

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
D'ODONTOLOGIE

Année : 2008

N° :1

**DONNÉES RÉCENTES SUR LA  
DENTINE RÉACTIONNELLE**

**Analyse Bibliographique**

-----

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée  
et soutenue publiquement par*

**LEROUX Cécile (épouse MIAULT)**

Née le 19 avril 1979

le 16 janvier 2008 devant le jury ci-dessous

*Président* : Monsieur le Professeur Alain JEAN

*Assesseur* : Monsieur le Professeur Olivier LABOUX

*Assesseur* : Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN

*Directeur de thèse* : Madame le Docteur Brigitte ALLIOT-LICHT

## Table des matières

Introduction.....	4
Chapitre 1 - Odontoblaste et dentinogenèse.....	6
1 - Odontoblastes.....	7
1.1 - Origine .....	8
1.2 - Ultrastructure.....	10
1.2.1 - Corps cellulaire .....	11
1.2.2 - Prolongement .....	12
2 - Rôle des odontoblastes.....	13
2.1 - Dentinogenèse.....	13
2.1.1 - Synthèse de la dentine .....	13
2.1.2 - Synthèse de l'orthodentine (pré dentine) .....	14
2.1.3 - Minéralisation de la pré dentine.....	20
2.1.4 - Formation de la dentine péritubulaire.....	20
2.1.5 - Odontoblaste âgé et apoptose.....	21
2.2 - Sensibilité dentinaire.....	22
2.3 - Immunité .....	23
3 - Dentines.....	26
3.1 - Dentine primaire .....	26
3.2 - Dentine secondaire.....	26
3.3 - Dentine tertiaire.....	27
3.3.1 - Dentine réactionnelle.....	28
3.3.2 - Dentine de réparation.....	29
Chapitre 2 - Réactivation des odontoblastes.....	31
1 - Facteurs de croissance dentinaire.....	32
1.1 - Mise en évidence du rôle du TGF $\beta$ dans la réactivation des odontoblastes : Modèles expérimentaux.....	32
1.1.1 - Modèle 1 .....	32
1.1.2 - Modèle 2 .....	34
1.1.3 - Modèle 3 .....	34
1.1.4 - Modèle 4 .....	35
1.2 - Facteurs de croissance TGF $\beta$ et rôle dans la dentine.....	36
1.2.1 - Membres de la famille du TGF $\beta$ .....	36
1.2.2 - Récepteurs.....	37
1.2.3 - Voies de signalisation .....	39
1.2.4 - Formes latentes du TGF $\beta$ .....	40
1.2.5 - Protéines solubles se liant au TGF $\beta$ .....	41

1.3 - Rôle du TGFβ dans la réponse immunitaire .....	41
1.4 - Autres facteurs de croissance dentinaires.....	42
1.4.1 - BMP-7.....	42
1.4.2 - BMP-4.....	42
1.4.3 - Facteurs de croissance angiogéniques .....	43
1.5 - Conclusion.....	44
2 - Mécanismes de libération des facteurs de croissance présents dans la dentine.....	45
2.1 - Processus carieux.....	45
2.1.1 - Définition .....	45
2.1.2 - Manifestations cliniques .....	45
2.1.3 - Pathogénie .....	46
2.2 - Détection des facteurs de croissance après traitement chimique.....	49
3 - Le Nerve Growth Factor (NGF).....	50
Chapitre 3 - Comment déclencher cliniquement la sécrétion de dentine réactionnelle.....	52
1 - Préparation des cavités dentinaires.....	53
1.1 - Refroidissement .....	53
1.2 - Vitesse de rotation .....	53
1.3 - Epaisseur de dentine résiduelle (EDR).....	53
1.3.1 - Effets sur les odontoblastes.....	54
1.3.2 - Effets sur la sécrétion de dentine réactionnelle.....	54
2 - Mordançage .....	56
3 - Effets des matériaux restaurateurs.....	57
3.1 - Matériaux de restauration.....	57
3.1.1 - Amalgame .....	57
3.1.2 - Composites.....	57
3.2 - Matériaux utilisés en « fond de cavité ».....	59
3.2.1 - Eugénolate de zinc (ZOE) .....	59
3.2.2 - Hydroxyde de calcium.....	60
3.2.3 - Ciment Verre Ionomère Modifié par Adjonction de Résine (CVIMAR).....	61
3.2.4 - ESDP (Préparation de protéines de matrice dentinaire solubles à l'EDTA).....	61
Conclusion.....	64
Références bibliographiques.....	66
Table des illustrations.....	76

## INTRODUCTION

Les dents peuvent être soumises à toutes sortes d'agressions, en particulier à l'agression carieuse. Lorsque une carie est détectable cliniquement et que la dent ne présente pas de signes de souffrance pulpaire, le chirurgien dentiste procède à l'éviction de la carie et reconstitue la dent à l'aide de matériaux restaurateurs. Or, le processus carieux, mais aussi les thérapeutiques restauratrices mises en oeuvre par le praticien constituent souvent une agression vis-à-vis du complexe dentino-pulpaire [44 ; 45].

Un des moyens naturels de défense dont dispose le complexe dentino-pulpaire face à une agression modérée est la formation de dentine réactionnelle. Celle-ci permet d'augmenter la distance entre l'agression et la pulpe établissant, ainsi, une sorte de barrière de protection pulpaire. Elle est produite par les odontoblastes, cellules situées en périphérie de la pulpe, et qui assurent par ailleurs la dentinogenèse tout au long de la vie. Les odontoblastes sécrètent de la dentine à un rythme de 4  $\mu\text{m}$  par jour, formant la dentine primaire jusqu'à la fin de l'apexogenèse. Puis, les odontoblastes poursuivent la sécrétion de dentine mais à un rythme beaucoup plus lent de 1  $\mu\text{m}$  par jour, constituant la dentine secondaire. Lorsque l'odontoblaste subit une agression, il sécrète de la dentine réactionnelle, à un rythme de 8  $\mu\text{m}$  par jour [55].

Dans ce travail, nous détaillerons les différents facteurs à l'origine de la réactivation des odontoblastes en vue de la sécrétion de dentine réactionnelle.

Dans un premier temps, nous ferons une description de l'odontoblaste. Nous étudierons sa fonction principale : la dentinogenèse. Nous verrons qu'il est également impliqué dans d'autres fonctions. Puis, nous décrirons les différents types de dentine.

Nous tenterons dans un deuxième temps de mettre en évidence la nature des stimuli à l'origine des mécanismes de réactivation des odontoblastes.

Nous verrons comment le chirurgien dentiste peut déclencher la réactivation des odontoblastes et exploiter la sécrétion de dentine réactionnelle comme réponse naturelle de protection de la dent, lors des traitements restaurateurs.

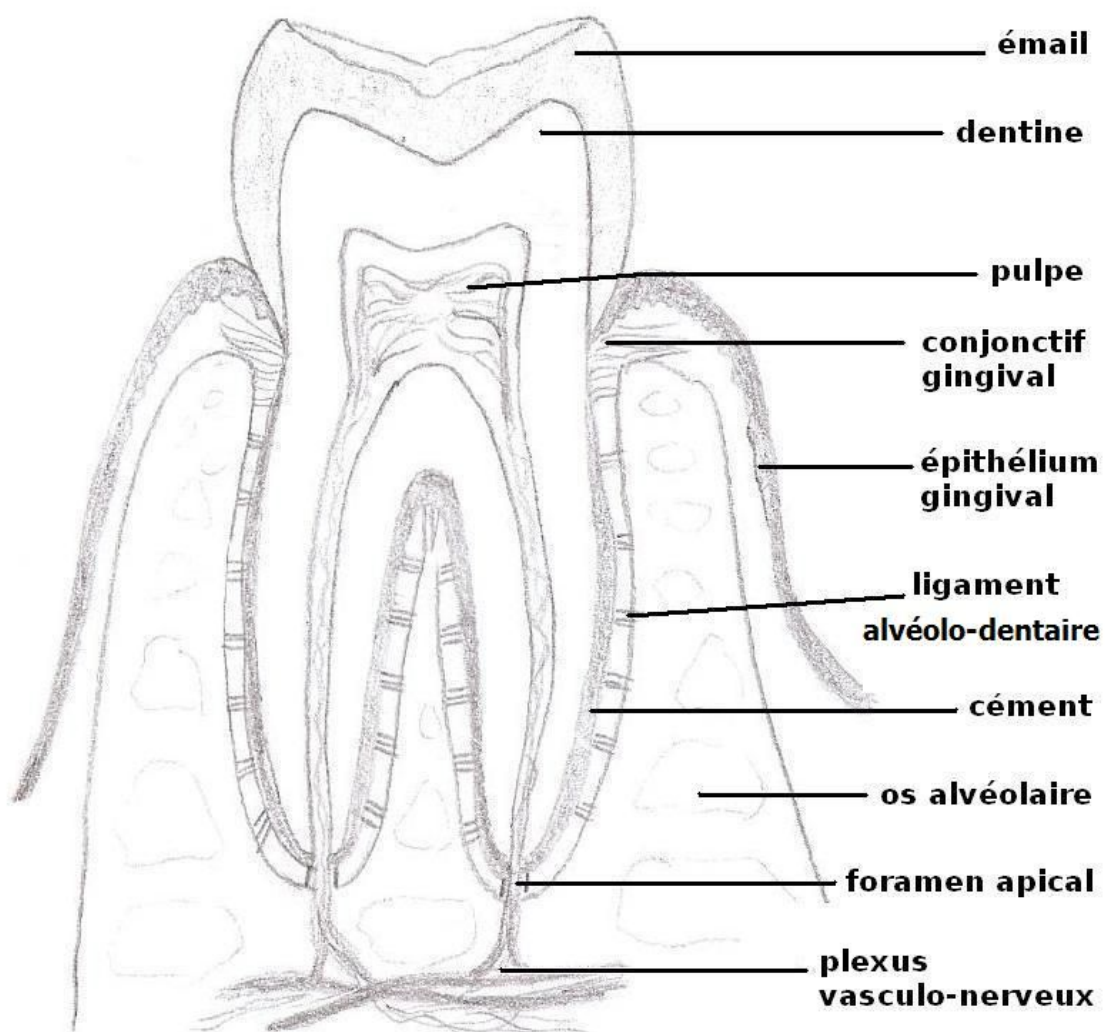
## CHAPITRE 1 - ODONTOBLASTE ET DENTINOGENÈSE

*Les odontoblastes sont des cellules hautement spécialisées dont la fonction principale est d'assurer la dentinogenèse. Ils jouent également un rôle dans la sensibilité dentinaire et participent à l'activation du système immunitaire lors d'une attaque carieuse.*

*La dentinogenèse correspond à la synthèse, à la sécrétion et à la minéralisation des constituants de la dentine. La dentine est un tissu minéralisé, à base de collagène, qui entoure la pulpe. Selon la période de formation de la dentine, il est question de dentine primaire, dentine secondaire ou dentine tertiaire.*

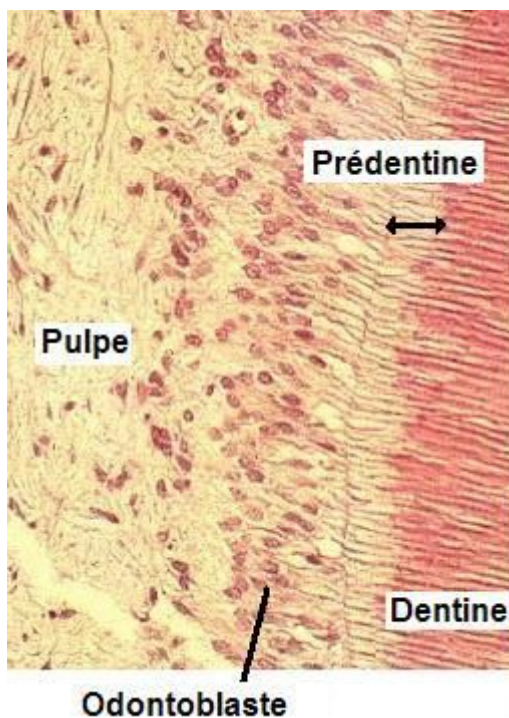
# 1 - ODONTOBLASTES

Les odontoblastes sont de grandes cellules organisées en palissade. Elles sont localisées à la périphérie de la pulpe dentaire, alignées le long de la surface dentinaire en formation. Ces cellules sont dotées d'un prolongement qui pénètre dans la dentine leur conférant une position stratégique entre la pulpe et la dentine [27].



**Illustration 1: La dent et son parodonte**

*D'après Piette et Goldberg (2001)*



**Illustration 2: Interface dentino-pulpaire**

*Mise en évidence des odontoblastes alignés le long de l'interface pulpo-dentinaire. D'après Licht.*

## 1.1 - ORIGINE

---

Les odontoblastes ont pour origine les cellules ectomésenchymateuses qui proviennent des crêtes neurales céphaliques. Durant le développement embryonnaire, les cellules des crêtes neurales migrent puis envahissent le premier arc branchial (arc pharyngé) pour constituer le tissu ectomesenchymateux [6].

Les cellules ectomésenchymateuses se condensent et acquièrent un potentiel odontogénique en regard de l'épithélium dentaire primitif qui s'épaissit et prolifère. La composante ectomésenchymateuse donnera la papille (future pulpe) et le follicule (futur cément, ligament alvéolo-dentaire et paroi alvéolaire). La composante épithéliale donnera l'émail [6].

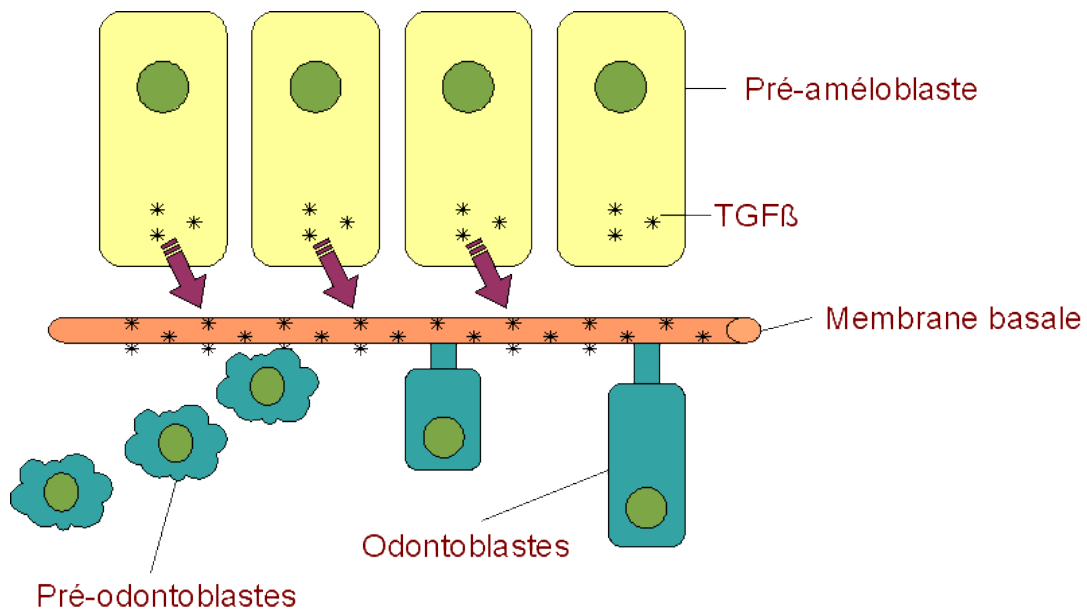
Des cellules ectomésenchymateuses migrent en périphérie de la papille et se différencient en pré-odontoblastes. Ils subissent un certain nombre de mitoses. Les cellules issues de l'ultime mitose sont alignées perpendiculairement le long de la membrane basale qui sépare la composante épithéliale de la future pulpe [75].



Des deux cellules issues de la dernière mitose, la cellule située à distance de la membrane basale devient la cellule de Höhl. La cellule fille située à proximité de la membrane basale s'allonge et se polarise pour former l'odontoblaste. C'est le contact avec la membrane basale qui permet à la cellule d'acquies ses caractéristiques phénotypiques. La membrane basale joue un double rôle de :

- « réservoir » de molécules bio-actives sécrétées par l'épithélium préaméloblastique.
- présentation de ces molécules aux odontoblastes afin d'initier leur différenciation [58 ; 65 ; 75].

Ces molécules bio-actives sont des facteurs de croissance tels que le Transforming Growth Factor bêta-1 (TGF $\beta$ -1), le TGF $\beta$ -3, la Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2), et l'Insulin-like Growth Factor-1. Ceux-ci initient la différenciation des odontoblastes *in vitro* [8 ; 9 ; 75].

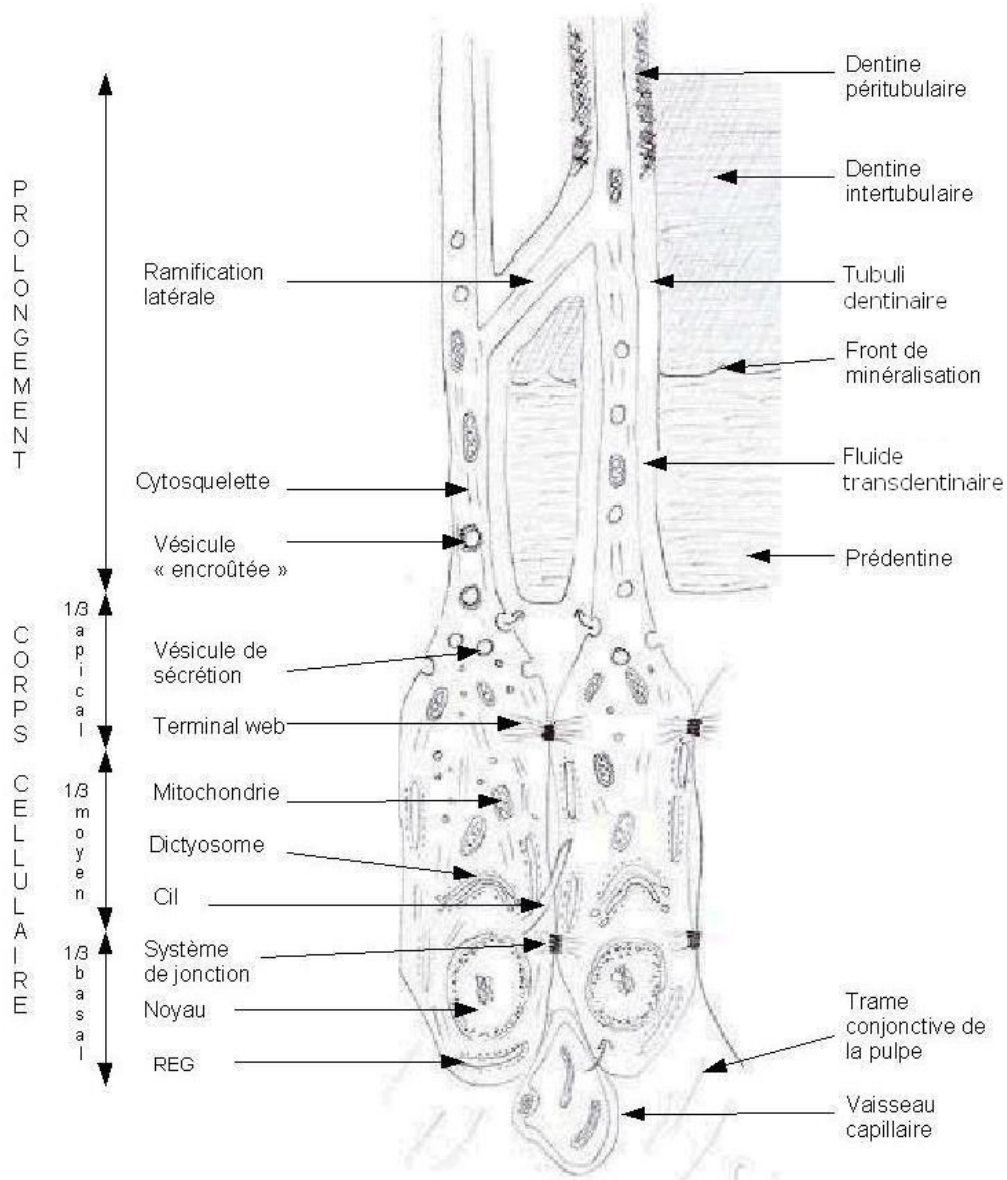


**Illustration 3: Différenciation des odontoblastes**

Schéma illustrant le double rôle de la membrane basale et le rôle des pré-améloblastes lors de la différenciation des odontoblastes, (d'après Smith 2003).

Les odontoblastes sont des cellules post-mitotiques, incapables d'auto-renouvellement [27].

## 1.2 - ULTRASTRUCTURE



**Illustration 4: Odontoblaste sécréteur**

*Schéma représentant deux odontoblastes sécréteurs (d'après Linde et Goldberg 1993 et Magloire et coll 2004).*

L'odontoblaste est une cellule polarisée, formée de deux parties distinctes sur le plan fonctionnel :

- le corps cellulaire qui est impliqué dans la synthèse des protéines cellulaires et extra-cellulaires
- le prolongement qui permet la sécrétion et la ré-internalisation de protéines [27].

### 1.2.1 - CORPS CELLULAIRE

La longueur du corps cellulaire est comprise entre 20 et 40  $\mu\text{m}$  et sa largeur est de 3  $\mu\text{m}$  [55].

