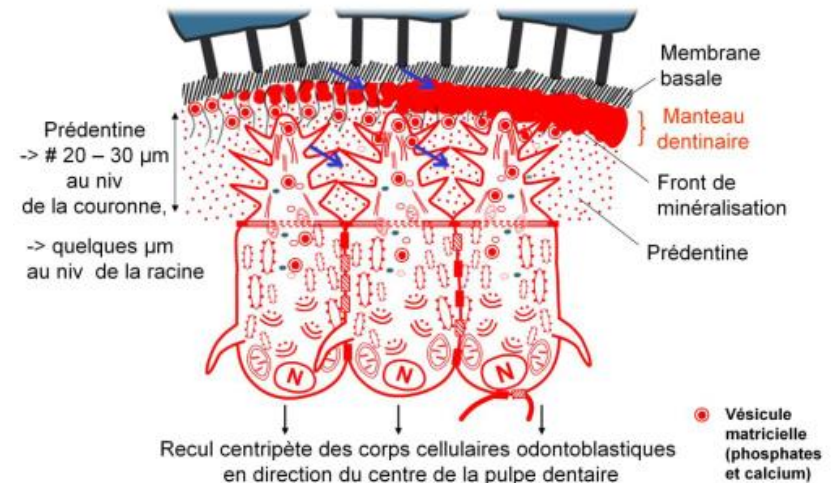
- ① **Entre** les **fibrilles d'ancrage** de la **MB**.
- ② **Autour** des **prolongements odontoblastiques**.

En l'absence de pathologie dentaire, les odontoblastes déposent la **prédentine** 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 → **évite** le **comblement** et la **disparition** prématurée de la **pulpe**.

Une fois sécrétée, la **prédentine** 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 prédentine 2. maturation 3. Minéralisation → 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.



La **minéralisation** de la **prédentine** entre les **prolongements odontoblastiques** a lieu **SANS** vésicules matricielles +++ ★★ ★

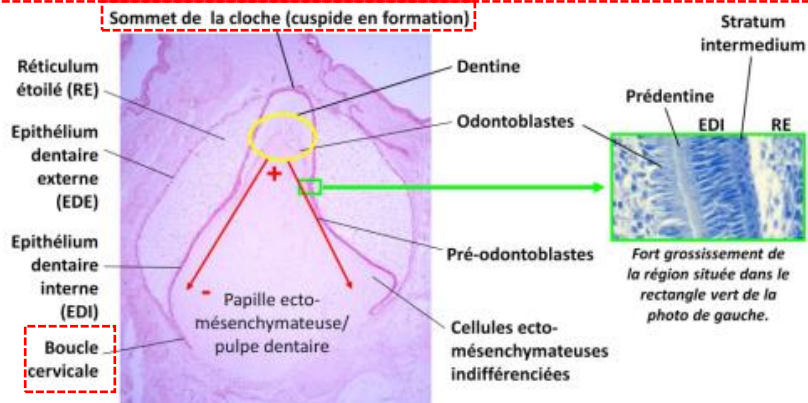
La **minéralisation** débute lorsque la **prédentine** atteint une épaisseur d'environ **20-30 µm** au niveau de la **couronne** et **quelques microns** à la **racine**.

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

Partie à savoir par cœur : 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** (voir schéma)

Sur une coupe on observe :

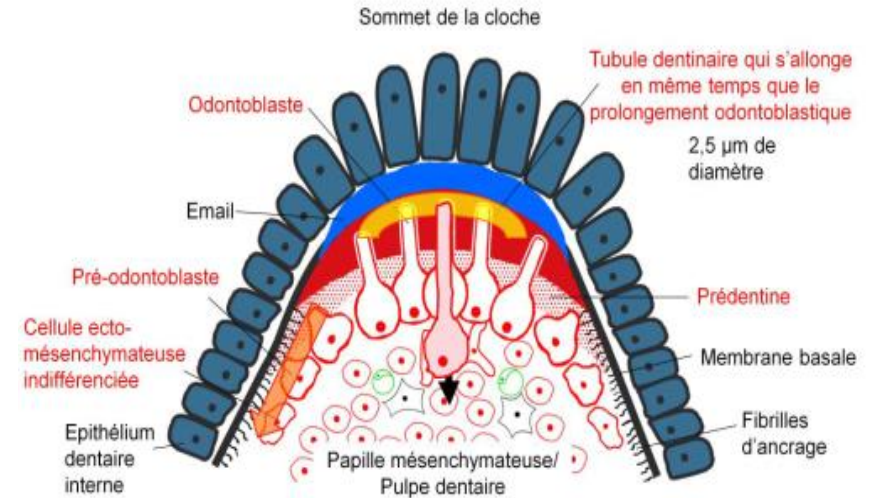
**Odontoblastes** → **prédentine** → **MB** → **EDI** → **SI** → **réticulum étoilé**.



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).