Il est constitué de trois étages :

- Au tiers basal, se trouve le noyau avec un nucléole bien marqué et un réticulum endoplasmique granulaire (REG) très développé.
- La zone intermédiaire est constituée dans sa partie centrale par un appareil de Golgi et plusieurs dictyosomes et dans ses parties latérales par les citernes du REG. Il y a également des lysosomes et des corps multivésiculaires.
- Le tiers apical est composé de vésicules, de mitochondries et de systèmes d'ancrage des jonctions inter-cellulaires terminales permettant la réunion des corps cellulaires [55].

Les corps cellulaires sont reliés entre eux, aux niveaux apical et basal, par des jonctions communicantes (gap junctions) et par des complexes de jonction de type desmosome. Ces systèmes de jonction ont pour fonction de stabiliser les odontoblastes et de permettre le passage de molécules et d'ions, entre eux, et à travers les espaces intercellulaires. Les « gap junctions » ont la particularité de contrôler la polarisation et l'activité fonctionnelle des odontoblastes.

L'ensemble du cytoplasme est occupé par des microtubules et un cytosquelette fortement développé. Celui-ci forme, à la jonction entre le corps cellulaire et le prolongement odontoblastique, un réseau : le « terminal web » qui permet de compartimenter les organites de synthèse dans le corps cellulaire [67].

*In vivo*, des coupes longitudinales d'odontoblastes mettent en évidence l'existence d'un cil, à proximité du centriole et aux environs de l'appareil de golgi. Au niveau ultrastructural, l'utilisation d'anticorps spécifiques met en évidence la calbindine D 28k, une protéine fixant le calcium, impliquée dans l'activité des canaux calciques, à la base du cil, au niveau de la membrane plasmique. Les cils seraient impliqués dans la sensibilité dentinaire [36].

Des capillaires, le plus souvent fenestrés, sont présents dans la couche des corps odontoblastiques

et leurs cellules endothéliales en sont très proches. Ils sont limités par une membrane basale qui contrôle les échanges et les diffusions se produisant entre le sérum et les cellules [55].

### 1.2.2 - PROLONGEMENT [27 ; 55]

Le prolongement a une largeur comprise entre 0.5 et 1  $\mu\text{m}$  et émerge du pôle apical du corps cellulaire.

Il est limité par une membrane cytoplasmique dont la face interne est tapissée par un réseau dense de microfilaments d'actine.

Des faisceaux de microtubules et de filaments intermédiaires (de type vimentine et nestine) reliés par des microfilaments d'actine occupent la majeure partie du prolongement. Les microtubules ont un rôle pour la polarité cellulaire et le transport intracellulaire des vésicules de sécrétion.

Des mitochondries sont présentes tandis qu'il n'est observé aucun organite cellulaire lié à la synthèse.

Des petites vésicules d'endocytose et d'exocytose sont observées. La plupart sont des vésicules encroûtées (coated vesicles) car elles sont recouvertes d'un « manteau » granulaire. La clathrine, située en surface des vésicules d'endocytose, a pour rôle de capturer et de transporter des molécules issues de la matrice extracellulaire qui sont dégradées d'abord par les enzymes catalytiques et les métalloprotéases présents dans les vésicules d'endocytose. Ensuite, les vésicules d'endocytose sont acheminées en direction des lysosomes distaux des corps cellulaires. Là, se poursuit la dégradation cellulaire et la délivrance d'un message de rétro-contrôle aboutissant à l'inhibition ou à la stimulation de la synthèse des composants de la matrice extracellulaire.

Enfin, de fines ramifications latérales émergent du prolongement principal. Elles ne contiennent ni vésicules, ni nestine, mais de fortes concentrations de filaments intermédiaires de type vimentine .

Ces ramifications contribuent à la communication des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire. Aussi, il semblerait qu'elles interviennent dans la formation de dentine péri-tubulaire. Enfin, les odontoblastes les utilisent comme intégrateur d'espace.

Les prolongements odontoblastiques sont logés dans les tubuli dentinaires. Ils baignent dans un liquide appelé liquide intratubulaire ou fluide transdentinaire et contribuent à la formation de dentine péri-tubulaire qui est apposée le long des tubuli dentinaires entre le prolongement et la paroi du tubuli.

Il semblerait que le prolongement ne dépasse pas la moitié voire le tiers interne de la dentine.

## 2 - RÔLE DES ODONTOBLASTES

La fonction principale des odontoblastes est la dentinogenèse, c'est-à-dire la formation de la dentine coronaire et radiculaire. Ils jouent également un rôle dans la sensibilité dentinaire et ils sont impliqués dans l'activation du système immunitaire lors d'une attaque carieuse.

### 2.1 - DENTINOGENÈSE

Les odontoblastes faiblement différenciés sécrètent une couche de *mantle dentine*. Lorsqu'ils sont complètement différenciés et durant toute la vie de la dent, les odontoblastes élaborent la dentine. Pour cela, dans un premier temps, ils synthétisent et sécrètent les constituants de la matrice extracellulaire de la dentine, pour former la prédentine. Puis, dans un second temps, ils participent à la minéralisation de la prédentine aboutissant à la dentine ou orthodentine [55 ; 6].

Il y a deux terminologies de la dentine. La première est basée sur la localisation, la dentine située en périphérie est nommée manteau dentinaire ou *mantle dentine* et le reste de la dentine est appelée orthodentine ou dentine circumpulpaire.

La seconde terminologie est basée sur la période de formation de la dentine. Ici, la dentine est divisée en trois parties, la dentine primaire, la dentine secondaire et la dentine tertiaire. Chacune de ces parties correspondant à de la dentine sécrétée à une période bien définie. La dentine primaire correspond à la portion de dentine élaborée jusqu'à la fin de l'apexogenèse. La dentine secondaire est la portion de dentine élaborée lorsque toute la racine est formée et tant qu'il y a vitalité pulpaire. Quant à la dentine tertiaire, elle est élaborée en cas d'agression [55 ; 6].

#### 2.1.1 - SYNTHÈSE DE LA MANTLE DENTINE [55 ; 73]

La synthèse de la *mantle dentine*, ou manteau dentinaire, commence en regard des futures cuspides ou du bord incisif.

Les odontoblastes faiblement différenciés sécrètent du collagène de type I, de l'ostéopontine (ou bone sialoprotéine de type I), et du TGF $\beta$ . Ces éléments se mêlent à la matrice extracellulaire de la zone acellulaire située en périphérie de la papille (collagène de type III et fibronectine).

Puis, les odontoblastes participent à la minéralisation de la *mantle dentine*. Pour cela, ils sécrètent des vésicules matricielles qui contiennent de fortes concentrations d'une enzyme, la phosphatase alcaline, impliquée dans les phénomènes de minéralisation. Dans ces vésicules, il y a

également de fortes concentrations d'ions calcium et d'ions phosphate. Sous l'action de la phosphatase alcaline, ces ions vont se combiner pour former des cristaux à l'intérieur des vésicules. Ces cristaux dont la taille augmente rapidement par épitaxie<sup>1</sup>, percent les membranes des vésicules matricielles, entrent en contact les uns avec les autres, entraînant une minéralisation globale de la *mantle dentine*.

Il en résulte la création d'un « front de minéralisation » entre ce qui est minéralisé et ce qui vient d'être sécrété par les odontoblastes. La minéralisation se fait autour du prolongement odontoblastique qui se trouve emmuré dans un petit canal, le tubuli dentinaire.

Au niveau coronaire, la *mantle dentine* est la première couche de dentine. Elle est située en périphérie et jouxte l'émail. Son épaisseur varie entre 7 et 30 µm. Elle est produite par des odontoblastes encore non polarisés et qui sont donc dépourvus de prolongement. Cette couche de dentine est donc dépourvue de canalicules.

Au niveau radiculaire, la *mantle dentine* se prolonge par la couche hyaline de Hopewell-Smith, jouxtant le ciment. Cette couche a une épaisseur de 7 à 15 µm. Elle est également dépourvue de canalicules.

La *mantle dentine* a une structure et une composition différente de l'orthodentine. Elle est moins minéralisée que l'orthodentine.

La synthèse de la *mantle dentine* marque la fin du stade de la cloche et le début du stade de la couronne ; la papille dentaire devenant la pulpe.

### 2.1.2 - SYNTHÈSE DE L'ORTHODENTINE (PRÉDENTINE) [34 ; 55]

L'orthodentine est élaborée par les odontoblastes totalement différenciés, donc polarisés et pourvus d'un prolongement odontoblastique.

L'orthodentine correspond à la dentine tubulaire et elle est traversée dans toute son épaisseur par les tubuli.

Dans un premier temps, les odontoblastes synthétisent et sécrètent les composants de la matrice extracellulaire, la prédentine. Puis, ils participent à la minéralisation de celle-ci, aboutissant à la formation de l'orthodentine. Une structure intermédiaire, une zone de transition entre la prédentine non minéralisée et la dentine où s'effectue la minéralisation est appelée métadentine.

---

1 L'épithaxie est un processus de croissance orientée, l'un par rapport à l'autre, de deux cristaux possédant un certain nombre d'éléments de symétrie communs dans leurs réseaux cristallins

Les constituants de la matrice extra-cellulaire sont essentiellement de protéines collagéniques (86 à 90%). Les 10 à 14% restant sont constitués de protéines non collagéniques et de phospholipides.

## 1 - COLLAGÈNE

### 1) Définition [18]

Le collagène est une glycoprotéine fibreuse sécrétée par les cellules du tissu conjonctif. C'est une protéine de structure. Le collagène constitue un réseau de fibres protidiques qui servent à la structure fondamentale d'un grand nombre de tissus, entre autres, le cartilage, les os, les tendons et les muscles. C'est la protéine la plus abondante de l'organisme.

Il y a 28 types de collagènes différents. Le collagène est constitué de 3 chaînes polypeptidiques associées qui peuvent se combiner de différentes manières. Chaque type de collagène possède sa structure propre.

### 2) Synthèse [34 ; 55]

Le collagène dentinaire sécrété par les odontoblastes est composé à 84% de collagène de type I [ $\alpha 1(I)2 + \alpha 2(I)$ ] et à 13% de collagène de type I trimère [ $\alpha 1(I)3$ ]. Les odontoblastes synthétisent également du collagène de type V en faible quantité, de l'ordre de 3%, et sécrètent des traces de collagène de type III et de type VI.

Des études autoradiographiques effectuées sur des incisives de rat établissent le schéma de biosynthèse du collagène par les odontoblastes actifs. Deux minutes après son injection, la [ $^3H$ ] proline qui est le constituant majeur du collagène est retrouvé au niveau du REG, site de synthèse des chaînes pro- $\alpha$  du collagène. Entre 20 et 30 minutes après l'injection, la proline radioactive se trouve dans les vésicules de sécrétion. La pré-dentine commence à être marquée au bout 90 minutes et elle est complètement marquée après 4 à 6 heures.

Le collagène est sécrété sous forme de procollagène, puis il se modifie en collagène dans la pré-dentine.

### 3) Site de sécrétion [34 ; 55].

Le collagène est sécrété en surface, à la jonction entre le corps et le prolongement odontoblastique.

A ce niveau, sont également sécrétés des protéoglycannes riches en chondroïtine-sulfate et dermatane-sulfate, la décorine et le biglycane qui servent d'espaceur du collagène.

#### 4) Structure [55]

Dans l'incisive du rat, les fibrilles de collagène ont un diamètre croissant de la surface de sécrétion à la partie proche du front de minéralisation de la prédentine, passant de 20-40 nm à 55-75nm près de la zone de minéralisation. Elles sont parallèles les unes aux autres. Les fibrilles tout juste sécrétées près du corps odontoblastique subissent des processus d'agrégation vers la zone où la minéralisation se produit. Cette agrégation des fibrilles de collagène (maturation du collagène) est permise grâce à la dégradation et la réabsorption par les odontoblastes de la décorine et du biglycane qui servaient d'espaceur du collagène.

Dans la molaire de rat qui est une dent à croissance limitée, à l'inverse de l'incisive dont la croissance est continue, en plus des paquets de fibres précédemment décrites, il y a des structures en « éventail » ou en « feuille de lotus ». Elles traversent l'ensemble de la prédentine et sont perpendiculaires à l'ensemble des corps cellulaires.

## 2 - PROTÉINES NON COLLAGÉNIQUES

### 1) SIBLINGs [46]

SIBLING signifie Small Integrin-Binding Ligand, N-linked glycoproteins. Ce sont des protéines phosphorylées.

Des précurseurs marqués des phosphoprotéines tels que la [<sup>3</sup>H]sérine et le [<sup>33</sup>P]phosphate sont injectés afin de visualiser le chemin de synthèse emprunté par ces précurseurs dans l'odontoblaste. Tandis que le [<sup>33</sup>P]phosphate est localisé dans la dentine minéralisée 90 minutes après l'injection, la [<sup>3</sup>H]sérine apparaît dans la dentine et la prédentine au front de minéralisation au bout de 4 heures [34].

Les vésicules de sécrétion sont transportées à l'intérieur des prolongements odontoblastiques et les phosphoprotéines sont sécrétées dans la zone distale de la prédentine au niveau du front de minéralisation [34 ; 55].

La famille des SIBLINGs est composée de 4 membres:

- Deux protéines issues du clivage d'un seul gène la DSPP (sialophosphoprotéine dentinaire) : la sialoprotéine dentinaire (DSP) et la phosphophoryne (DPP). Ces protéines sont retrouvées en quantité abondante dans la matrice dentinaire. La DSP et la DPP jouent un rôle important dans les processus de minéralisation de la dentine.
- La dentin matrix protein-1 (Dmp-1). La Dmp-1 est une phosphoprotéine acide. Elle est



présente principalement dans le tissu osseux et la dentine où elle intervient dans les processus de minéralisation.

- L'ostéopontine (OPN), ou bone sialoprotéine I (BSP1). Cette protéine est présente dans les tissus minéralisés et dans les tissus non minéralisés. Dans les tissus minéralisés, elle est présente dans le tissu osseux et la dentine. *In vitro*, elle inhibe la formation des cristaux d'hydroxyapatite. L'OPN joue un rôle clé dans la modulation de la croissance des cristaux d'apatite dans le tissu osseux.
- Bone sialoprotéine de type II (BSP II). Cette protéine est présente dans le tissu osseux, le ciment et la dentine. Cette double fonction favorise la formation des cristaux dans leur forme appropriée. *In vitro*, elle initie la formation des cristaux d'hydroxyapatite et inhibe leur croissance.

Ces protéines sont sulfatées, acides et phosphorylées par les caséines-kinases I et II. Leur structure est caractérisée par une séquence signal arginine-glycine-aspartate (RGD) qui leur confèrent des propriétés d'adhésion aux intégrines. Leurs gènes sont localisés sur le chromosome 4 en Q21.

## 2) Autres protéines phosphorylées

Les protéines phosphorylées restantes sont constituées de:

- L'amélogénine dégradée ou énaméline [55].
- La phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire ou MEPE [34 ; 55].

## 3) Protéines non phosphorylées

### ✓ Protéoglycanes [34 ; 55]

Les protéoglycanes sont des macromolécules avec des chaînes de carbohydrates, les glycosaminoglycanes (GAGs). Celles-ci sont attachées de manière covalente au corps de la protéine. A ces GAGs sont associées des protéines sulfatées du type chondroïtine-sulfate (CS), dermatane-sulfate (DS) et kératane-sulfate (KS).

Les protéoglycanes dentinaires sont constitués de 5 membres:

- biglycane et décorine, riches en chondroïtine sulfate/ dermatane sulfate (CS/ DS).
- lumican, fibromoduline et ostéoadhérine, riches en kératane sulfate.

Les chemins de synthèse des protéoglycanes ont été élucidés en partie. Après injection de  $^{35}\text{SO}_4$ , le marquage apparaît dans l'appareil de Golgi après 5 minutes. Puis, 20 minutes après, le marqueur est observé dans des granules de sécrétion localisées au niveau du prolongement odontoblastique à la jonction entre le corps cellulaire et le prolongement. Au même moment, la pré-dentine adjacente aux corps cellulaires commence à être marquée. 4 heures après, des vésicules de sécrétion sont localisées dans la dentine au niveau de la frontière pré-dentine/dentine et dans la matrice extracellulaire pré-dentinaire.

Deux groupes de protéoglycanes sont présents dans les tissus dentaires :

- le premier est sécrété au niveau de la bordure proximale de la pré-dentine. Son rôle est de permettre la fibrillation et le transport des fibres de collagène natif vers le front de minéralisation. Sa durée de vie est de 120 heures.
- le deuxième groupe, stable dans le temps est incorporé directement au niveau de la métadentine. Les membres de ce groupe sont associés à la phase minérale de la dentine grâce à leur capacité à fixer le calcium [26].

Les protéoglycanes sont associés aux phospholipides. Ensemble, ils permettent l'initiation et le contrôle de la phase cristalline [26].

#### ✓ Ostéocalcine [26 ; 34]

L'ostéocalcine (OC) est une protéine osseuse riche en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique ou Gla-protéine. Sa synthèse est stimulée par la vitamine D, la parathormone (PTH) et des facteurs de croissance. Elle est inhibée par l'insuline et le TGF $\beta$ -1.

L'OC est sécrétée au niveau de la métadentine, à la jonction pré-dentine-dentine et a pour rôle d'inhiber la nucléation initiale, c'est-à-dire la formation de calcosphérites à l'origine de la minéralisation de la dentine. Elle peut se lier à l'hydroxyapatite et interviendrait dans la régulation de la croissance cristalline.

#### ✓ Ostéonectine [26 ; 34]

L'ostéonectine ou SPARC protéine est une glycoprotéine acide. Elle se lie au collagène de type I et sa synthèse est stimulée par le TGF $\beta$ -1. *In vitro*, elle inhibe la croissance des cristaux d'apatite.

#### ✓ Enzymes [26 ; 34 ; 55]

Des protéases, enzymes de dégradation, présentes dans la dentine sont impliquées dans la destruction des composants de la matrice organique durant la dentinogenèse.

Ce sont des métalloprotéases du type :

- MMP-1 (collagénase), MMP-2 et MMP-9 (gélatinases A et B), MMP-3 (stromelysine-1) et MT-MMP,
- TIMP-1, TIMP-2 et TIMP-3 : inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases.

Ces métalloprotéases contribuent aux modifications post-sécrétrices des fibres de collagène avant leur minéralisation.

En plus des métalloprotéases, il y a des enzymes catalytiques dont la cathepsine D.

### ✓ Protéines du sérum [26 ; 34]

L'albumine est une protéine dérivée du sérum. Elle est présente dans la dentine et dans la pré-dentine grâce à un passage intercellulaire inter-odontoblastique. Son rôle est de transporter les phospholipides dans la pré-dentine et dans la dentine.

L' $\alpha$ 2HS-glycoprotéine est également une protéine plasmatique retrouvée dans la dentine péricanaliculaire.

### ✓ Facteurs de croissance [24]

Des facteurs de croissance sont présents dans la matrice dentinaire. On retrouve le TGF $\beta$ , l'IGF-I et -II, le PDGF, les BMPs, et le FGF-2. Leur rôle est primordial dans les processus de réparation dentinaire. Leur libération de la matrice dentinaire permet, entre autre, la réactivation des odontoblastes à l'origine de la sécrétion de la dentine réactionnelle. La description et le rôle respectif de ces facteurs de croissance dans les processus de réparation dentinaire seront détaillés dans la deuxième partie.

## 3 - PHOSPHOLIPIDES

Les phospholipides interviennent dans la minéralisation dentinaire et deux groupes sont présents dans la dentine.

Le premier groupe est composé de phospholipides associés aux membranes cellulaires des prolongements odontoblastiques. Ce sont la phosphatidyl-choline (PC), la sphingomyéline (SM) et la phosphatidyléthanolamine (PE). Ils représentent les 2/3 des phospholipides de la dentine.

Le second groupe (le tiers restant), est associé à la phase minérale. Il s'agit également de PC, SM et PE mais à des concentrations différentes du groupe précédent. De plus, il contient du phosphatidylinositol (PI) et de la phosphatidylsérine.

Les phospholipides acides contribuent à amorcer le processus de nucléation des calcosphérites à

l'origine de la minéralisation de la dentine [26 ; 34].

L'ensemble de ces éléments, sécrétés au front de minéralisation forment la métadentine. Celle-ci a une épaisseur comprise entre 0.5 et 0.25  $\mu\text{m}$ , où seules les fibres de collagène sont recouvertes de cristallites et où les espaces intercollagéniques sont encore vides. De plus, dans cette zone poreuse, les différentes protéines telles que les protéoglycanes, les glycoprotéines et les phosphoprotéines sont associées aux processus de minéralisation [25 ; 34 ; 55].

### 2.1.3 - MINÉRALISATION DE LA PRÉDENTINE

La prédentine est une zone d'épaisseur constante de 20  $\mu\text{m}$ . Elle est limitée, du côté proximal par les corps cellulaires des odontoblastes reliés entre eux par leurs complexes de jonction distaux, et du côté distal par le front de minéralisation (frontière séparant la prédentine et la dentine) et la métadentine [34].

La minéralisation de la prédentine implique des mécanismes complexes qui permettent le passage d'une matrice non minéralisée et riche en collagène nommée prédentine à une matrice où se forment des cristaux d'hydroxyapatite qui croissent autour et à l'intérieur des fibres de collagène. Il s'agit de la dentine [1].

Des ions calcium et phosphates sont concentrés au niveau de la prédentine, au voisinage du front de minéralisation. Les ions calcium proviennent du sérum et sont acheminés à travers les odontoblastes grâce à des canaux calciques de type L et des canaux non voltage-dépendants, sensibles aux agonistes pharmacologiques inhibiteurs de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. Des gradients de concentration inverses et des diffusions, assurées par des interactions entre les protéoglycanes et les phospholipides, permettent de concentrer au niveau de la métadentine les ions calcium et phosphate. Ceux-ci s'associent pour permettre la nucléation initiale, c'est à dire la formation de calcosphérites (ou globules). Les globules sont des structures rondes formées par les cristaux qui donnent un aspect festonné au front de minéralisation lorsqu'il est observé au microscope photonique. Enfin, ces calcosphérites augmentent de volume et fusionnent les uns avec les autres minéralisant ainsi la dentine de façon homogène [34 ; 55].

La minéralisation de la prédentine aboutit à la formation de dentine intertubulaire, c'est-à-dire la dentine située entre les tubuli dentinaires [34].

La prédentine, la dentine et le front de minéralisation sont représentés sur l'illustration 4.

## 2.1.4 - FORMATION DE LA DENTINE PÉRITUBULAIRE

### 1 - DENTINE PÉRITUBULAIRE [55]

La dentine péritubulaire est la dentine située à l'intérieur des tubuli dentinaires. Elle est apposée le long des parois des tubuli (voir illustration 4).

La dentine péritubulaire s'accompagne obligatoirement de prolongements odontoblastiques. Elle résulte de la sécrétion de composants matriciels par le prolongement odontoblastique dans la lumière du canalicule.

Son épaisseur varie entre 0,5 et 1,5  $\mu\text{m}$  chez l'homme et elle est hyperminéralisée.

La structure cristalline est différente de la dentine intertubulaire. Elle est riche en magnésium et en carbonate.

La phase organique est riche en glycoprotéines, protéoglycanes et phosphoprotéines.

### 2 - FLUIDE TRANSDENTINAIRE [55]

Le prolongement odontoblastique logé dans le tubuli dentinaire baigne dans un fluide appelé fluide transdentinaire.

Il aurait un rôle dans la formation de dentine péritubulaire.

Ce fluide est composé majoritairement d'eau, mais également de tenascine, d'albumine, de protéoglycanes, d' $\alpha$ -2HS glycoprotéine, et de collagène de type I et V.

## 2.1.5 - ODONTOBLASTE ÂGÉ ET APOPTOSE

Les odontoblastes sécréteurs sont alignés en périphérie de la pulpe le long de la surface dentinaire en formation. Au fur et à mesure que la dentine se forme, le volume de la chambre pulpaire diminue, principalement au niveau du plancher, de façon moins importante au niveau du plafond et faiblement au niveau des parois latérales. Ainsi, progressivement, les odontoblastes se rapprochent du centre de la pulpe, ont de moins en moins de surface disponible et finissent par se superposer en plusieurs couches. Puis, certains disparaissent par apoptose réduisant ainsi leur nombre [27 ; 53].

La durée de vie active des odontoblastes est approximativement de 3 ans [55]. Avec l'âge, leur activité cellulaire est réduite. Des changements se produisent au niveau de leur morphologie :

- diminution de leur taille et du nombre d'organites de synthèse présents dans le corps cellulaire,
- augmentation du nombre et de la taille des lysosomes et des phagosomes qui est associée avec une dégénération cellulaire progressive et une auto-destruction (apoptose) [27],
- dans les dents jeunes et permanentes, la dentine est exprimée par les odontoblastes fonctionnels, l'expression de cette protéine est progressivement réduite et devient absente des dents permanentes plus âgées [1 ; 2].

Ainsi, la morphologie de l'odontoblaste reflète son activité fonctionnelle [50].

## 2.2 - SENSIBILITÉ DENTINAIRE

---

Les odontoblastes semblent être directement impliqués dans la sensation douloureuse.

En effet, les fibres nerveuses sensibles du complexe pulpo-dentinaire proviennent principalement du nerf trijumeau. Elles pénètrent dans la pulpe par le foramen apical et se regroupent au centre de la pulpe radiculaire pour former de volumineux faisceaux. Ceux-ci se divisent dans la chambre pulpaire et se ramifient au niveau de la couche sous-odontoblastique pour former le plexus de Raschkow. Certaines fibres nerveuses se prolongent jusque dans les tubuli dentinaires, accompagnant ainsi entre 30 et 70% des prolongements odontoblastiques [12].

De plus, les terminaisons nerveuses n'atteignent pas les zones les plus sensibles de la dentine (jonction amélo-dentinaire). Elles ne semblent donc pas être directement excitées par le stimulus responsable de la douleur [55].

C'est pourquoi, l'odontoblaste semble être impliqué dans la transmission de la douleur. En effet, les prolongements odontoblastiques sont logés dans les tubuli dentinaires et baignent dans le fluide transdentinaire. Selon la théorie hydrodynamique, la pression, le changement de température ou encore l'acidité produirait une augmentation de pression de ce liquide, ce qui exciterait directement les terminaisons nerveuses situées dans les tubuli dentinaires [36].

Des canaux potassiques  $Kca^{2+}$  localisés au pôle apical des corps odontoblastiques et impliqués dans les processus de minéralisation dentinaire ont montré des propriétés de mécanosensitivité, c'est-à-dire qu'ils peuvent réagir aux pressions. De cette façon, par l'intermédiaire de ces canaux  $Kca^{2+}$ , les odontoblastes seraient capables de transformer un stimulus mécanique (déplacement du fluide transdentinaire) en un stimulus électrique [4].

Récemment, une classe structurale de canaux potassiques mécanosensibles ayant deux sous-

unités appelés canaux K2p a été identifiée. Chez les mammifères, le premier canal K2p identifié est le TWIK-1 (Tandem of P domains in Weak Inward rectifier K<sup>+</sup> channels). Au total, 13 canaux afférents au canal K2p (TWIK-Related K<sup>+</sup> Channel) ont été déterminés. Le canal K2p TWIK-Related K<sup>+</sup> 1 (TREK-1) est activé par la pression, les lipides, la température, le pH ou les produits anesthésiques. Il est retrouvé chez l'homme au niveau du cerveau, des ovaires et des intestins. Or, des canaux potassiques mécanosensibles TREK-1 sont exprimés par les odontoblastes lorsqu'ils sont mis en culture *in vitro*. *In vivo*, ces canaux sont également détectés dans la couche odontoblastique où leur localisation coïcide avec la distribution spatiale des terminaisons nerveuses. Il semblerait donc que les canaux potassiques TREK-1 auraient un rôle similaire aux canaux Kca<sup>2+</sup> [38].

De plus, le cil présent sur le corps odontoblastique, de par son organisation ultrastructurale, aurait une fonction sensorielle. Les mouvements du liquide transdentinaire provoqueraient leur déflexion. Il semblerait que les canaux ioniques Kca<sup>2+</sup> puissent agir en liaison avec le cil car la calbindine D 28k, protéine fixant le calcium et impliquée dans l'activité des canaux calciques a été localisée à la base du cil, au niveau de la membrane plasmique [38].

Les odontoblastes mis en culture en présence de neurones trigéminaux expriment des canaux sodiques voltage dépendants de forme neuronale. Ils sont capables de produire des potentiels d'action. Les odontoblastes seraient donc des cellules excitables comme les cellules musculaires. Les canaux sodiques sont regroupés au niveau des sites de contact des membranes cytoplasmiques des odontoblastes et des neurones. *In vivo*, ils sont préférentiellement localisés au pôle apical des corps odontoblastiques, ce qui est en corrélation avec la localisation des canaux potassiques mécanosensibles Kca<sup>2+</sup> et TREK-1 [4 ; 5].

En résumé, l'étroite association entre les corps odontoblastiques et les terminaisons nerveuses présuppose une interaction aux tout premiers stades de la transmission douloureuse. Dans cette hypothèse, la déflexion des cils par les mouvements du fluide transdentinaire provoquerait l'activation des canaux ioniques concentrés à la frontière entre le corps et le prolongement odontoblastique. Ceux-ci provoqueraient ensuite la transduction des signaux transmis par le fluide intratubulaire en une réponse électrique qui serait transmise ensuite vers les terminaisons nerveuses pour initier la sensation douloureuse [5 ; 36].

## 2.3 - IMMUNITÉ

---

Les odontoblastes sont impliqués dans l'initiation de la réponse immunitaire suite à l'agression carieuse.

Les bactéries responsables de la lésion carieuse sont en majorité des bactéries gram<sup>+</sup> incluant les streptocoques, lactobacilles et actinomyces. Leurs agents induisent la déminéralisation des tissus durs de la dent. Une fois la barrière amélaire dégradée, elles pénètrent dans la dentine à travers les

tubuli et peuvent venir interagir avec les odontoblastes qui sont les premières cellules à rencontrer ces agents pathogènes [35].

Les agents microbiens produisent des structures moléculaires, essentielles à leur physiologie : les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Celles-ci correspondent au LTA (acide lipoteichoïque) pour les bactéries gram+ [30].

Ces PAMPs sont reconnus par des récepteurs du système immunitaire inné les PRRs (Pattern Recognition Receptors). Ces PRRs peuvent être sécrétés ou être présents dans la membrane cytoplasmique de cellules immunes ou non immunes. Parmi ces derniers se trouvent les TLRs (Toll Like Receptor) [30].

A ce jour, dix membres de la famille des TLRs (TLR1-10) ont été identifiés dans le génome humain. Le LTA est reconnu par le LTR-2. Les TLRs déclenchent la réponse immunitaire innée par l'activation du NF- $\kappa$ B. Pour cela, des chimiokines et des cytokines sont sécrétées afin de recruter et d'activer des cellules de l'inflammation [30].

Quelques définitions :

- La famille des cytokines est constituée de petites protéines hydrosolubles et de glycoprotéines. Ce sont des protéines sécrétées par une cellule afin d'envoyer un signal à une autre cellule. Les cytokines ont un rôle similaire aux hormones et aux neurotransmetteurs. Tandis que les hormones sont libérées par des organes spécifiques dans le sang et les neurotransmetteurs sont libérés par les éléments nerveux, les cytokines sont libérées par de nombreux types de cellules. Elles ont un rôle central dans le système immunitaire mais elles sont également impliquées dans plusieurs processus de développement durant l'embryogenèse [14].
- Les chémokines sont des cytokines chimiotactiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent induire la migration de cellules voisines en des lieux précis. Quelques chémokines sont considérées pro-inflammatoires et peuvent être induites pendant une immuno-réaction pour favoriser la migration de cellules du système immunitaire au niveau du site de l'infection, alors que d'autres sont considérées comme homéostatiques car elles sont responsables de la migration des cellules pendant des processus normaux de l'entretien ou du développement de tissu [14].
- Le NF- $\kappa$ B (facteur-kappa nucléaire B) est un complexe de protéines. C'est un facteur de transcription cellulaire, c'est-à-dire qu'il induit la transcription de gènes afin de produire des protéines grâce à des stimuli appropriés. Il est impliqué dans les réponses cellulaires aux stimuli tels que le stress, les cytokines, les radicaux libres, l'irradiation par les rayons ultraviolet et les antigènes bactériens ou viraux. Le NF- $\kappa$ B joue un rôle clé dans la réponse immunitaire suite à l'infection. De plus, c'est un facteur de transcription primaire à « action



rapide » car il est déjà présent dans la cellule à un stade inactif, c'est-à-dire que la synthèse de nouvelles protéines n'est pas nécessaire à son activation. La stimulation d'une variété de récepteurs cellulaires de surface, dont les TLRs, aboutit directement à l'activation du NF- $\kappa$ B et donc induit un changement rapide de l'expression du gène [10].

Dans la pulpe dentaire, quand la dentine est détruite par la carie, des cellules dendritiques immatures (iDCs) s'accumulent dans la couche odontoblastique à proximité de la lésion carieuse [31].

Une étude a été effectuée *in vitro* afin de déterminer quels TLRs sont présents à la surface des odontoblastes et de définir leur réponse immunitaire innée au LTA. Les odontoblastes ont alors été stimulés avec du LTA. Puis, les conséquences sur leur phénotype en terme d'expression des TLRs et de chimiokines ont été analysées. De même, les conséquences, sur l'induction de la migration des iDCs, et sur la synthèse et la minéralisation de la matrice dentinaire ont été observées [20].

Les odontoblastes expriment différents TLRs, les TLRs 1 à 6 et le TLR9, et peuvent ainsi identifier différents produits bactériens. L'étude s'est focalisée sur la réponse odontoblastique au LTA, les bactéries gram+ ayant un rôle prédominant dans le processus carieux. Le LTA provoque une activation de l'expression des TLR-2. La liaison LTA/TLR-2 provoque ensuite une augmentation de la synthèse des chimiokines CCL2 et CXCL10. Aussi, les odontoblastes présents sous les lésions carieuses actives expriment la protéine CCL2. La chimiokine CCL2 joue un rôle clé dans l'inflammation durant l'infection microbienne car elle attire les iDCs et les monocytes sur le site de l'inflammation. Elle serait donc responsables du recrutement des iDCs dans la couche des odontoblastes afin de favoriser leur interaction avec les bactéries gram+.

De plus, dans cette expérience, un arrêt total de la production de DSPP par les odontoblastes est observé. Comme il a été vu précédemment, la DSPP joue un rôle important dans les processus de minéralisation de la pré-dentine. Il est donc possible que des mécanismes de régulation soient activés afin de diminuer les activités de synthèse et de minéralisation de la matrice pré-dentinaire par les odontoblastes afin que ceux-ci orientent leur activité de synthèse vers la mise en place des phases initiales de la réponse immunitaire dentino-pulpaire.

En résumé, les odontoblastes jouent un rôle clé dans l'initiation de la réponse immunitaire innée suite à l'agression carieuse. Après l'activation du LTR-2, ils diminuent leurs fonctions principales de synthèse et de minéralisation de la matrice dentinaire afin d'orienter leur activité métabolique vers la synthèse et la production de chimiokines, les protéines CCL2 et CXCL10. La protéine CCL2, en particulier est responsable du déclenchement et du développement d'une réponse immunitaire innée adaptée car elle est capable d'attirer les cellules dendritiques effectrices de la réponse immunitaire sur le site de l'agression carieuse. Aussi, la connaissance de ce phénomène peut amener à définir de nouvelles molécules visant à améliorer le traitement de la carie.

## 3 - DENTINES

Il y a deux terminologies de la dentine.

La première est basée sur la localisation et la seconde est basée sur la période de formation de la dent.

Comme il a été décrit précédemment, en périphérie, jouxtant l'émail, se trouve la mantle dentine. Elle est dépourvue de canalicules car elle est sécrétée par des odontoblastes encore non polarisés.

Au centre, l'orthodentine est traversée dans toute son épaisseur par les tubuli dentinaires. Elle est située entre la mantle dentine et la prédentine. Elle est constituée par la dentine intertubulaire (issue de la minéralisation de la prédentine) et par la dentine péri-tubulaire (apposition le long des parois des tubuli).

Selon sa période de formation, l'orthodentine est divisée en dentine primaire, dentine secondaire et dentine tertiaire [34 ; 55].

### 3.1 - DENTINE PRIMAIRE [34 ; 55]

---

La formation de la dentine primaire débute lorsque l'odontoblaste devient fonctionnel, c'est-à-dire, lorsqu'il est polarisé et que les complexes de jonction sont mis en place. La dentine primaire constitue la majeure partie de la masse dentinaire et forme la portion externe de l'orthodentine.

Elle est produite durant la formation de la dent à un rythme relativement élevé de 4  $\mu\text{m}$  par jour. A la fin de l'apexogenèse, les odontoblastes deviennent quiescents et ralentissent la synthèse de la dentine pour produire la dentine secondaire à un rythme de 1  $\mu\text{m}$  par jour.

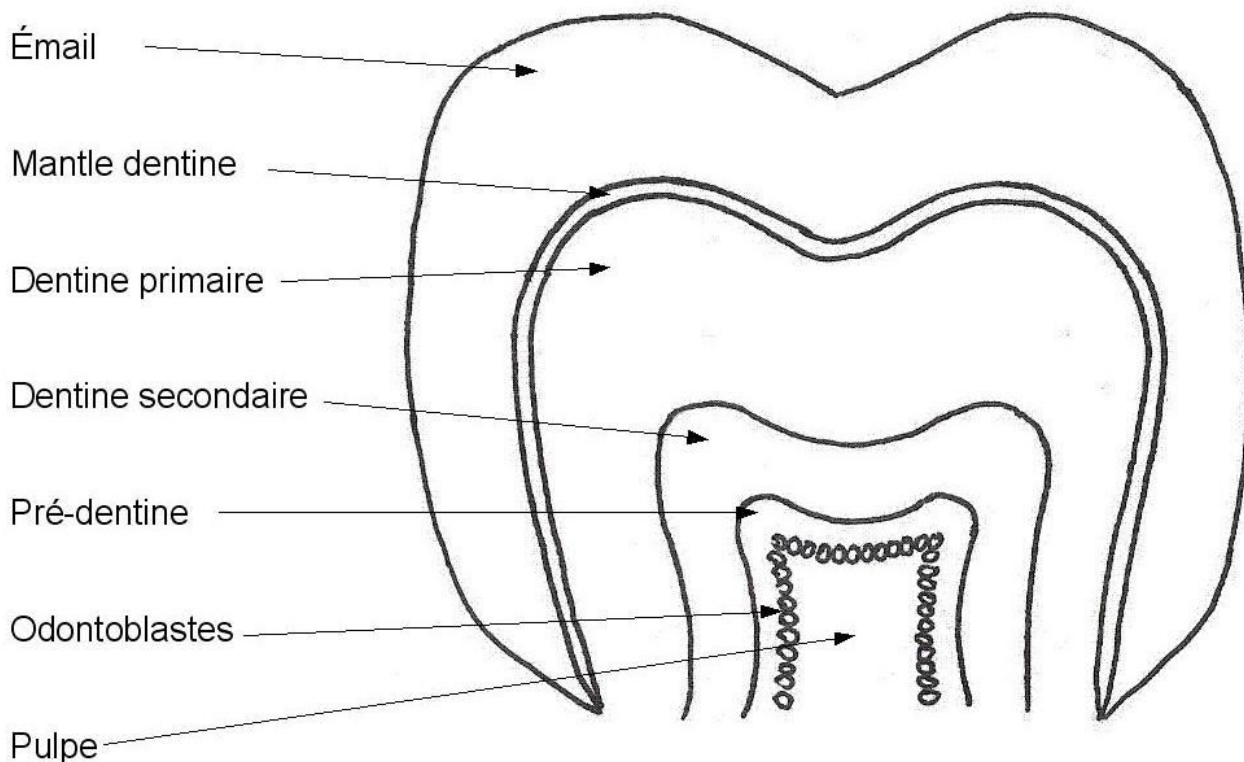
### 3.2 - DENTINE SECONDAIRE

---

Puis, durant toute la vie, tant que la pulpe est vivante, les odontoblastes continuent de produire de la dentine, la dentine secondaire, mais à un rythme beaucoup plus lent de 1  $\mu\text{m}$  par jour, et cette sécrétion va en se ralentissant au fur et à mesure du vieillissement [55].

Lorsque les odontoblastes deviennent quiescents, il se produit une accentuation de la courbure en

S des canalicules dentinaires. De plus, leur nombre varie selon les zones de la dent. Au niveau coronaire, il y a 65000 tubuli/mm<sup>2</sup>, et au niveau radiculaire 20000 tubuli/mm<sup>2</sup>. Leur nombre est deux fois plus important au mm<sup>2</sup> dans la région interne de la dentine, que dans la région externe proche de l'émail. Ceci est dû à l'entassement des odontoblastes lié à la réduction de l'espace pulpaire. Le diamètre des canalicules dentinaires principaux est de l'ordre de 4 µm [73].



**Illustration 5: Dentines physiologiques**

*Schéma illustrant les différents types de dentine excepté la dentine tertiaire (d'après Smith et coll 1995).*

### 3.3 - DENTINE TERTIAIRE

En réponse à une agression pulpaire, les odontoblastes sécrètent, de manière localisée et en regard de l'agression, de la dentine tertiaire.

C'est un mécanisme de protection pulpaire qui a pour conséquence d'augmenter la distance entre le site de l'agression et les cellules pulpaires.

La dentine tertiaire est de deux types suivant l'intensité de l'agression : la dentine réactionnelle et la dentine de réparation [6].

### 3.3.1 - DENTINE RÉACTIONNELLE

Avec les caries dentinaires initiales qui évoluent de manière chronique et les agressions iatrogènes de faible intensité, les odontoblastes situés en regard de l'agression sécrètent de la dentine réactionnelle à un rythme élevé de 8µm par jour. Ce processus implique la réactivation des odontoblastes par des stimuli appropriés [26 ; 27].

#### 1 - MORPHOLOGIE

C'est une matrice dentinaire « anormale » sécrétée par les odontoblastes réactivés. Elle est considérée comme le reflet d'une perturbation des odontoblastes au moment de l'agression. Au microscope, une ligne hyperchromatique appelée ligne calcio-traumatique sépare la dentine secondaire de la dentine réactionnelle [26 ; 27].