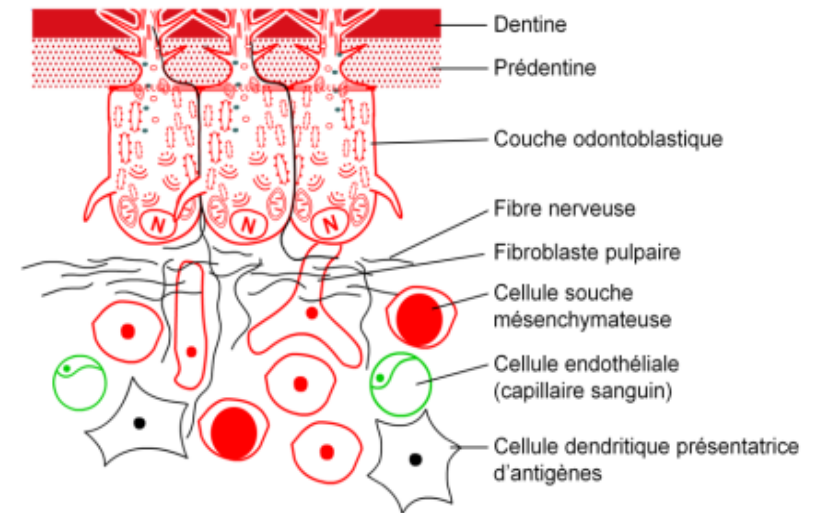
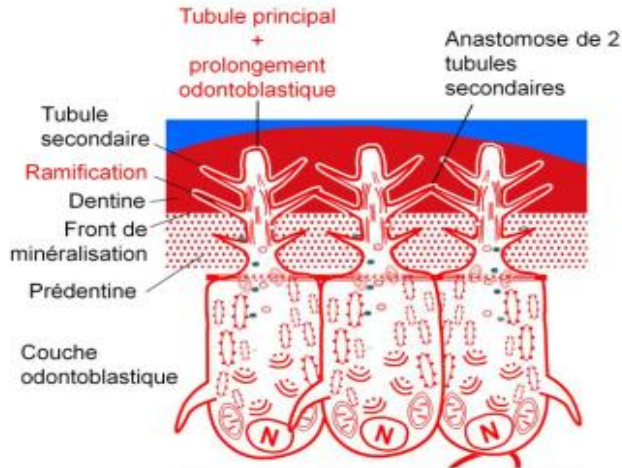
Fort grossissement de la région située dans le rectangle vert de la photo de gauche.

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**.



Ces tubules dentinaires confèrent à la dentine 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**. (schéma page suivante)

Code couleur pour la suite : **Bordeaux** = inhibiteurs minéralisation, **vert** = favorise minéralisation, **bleu** = facteurs de croissance, **mauve** = (glyco)protéines, **orange** = enzymes ou protéases.



#### E) Relations des odontoblastes

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 éléments :

- ✓ **Cellules pulpaire + fibroblastes pulpaire** : grâce à des **jonctions communicantes/serrées**.
- ✓ **Cellules endothéliales** : les **capillaires sanguins** apportent l'**oxygène** et les **nutriments** nécessaires au **métabolisme de base** des odontoblastes et à la **synthèse** de la **dentine**.
- ✓ **Cellules immunitaires** : (ex : cellules dendritiques) Présentatrices d'antigènes, assurent la **protection** de la **pulpe** face aux bactéries buccales qui pénètrent la dent lors du processus carieux.
- ✓ **Fibres nerveuses pulpaire** : La plupart se terminent dans la **région sous-odontoblastique**, mais 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**.

#### IV) 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**.

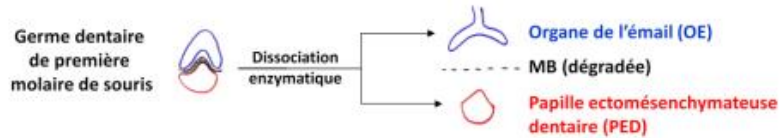
**Résultat +++** : La **différenciation odontoblastique** est **induite par l'EDI** ★ et **contrôlée par la MB** interposée entre ces deux tissus.

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.



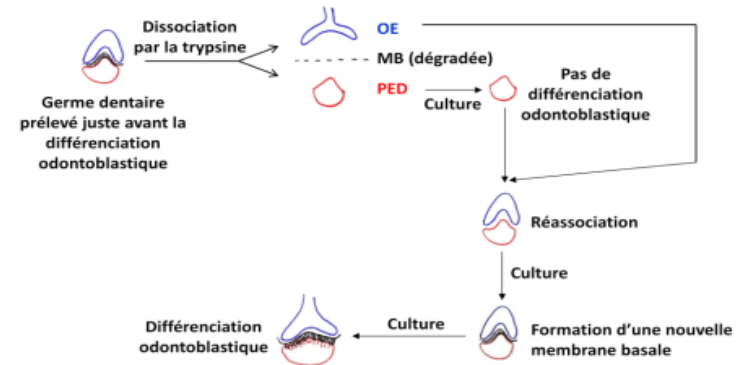
Mise en évidence du rôle déterminant de la fibronectine et du TGF-β1.