La morphologie de la dentine réactionnelle diffère de celle de la dentine primaire, elle n'est pas tubulaire [26 ; 27 ; 67].

#### 2 - COMPOSITION

La distribution de protéines appartenant à la famille des SIBLINGs, la BSP, l'OPN, la DMP-1, et la DSP a été comparée entre la dentine primaire et la dentine réactionnelle. Les différences de distribution sont évidentes. En effet, il est observé, dans la dentine réactionnelle, des quantités importantes de BSP et d'OPN, alors que celles-ci sont moindres dans la dentine primaire. De plus, les quantités de DMP-1 et de DSP sont moins importantes dans la dentine réactionnelle que dans la dentine primaire. Ces résultats suggèrent une différence dans les mécanismes de formation des deux types de dentine [46].

#### 3 - HISTOLOGIE DES ODONTOBLASTES SÉCRÉTEURS DE DENTINE RÉACTIONNELLE [2]

Le cytosquelette est formé par 3 types de structures filamenteuses, les microtubules, les microfilaments, et les filaments intermédiaires.

La famille des filaments intermédiaires est constituée de plus de 50 protéines distinctes capables de former des filaments similaires sur le plan morphologique dans différents types cellulaires. La famille des filaments intermédiaires est divisée en 6 types différents, la nestine représentant le type VI.

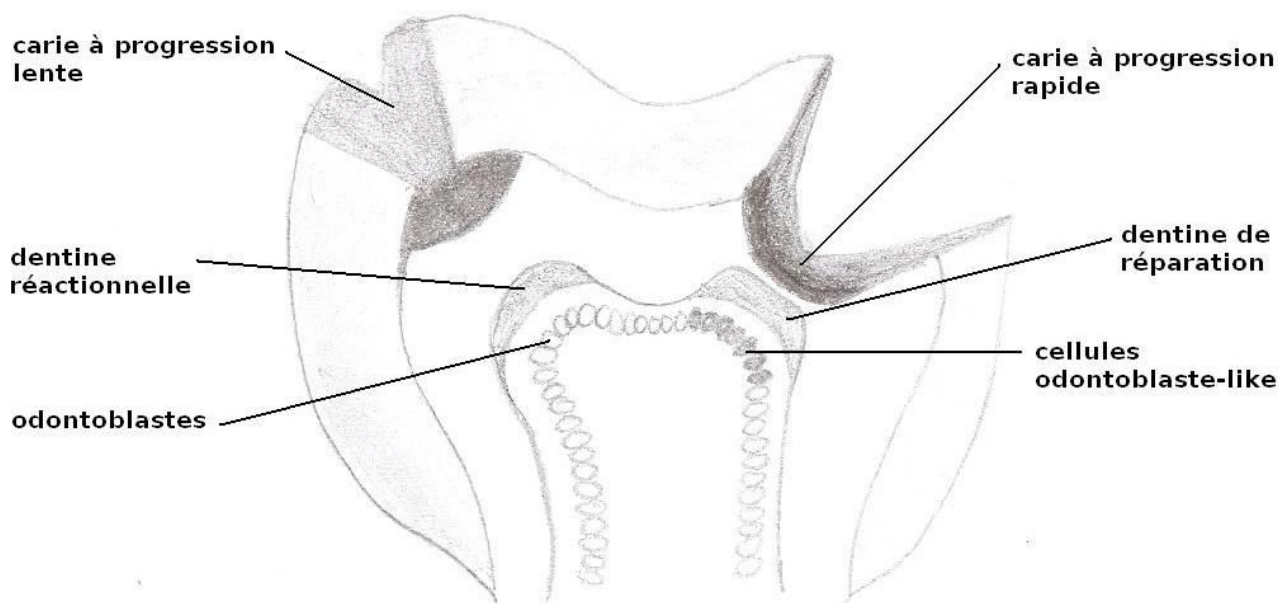
La nestine est exprimée de manière prédominante dans le système nerveux et les muscles et elle est également exprimée par les odontoblastes sécréteurs des dents permanentes et jeunes. Puis, progressivement, sa synthèse diminue et elle n'est plus exprimée par les odontoblastes quiescents.

Or, les odontoblastes situés sous les lésions carieuses et les cavités dentinaires et qui sécrètent de la dentine réactionnelle, ré-expriment la dentine dans leur prolongement. La dentine doit donc être impliquée dans la ré-acquisition par les odontoblastes d'un « phénotype sécréteur » lorsque ceux-ci sont réactivés.

Nous nous intéresserons particulièrement aux mécanismes de réactivation des odontoblastes dans la partie suivante.

### 3.3.2 - DENTINE DE RÉPARATION

Lorsque l'agression est de forte intensité, les odontoblastes situés en regard de l'agression sont détruits et peuvent, dans certaines conditions, être remplacés par une nouvelle génération de cellules provenant de la pulpe, appelées cellules « odontoblastes-like ». Ces cellules sécrètent de la dentine de réparation [55].



**Illustration 6: Dentines tertiaires**

Schéma illustrant la sécrétion des deux types de dentine tertiaire en fonction de l'intensité de l'agression (d'après Smith et coll 1995).

*L'odontoblaste est une cellule hautement spécialisée et polyvalente.*

*En effet, elle revêt plusieurs fonctions dont la principale est d'assurer la dentinogenèse et ce, durant toute la vie de la dent.*

*Ses autres fonctions sont tout aussi importantes et s'exercent dans le but d'assurer la défense de l'organe dentino-pulpaire: initiation de la réponse immunitaire, transmission de la douleur, et sécrétion de dentine réactionnelle.*

*Le dernier aspect est celui qui nous intéresse particulièrement.*

## CHAPITRE 2 - RÉACTIVATION DES ODONTOBLASTES

*La dentine réactionnelle est sécrétée par des odontoblastes qui sont réactivés en réponse à des stimuli.*

*Mais quelle est la nature de ces stimuli ? D'où proviennent-ils ? En existe-il une régulation ? Et enfin, par quels mécanismes parviennent-ils à réactiver les odontoblastes ?*

*Dans ce chapitre, nous allons répondre à ces questions.*

# 1 - FACTEURS DE CROISSANCE DENTINAIRE

La matrice dentinaire contient des facteurs de croissance qui peuvent provoquer la réactivation des odontoblastes afin que ceux-ci sécrètent de la dentine réactionnelle : le TGF $\beta$  particulièrement, mais aussi le BMP-7 (Bone Morphogenetic Protein 7), le BMP-4 (Bone Morphogenetic Protein) et les facteurs de croissance angiogéniques.

Dans un premier temps, nous allons décrire les principaux modèles expérimentaux qui ont permis de mettre en évidence l'existence et le rôle des facteurs de croissance dans la dentine. Puis, nous verrons en détail le mode de fonctionnement des principaux facteurs de croissance dentinaire, en particulier le TGF $\beta$ , et de quelle manière ces facteurs de croissance agissent sur les odontoblastes.

## 1.1 - MISE EN ÉVIDENCE DU RÔLE DU TGF $\beta$ DANS LA RÉACTIVATION DES ODONTOBLASTES : MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

---

Le rôle du TGF $\beta$  dans la dentine a été mis en évidence grâce à l'élaboration de modèles expérimentaux. Nous allons décrire, dans cette partie, quelques-uns de ces modèles.

### 1.1.1 - MODÈLE 1 [70]

En 1994, Smith et coll ont conçu un modèle expérimental permettant d'étudier les effets des composants de la matrice dentinaire sur l'activité sécrétoire des odontoblastes *in vivo*. Pour cela, ils ont implanté dans des cavités dentinaires de canines de furets (sans exposition pulpaire) des fragments lyophilisés de matrice dentinaire. Ils ont également préparé des cavités contrôle dans lesquelles ils n'ont pas implanté de fragments de matrice dentinaire. Après de courtes périodes d'implantation variant entre 2 et 5 jours, ils ont examiné les odontoblastes situés sous les cavités dentinaires afin de s'assurer qu'aucun d'entre eux n'avait été détruit au cours des procédures de préparation.

Au bout de 14 jours, les résultats ont montré que les odontoblastes situés sous les cavités préparées ont sécrété de la dentine réactionnelle. En revanche, aucun dépôt de dentine réactionnelle n'est observé au niveau des odontoblastes éloignés des cavités ainsi qu'au niveau des cavités contrôle. Les auteurs ont conclu que les facteurs de croissance contenus dans la matrice dentinaire étaient responsables de la réactivation des odontoblastes.

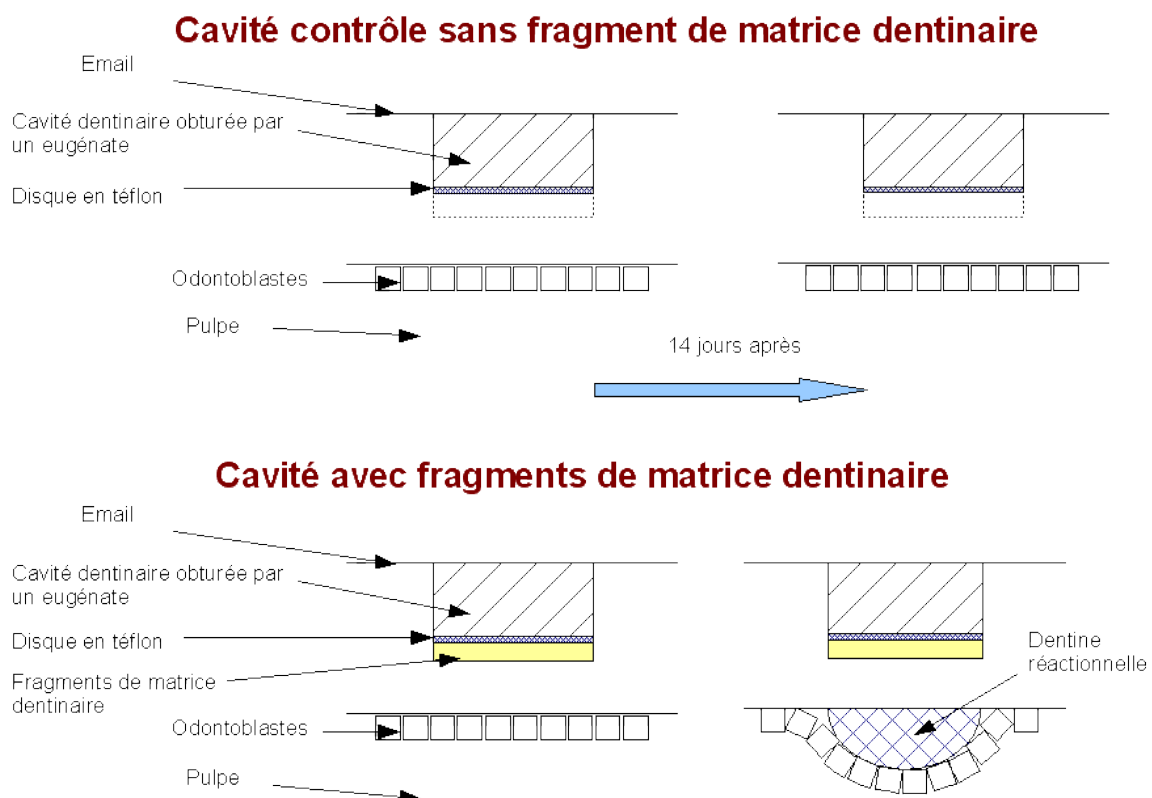
De plus, seuls les odontoblastes qui se trouvaient en communication avec les cavités



expérimentales grâce à leurs tubuli dentinaires ont sécrété de la dentine réactionnelle. La diffusion des facteurs de croissance en direction des odontoblastes se ferait donc via les tubuli dentinaires.

Les auteurs ont également observé, dans cette expérience, que le dépôt d'une nouvelle matrice dentinaire augmente de façon non linéaire avec la période d'implantation. Il semblerait donc qu'avec l'augmentation de la durée d'implantation, la quantité de composants actifs devienne limitée, en raison, soit du comportement dose/réponse des odontoblastes, ou bien du résultat de la dégradation des composants actifs contenus dans les fractions de matrice dentinaire.

Enfin, la réponse des odontoblastes est plus importante lorsque l'épaisseur de dentine qui les sépare de la cavité diminue.



**Illustration 7: Effets des composants de la matrice dentinaire sur l'activité sécrétoire des odontoblastes in vivo**

*Schéma illustrant l'expérience précédente : sécrétion de dentine réactionnelle par les odontoblastes situés sous une cavité dentinaire contenant des fragments de matrice dentinaire. Les cavités contrôle ne contiennent pas de fragments de matrice dentinaire (d'après Smith et coll 1995).*

### 1.1.2 - MODÈLE 2 [66]

En 1995, Smith et coll ont purifié par chromatographie des fragments de matrice dentinaire et ils y ont trouvé des taux importants de facteurs de croissance TGF $\beta$ -1.

En utilisant un modèle expérimental similaire au précédent, les auteurs ont implanté dans des cavités dentinaires de canines de furet des fractions de matrice dentinaire purifiées contenant du TGF $\beta$ -1.

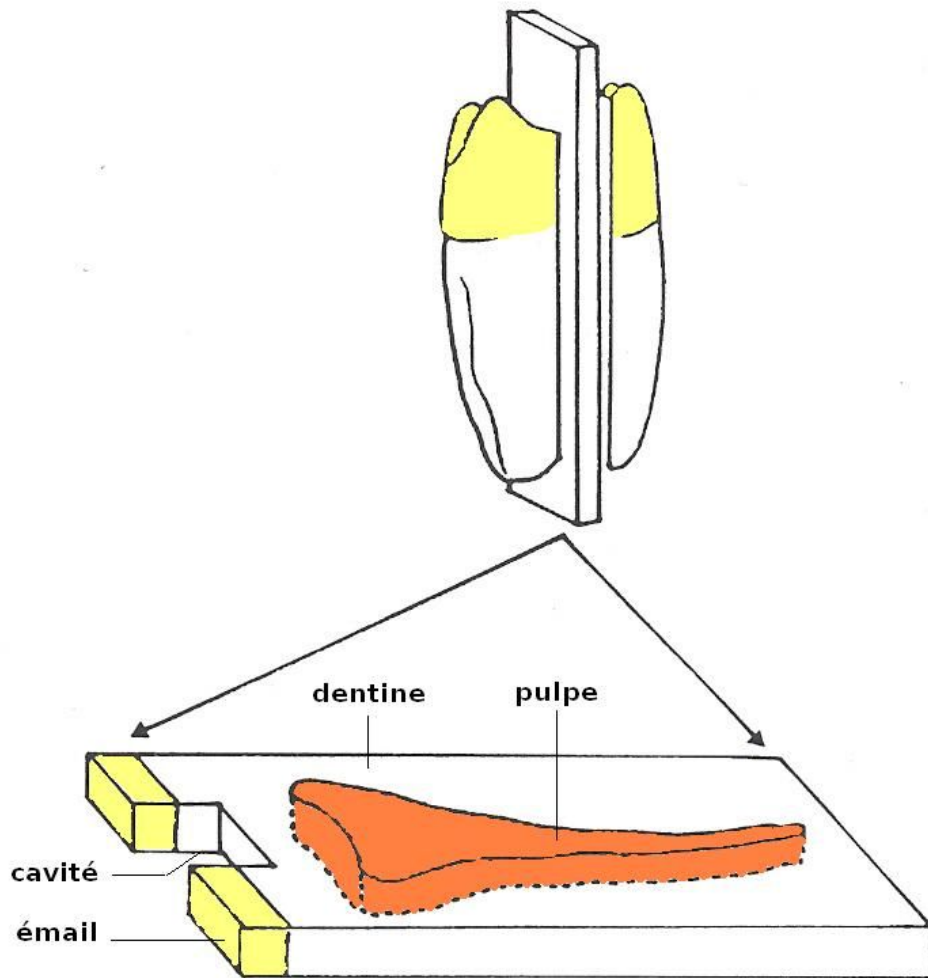
Au bout de 14 jours, de la dentine réactionnelle a été sécrétée par les odontoblastes situés sous les cavités préparées.

Ainsi, le facteur de croissance TGF $\beta$ -1, présent dans la dentine, a la faculté de réactiver les odontoblastes à sécréter de la dentine réactionnelle.

### 1.1.3 - MODÈLE 3 [37]

Magloire et coll ont mis au point, en 1996, un modèle expérimental utilisant de fines tranches de dents humaines afin de pouvoir étudier le complexe dentino-pulpaire *in vitro*. Pour cela, ils ont utilisé des troisièmes molaires provenant de patients âgés entre 12 et 22 ans et devant être extraites pour des raisons orthodontiques. Immédiatement après leur avulsion, les dents ont été placées dans un milieu de culture approprié puis elles ont été soigneusement sectionnées en fines tranches de 750  $\mu$ m d'épaisseur par une machine équipée d'un disque en diamant. Puis, les tranches de dents ont été placées dans des boîtes de Pétri contenant un milieu de culture approprié. Ce modèle de culture est utilisable durant au moins 30 jours.

Le grand avantage de ce modèle expérimental est qu'il permet une étude du complexe dentino-pulpaire dans des conditions similaires à celles qui y règnent *in vivo*. Grâce à ce modèle, l'étude du comportement des cellules du complexe dentino-pulpaire après des dommages tissulaires dentinaires ou après l'application de facteurs de croissance peut être effectuée. Ce modèle de culture a été ré-utilisé par la suite dans de nombreuses expériences.



**Illustration 8: Fine tranche de dent humaine**

*D'après Magloire et coll 1996.*

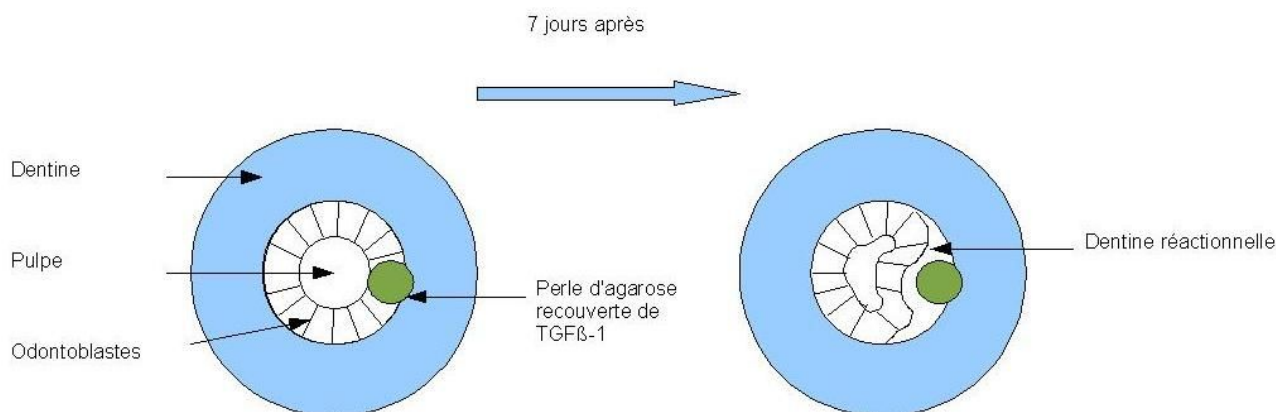
#### 1.1.4 - MODÈLE 4 [64]

En 1999, Sloan et Smith ont ré-utilisé le modèle de culture précédent avec des coupes d'incisives de rats âgés de 28 jours pour étudier les effets des isoformes du TGF $\beta$  sur la réponse du complexe dentino-pulpaire. Pour cela, des perles d'agarose ont été recouvertes par les isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 et ont été placées dans la couche odontoblastique.

Les coupes ont ensuite été maintenues en culture pendant 7 jours.

Les résultats ont montré que le TGF $\beta$ -1 et le TGF $\beta$ -3 ont stimulé la sécrétion locale de prédentine au niveau du site d'application des perles. Le TGF $\beta$ -2 n'a eu qu'un effet minimal.

Les auteurs ont conclu que le TGF $\beta$ -1 et le TGF $\beta$ -3 peuvent stimuler la sécrétion de dentine réactionnelle par les odontoblastes de rongeurs, *in vitro*.



**Illustration 9: Sécrétion de dentine réactionnelle**

Schéma illustrant l'expérience précédente : sécrétion de dentine réactionnelle par des odontoblastes situés à proximité de perles d'agarose recouvertes de TGF $\beta$ -1 (d'après Sloan et Smith 1999).

## 1.2 - FACTEURS DE CROISSANCE TGF $\beta$ ET RÔLE DANS LA DENTINE

Nous allons dans cette partie décrire les principaux facteurs de croissance de la famille du TGF $\beta$ , leur mode de fonctionnement ainsi que leur présence et leur rôle dans la dentine.

### 1.2.1 - MEMBRES DE LA FAMILLE DU TGF $\beta$

Les facteurs de croissance TGF $\beta$  appartiennent à une super-famille de facteurs de croissance nommée également TGF $\beta$ . Celle-ci est composée de facteurs de croissance ubiquitaires impliqués dans de nombreux processus cellulaires tels que la prolifération, la différenciation, la motilité, l'adhésion et l'apoptose. Ces facteurs de croissance jouent un rôle important dans le développement, l'homéostasie et la réparation de presque tous les tissus de l'organisme [41].