### ➤ 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 +++**

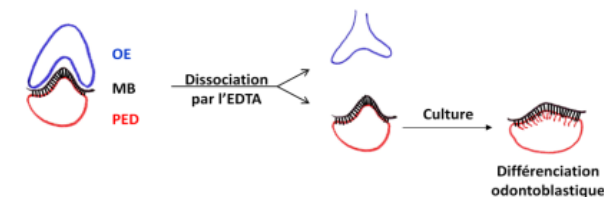


### ➤ Rôle de la MB :

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**.



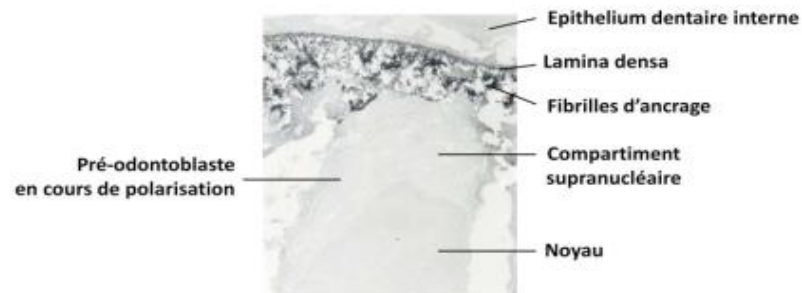
## V) Acteurs de la différenciation odontoblastique

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

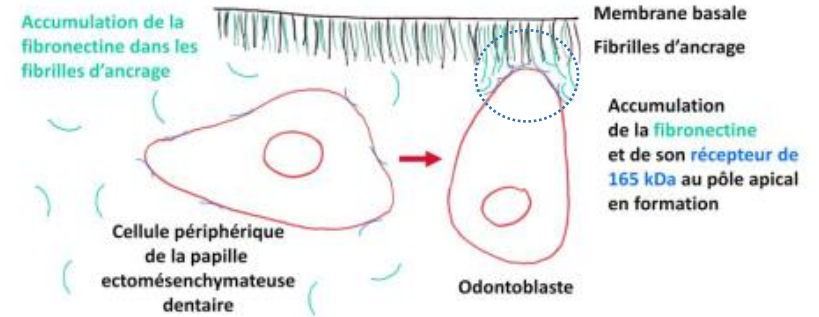
La **fibronectine** entoure complètement les cellules **ectomésenchymateuse périphériques** et s'accumule progressivement dans les **fibrilles d'ancrage** lorsque ces cellules se rapprochent de la **MB**.

Un **récepteur** de la **fibronectine** de **165 kDa** apparaît dans la **membrane plasmique** des cellules ectomésenchymateuses proche de la **MB**. Les deux molécules (Rc + **Fibronectine**) 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**.

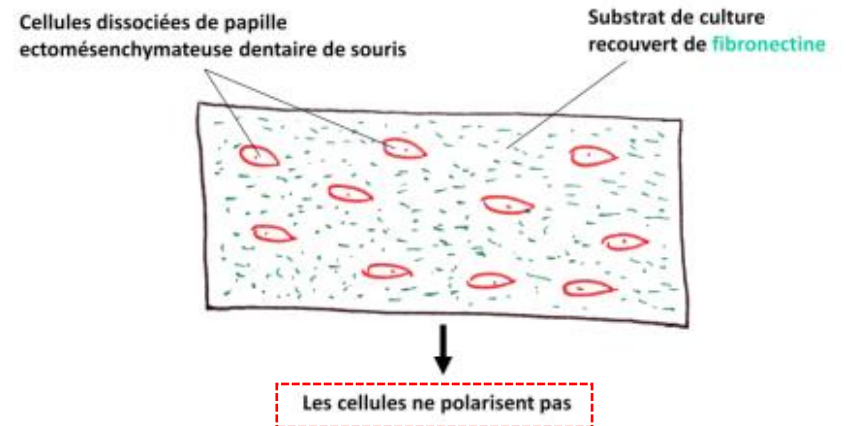
Ce rôle de la **fibronectine** a été confirmé par des expériences de mise en culture de germes dentaires en présence d'un anticorps qui empêche la liaison de la fibronectine à son récepteur. Dans ce cas, l'accrochage des cellules aux fibrilles d'ancrage n'a pas lieu et la polarisation odontoblastique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



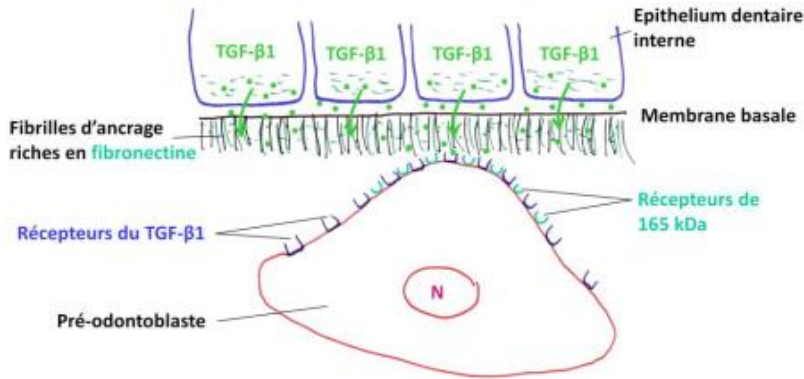
Immunomarquage de la fibronectine en microscopie électronique : les fibrilles d'ancrage de la membrane basale sont fortement marquées par l'anticorps spécifique anti-fibronectine (coloration noire).



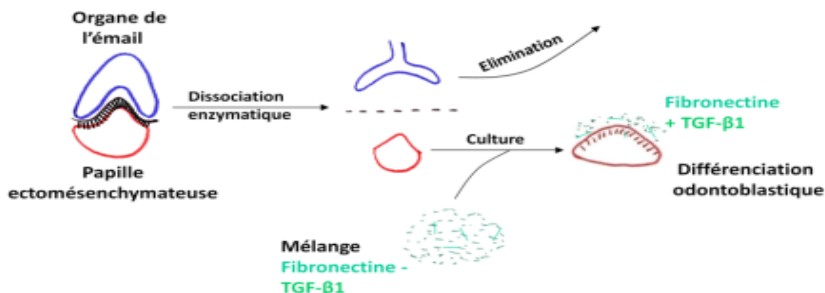
Mais la **fibronectine** seule **n'est pas capable** d'induire la différenciation odontoblastique ★. Elle nécessite l'association avec d'autres composants présents dans les **fibrilles d'ancrage** de la **MB**.



Autre composant nécessaire: Le **TGF- $\beta$ 1**, 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**.



**RECAP +++ :** Le **TGF-  $\beta$ 1** induit la **différenciation odontoblastique** lorsqu'il est **associé** à la **fibronectine** et placé au **contact** de ces **papilles**. Donc le **TGF- $\beta$ 1** 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**.



## VI) 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**.

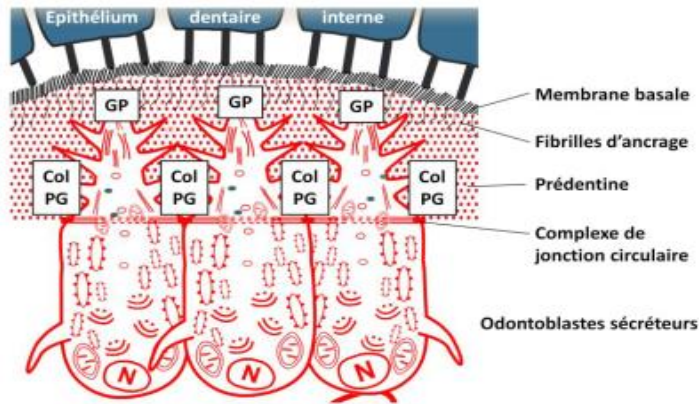
➤ Il existe **deux sites** principaux pour la **sécrétion** des constituants de la **prédentine** par les odontoblastes +++ :

1) A la **base** du **prolongement** à proximité du **corps cellulaire** → **collagène + protéoglycanes** ★ (Base → PG + colla)

2) A 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 (2) va se déplacer le long du prolongement pour rester au niveau du **front de minéralisation**. ★

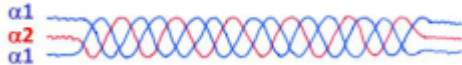
A noter qu'une fois sécrétée, la **prédentine** subit une **maturation** qui comprend principalement la **structuration** du **réseau collagénique** et la **dégradation** de **glycoprotéines** et de **protéoglycanes** par des **enzymes (protéases)** également sécrétés par les **odontoblastes**.



### A) Collagène

Le **collagène I** est le composé 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** est stabilisé par des **liaisons croisées covalentes** qui s'établissent entre les fibres sous l'action de la **lysyloxydase**, 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**. ★

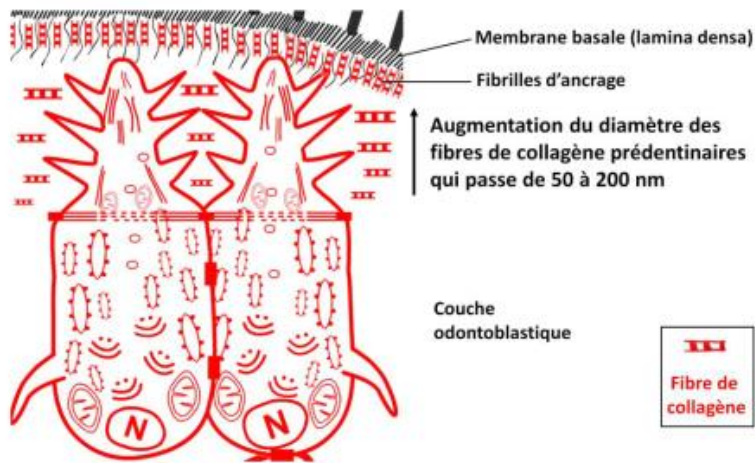
La **prédentine** contient également du **collagène V** (**3%** du collagène **synthétisé** et **sécrété** par les **odontoblastes**). Le **collagène V** est présent principalement en association avec les fibres de **collagène I**.