Au sein de cette « super-famille », on distingue plusieurs « sous-familles » dont le BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein 2), le BMP-5, le GDF-5 (Growth and Differentiation Factor 5), le Vg1, le BMP-3, des membres intermédiaires variés, l'activine, le TGF $\beta$  et enfin, des membres plus distants. [41].

La sous-famille du TGF $\beta$  est constituée de 5 isoformes. Mais seuls les isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 sont exprimés chez l'homme, chez lequel ils jouent un rôle important durant le développement embryonnaire, en particulier dans le développement dentaire [13].

La présence des trois isoformes dans les matrices dentinaires saines et cariées de molaires humaines, immédiatement après leur extraction, a été mise en évidence par immunohistochimie<sup>2</sup>, avec des concentrations croissantes TGF $\beta$ -1 < TGF $\beta$ -2 < TGF $\beta$ -3 dans les tissus sains et cariés [62].

### 1.2.2 - RÉCEPTEURS

Les TGF $\beta$  exercent leurs effets biologiques par l'intermédiaire de deux types récepteurs transmembranaires principaux et de deux types de récepteurs accessoires [41].

#### 1 - RÉCEPTEURS PRINCIPAUX

Les deux types de récepteurs principaux sont des récepteurs de signalisation cellulaire. Ils sont nécessaires à la transduction du signal apporté par le TGF $\beta$  vers le noyau de la cellule. Il y a le récepteur de type I (RI) et le récepteur de type II (RII) [43].

Ces deux récepteurs transmembranaires sont doués d'une activité sérine/thréonine kinase intrinsèque, portée par leur domaine intracytoplasmique. La liaison du TGF $\beta$  sur le récepteur de type II induit une hétérodimérisation RI/RII, une transphosphorylation du domaine intracytoplasmique de RI par RII qui conduit à la stimulation de son activité sérine-thréonine kinase [23]. Ainsi activé, le récepteur de type I provoque l'activation des protéines Smad [41]. Les récepteurs de type I et II sont représentés schématiquement sur l'illustration 10.

Dans la dent, les récepteurs de type I et II ont été mis en évidence sur les odontoblastes

---

2 Méthode de détection d'antigènes cellulaires ou tissulaires par des anticorps spécifiques marqués soit par des fluorochromes (fluoresceine, rhodamine) soit par une réaction colorée enzymatique (peroxydase, phosphatase alcaline) (<http://www.anapath.necker.fr/enseign/glossaireap/I/Immunohistochimie.html>).

d'incisives mandibulaires de lapin par ELISA<sup>3</sup> (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) c'est-à-dire par un dosage immuno-enzymatique [68].

Ils ont également été identifiés par immunohistochimie dans les odontoblastes et les cellules pulpaire de molaires humaines saines et cariées [60].

Enfin, l'expression des récepteurs de type I et II a été identifiée *in situ* sur des odontoblastes de troisièmes molaires humaines saines et cariées de patients âgés entre 15 et 17 ans, extraites pour des raisons orthodontiques, par hybridation moléculaire<sup>4</sup> [59].

La présence de ces récepteurs sur les odontoblastes de dents humaines saines et cariées confirme le rôle actif des facteurs de croissance de la super-famille des TGF $\beta$  dans la sécrétion de dentine réactionnelle.

D'autre part, il semblerait que ces récepteurs soient localisés au niveau du corps de l'odontoblaste et non au niveau du prolongement [70]. En effet, les résultats du modèle expérimental 1 montrent que la distance de diffusion des facteurs de croissance est un facteur limitant car la réponse des odontoblastes est plus importante lorsque l'épaisseur de dentine qui les sépare de la cavité diminue. Ainsi, on peut en déduire que le site d'interaction entre les facteurs de croissance et l'odontoblaste se situe au niveau du corps de l'odontoblaste et non au niveau du prolongement.

---

3 Le test ELISA (acronyme de *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) est un test immunologique destiné à détecter et/ou doser une protéine dans un liquide biologique. Dans la technique de dosage dite "en sandwich", les puits d'une microplaque sont tapissés avec un anticorps de capture capable de lier spécifiquement l'antigène recherché. Lors de cette opération appelée *coating*, l'anticorps de capture se fixe au plastique des puits par interaction électrostatique. L'anticorps de capture assure la spécificité du test. La solution à tester est ensuite déposée dans les puits de la microplaque et si l'antigène recherché est présent il va se lier spécifiquement à l'anticorps de capture. Un deuxième anticorps, l'anticorps traceur, capable de se lier à l'antigène capturé est alors ajouté dans les puits et les anticorps traceurs non fixés sont éliminés par rinçage. L'anticorps traceur est couplé à une enzyme catalysant la formation d'un produit coloré. La réaction peut ainsi être quantifiée par colorimétrie à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec des concentrations connues d'antigène puisque le nombre de molécules d'anticorps traceur fixées dépend du nombre de molécules d'antigènes immobilisées par l'anticorps de capture. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/immu6el1.htm>

4 Technique de biologie moléculaire qui permet la détection d'une séquence d'acide nucléique par l'utilisation d'une sonde. Celle-ci est un fragment d'ADN ou d'ARN marqué, générée *in vitro* avec une séquence complémentaire de la séquence recherchée. Le principe de cette technique est de dénaturer les acides nucléiques double brins (séparer les brins) par la chaleur ou par un choc alcalin. Puis, les simples brins sont placés dans des conditions favorables en présence des sondes. Ensuite, il y a réassociation spécifique, c'est-à-dire hybridation des ADN simple brin avec leur sonde complémentaire pour former des ADN double brins (<http://www.inrp.fr/Access/biotic/biomol/techgen/html/raphybri.htm>).

## 2 - RÉCEPTEURS ACCESSOIRES

Les deux récepteurs accessoires du TGF $\beta$  sont le récepteur de type III ou bétaglycane et l'endogline.

### 1) Bétaglycane

Le bétaglycane ou récepteur de type III est un protéoglycane transmembranaire qui se lie avec une très grande affinité aux trois isoformes du TGF $\beta$ . Une fois lié au TGF $\beta$ , il facilite sa présentation au récepteur de type II formant un complexe bétaglycane/TGF $\beta$ /récepteur de type II. Il permet ainsi de concentrer le TGF $\beta$  au niveau des surfaces cellulaires et de le stabiliser dans une conformation optimale afin de faciliter sa présentation aux récepteurs de signalisation cellulaire [41].

Dans la dentine, il est retrouvé sous forme soluble dans la partie EDTA soluble de matrices dentinaires d'incisives mandibulaires de lapins [68]. Il s'associe avec le TGF $\beta$ -1 afin de faciliter sa présentation aux récepteurs de type I et II situés sur les odontoblastes. De cette manière, il régule l'activité biologique du TGF $\beta$ -1.

### 2) Endogline

Le deuxième récepteur accessoire est l'endogline. C'est une glycoprotéine transmembranaire localisée sur les surfaces cellulaires. Elle se lie au TGF $\beta$ -1 et au TGF $\beta$ -3 mais elle ne se lie pas au TGF $\beta$ -2. L'endogline aurait un rôle similaire au bétaglycane [23].

Jusqu'à présent, la présence d'endogline n'a pas été démontrée dans la dent.

## 1.2.3 - VOIES DE SIGNALISATION [41 ; 29]

La transduction des signaux apportés par les facteurs de croissance de la super-famille du TGF $\beta$  est assurée par une classe de protéines, les protéines Smad. Cette classe de protéines inclue le Smad1, le Smad2, le Smad3, le Smad5 et le Smad9.

En réponse aux signaux apportés par les ligands de la superfamille des TGF $\beta$ , ces protéines sont phosphorylées par le récepteur de type I. Ces protéines se lient ensuite à un médiateur commun nommé le Smad ou co-Smad ou Smad4. Puis, les complexes Smad vont s'accumuler dans le noyau de la cellule où ils régulent la transcription de gènes cibles spécifiques.

Le Smad2 et le Smad3 sont activés en réponse au TGF $\beta$  ou aux signaux d'activine. Le Smad1, le Smad5 et le Smad9 sont activés en réponse aux signaux du BMP.

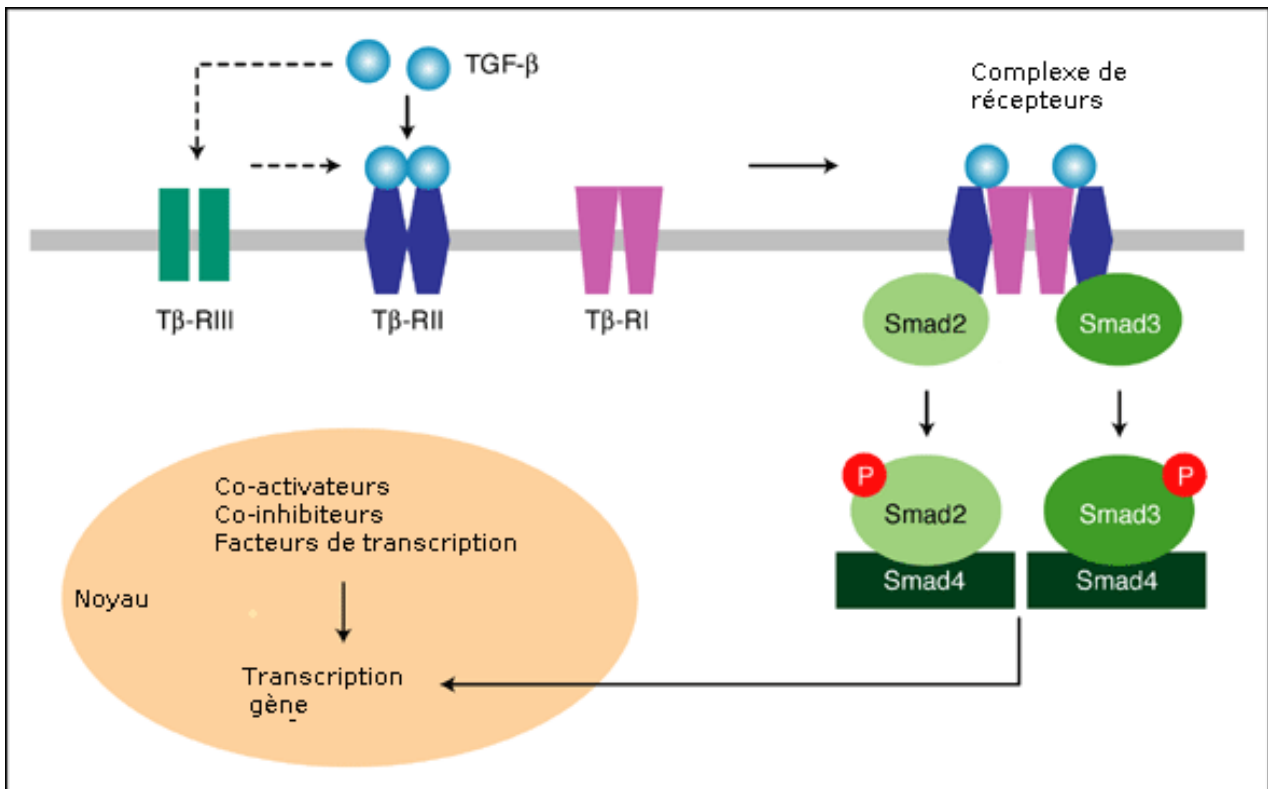


Illustration 10: Voie de signalisation du facteur de croissance TGF- $\beta$

Le TGF- $\beta$  se lie au récepteur de type II ; cette liaison peut-être facilitée par la liaison précédente du TGF- $\beta$  au récepteur de type III. Ensuite, le récepteur de type II se lie au récepteur de type I et le phosphoryle. Ainsi activé, le récepteur de type I active à son tour les protéines Smad2 et smad3 par phosphorylation (P). Une fois activées, les protéines Smad2 et smad3 forment des complexes avec le Smad4. Ces complexes Smad se rendent ensuite dans le noyau où, en association avec des co-activateurs, des co-inhibiteurs et des facteurs de transcription, ils régulent l'expression de gènes ciblés (d'après Hui et Friedman 2003).

### 1.2.4 - FORMES LATENTES DU TGF $\beta$

Les facteurs de croissance TGF $\beta$  sont synthétisés sous forme d'un précurseur, un complexe de latence comprenant le TGF $\beta$  actif et son peptide de latence (LAP) associé. Sous cette forme, le TGF $\beta$  est inactif. Chaque isoforme TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 a un LAP qui lui correspond [41].

Une troisième protéine fait partie du complexe de latence du TGF $\beta$ . C'est une large glycoprotéine nommée LTPB (TGF $\beta$  -Binding Protein) qui est liée au LAP par un pont disulfure. Mis en culture, le LTBP associé avec la matrice extra-cellulaire permet le stockage de TGF $\beta$  en latence et facilite leur activation [41].

La protéolyse du complexe de latence libère les LAPs et les TGF $\beta$ s qui deviennent actifs. *In vitro*, ce complexe est activé par acidification [43]. *In vivo*, l'acidité issue du métabolisme des bactéries



dans la lésion carieuse aboutit à la libération des TGF $\beta$ -1 aboutissant à une augmentation de la concentration du TGF $\beta$ -1 dans les tissus cariés par rapport aux tissus sains [62 ; 61].

Chaque isoforme du TGF $\beta$  a son propre LAP. Les LAPs des isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 sont présents dans la prédentine et le front de minéralisation de molaires humaines saines et cariées et cela en concentration égale. Cela indique que les trois isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 sont sécrétés, et cela dans les mêmes proportions, par les odontoblastes, dans la matrice dentinaire [61]. La différence de concentration sous leur forme active dans les tissus sains et cariés avec TGF $\beta$ -1 < TGF $\beta$ -2 < TGF $\beta$ -3 s'expliquerait par des différences dans la régulation de leur activité biologique [62].

### 1.2.5 - PROTÉINES SOLUBLES SE LIANT AU TGF $\beta$

Il existe deux protéines solubles pouvant se lier au TGF $\beta$  : la forme soluble du récepteur de type III ou bétaglycane et la décorine. La décorine, petit protéoglycane riche en leucine, est un composant ubiquitaire de la matrice extracellulaire. La liaison du TGF $\beta$  au décorine provoque son inactivation. Sa liaison à la forme soluble du récepteur de type III permet de faciliter sa présentation au récepteur de type II [41].

La décorine est sécrétée par les odontoblastes et est présente au front de minéralisation et dans la dentine. La décorine et le bétaglycane sont présents dans la partie EDTA soluble de matrices dentinaires d'incisives de lapins mais dans des proportions non déterminées [68].

Aussi, les LAPs des isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 sont absents de la matrice dentinaire minéralisée. Les isoformes TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 et TGF $\beta$ -3 y sont donc présents sous leur forme active. Or, sous cette forme, ils ont une courte demi-vie. C'est pourquoi, afin de protéger leur activité biologique, ils se lient au bétaglycane et à la décorine contenus dans la matrice dentinaire. Ces protéines solubles ont pour fonction de les neutraliser constituant ainsi un « stock » de TGF $\beta$  facilement activables lorsque cela est nécessaire [68].

## 1.3 - RÔLE DU TGF $\beta$ DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE [21]

---

Outre son rôle important dans la sécrétion de dentine réactionnelle, le TGF $\beta$ -1 agit au niveau de l'immunité. En effet, le TGF $\beta$ -1 libéré de la matrice dentinaire par la déminéralisation carieuse, favorise l'attraction des cellules dendritiques immatures dans la couche odontoblastique face aux antigènes bactériens.

Les cellules dendritiques immatures sont des cellules présentatrices d'antigènes. Après capture de plusieurs antigènes à l'interface pulpe/dentine, elles migrent, subissent des processus de maturation,

et vont stimuler les lymphocytes-T afin d'initier une réponse immunitaire primaire.

## 1.4 - AUTRES FACTEURS DE CROISSANCE DENTINAIRES

---

Les autres facteurs de croissance présents dans la dentine ayant un rôle dans la sécrétion de dentine réactionnelle sont la BMP-4, la BMP-7 et les facteurs de croissance angiogéniques.

### 1.4.1 - BMP-7

La BMP7 (Bone Morphogenetic Protein 7) est une protéine appartenant à la superfamille du TGF $\beta$  et à la sous famille du BMP-5. Durant l'embryogenèse, la BMP-7 joue un rôle clé dans la différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules osseuses et en cellules cartilagineuses. [41].

L'action de la BMP-7 est permise grâce à sa liaison aux récepteurs de type I et II, puis grâce à l'activation des protéines Smad1, Smad5 et Smad9 [16].

En utilisant le modèle expérimental mis au point par Sloan et Smith en 1999 (voir modèle expérimental 4), l'action du BMP-7 sur les odontoblastes de rat a été étudiée [63]. Pour cela, des perles d'agarose ont été recouvertes par une solution de BMP7 à des concentrations de 500 ng/ml ou de 100 ng/ml. Puis, elles ont été placées dans la couche odontoblastique de tranches de dents de rat mises en culture *in vitro*. Les tranches de dent ont ensuite été maintenues en culture durant 7 jours.

Les résultats montrent que les perles recouvertes de BMP-7 ont provoqué, au niveau de leur site d'application, la sécrétion locale de matrice dentinaire par les odontoblastes et ce, proportionnellement à la quantité de BMP-7 présente [63].

### 1.4.2 - BMP-4

La protéine BMP-4 (Bone Morphogenetic Protein 4) est un polypeptide qui appartient à la super famille du TGF $\beta$ . La BMP-4 participe au développement du tissu osseux et du tissu cartilagineux. Elle est spécialement impliquée dans le développement des membres et des dents et dans les processus de réparation consécutifs aux fractures osseuses. Elle intervient également dans le développement des tissus musculaires et dans la minéralisation osseuse. Elle est présente, entre autres, dans le tissu osseux et dans la matrice dentinaire [41].

Son action est permise grâce à sa liaison aux récepteurs de type I et II, puis grâce à l'activation des protéines Smad1, Smad5 et Smad9 [16].

Une étude a été effectuée afin de déterminer l'expression de nestine, protéine constitutive des filaments intermédiaires présents dans les prolongements odontoblastiques, par les odontoblastes de dents humaines, dans différentes conditions *in vivo* et *in vitro* [2].

Pour cela, des cavités dentinaires sans effraction pulpaire ont été effectuées sur des prémolaires intactes, destinées à être extraites, sur des patients âgés entre 11 et 15 ans et sur des patients âgés de 40 ans. Des cavités ont également été effectuées sur des prémolaires cariées de patients âgés de 40 ans. Toutes les cavités ont ensuite été restaurées avec un fond de cavité à l'hydroxyde de calcium type Dycal® et un ciment d'obturation provisoire type IRM®. Au bout de 9 semaines, les dents ont été extraites et par immunodétection l'expression de nestine par les odontoblastes a été recherchée.

Les résultats montrent que la nestine est exprimée par les odontoblastes des dents permanentes et jeunes. Son expression diminue progressivement ensuite, et est absente des dents permanentes intactes matures. Elle est présente dans les dents permanentes matures cariées car l'expérience montre que les odontoblastes entourant la lésion carieuse expriment la nestine. Enfin, les odontoblastes situés sous les cavités dentinaires et qui ont sécrété de la dentine réactionnelle, ré-expriment également la nestine.

En parallèle, un milieu de culture a été constitué par de la pulpe dentaire issue de troisième molaires humaines de patients âgés de 17 ans. Les cellules pulpaires ont été collectées immédiatement après l'avulsion des dents. Dans ce milieu de culture, ont été implantées des billes recouvertes de BMP-4 et des billes non recouvertes de BMP-4.

Les résultats montrent que les odontoblastes au contact des billes recouvertes de BMP-4 ré-expriment la nestine dans leur prolongement alors que ceux situés au contact des billes ne contenant pas de BMP-4 ne ré-expriment pas la nestine. Cela suggère que la BMP-4 a la faculté de provoquer la réactivation de l'expression de nestine dans les odontoblastes. Or, nous avons vu précédemment que la nestine est ré-exprimée dans les odontoblastes qui sécrètent de la dentine réactionnelle. Donc, la BMP-4 pourrait avoir un rôle dans la réactivation des odontoblastes à la sécrétion de dentine réactionnelle.

### 1.4.3 - FACTEURS DE CROISSANCE ANGIOGÉNIQUES [56]

L'angiogenèse est un mécanisme de formation de nouveaux capillaires à partir de structures vasculaires pré-existantes. Elle se produit en réponse à des stimuli angiogéniques.

La néo-vascularisation, localisée au niveau du site de l'agression pulpaire, permet la nutrition des

odontoblastes. Cependant, la nature et l'origine des stimuli angiogéniques ne sont pas encore élucidés [77].

C'est pourquoi, dans l'hypothèse que des facteurs de croissance angiogéniques seraient séquestrés dans la matrice dentinaire et que leur libération contribuerait à la mise en place d'une néo-vascularisation, une étude a été effectuée sur des fractions de matrice dentinaire humaine solubles et insolubles afin de mesurer leur concentration [56].

Il en résulte que la fraction matricielle EDTA soluble contient de fortes concentrations de PDGF-AB (Platelet-Derived Growth Factor), des quantités moindres de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), de PlGF (Placenta Growth Factor) et de FGF2 (Fibroblast Growth Factor) et de très faibles quantités de EGF (Epidermal Growth Factor).