Les odontoblastes sécrètent également une très **faible quantité** de **collagène VI**, localisé à proximité du **corps cellulaire odontoblastique**.

1) 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**.

2) 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 2 sont bien à différencier !*



Les **odontoblastes** et les **ostéoblastes** produisent du **collagène** contrairement aux **cellules épithéliales**. Le **collagène** est trouvé dans la **pré-dentine** et le **compartiment supra-nucléaire odontoblastique** (REG, Golgi) mais elle ne se trouve **pas dans les noyaux**.

### B) Les SIBLINGs

La **minéralisation** de la pré-dentine **début**e au niveau des fibres de **collagène** 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 (DSPP)**
- **PhosphoProtéine Matricielle Dentinaire 1**
- **SialoProtéine Osseuse**
- **Ostéopontine**
- **PhosphoGlycoprotéine Matricielle.**

### ➤ Les SIBLINGs ont au moins 7 caractéristiques communes :

- 1) Présentes surtout dans l'**os** et la **dentine** (pas la DSPP)
- 2) Sécrétées durant la **formation** et la **minéralisation** de ces 2 tissus
- 3) **Séquence adhésive RGD** (arginine-glycine-acide aspartique) qui leur permet de **se lier** à la **membrane** cellulaire sur des récepteurs de **type intégrines**
- 4) Peuvent par ce biais **transmettre** un **signal** en activant des voies de **signalisation intracellulaires**
- 5) Elles sont **phosphorylées** → **Acides**
- 6) **Glycosylées**
- 7) Leurs **gènes**, dont l'organisation est similaire, sont regroupés sur le **bras long** du **chromosome 4 q21**.

### C) La DSPP

La **SIBLING** la plus importante pour la minéralisation de la **pré-dentine** est la **SialoPhosphoProtéine Dentinaire (DSPP)**.

La **DSPP** est de **grande taille** (**1301 acides aminés**). C'est une protéine de base **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 **pré-améloblastes 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 :

- 1) **SialoProtéine Dentinaire (DSP)** côté **N-terminal**
- 2) **GlycoProtéine Dentinaire (DGP)** dans la région **centrale**
- 3) **PhosphoProtéine Dentinaire (DPP)** côté **C-terminal**.

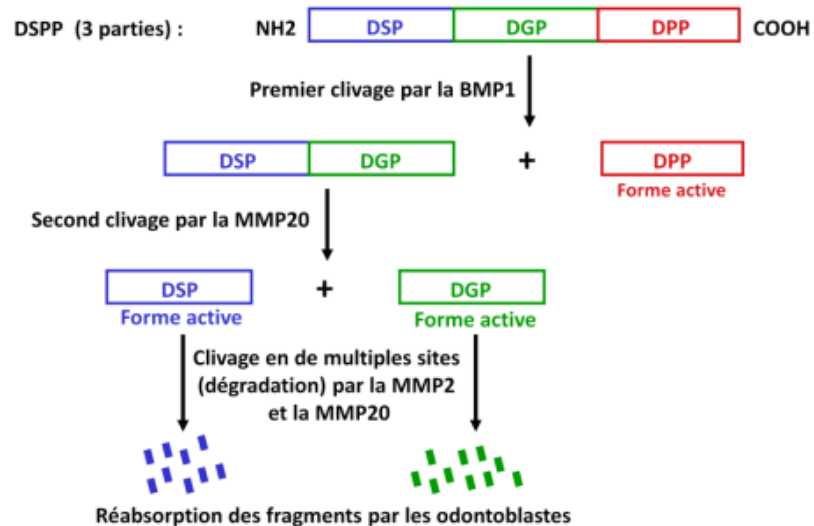
La **DSPP** a une **durée de vie courte** car elle est **rapidement clivée** après avoir été synthétisée. Elle n'est donc **pas présente** dans la **pré-dentine** ni dans la **dentine** +++

- **1<sup>er</sup> clivage** → 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**. ★
- **2<sup>ème</sup> clivage** → **Métalloprotéase matricielle** : la **MMP20** ★, **sécritée** par les **odontoblastes** à proximité de la membrane plasmique en **même temps** que la **DSPP**. Ce clivage permet la **séparation** et l'**activation** de la **DSP** et de la **DGP**. 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**.

*Schéma +++ pour bien visualiser :*



## DSP

- La **SialoProtéine Dentinaire (DSP)** = 95 kDa.
- Représente **5-8%** des **protéines non-collagéniques** de la matrice dentinaire
- Faiblement **phosphorylée** mais **fortement glycosylée**.
- **1/3** des **sucres** portés par la **DSP** sont de l'**acide sialique**.
- Porte **2 chaînes** de **chondroïtine-6-sulphate** → **protéoglycane**.
- Présente principalement dans la **prédentine** et la **paroi des tubules dentinaires** → Elle **maintient leur diamètre** en **bloquant la minéralisation** de la matrice intratubulaire.

## DGP

- **GlycoProtéine Dentinaire** = la **moins bien caractérisée** des 3 protéines
- **Petite (19 kDa)**, **phosphorylée** et de **fonction inconnue**.

## DPP

- **PhosphoProtéine Dentinaire** = la **plus grosse** des 3 (**140 kDa**)
- La **plus abondante** → La **moitié** des **protéines non-collagéniques** de la matrice dentinaire.
- **Très acide**, son **point isoélectrique** = 1.
- Acidité par la composition de la protéine en acides aminés.
- **Composition** = **85%** de **2 acides aminés** : l'**acide aspartique (D)** et la **phosphosérine (S)** → Assemblés de manière particulière, sous forme de répétitions de **dipeptides DS** et **tripeptides DSS** qui constituent des domaines fortement **négatifs** capables de **lier les ions calcium**.
- Sécritée à **proximité** du **front de minéralisation** où elle se lie au **collagène I** de manière covalente.
- **Concentre les ions calciums dans la fibre de collagène I et induit la formation de l'hydroxyapatite**. C'est un **promoteur de la minéralisation** : 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 Extra-cellulaire Matricielle.

#### D) Autres protéines non-collagéniques

➤ On a aussi dans la matrice dentinaire **deux protéines riches en acide gamma-carboxyglutamique**, appelées **protéines-Gla ++** :

- 1) **Ostéocalcine** (la plus abondante, **85%** des protéines-Gla)
- 2) **Protéine-Gla matricielle** (15%).

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

➤ **On a également des 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 fibrillogénèse du collagène**.

(Rappel : protéoglycanes ➔ sécrétées à la **base** du prolongement)

Leur **dégradation** progressive permet donc de libérer la **croissance** 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 :**

- **Protéines de morphogénèse osseuse** : BMP 2, 4, 6 et 7.

- **Facteurs de croissance** stockés dans la dentine : TGF-β1

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**.

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  $\alpha 2$ -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**. Celles-ci sont impliquées dans la **minéralisation** de la prédentine du manteau dentinaire **entre les fibrilles d'ancrage de la MB**.★

## VII) Formation de la matrice minérale (Cristaux d'hydroxyapatite)

**Rappel** : La **matrice dentinaire**, une fois **déposée** puis **remaniée** lors de la phase de **maturation**, va être **minéralisée** pour former la dentine (70% de minéral).

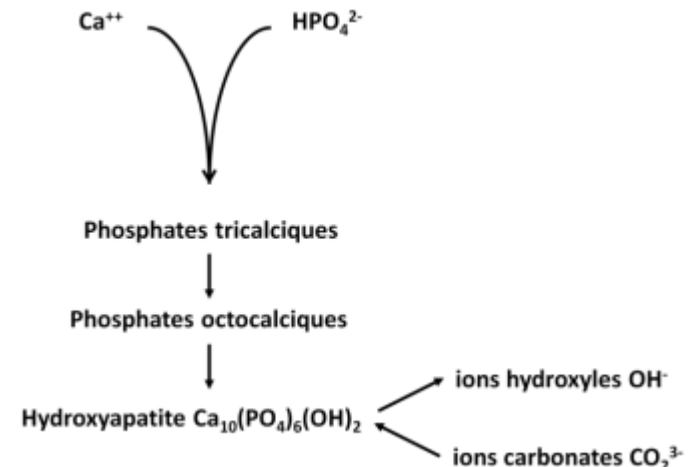
### A) Transport du calcium pour l'hydroxyapatite

Des sels minéraux, essentiellement de l'**hydroxyapatite carbonatée**, vont donc être déposés sur la dentine. Cette hydroxyapatite sera aussi présente dans d'autres tissus minéralisés (**émail, ciment, os**)...

**Hydroxyapatite** : Cristal 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.

### ENTREE du calcium :

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

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

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

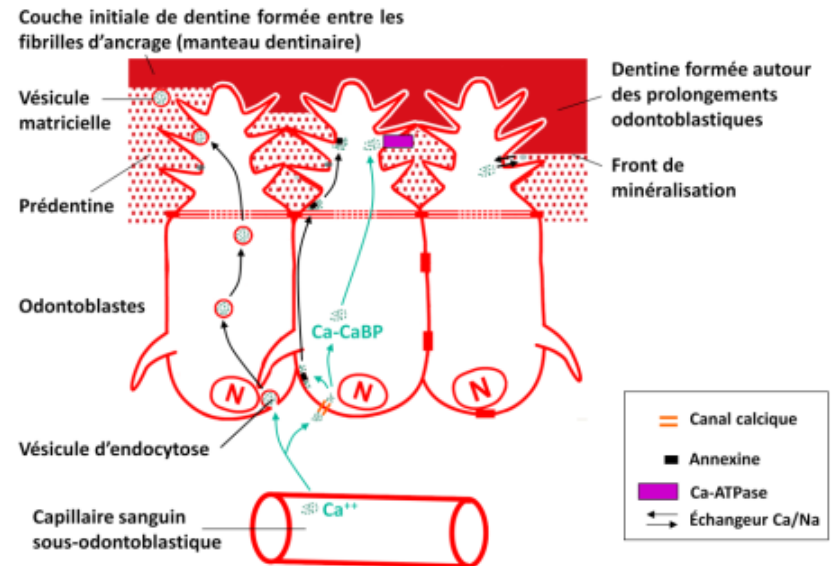
2) **Les annexines**, protéines **acides** de la membrane odontoblastique, lient fortement le **calcium** et les **phospholipides** membranaires et sont capables de **se déplacer** le long du **feuillet interne** de la membrane plasmique.★

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

1) **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 à lieu la **formation des cristaux d'hydroxyapatite**.