Dans les fractions matricielles insolubles, aucun FGF2 et PlGF n'ont pu être détectés. Mais, ces fractions contiennent du VEGF, de faibles concentrations de PDGF-AB et de très faibles concentrations de EGF.

La matrice dentinaire contient donc des facteurs de croissance angiogéniques. Une fois libérés, ces facteurs de croissance participent probablement à la mise en place de l'angiogenèse locale observée en regard de l'agression. Cela permet la nutrition des odontoblastes mais aussi la réaction inflammatoire. Ils contribuent ainsi, de manière importante, au succès de la réparation pulpaire.

Aussi, il serait intéressant de rechercher de nouvelles formes de traitement, favorisant la réparation pulpaire en optimisant la présentation de ces facteurs de croissance angiogéniques.

## 1.5 - CONCLUSION

---

Grâce à l'élaboration de modèles expérimentaux, il a été démontré que les facteurs de croissance TGF $\beta$ , BMP-4 et BMP-7 contenus dans la dentine avaient la faculté de provoquer la réactivation des odontoblastes à la sécrétion de dentine réactionnelle. Ces facteurs de croissance appartiennent tous à la super-famille du TGF- $\beta$  et ont un mode de fonctionnement similaire : ils agissent par l'intermédiaire des mêmes types de récepteurs (récepteurs de type I et II) et leurs voies de signalisation font intervenir la même classe de protéines (protéines Smad). Aussi, nous avons vu qu'il existait une régulation des activités biologiques du TGF $\beta$  par l'intermédiaire de protéines solubles contenues dans la matrice dentinaire.

La matrice dentinaire contient également des facteurs de croissance angiogéniques qui ne provoquent pas la réactivation des odontoblastes, mais qui ont un rôle tout aussi important dans la sécrétion de dentine réactionnelle car ils permettent la nutrition des odontoblastes sécréteurs, par la mise en place d'une angiogenèse locale au niveau du site de l'agression.

## 2 - MÉCANISMES DE LIBÉRATION DES FACTEURS DE CROISSANCE PRÉSENTS DANS LA DENTINE

Les facteurs de croissance contenus dans la matrice dentinaire doivent être libérés pour que ceux-ci parviennent jusqu'aux odontoblastes afin de les réactiver. Cette libération se produit durant le processus carieux. Elle peut également être provoquée par l'application d'un traitement chimique sur la dentine.

### 2.1 - PROCESSUS CARIEUX

---

#### 2.1.1 - DÉFINITION [15]

La maladie carieuse est une maladie infectieuse, polymicrobienne et multifactorielle. Cliniquement, elle se traduit par la lésion carieuse, c'est-à-dire la destruction progressive des tissus durs de la dent (émail, dentine, cément) par les bactéries cariogènes du biofilm dentaire.

Le terme « carie » est employé pour le processus carieux et pour la lésion qui en résulte.

#### 2.1.2 - MANIFESTATIONS CLINIQUES [15 ; 32]

Le processus carieux est initié dans le biofilm dentaire ou la plaque dentaire. A la surface de l'émail se trouve une pellicule, la pellicule acquise exogène, constituée de glycoprotéines d'origine salivaire et qui se forme spontanément en un revêtement insoluble. Sur cette pellicule viennent se fixer des bactéries (majoritairement gram+) qui se multiplient et forment des microcolonies. Ces microcolonies croissent pour former la plaque dentaire.

Les caries coronaires surviennent surtout chez le sujet jeune alors que les caries radiculaires se développent principalement chez le sujet âgé présentant des récessions gingivales. Les lésions dentinaires sont généralement secondaires aux lésions de l'émail ou du cément. Ces lésions peuvent être à progression rapide (carie aiguë ou active) ou lente (carie chronique ou arrêtée) [55].

Cliniquement, on distingue la carie de l'émail à évolution rapide qui se présente sous l'aspect d'une tâche blanche et crayeuse (*white spot*), et la carie de l'émail à évolution lente appelée « carie arrêtée » qui se présente sous l'aspect d'une tâche brune.

De même, on distingue les lésions cémentaires actives de couleur jaune ou brun clair et les lésions cémentaires arrêtées de couleur brun foncé ou noire.

Enfin, les caries dentinaires font suite à une altération de l'émail ou du ciment. Les caries dentinaires aiguës sont souvent recouvertes d'une coque d'émail blanche et crayeuse qui recouvre la cavité. La lésion peut être cernée d'une coloration jaunâtre voire noirâtre. Les caries dentinaires chroniques ou arrêtées ont une couleur brune et ont une consistance relativement dure.

### **2.1.3 - PATHOGÉNIE**

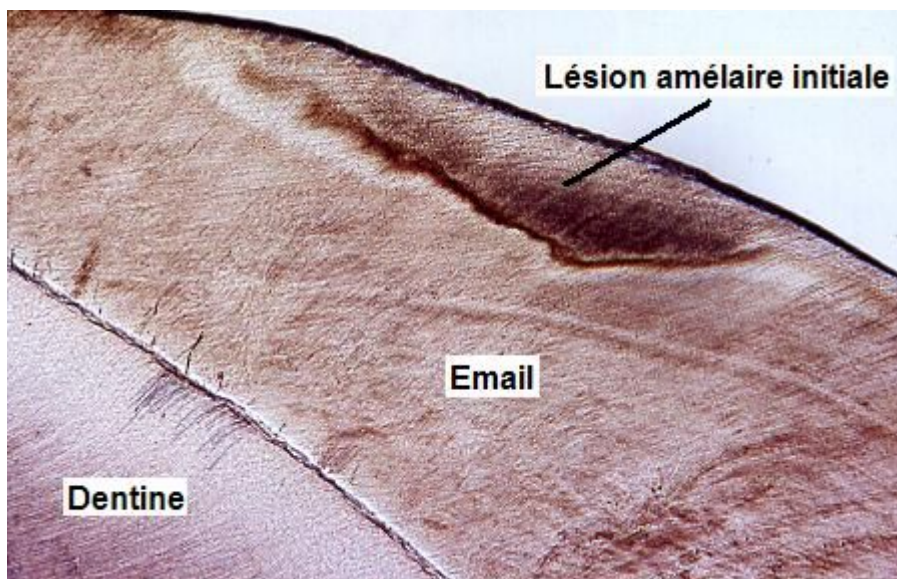
Le processus carieux dépend de l'équilibre entre les facteurs d'agression représentés par les bactéries cariogènes du biofilm dentaire influencées par l'alimentation, et les défenses de l'hôte. La lésion clinique varie selon les individus, et chez un même sujet, en fonction de son âge, de son état général et de ses habitudes de vie (alimentation et hygiène buccale) [15].

La lésion carieuse est le résultat de la déminéralisation des tissus durs de la dent et de la dégradation de la matrice organique de ces tissus. Les acides, produits lors du métabolisme des hydrates de carbone issus de l'alimentation par les bactéries acidogènes de la plaque dentaire, sont responsables de la solubilisation des cristaux d'hydroxyapatite, composants minéraux de l'émail, de la dentine et du ciment. La dégradation de la trame organique de la dentine et du ciment nécessite la présence de bactéries ayant des activités protéolytiques et peptidolytiques [15 ; 32].

#### **1 - LÉSION AMÉLAIRE INITIALE**

Au niveau de l'émail, les bactéries acidogènes présentes dans le biofilm sont métaboliquement actives créant une diminution du pH du biofilm. La déminéralisation de la surface de l'émail survient lorsque le pH atteint une valeur de critique (5,3-5,5). Cette déminéralisation est le résultat de la dissolution du calcium et du phosphate de l'hydroxyapatite par les ions H<sup>+</sup> produits par les bactéries acidogènes. Les ions calcium et phosphateaturent alors progressivement le biofilm et la salive. Cela crée une augmentation du pH, aidé par le pouvoir tampon de la salive. Les ions calcium et phosphate précipitent favorisant la reminéralisation de la surface de l'émail. La lésion se développe en dessous d'une surface de l'émail très minéralisée et résistante aux acides car elle est en contact permanent avec la salive. Ce processus de déminéralisation de l'émail de subsurface peut s'inverser si les facteurs d'agression diminuent ou disparaissent. Il se produira alors une remontée du pH du biofilm avec une reprecipitation cristalline des ions calcium et phosphate aboutissant à la reminéralisation de la lésion carieuse [15 ; 32].

En microradiographie, sur des coupes longitudinales, la lésion de l'émail apparaît de forme triangulaire avec une zone de subsurface recouverte par une couche d'émail apparemment intacte de 30 à 40 µm d'épaisseur [55].



**Illustration 11: Carie de l'émail**

*Carie de l'émail sur une coupe non déminéralisée en microscopie photonique (x40). D'après Licht.*

## 2 - LÉSION DENTINAIRE

Si le processus de déminéralisation amélaire se poursuit, les bactéries présentes dans l'émail débütent la destruction du tissu dentinaire. En effet, les bactéries agissent à distance sur la dentine. En premier lieu, les toxines bactériennes détruisent les prolongements odontoblastiques, vidant les tubuli dentinaires de leur contenu (tractus morts). Puis, les acides déminéralisent la dentine pérítubulaire et intertubulaire, libérant les facteurs de croissance contenus dans le compartiment soluble de la matrice dentinaire [24]. La concentration des facteurs de croissance contenus dans les tissus cariés y est donc plus importante que dans les tissus sains [61].

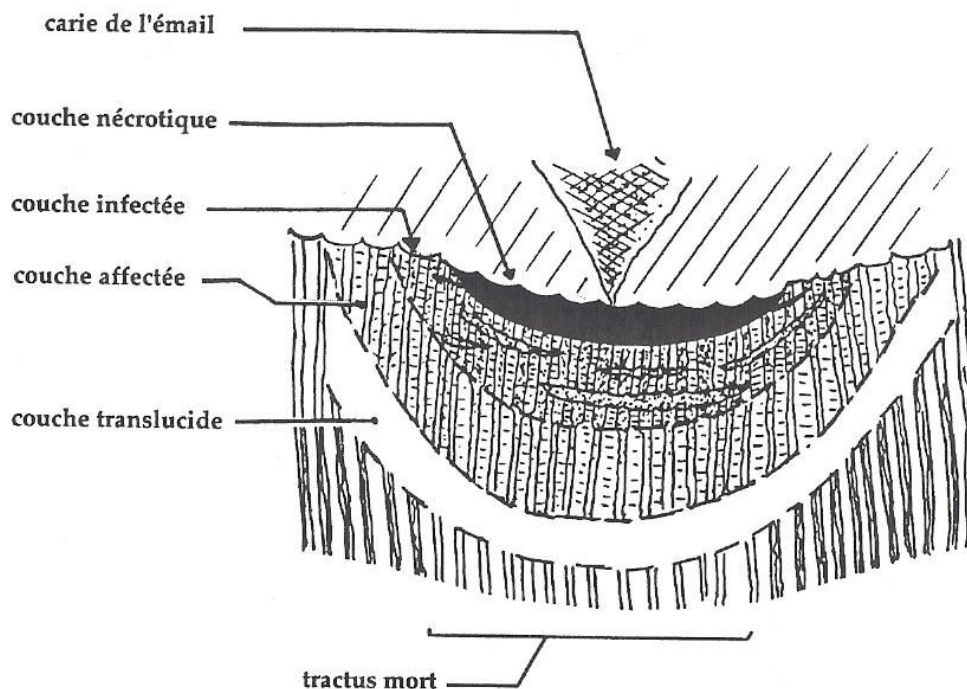
Enfin, les bactéries envahissent la dentine déminéralisée. Il y a destruction de la trame organique par les enzymes bactériens (hyaluronidase, collagénase) et par les enzymes présents dans la dentine et libérés au moment de la déminéralisation, comme les métalloprotéases matricielles [15]. A ce stade avancé de la carie, l'action protéolytique bactérienne contribue à libérer les facteurs de croissance contenus dans la partie insoluble de la matrice dentinaire [69].

La forme générale de la carie de la dentine est un demi-cercle dont la base est située à la jonction émail/dentine. La lésion s'étend en nappe à la jonction émail/dentine car la mantle dentine est une zone faiblement minéralisée. Puis, elle s'étend vers la pulpe en forme de demi-cercle [33].

Histopathologiquement, la carie de la dentine est divisée en plusieurs couches, avec de la surface vers la profondeur : la couche nécrotique, la couche infectée et la couche affectée (voir illustration 11). La couche affectée correspond à de la dentine déminéralisée. Lorsque cette couche de matrice

organique déminéralisée augmente de taille, s'étend vers la pulpe et est envahie par les bactéries elle devient la couche infectée. Celle-ci subit alors des altérations importantes avec une destruction de la matrice organique par les bactéries et devient la couche nécrotique [33].

Il est possible d'observer de manière inconstante la fermeture des tubuli dentinaires autour de la lésion carieuse, aboutissant à la formation d'une dentine sclérotique. C'est un phénomène de défense de la dent face à la carie. Elle est soit le résultat de la reprécipitation cristalline des ions libérés par la déminéralisation, à l'intérieur des tubuli, soit à l'augmentation de l'épaisseur de dentine périlitubulaire. Cela crée une zone imperméable s'opposant à la progression carieuse. Ce phénomène est surtout observé au niveau des caries à progression lente. Cette zone de dentine sclérotique porte le nom de couche translucide [55].



**Illustration 12: Carie de la dentine**

*Représentation schématique d'une carie de la dentine, d'après Licht, 1999.*

Le processus carieux libère donc des facteurs de croissance :

- les acides issus du métabolisme des bactéries cariogènes déminéralisent les tissus durs dentinaires libérant les facteurs de croissance contenus dans le compartiment soluble de la matrice dentinaire ;



- à un stade plus avancé de la carie, l'action protéolytique bactérienne contribue à libérer les facteurs de croissance contenus dans la partie insoluble de la matrice dentinaire.

## 2.2 - DÉTECTION DES FACTEURS DE CROISSANCE APRÈS TRAITEMENT CHIMIQUE

---

Une étude a été effectuée afin de déterminer si certains traitements chimiques appliqués sur les surfaces dentinaires préparées pouvaient influencer la détection des isoformes du TGF $\beta$ . Pour cela, des cavités dentinaires ont été préparées sur des troisièmes molaires humaines saines, fraîchement extraites. Les cavités ont ensuite été conditionnées, soit avec de l'EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique) à 17%, soit avec de l'hypochlorite de sodium à 3% , ou bien avec de l'acide citrique à 10%, et cela durant 60 secondes. La présence des isoformes du TGF $\beta$  a ensuite été recherchée dans la dentine. Après coloration immunohistochimique, seul l'isoforme TGF $\beta$ -1 a pu être détecté et ce sont les cavités conditionnées à l'EDTA qui en ont fourni la plus grande quantité [78].

Le traitement des surfaces dentinaires à l'EDTA permet d'optimiser la libération du TGF- $\beta$ 1 endogène [78].

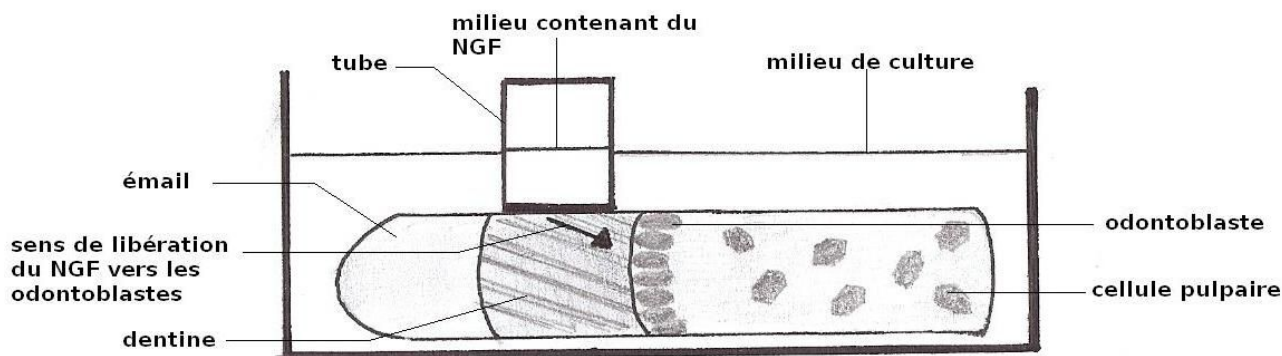
Une étude a été effectuée afin de savoir si l'hydroxide de calcium Ca(OH) $_2$  avait également la capacité de solubiliser les facteurs de croissance et les molécules bio-actives contenus dans la matrice dentinaire. Pour cela, de la matrice dentinaire issue de dents humaines saines et fraîchement extraites a été réduite en poudre. Cette poudre de dentine a ensuite été diluée soit dans une solution d' EDTA à 10%, soit dans une solution de Ca(OH) $_2$  à 0,02M. Au bout de 14 jours, les molécules solubilisées contenues dans les solutions ont été analysées. Les résultats montrent que du TGF $\beta$ -1 a été solubilisé dans les deux types de solution et ce, dans des proportions plus importantes dans les solutions contenant de l'EDTA [28].

L'application d'EDTA et d'hydroxyde de calcium sur des surfaces dentinaires permet donc de libérer du TGF $\beta$ -1.

### 3 - LE NERVE GROWTH FACTOR (NGF)

Le NGF (Nerve Growth Factor) est un facteur de croissance présent dans le tissu pulpaire. Il appartient à la famille des neurotrophines. Il permet le développement, la survie, le maintien et la réparation du système nerveux. Ses actions biologiques sont réalisées grâce à son interaction avec deux types de récepteurs cellulaires, le p75 neurotrophin receptor (p75 NTR) qui se lie à tous les neurotrophines et le récepteur à tyrosine kinase, le TrkA, qui se lie spécifiquement au NGF [7].

Une étude a été effectuée afin d'analyser le rôle du NGF sur les odontoblastes [39]. Pour cela, de fines tranches de dents humaines ont été mises en culture afin de simuler la situation *in vivo* (cf modèle expérimental de Magloire et coll 1996). Un petit tube collé sur la dentine a été rempli de NGF permettant l'apport de ce facteur de croissance à travers les tubuli dentinaires. Les coupes ont été mises en culture 4 à 7 jours.



**Illustration 13: Fine tranche de dent humaine en culture avec un apport de NGF**

*Illustration schématique d'une fine tranche de dent humaine en culture avec un apport de NGF (d'après Magloire et coll 2001).*

La diffusion continue de NGF a provoqué des changements significatifs dans la morphologie des odontoblastes avec une extension atypique des prolongements cellulaires remplis de filaments d'actine. Aussi, l'expression de récepteurs au NGF, le p75 NTR, a été observée [39].

De par leur position à l'interface entre la dentine et la pulpe, on peut considérer que les molécules qui stimulent les odontoblastes à sécréter de la dentine réactionnelle, peuvent provenir de la dentine endommagée, mais également du tissu pulpaire sous-jacent à la dentine altérée.

*Les facteurs de croissance, les TGF $\beta$ , la BM-4 et la BMP-7, et le NGF interagissent avec les odontoblastes, par l'intermédiaire de récepteurs appropriés, afin de réactiver ceux-ci à sécréter de la dentine réactionnelle.*

*Les facteurs de croissance dentinaires, en particulier le TGF $\beta$ -1, sont libérés suite à la déminéralisation carieuse ou suite à un traitement chimique de la cavité.*

*D'autres facteurs de croissance contenus dans la dentine contribuent au succès de la réparation pulpaire comme les facteurs de croissance angiogéniques qui permettent la mise en place d'une angiogenèse locale, au niveau du site de l'agression, assurant la nutrition des odontoblastes sécréteurs.*

*Aussi, il serait intéressant de rechercher de nouvelles formes de traitement favorisant la présentation de ces facteurs de croissance, des moyens permettant leur conditionnement tout en conservant leur activité biologique, afin de favoriser la réparation pulpaire.*

## CHAPITRE 3 - COMMENT DÉCLENCHER CLINIQUEMENT LA SÉCRÉTION DE DENTINE RÉACTIONNELLE

*Lorsque la dent est soumise à une agression, la dentine réactionnelle sécrétée établit une sorte de barrière de protection pulpaire permettant de conserver la vitalité pulpaire.*

*En absence de signes de souffrance pulpaire, le praticien doit exploiter au maximum ce moyen de défense naturel dont dispose la dent afin d'augmenter les chances de succès du traitement restaurateur.*

*Comment déclencher cliniquement la sécrétion de dentine réactionnelle ?*

*Pour tenter de répondre à cette question, des études ont été effectuées afin d'analyser les effets de différents paramètres lors des phases de préparation et de restauration tissulaire sur les odontoblastes et sur la sécrétion de dentine réactionnelle. Ces études ont été réalisées in vivo sur des patients âgés entre 8 et 25 ans en moyenne. Elles utilisent presque toutes un modèle similaire. Des cavités de classe V sans exposition pulpaire ont été effectuées en intra buccal sur des prémolaires intactes destinées à être extraites pour des raisons orthodontiques. Ces cavités ont été restaurées avec différents matériaux. Les durées des périodes post-opératoires varient entre 3 et 380 jours. Après extraction, le nombre d'odontoblastes survivants et la surface de dentine réactionnelle sécrétée près des cavités ont été mesurés [3 ;11; 47 ; 49 ; 51 ; 52].*

# 1 - PRÉPARATION DES CAVITÉS DENTINAIRES

## 1.1 - REFROIDISSEMENT [51]

---

Le travail des instruments rotatifs engendre de la chaleur pouvant être à l'origine d'une inflammation pulpaire. C'est pourquoi, les turbines sont équipées d'un spray à eau afin d'assurer leur refroidissement.