2) **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 pré-dentinaire** ★. Le calcium sort par **Ca-ATPases** ou des **échangeurs sodium/calcium** situés dans la membrane du **prolongement odontoblastique** à proximité du **front de minéralisation**.★



### B) Rôle et composition des vésicules matricielles

Les **vésicules matricielles** ont un diamètre de **200 nm**. Elles sont limitées par une membrane à **deux** feuillettes 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 **protéoglycane**s présents dans la **matrice dentinaire** qui entoure les vésicules. Elles créent ainsi un environnement **favorable** à la minéralisation.

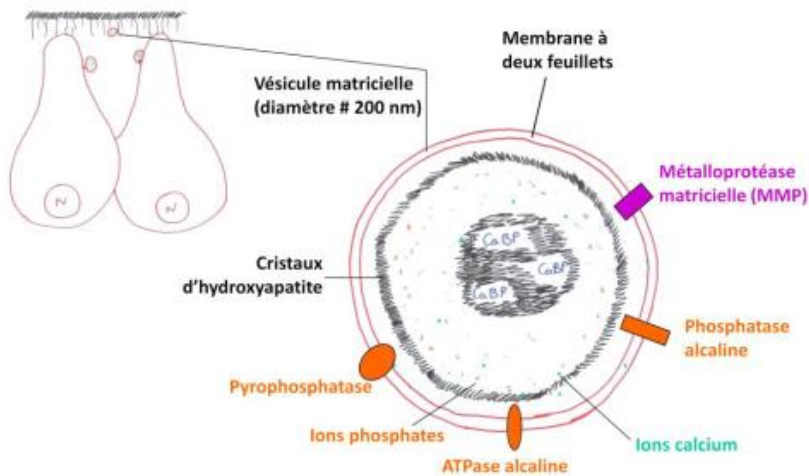
On trouve aussi dans la **membrane** des vésicules matricielles des **Phosphatases Alcalines**, **ATPases Alcalines** et **PyroPhosphatases** ★. Les **phosphatases alcalines** libèrent les **phosphates** des **phosphoprotéines**. Les **ATPases** et les **pyrophosphatases** hydrolysent l'ATP, l'ADP et les **pyrophosphates** présents dans les vésicules → **Augmente la quantité de phosphates libres**.

Les **vésicules matricielles** concentrent également 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 :

- 1) **A proximité du feuillet interne** de la membrane vésiculaire, en relation avec les phospholipides membranaires
- 2) **Mais aussi au centre** des vésicules, en relation avec des molécules qui lient le **calcium** comme les **calbindines**.

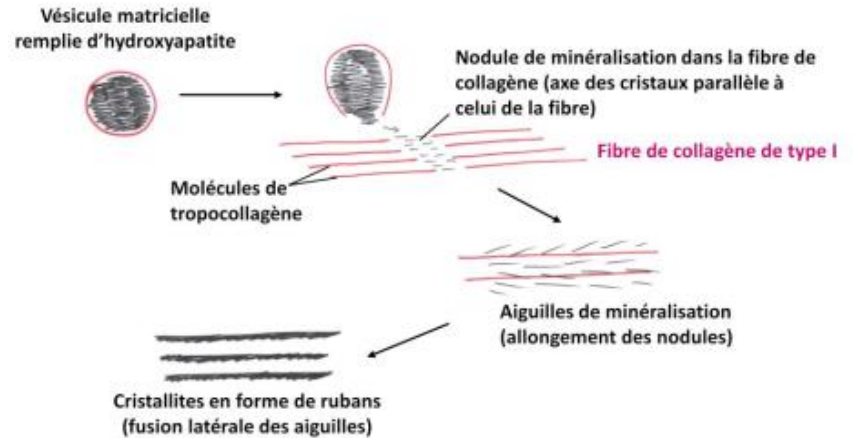
La formation de **cristaux supplémentaires** entre ces deux sites conduit au **remplissage** des vésicules.



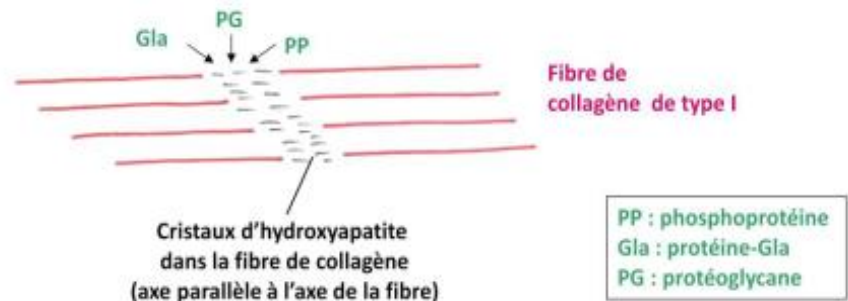
Lorsque la **vésicule** est **pleine**, le minéral **perce** la membrane et se dépose à l'**intérieur des fibres de collagène** pour former des **nodules** à partir desquels la minéralisation se propage. Les cristaux s'orientent de telle sorte que leur **axe longitudinal** est **parallèle** à celui de la fibre avec laquelle ils s'associent.

Le tutorat est gratuit. Toute vent

La fusion **longitudinale** des **nodules** donne des **cristallites** en forme d'**aiguilles** qui **fusionnent** eux-mêmes **latéralement** pour former des **cristallites plus larges** en forme de **rubans**.

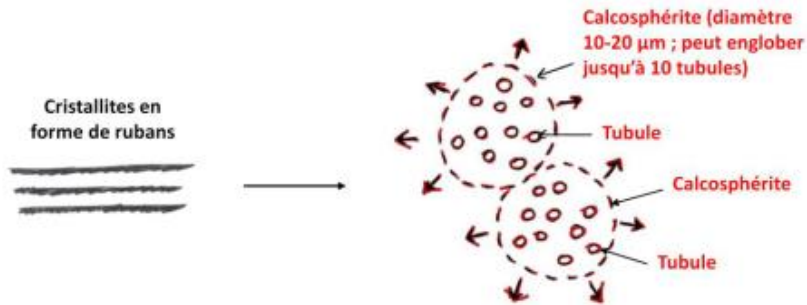


**Rappel +++** : La **minéralisation autour** des **prolongements odontoblastiques** a lieu **directement dans la matrice** car il n'y a **pas** de **vésicules matricielles** dans la **prédentine** à ce niveau ! Les **cristaux d'hydroxyapatite** se forment **directement à l'intérieur** des fibres de **collagène I**. Les **phosphoprotéines**, les **protéines-Gla** et les **protéoglycanes** (sécrétées à la base du prolongement) **régulent** la **formation** et la **croissance** du minéral.



PP : phosphoprotéine  
Gla : protéine-Gla  
PG : protéoglycane

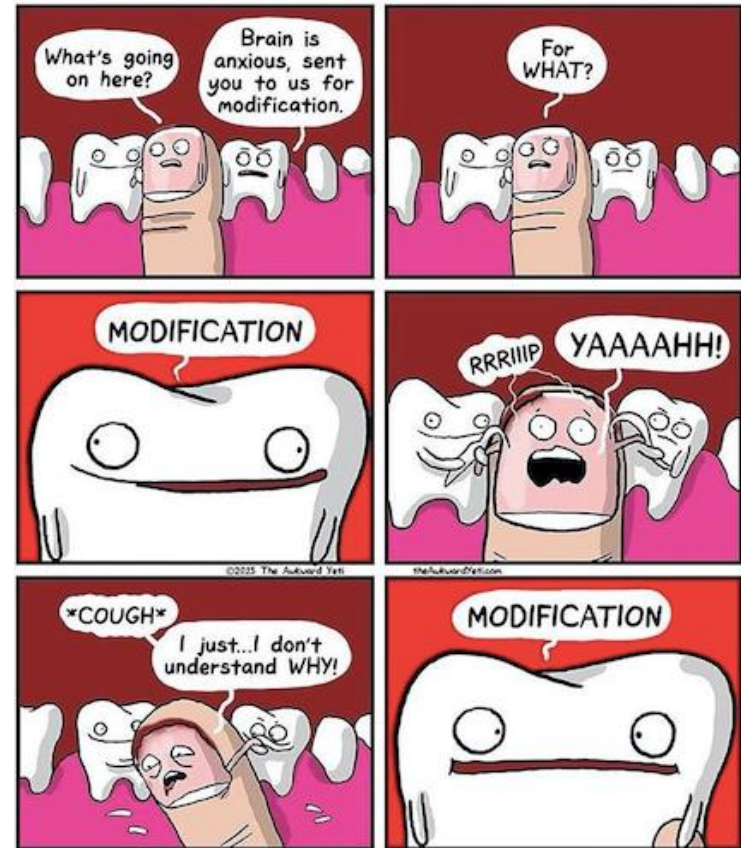
La **minéralisation** de la prédentine n'a **pas lieu de manière homogène**. En effet, dans la **couronne dentaire**, les **rubans d'hydroxyapatite** s'associent pour former des **structures globulaires** de **10-20 µm** de diamètre : les **calcosphérites**. Les **calcosphérites** englobent jusqu'à une **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**.



Fusion et expansion de 2 calcosphérites



Vu sur Akenini.com



theAwkwardYeti.com