Aussi, en absence de refroidissement lors de la préparation d'une cavité dentinaire, le nombre d'odontoblastes bordant la cavité est réduit de 48% par rapport à des cavités identiques préparées en présence de refroidissement.

De plus, il n'y a pas de sécrétion de dentine réactionnelle lorsque la cavité est préparée sans utilisation d'un spray à eau.

L'utilisation d'un refroidissement adéquat est donc un facteur très important dans la préservation des odontoblastes et la formation de dentine réactionnelle.

## 1.2 - VITESSE DE ROTATION [51]

---

Lors de la préparation de la cavité, la vitesse à laquelle travaillent les instruments rotatifs influence la sécrétion de dentine réactionnelle.

Ainsi, celle-ci est absente avec une vitesse de rotation de 500 et 20 000 RPM (rotation par minute), faible à 4000 RPM et est maximale à 8000 RPM.

L'utilisation des instruments rotatifs à 8000 RPM permet donc d'optimiser la sécrétion de dentine réactionnelle.

## 1.3 - ÉPAISSEUR DE DENTINE RÉSIDUELLE (EDR)

---

L'épaisseur de dentine résiduelle (EDR) correspond à l'épaisseur de dentine située entre le fond de la cavité préparée et les odontoblastes bordant cette cavité. Le but est de savoir quelle est

l'épaisseur de dentine minimale qui permet de conserver les odontoblastes vivants et l'épaisseur de dentine maximale qui permet de les réactiver.

### 1.3.1 - EFFETS SUR LES ODONTOBLASTES

Une épaisseur de dentine résiduelle d'au moins 0.5 mm permet de limiter les effets sur les odontoblastes bordant la cavité, évitant ainsi une agression pulpaire [47 ; 51 ; 52].

Environ 48% des odontoblastes sont détruits dans les préparations profondes lorsque l'EDR est comprise entre 0.25 et 0.004 mm [3 ; 49 ; 51].

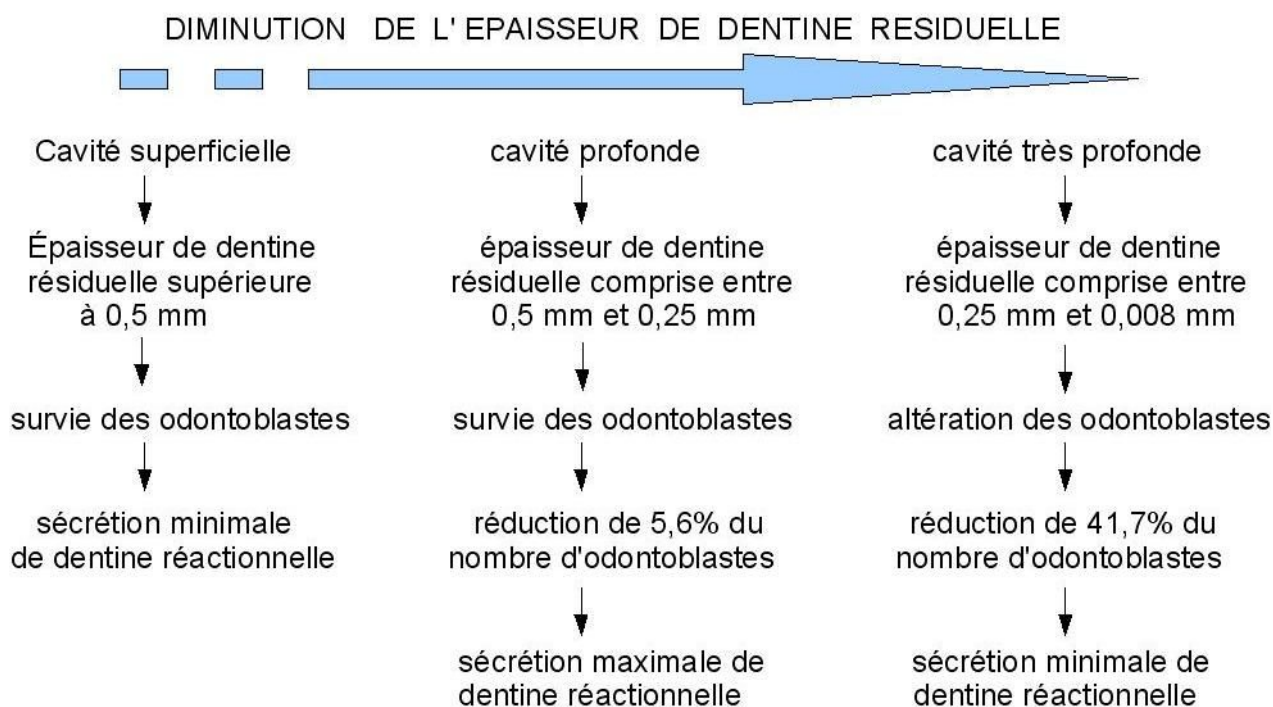
L'EDR a une grande influence sur les odontoblastes. En effet, les préparations de cavités profondes aboutissent à la destruction des odontoblastes bordant la cavité empêchant la sécrétion de dentine réactionnelle [51].

### 1.3.2 - EFFETS SUR LA SÉCRÉTION DE DENTINE RÉACTIONNELLE

La sécrétion de dentine réactionnelle est maximale avec une EDR comprise entre 0.5 et 0.251 mm [49 ; 51].

Entre 0.25 mm et 0,5 mm, plus l'EDR augmente, plus la quantité de dentine réactionnelle sécrétée diminue. En effet, l'interaction avec le corps de l'odontoblaste nécessite une diffusion des facteurs de croissance à travers les tubuli dentinaires [51].

Le tableau ci-dessous résume, en fonction de l'épaisseur de dentine résiduelle, le pourcentage d'odontoblastes maintenus vivants et la quantité de dentine réactionnelle sécrétée dans des cavités restaurées avec des matériaux restaurateurs comme le ZOE, le composite, le CVI (ciment verre ionomère) ou le CVIMAR (ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine), sans prendre en compte la nature du matériau restaurateur [49].



**Illustration 14: Surface de dentine réactionnelle sécrétée en fonction de l'épaisseur de dentine résiduelle**

*Surface de dentine réactionnelle sécrétée près des cavités avec différents épaisseurs de dentine résiduelle (d'après Murray et coll 2002).*

Ainsi, pour conserver le maximum d'odontoblastes vivants et pour les stimuler le plus efficacement possible à sécréter de la dentine réactionnelle, il faut conserver une EDR d'au moins 0.25 mm. Cependant, cliniquement, évaluer l'EDR est une chose difficile à effectuer. Il apparaît donc raisonnable de conseiller aux praticiens de conserver le maximum de dentine lors de l'éviction carieuse.

## 2 - MORDANÇAGE

La boue dentinaire ou « smear layer » est une couche de débris dentinaires, consécutive à l'utilisation d'un instrument à main ou rotatif, tranchant ou abrasif. Cet enduit composé de composés organiques et inorganiques adhère sur les parois de la cavité dentinaire et interfère avec la qualité du collage des matériaux restaurateurs. C'est pourquoi, avant de procéder au collage d'une résine composite, cette couche de débris dentinaires doit être retirée ou modifiée avec des agents biocompatibles pour obtenir une adhésion puissante à la dentine. Le problème de l'élimination ou de la conservation de la smear layer est controversé et plusieurs solutions existent : élimination complète de la boue dentinaire, élimination partielle de la boue dentinaire, ou modification de la boue dentinaire sans élimination [57].

En pratique, la *smear layer* est éliminée totalement grâce à des produits dits « mordançants » ou déminéralisants. Les produits les plus utilisés sont les gels d'acide phosphorique à 37% et les gels contenant de l'EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique) qui ont une action déminéralisante par chélation<sup>5</sup> des ions calcium.

D'après About, Murray et coll (2001), le mordançage de la cavité dentinaire a une influence sur le nombre d'odontoblastes sous-jacent à la cavité si l'épaisseur de dentine résiduelle est inférieure à 0.5 mm.

D'après Zhao, Sloan et coll (2000), un traitement chimique de la cavité dentinaire à l'acide ou à l'EDTA permet la libération des facteurs de croissance de la matrice dentinaire et donc la réactivation des odontoblastes à la sécrétion de dentine réactionnelle. C'est pourquoi, ces auteurs ont effectué une étude comparative afin de mettre en évidence les effets qu'ont sur le nombre d'odontoblastes et sur la sécrétion de dentine réactionnelle un gel d'acide phosphorique à 37 % avec un gel à l'EDTA à 17% appliqués sur des cavités dentinaires dont l'épaisseur de dentine résiduelle est inférieure à 0,5mm. De la dentine réactionnelle est sécrétée dans les deux cas, mais elle est retrouvée en quantité plus importante au niveau des cavités mordancées à l'EDTA car le nombre d'odontoblastes préservés est de 13,8% plus important par rapport aux cavités mordancées à l'acide phosphorique.

---

5 La chélation est un processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, le chélate, entre un ligand, dit chélateur (ou chélatant), et un cation (ou atome) métallique, alors complexé, dit chélaté. (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Ch%C3%A9lation>)



## 3 - EFFETS DES MATÉRIAUX RESTAURATEURS

La sensibilité des odontoblastes aux matériaux de restauration, en ce qui concerne leur nombre et leur faculté à sécréter de la dentine réactionnelle est étroitement dépendante de l'épaisseur de dentine résiduelle (EDR) [3]. Elle intervient lorsque l'EDR est inférieure à 0,5 mm. Dans ce chapitre, il sera donc question de cavités dentinaires profondes dont l'EDR est inférieure à 0,5 mm.

### 3.1 - MATÉRIAUX DE RESTAURATION

---

Nous allons rapidement présenter les propriétés respectives des matériaux de restauration les plus couramment utilisés en odontologie conservatrice que sont l'amalgame dentaire et les résines composites.

#### 3.1.1 - AMALGAME [17]

L'amalgame dentaire résulte de la combinaison du mercure avec une poudre d'alliage métallique contenant principalement de l'argent, de l'étain et du cuivre. Il est élaboré extemporanément et constitue un matériau métallique à phase plastique d'insertion permettant la reconstitution de l'organe dentaire à restaurer.

L'amalgame dentaire a une forte conductivité thermique, celle-ci est 20 fois supérieure à celle d'une résine composite et 37 fois supérieure à celle de la dentine. C'est pourquoi, il est utilisé en association avec un autre matériau, l'eugénate, en fond de cavité, pour prévenir les chocs thermiques. Il fait preuve d'une très grande résistance mécanique mais il est inesthétique. Pour cela, il est surtout utilisé pour les reconstitutions molaires.

#### 3.1.2 - COMPOSITES

Le principe des composites repose sur la sommation des performances de chaque matériau constitutif du composite afin d'augmenter les capacités de résistance physico-chimique et mécanique du matériau final [57].

Les résines composites sont des matériaux de reconstitution plastiques et cosmétiques. Elles adhèrent aux surfaces dentinaires grâce à l'utilisation d'un adhésif appliqué après mordantage des surfaces. Les résines composites sont constituées d'un mélange de monomères indépendants les uns des autres en phase liquide. Puis, ce mélange va durcir et devenir solide, après son insertion dans la

cavité, grâce à une réaction de polymérisation. Celle-ci s'effectue soit spontanément, il s'agit de composites autopolymérisables ou bien elle se produit grâce à la diffusion de rayons lumineux pour les composites photopolymérisés [76].

Les composites dentaires sont constitués de trois composants principaux: une matrice organique (résine), un renfort (la charge) et un liant. A cela, il faut ajouter des adjuvants, substances qui influencent la réaction de polymérisation: ingrédients catalytiques, pigments et inhibiteurs de prise [57].

Une classification reposant sur le type de charge a été établie afin de faciliter le choix et l'indication lors de la phase de restauration [57]:

- les composites conventionnels ou traditionnels contiennent des macrocharges d'un diamètre de 5 à 30  $\mu\text{m}$  pour les anciens matériaux et de 1 à 5  $\mu\text{m}$  pour les plus récents. Ils possèdent de bonnes qualités physiques et mécaniques. Cependant, leur résistance à l'abrasion et leur qualité de polissage est insuffisante. Ils sont indiqués pour les reconstitutions molaires du fait de leurs bonnes propriétés mécaniques et de leurs propriétés esthétiques moyennes.
- Les composites microchargés ou microfins sont caractérisés par leurs très petites charges (0,02 à 0,07  $\mu\text{m}$ ) qui représentent une grande surface développée mais laissent la place à un volume important de résine. Ces matériaux ont une bonne translucidité leur conférant un bon aspect esthétique. Leur qualité de polissage est également bonne. Cependant, ils possèdent de moins bonnes qualités mécaniques. Ils sont donc recommandés pour les reconstitutions antérieures ne subissant pas trop de contraintes occlusales.
- Les composites hybrides ou bichargés qui contiennent des macrocharges des composites traditionnels combinés à des microcharges. Cette combinaison permet d'améliorer les qualités propres aux deux autres composites. Ainsi, ils possèdent de bonnes qualités mécanique et esthétique.

Une étude a permis de mettre en évidence l'incidence qu'ont sur les odontoblastes les résines composites dans des cavités profondes dont l'épaisseur de dentine résiduelle est inférieure à 0,5 mm. Pour cela, des cavités ont été préparées sur des prémolaires intactes, destinées à être extraites pour des raisons orthodontiques, sur des patients âgés entre 16 et 25 ans. Puis, ces cavités ont été restaurées avec une résine composite. Les cavités contrôle ont été restaurées avec un hydroxyde de calcium en fond de cavité. Les dents ont été extraites au bout d'une période variant entre 20 et 381 jours, puis le pourcentages d'odontoblastes bordant les cavités dentinaires maintenus vivants et la surface de dentine réactionnelle sécrétée ont été mesurés histomorphométriquement. Sous les cavités contrôle, 100% des odontoblastes ont été maintenus vivants. Quant aux cavités restaurées avec une résine composite, seuls 75% des odontoblastes ont été maintenus vivants. Ces résultats s'expliquent par le fait que des bactéries sont détectées dans 20% des cavités restaurées avec du composite[3]. En effet, lors de leur polymérisation, les composites subissent une rétraction de prise

[76]. Cela provoque un hiatus entre la cavité et le matériau de restauration favorisant la colonisation bactérienne. Les bactéries sont ensuite responsables d'une inflammation qui provoque la destruction des odontoblastes [11].

## 3.2 - MATÉRIAUX UTILISÉS EN « FOND DE CAVITÉ »

---

Lorsque la cavité est profonde, la partie la plus proche de la pulpe est recouverte par un matériau appelé « fond de cavité ». Ce matériau est un élément de protection passif à l'encontre des agressions liées au matériau de restauration, qu'elles soient:

- physiques, lorsqu'elles sont dues à la forte conductivité thermique des amalgames
- chimiques, lorsqu'elles sont dues, par exemple, à la libération de monomères résiduels d'un composite
- électrochimiques, lorsqu'elles sont la conséquence de la corrosion des alliages.
- bactériennes, lorsqu'elles sont dues à la mauvaise herméticité du matériau de restauration aboutissant à un hiatus entre la paroi de la cavité et le matériau de reconstitution, favorisant la colonisation bactérienne.

Le matériau utilisé en fond de cavité joue également un rôle actif lorsqu'il provoque la sécrétion de dentine réactionnelle.

### 3.2.1 - EUGÉNOLATE DE ZINC (ZOE) [40]

Le ZOE est un ciment constitué d'oxyde de zinc et d'eugénol. Il est utilisé comme ciment temporaire mais aussi en fond de cavité.

C'est un excellent isolant thermique et chimique. De plus, il a une action sédative et bactériostatique grâce à l'eugénol. Il a une bonne adhérence à la dentine. Cependant, il a une faible résistance à l'abrasion et à la compression. C'est pourquoi, il existe des eugénolates renforcés comme l'IRM<sup>®</sup> (L.D. Caulk, Milford, Del.) et le Kalsogen<sup>®</sup> (Dentsply, Detrey) qui présentent de meilleurs caractéristiques mécaniques avec une résistance à la compression renforcée.

Le ZOE n'est pas utilisable sous un composite car il est incompatible avec les restaurations photopolymérisées (il inhibe leur polymérisation). Il est essentiellement mis en place sous les restaurations à l'amalgame pour ses qualités d'isolation thermique. Et il est utilisé sous forme

d'eugénolate renforcé pour résister aux forces de compression nécessaires à la mise en place des amalgames.

L'eugénol est soluble dans l'eau. Il peut diffuser dans la salive et à travers les tubuli dentinaires. Il est cytotoxique pour les odontoblastes car il interfère avec les mécanismes de respiration cellulaire. De plus, il empêche la sécrétion de dentine réactionnelle car c'est un phénomène actif qui exige un apport en oxygène important [48]. C'est pourquoi dans les cavités profondes dont l'EDR est inférieure à 0,5mm et qui nécessitent la mise en place d'un amalgame, on place un hydroxyde de calcium, bio-compatible, dans le fond de la cavité avant la mise en place d'un ZOE.

### 3.2.2 - HYDROXYDE DE CALCIUM

L'hydroxyde de calcium se présente sous la forme d'une fine poudre blanche dont la formule est  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Il a une faible solubilité dans l'eau et a un pH élevé (entre 12,5 et 12,8). Il est insoluble dans l'alcool [22].

L'hydroxyde de calcium existe sous différentes formes commerciales. Il est utilisé comme « fond de cavité » sous forme de ciment, tels le Dycal<sup>®</sup> commercialisé par De Trey Dentsply et le Life<sup>®</sup> commercialisé par Kerr [22].

L'hydroxyde de calcium est utilisé en fond de cavité pour ses propriétés anti-bactérienne et anti-inflammatoire. En effet, son pH fortement alcalin (supérieur à 9.5) empêche toute survie des bactéries et neutralise l'acidose induite par la réaction inflammatoire [19].

Les produits à base d'hydroxyde de calcium sont compatibles avec tous les types de matériaux. On le place essentiellement sous les reconstitutions au composite. Cependant, ce n'est pas un bon isolant thermique et il a une très faible résistance à la compression. C'est pourquoi, dans les cavités profondes restaurées avec un amalgame, on interpose un eugénate entre l'hydroxyde de calcium et l'amalgame [40].

L'hydroxyde de calcium constitue un excellent « fond de cavité ». En effet, grâce à ses actions anti-bactérienne et anti-inflammatoire, il permet de préserver les odontoblastes bordant la cavité. Aussi, en plus de ce rôle de protection passif, il participe activement à la sécrétion de dentine réactionnelle, car il a le pouvoir de solubiliser les molécules bio-actives de la matrice dentinaire [28].

### 3.2.3 - CIMENT VERRE IONOMÈRE MODIFIÉ PAR ADJONCTION DE RÉSINE (CVIMAR)

Le Vitrebond™ (3M, ESPE) est un matériau verre ionomère photopolymérisable modifié par adjonction de résine (CVIMAR) pour fond de cavité. Il se présente sous la forme d'une poudre et d'un liquide à mélanger avant son insertion dans la cavité à restaurer [74].

Il a une excellente adhésion à la dentine, diminuant ainsi les risques d'infiltration bactérienne. Il libère des ions fluorures qui ont une action reminéralisante et anti-bactérienne. Il réduit les risques de sensibilité post-opératoire et il est efficace notamment dans les cas d'hypersensibilité dentinaire. Il diminue l'effet de rétraction des résines composites photopolymérisées sus-jacentes de plus de 50%, garantissant une meilleure herméticité des matériaux de restauration et donc les risques de colonisation bactérienne. Enfin, sa bonne résistance à la compression permet son utilisation sous une restauration à l'amalgame [74].

*In vivo*, le CVIMAR utilisé en fond de cavité, dans des cavités profondes dont l'EDR est inférieure à 0,5 mm, effectuées sur des prémolaires de singes capucins, a provoqué la sécrétion de dentine réactionnelle et ce, dans des proportions plus importantes que dans les cavités contrôles contenant de l'hydroxyde de calcium. Pour expliquer cela, il semble que dans les 24 heures qui suivent sa préparation, le CVIMAR a un pH bas de 4,5-5, produisant une déminéralisation superficielle de la matrice dentinaire. Ainsi, des molécules bio-actives seraient libérées et provoqueraient la réactivation des odontoblastes [19].

### 3.2.4 - ESDP (PRÉPARATION DE PROTÉINES DE MATRICE DENTINAIRE SOLUBLES À L'EDTA)

L'ESDP correspond à une préparation de Protéines Dentinaires non collagéniques, Solubles à l'EDTA. Ce sont des protéines non collagéniques issues de matrices dentinaires d'incisives de lapins dont les procédés d'extraction ont été mis au point par Smith et coll en 1990 [72].

La capacité de l'ESDP, utilisé en « fond de cavité », dans des cavités profondes, à stimuler la sécrétion de dentine réactionnelle, a été étudiée, *in vivo*, dans une étude comparative avec l'hydroxyde de calcium et le CVIMAR [19].

Pour cela, des cavités profondes, sans exposition pulpaire, ont été préparées sur des prémolaires de singes capucins. Puis, de l'ESDP a été placé au niveau des cavités, celles-ci ont ensuite été restaurées avec de l'amalgame.

Au bout de 6 mois, les dents ont été extraites et la surface de dentine réactionnelle sécrétée a été mesurée: la surface de dentine réactionnelle est plus importante sous les cavités contenant l'ESDP

que sous les cavités contrôle contenant du CVIMAR.

Ainsi, l'ESDP, grâce aux facteurs de croissance qu'elle contient, stimule de manière plus importante la sécrétion de dentine réactionnelle que le CVIMAR [19].

Cependant, l'ESDP n'est encore utilisé que de manière expérimentale. Aussi, il serait intéressant de créer une forme de conditionnement afin de permettre son application chez l'homme.

	Matériaux de restauration	Effets sur la dentine réactionnelle
<b>ZOE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● amalgame</li> <li>● incompatible avec composites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● cytotoxique pour les odontoblastes</li> <li>● empêche sécrétion de dentine réactionnelle</li> <li>● nécessite mise en place préalable d'un <math>\text{Ca}(\text{OH})_2</math> en fond de cavité.</li> </ul>
<b><math>\text{Ca}(\text{OH})_2</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● tous types de matériaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● préserve les odontoblastes</li> <li>● dentine réactionnelle +</li> </ul>
<b>CVIMAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● tous types de matériaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● dentine réactionnelle ++</li> </ul>
<b>ESDP (expérimental)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● tous types de matériaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● dentine réactionnelle +++</li> </ul>

Ce tableau résume les effets des matériaux utilisés en fond de cavité dans les cavités profondes (EDR est inférieure à 0,5mm) sur la sécrétion de dentine réactionnelle.

*Lors de la phase de préparation dentinaire, le praticien devra utiliser un refroidissement et une vitesse de rotation adéquats pour la turbine afin de protéger les odontoblastes. Il pourra également effectuer un mordantage de la cavité à restaurer avec de l'EDTA.*

*Par ailleurs, l'épaisseur de dentine qui sépare les odontoblastes et le fond de la cavité dentinaire préparée est un facteur essentiel dans la sécrétion de dentine réactionnelle, l'épaisseur idéale permettant la sécrétion optimale de dentine réactionnelle se situant entre 0,25 et 0,5 mm.*

*Enfin, l'utilisation appropriée de fond de cavité tels que l'hydroxyde de calcium ou les ciments verre ionomère modifiés par adjonction de résine permet de protéger les odontoblastes par leur biocompatibilité mais aussi permet leur réactivation par la solubilisation des facteurs de croissance contenus dans la dentine.*

## CONCLUSION

Provoquer la sécrétion de dentine réactionnelle par les odontoblastes permet de protéger la pulpe des agressions modérées, évitant ainsi une intervention par le chirurgien-dentiste potentiellement iatrogène.

En effet, l'étude de l'odontoblaste nous a d'abord montré qu'il s'agissait d'une cellule complexe, hautement spécialisée, présentant différentes fonctions. Bien sûr, elle assure la dentinogenèse, mais par ailleurs elle joue un rôle majeur dans la réparation pulpaire où elle intervient à différents niveaux. Principalement, l'odontoblaste sécrète la dentine réactionnelle mais il agit aussi dans les mécanismes de transmission de la douleur ou encore dans la mise en place d'une réaction immunitaire.

Ensuite, nous avons vu les facteurs de croissance responsables de la réactivation des odontoblastes et donc de la sécrétion de dentine réactionnelle. C'est par la solubilisation des constituants de la dentine, lors de l'agression, que ces facteurs sont libérés, car déjà présents mais en « latence » dans la dentine.

Puis, nous avons expliqué comment l'acte chirurgical et les matériaux restaurateurs étaient potentiellement agressifs envers la pulpe. Cependant, le chirurgien dentiste peut limiter ces effets en respectant certaines recommandations telles que l'emploi d'un refroidissement lors de la préparation de cavité ou encore l'utilisation d'un fond de cavité lors de la restauration de la dent. Ce dernier, lorsqu'il est actif, va au delà d'une simple protection : en effet, il provoque alors la sécrétion de dentine réactionnelle par la libération de facteurs de croissance contenus dans la dentine. Donc, si certains matériaux dits « de restauration » sont agressifs envers la pulpe, d'autres au contraire, et particulièrement certains « fond de cavité » favorisent la sécrétion de dentine réactionnelle. En effet,



les matériaux traditionnels tels que l'hydroxyde de calcium ou d'autres plus récents comme le CVIMAR ont déjà montré leur efficacité dans ce domaine.

Aujourd'hui les expériences ont montré que l'insertion de facteurs de croissance directement en fond de cavité était plus efficaces que les fonds de cavités classiques, concernant la sécrétion de dentine réactionnelle. Aussi, nous pouvons penser que demain, l'application de facteurs de croissance dans les cavités dentinaires sera une pratique de routine pour le chirurgien dentiste [71]. Cependant, demeure la difficulté de leur conditionnement et de leur application chez l'homme. L'emploi combiné des fonds de cavités classiques et des facteurs de croissance pourra être un bon compromis.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. ABOUT I, BOTTERO MJ, DE DENATO P et coll.**

Human dentin production in vitro.  
Exp Cell Res 2000;**258**(1):33-41.

**2. ABOUT I, LAURENT-MAQUIN D, LENDHAL U et coll.**

Nestin expression in embryonic and adult human teeth under normal and pathological conditions.  
Am J Pathol 2000;**157**(1):287-295.

**3. ABOUT I, MURRAY PE, FRANQUIN JC et coll.**

The effect of cavity restoration variables on odontoblast cell numbers and dental repair.  
J Dent 2001;**29**(2):109-117.

**4. ALLARD B, COUBLE ML, MAGLOIRE H et coll.**

Characterization and gene expression of high conductance calcium-activated potassium channels displaying mechanosensitivity in human odontoblasts.  
J Biol Chem 2000;**275**(33):25556-25561.

**5. ALLARD B, MAGLOIRE H, COUBLE ML et coll.**

Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts.  
J Biol Chem 2006;**281**(39):29002-29010.

**6. ARANA-CHAVEZ VE et MASSA LF.**

Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine.  
Int J Biochem Cell Biol 2004;**36**(8):1367-1373.

**7. BARBACID M.**

Neurotrophic factors and their receptors.  
Curr Opin Cell Biol 1995;**8**:2033-2042.

**8. BEGUE-KIRN C, SMITH AJ, RUCH JV et coll.**

Effects of dentin proteins, transforming growth factor beta 1 (TGF beta1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on the differentiation of odontoblast in vitro.  
Int J Dev Biol 1992;**36**(4):491-503.

**9. BEGUE-KIRN C, SMITH AJ, LORIOT M et coll.**

Comparative analysis of TGF  $\beta$ s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation.  
Int J Dev Biol 1994;**38**(3):405-420.

**10. BEYAERT R.**

Nuclear factor-kappaB: regulation and role in disease.  
Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2003.

**11. CAMPS J, DEJOU J, REMUSAT M et ABOUT I.**

Factors influencing pulpal response to cavity restorations.  
Dent Mater 2000;**16**(6):432-440.

**12. CARDA C et PEYDRO A.**

Ultrastructural patterns of human dentinal tubules, odontoblasts processes and nerve fibres.  
Tissue Cell 2006;**38**(4):141-150.

**13. CASSIDY N, FAHEY M, PRIME S et coll.**

Comparative analysis of transforming growth factor-  $\beta$  isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices.  
Arch Oral Biol 1997;**42**(3):219-223.

**14. CAVAILLON JM.**

Les cytokines.  
Paris : Masson, 1996.

**15. CHARDIN H, BARSOTTI O et BONNAURE-MALLET M.**

La microbiologie en odonto-stomatologie.  
Paris : Maloine, 2006.

**16. CHEN DI, ZHAO MING et MUNDY GR.**

Bone morphogenetic proteins.  
Growth Factors 2004;**22**(4):233-241.

**17. CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE. SECTION DES MILIEUX DE VIE.**

L'amalgame dentaire et ses alternatives.  
Paris : Lavoisier Tec et Doc, 1998.

**18. DARNELL J, LODISH H et BALTIMORE D.**

Molecular cell biology.  
New-York : Scientific American Books, 1990.

**19. DUQUE C, HEBLING J, SMITH AJ et coll.**

Reactionary dentinogenesis after applying restorative materials and bioactive dentin matrix: molecules as liners in deep cavities prepared in non human primate teeth.  
J Oral Rehabil 2006;**33**(6):452-461.

**20. DURAND H, FLACHER V, ROMEAS A et coll.**

Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in vitro differentiated human odontoblasts.  
J Immunol 2006;**176**(5):2880-2887.

**21. FARGES JC, ROMEAS A, MELIN M et coll.**

TGF-beta induces accumulation of dendritic cells in the odontoblast layer.  
J Dent Res 2003;**82**(8):652-656.

**22. FARHAD A et MOHAMMADI Z.**

Calcium hydroxide: a review.  
Int Dent J 2005;**55**(5):293-301.

**23. FEIGE JJ, QUIRIN N et SOUCHELNITSKIY.**

TGF-beta, un peptide biologique sous contrôle: formes latentes et mécanismes d'activation.  
Med Sci 1996;**12**(8):929-939.

**24. FINKELMAN RD, MOHAN S, JENNINGS JC et coll.**

Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin.  
J Bone Miner Res 1990;**5**(7):717-723.

**25. GOLDBERG M et SEPTIER D.**

A comparative study of the transition between predentin and dentin using various preparative procedures in the rat.  
Eur J Oral Sci 1996;**104**(3):269-277.

**26. GOLDBERG M, SIX N, DECUP F et coll.**

Bioactive molecules and the future of pulp therapy.  
Am J Dent 2003;**16**(1):66-76.

**27. GOLDBERG M et SMITH AJ.**

Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering.  
Crit Rev Oral Biol Med 2004;**15**(1):13-27.

**28. GRAHAM L, COOPER PR, CASSIDY N et coll.**

The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components.  
Biomaterials 2006;**27**(14):2865-2873.

**29. HUI AY et FRIEDMAN SL.**

Molecular basis of hepatic fibrosis.  
Expert Rev Mol Med 2003;**5**(5):1-23.

**30. IWASAKI A et MEDZHITOF.**

Toll-like receptor control of the adaptative immune responses.  
Nat Immunol 2004;**5**(10):987-995.

**31. JONTELL M, OKIJI T, DAHLGREN U et coll.**

Immune defense mechanisms of the dental pulp.  
Crit Rev Oral Biol Med 1998;**9**(2):179-200.

**32. KIDD EAM et FEJERSKOV O.**

What constitutes dental caries ? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms.  
J Dent Res 2004;**83**(C):C35-C38.

**33. LICHT B.**

Syllabus d'odontologie préventive et conservatrice. Tome 2.  
Nantes : Université de Nantes, 1999.

**34. LINDE A et GOLDBERG M.**

Dentinogenesis.  
Crit Rev Oral Biol Med 1993;4(5):679-728.

**35. LOVE RM et JENKINSON HF.**

Invasion of dentinal tubules by oral bacteria.  
Crit Rev Oral Biol Med 2002;13(2):171-183.

**36. MAGLOIRE H, COUBLE ML, ROMEAS A et coll.**

Odontoblast primary cilia: facts and hypotheses.  
Cell Biol Int 2004;28(2):93-99.

**37. MAGLOIRE H, JOFFRE A et BLEICHER F.**

An *in vitro* model of dental pulp repair.  
J Dent Res 1996;75(12):1971-1978.

**38. MAGLOIRE H, LESAGE F, COUBLE ML et coll.**

Expression and localization of TREK-1 K<sup>+</sup> channels in human odontoblasts.  
J Dent Res 2003;82(7):542-545.

**39. MAGLOIRE H, ROMEAS A, MELIN M et coll.**

Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury.  
Adv Dent Res 2001;15:46-50.

**40. MARKOWITZ K, MOYNIHAN M, LIU M et coll.**

Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. A clinically oriented review.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73(6):729-737.

**41. MASSAGUE J.**

TGF-beta signal transduction.  
Ann Rev Cell Biol 1998;67:753-791.

**42. MITSIADIS TA et RAHIOTIS C.**

Parallels between tooth development and repair: conserved molecular mechanisms following carious and dental injury.

J Dent Res 2004;**83**(12):896-902.

**43. MIYAZONO K, ICHIJO H et HELDIN CH.**

Transforming growth factor-beta: latent forms, binding proteins and receptors.

Growth Factors 1993;**8**(1):11-22.

**44. MJOR IA.**

Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 5: clinical management and tissue changes associated with wear and trauma.

Quintessence Int 2001;**32**(10):771-788.

**45. MJOR IA et FERRARI M.**

Pulp-dentine biology in restorative dentistry. Part 6: reactions to restorative materials, tooth-restoration interfaces, and adhesive techniques.

Quintessence Int 2002;**33**(1):35-63.

**46. MOSES KD et BUTLER WT.**

Immunohistochemical study of small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins in reactionary dentin of rat molars at different ages.

Eur J Oral Sci 2006;**114**(3):216-222.

**47. MURRAY PE, ABOUT I, LUMLEY PJ et coll.**

Human odontoblast cell numbers after dental injury.

J Dent 2000a;**28**(4):277-285.

**48. MURRAY PE, ABOUT I, LUMLEY PJ et coll.**

Postoperative pulpal and repair responses.

J Am Dent Assoc 2000b;**131**(3):321-329.

**49. MURRAY PE, ABOUT I, LUMLEY PJ et coll.**

Cavity remaining dentin thickness and pulpal activity.

Am J Dent 2002;**15**(1):41-46.

**50. MURRAY PE, ABOUT I, LUMLEY PJ et coll.**

Odontoblast morphology and dental repair.  
J Dent 2003;**31**(1):75-82.

**51. MURRAY PE et SMITH AJ.**

Saving pulps-A biological basis. An overview.  
Prim Dent Care 2002;**9**(1):21-26.

**52. MURRAY PE, SMITH AJ, WINDSOR LJ et coll.**

Remaining dentine thickness and human pulp responses.  
Int Endod J 2003;**36**(1):33-43.

**53. MURRAY PE, STANLEY HR, MATTHEWS JB et coll.**

Age-related odontometric changes of human teeth.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;**93**(4):474-482.

**54. MURRAY PE, WINDSOR LJ, HAFEZ AA et coll.**

Comparison of pulp responses to resin composites.  
Oper Dent 2003;**28**(3):242-250.

**55. PIETTE E et GOLDBERG M.**

La dent normale et pathologique.  
Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

**56. ROBERTS-CLARK DJ et SMITH AJ.**

Angiogenic growth factors in human dentine matrix.  
Arch Oral Biol 2000;**45**(11):1013-1016.

**57. ROTH F.**

Les composites.  
Paris : Masson, 1992.

**58. RUCH JV, LESOT H et BEGUE-KIRN C.**

Odontoblast differentiation.  
Int J Dev Biol 1995;**39**(1):51-68.



**59. SLOAN AJ, COUBLE ML, BLEICHER F et coll.**

Expression of TGF- $\beta$  receptors I and II in the human dental pulp by in situ hybridization.  
Adv Dent Res 2001;**15**:63-67.

**60. SLOAN AJ, MATTHEWS JB et SMITH AJ.**

TGF-beta receptor expression in human odontoblasts and pulpal cells.  
Histochem J 1999;**31**(8):565-569.

**61. SLOAN AJ, MOSELEY R, DOBIE K et coll.**

TGF-beta latency-associated peptides (LAPs) in human dentin matrix and pulp.  
Connect Tissue Res 2002;**43**(2/3):381-386.

**62. SLOAN AJ, PERRY H, MATTHEWS JB et coll.**

Transforming growth factor- $\beta$  isoform expression in mature human healthy and carious molar teeth.  
Histochem J 2000;**32**(4):247-252.

**63. SLOAN AJ, RUTHERFORD RB, SMITH AJ et coll.**

Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro.  
Arch Oral Biol 2000;**45**(2):173-177.

**64. SLOAN AJ et SMITH AJ.**

Stimulation of the dentine-pulp complex of rat incisor teeth by transforming growth factor-beta isoforms 1-3 in vitro.  
Arch Oral Biol 1999;**44**(2):149-156.

**65. SMITH AJ.**

Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators.  
J Dent Educ 2003;**67**(6):678-689.

**66. SMITH AJ, CASSIDY N, PERRY H et coll.**

Reactionary dentinogenesis.  
Int J Dev Biol 1995;**39**(1):273-280.

**67. SMITH AJ et LESOT H.**

Induction and regulation of crown dentinogenesis: embryonic events as a template for dental tissue repair ?  
Crit Rev Oral Biol Med 2001;**12**(5):425-437.

**68. SMITH AJ, MATTHEWS JB et HALL RC.**

Transforming growth factor-beta 1 in dentine matrix. Ligand activation and receptor expression.  
Eur J Oral Sci 1998;**106**(1):179-184.

**69. SMITH AJ, MURRAY PE, SLOAN AJ et coll.**

Trans-dentinal stimulation of tertiary dentinogenesis.  
Adv Dent Res 2001;**15**:51-54.

**70. SMITH AJ, TOBIAS RS, CASSIDY N et coll.**

Odontoblast stimulation in ferrets by dentine matrix components.  
Arch Oral Biol 1994;**39**(1):13-22.

**71. SMITH AJ, TOBIAS RS et MURRAY PE.**

Transdentinal stimulation of reactionary dentinogenesis in ferrets by dentine matrix components.  
J Dent 2001;**29**(5):341-346.

**72. SMITH AJ, TOBIAS RS, PLANT CG et coll.**

In vivo morphogenetic activity of dentine matrix proteins.  
J Biol Buccale 1990;**18**:123-129.

**73. TEN CATE AR.**

Dentin-pulp complex.  
In: TEN CATE AR. ed. Oral Histology. Development, Structure and function.  
St. Louis : Mosby, 2003.

**74. TOLIDIS K, NOBECOURT A et RANDALL RC.**

Effect of a resin-modified glass ionomer liner on volumetric polymerization shrinkage of various composites.  
Dent Mater 1998;**14**(6):417-423.

**75. TZIAFAS D, SMITH AJ et LESOT H.**

Designing new treatment in vital pulp therapy.  
J Dent 2000;**28**(2):77-92.

**76. VERMEERSCH AG et VREVEN J.**

Le composite : matériau pour restaurations esthétiques. Applications cliniques.  
Paris : CDP, 1989.

**77. YOSHIDA S et OHSHIMA H.**

Distribution and organization of peripheral capillaries in dental pulp and their relation-ship to odontoblasts.

Anat Rec 1996;**245**(2):313-326.

**78. ZHAO S, SLOAN AJ, MURRAY PE et coll.**

Ultrastructural localisation of TGF- $\beta$  exposure in dentine by chemical treatment.

Histochem J 2000;**32**(8):489-494.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1: La dent et son parodonte.....	7
Illustration 2: Interface dentino-pulpaire.....	8
Illustration 3: Différenciation des odontoblastes.....	9
Illustration 4: Odontoblaste sécréteur.....	10
Illustration 5: Dentines physiologiques.....	27
Illustration 6: Dentines tertiaires.....	29
Illustration 7: Effets des composants de la matrice dentinaire sur l'activité sécrétoire des odontoblastes in vivo.....	33
Illustration 8: Fine tranche de dent humaine.....	35
Illustration 9: Sécrétion de dentine réactionnelle.....	36
Illustration 10: Voie de signalisation du facteur de croissance TGF- $\beta$ .....	40
Illustration 11: Carie de l'émail.....	47

Illustration 12: Carie de la dentine.....	48
Illustration 13: Fine tranche de dent humaine en culture avec un apport de NGF.....	50
Illustration 14: Surface de dentine réactionnelle sécrétée en fonction de l'épaisseur de dentine résiduelle.....	55

LEROUX (Cécile).- Données récentes sur la dentine réactionnelle. - 77 p. ; 14 ill. ; 1 tabl. ; 78 réf. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2008).

Un des moyens naturels de défense dont dispose le complexe dentino-pulpaire face à une agression modérée est la sécrétion de dentine réactionnelle. Elle est produite suite à la stimulation de l'odontoblaste, cellule hautement spécialisée, dont la fonction principale est d'assurer la dentinogénèse.

La libération des facteurs de croissance dentinaire, en particulier le TGF $\beta$ 1 permet la réactivation des odontoblastes et donc la sécrétion de dentine réactionnelle.

Afin d'augmenter les chances de succès du traitement restaurateur, le chirurgien-dentiste peut déclencher cliniquement la sécrétion de dentine réactionnelle, par l'utilisation appropriée de fonds de cavité tels que le Ca(OH) $_2$  et le CVIMAR. Une libération des facteurs de croissance contenus dans la dentine en résulte.

A l'avenir, il est probable que l'application de facteurs de croissance dans les cavités dentinaires deviendra une pratique de routine pour le chirurgien dentiste qui souhaite une solution thérapeutique biologique naturelle.

Rubrique de classement : Odontologie conservatrice

Mots clés Bibliodent : Dentine réactionnelle

Odontoblaste

Dentinogénèse

Thérapeutique

MeSH Anglais : Dentinogenesis, odontoblast, therapy

MeSH Français : Dentinogénèse, odontoblaste, thérapeutique

Adresse de l'auteur :

35, rue Voltaire 92500 Rueil-Malmaison

c.lelette@free.fr

