

Mécanismes moléculaires de la sensibilité dentinaire

Jean-Christophe MAURIN *

Introduction

La sensibilité dentinaire est une réalité clinique à laquelle est quotidiennement confronté le praticien. Observée au cours de la réalisation d'actes de soins conservateurs, elle constitue également la symptomatologie de l'hyperesthésie dentinaire. Encore appelée hypersensibilité dentinaire, l'hyperesthésie dentinaire est une pathologie touchant environ 30 % de la population adulte. Cette pathologie est diagnostiquée de plus en plus précocement chez le sujet jeune du fait d'un régime alimentaire riche en boissons sucrées et acides (Maurin et Jasmin 2004). Actuellement, l'efficacité des thérapeutiques administrées est plus ou moins grande du fait d'une méconnaissance des phénomènes biologiques à l'origine de la sensibilité dentinaire. En effet, les différentes théories émises à son sujet font l'objet de nombreuses controverses. Seule persiste la théorie hydrodynamique développée par Brannström en 1962, expliquant une stimulation des fibres nerveuses nociceptives pulpaire par un mouvement du fluide dentinaire à l'intérieur des canalicules (Brannström 1966).

Cependant, les données récentes de la littérature semblent montrer un rôle majeur joué par les odontoblastes dans la transduction sensorielle des événements survenant au sein de la dentine.

Les odontoblastes sont des cellules post-mitotiques, issues des crêtes neurales, à l'origine de la synthèse des constituants organiques de la matrice dentinaire. Elles participent également à l'homéostasie calcique de ce tissu. Au sein du complexe dentino-pulpaire, les odontoblastes sont enserrés dans un réseau dense de fibres nerveuses sensorielles. Ces fibres nerveuses amyéliniques entourent les corps cellulaires odontoblastiques et les prolongements cellulaires à l'intérieur des canalicules (Ibuki et coll., 1996) (fig. 1). Bien que la nature précise de la relation entre les fibres nerveuses et les odontoblastes reste encore obscure, cette étroite relation suggère ainsi de possibles interactions entre ces cellules.

* Maître de conférences des universités – Praticien hospitalier – Reims.

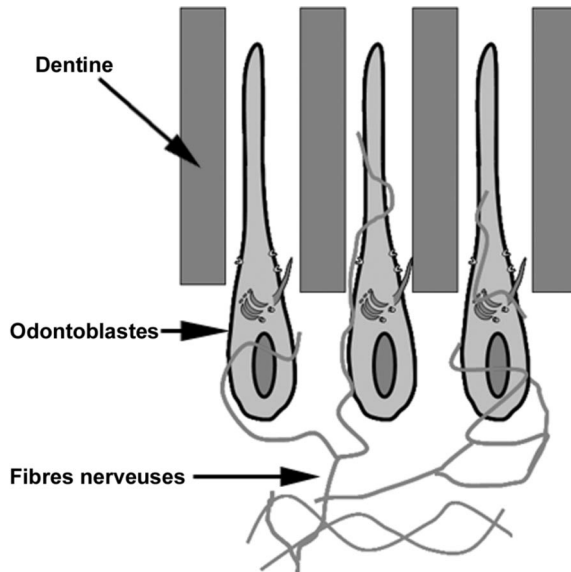


Fig. 1 – **Représentation schématique de l'innervation du complexe dentino-pulpaire.** Les fibres nerveuses amyéliniques entourent les corps cellulaires odontoblastiques et certaines cheminent à l'intérieur des canalicules dentinaires au contact étroit des prolongements cellulaires.

La présente revue se propose de résumer les données récentes concernant l'implication de l'odontoblaste dans la mise en place de l'innervation du complexe dentino-pulpaire au cours du développement par l'étude de deux protéines : la sémaphorine 7A et la rééline. Par la mise en évidence de canaux mécano-sensibles sur la membrane odontoblastique, nous montrerons le rôle possible de l'odontoblaste dans la transmission de signaux sensoriels aux fibres nerveuses pulpaire.

I – Mise en place de l'innervation du complexe dentino-pulpaire

La dent est un organe richement innervé recevant à la fois un contingent nerveux sensitif issu du ganglion trigéminal et un contingent sympathique originaire du ganglion cervical supérieur. La mise en place de l'innervation dentaire débute précocement au cours de l'odontogenèse. Les fibres nerveuses pénètrent dans la papille lorsque les odontoblastes deviennent fonctionnels et produisent la pré-dentine (stade de la cloche dentaire). Au fur et à mesure que progresse la formation des tissus minéralisés coronaires (émail et dentine), le nombre de fibres nerveuses

augmente. Des terminaisons nerveuses apparaissent alors au sein de la couche odontoblastique. Chez l'homme, cette maturation nerveuse est très lente et dure plusieurs années après la mise en place de la dent sur l'arcade. Elle s'achève par la mise en place de l'innervation terminale de la dentine, individualisée par la présence de fibres nerveuses dans le tiers profond de ce tissu à l'intérieur des canalicules (Byers 1984) (fig. 1).

Le développement de l'innervation pulpaire et dentinaire est fortement lié à celui de la dent, à la différenciation et à la physiologie de l'odontoblaste. Il est donc probable que la croissance et la mise en place des fibres nerveuses dentino-pulpaire au cours du développement soient placés sous le contrôle de signaux moléculaires locaux d'origine odontoblastique.

De nombreuses études réalisées chez l'animal, ont démontré la présence de signaux sélectifs permettant une régulation de la croissance axonale des terminaisons nerveuses pulpaire. Les premières molécules décrites au cours de l'odontogenèse ont été les facteurs neurotrophiques représentés par le facteur de croissance nerveuse (NGF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et les neurotrophines (Luukko et coll., 1997 ; Nosrat et coll., 1998). Ces facteurs contrôlent la survie des neurones, le guidage axonal, et sont impliqués dans la régulation de la densité de l'innervation. Cependant, toutes ces études montrent un arrêt de l'expression de ces molécules tandis que l'innervation du complexe dentino-pulpaire n'est pas encore structurée. C'est pourquoi il est probable que d'autres signaux moléculaires interviennent dans la structuration terminale de cette innervation. Compte tenu des relations étroites établies entre les odontoblastes et les fibres nerveuses pulpaire, l'hypothèse de signaux moléculaires d'origine odontoblastique peut ainsi être envisagée.

II – Rôle de l'odontoblaste au cours de la mise en place du complexe dentino-pulpaire

Au cours du développement embryonnaire, la croissance axonale nécessite la présence de signaux moléculaires dont l'action coordonnée oriente le trajet des neurites (axones en croissance). Ces signaux entraînent une attraction ou une répulsion du neurite et sont fournis par des molécules sécrétées dans l'environnement du neurone et diffusant sur de plus ou moins longues distances. Parmi ces molécules, la grande famille des sémaphorines semble jouer un rôle majeur dans la migration et la croissance des neurones au cours du développement embryonnaire.

Les sémaphorines comptent actuellement une trentaine de molécules, divisées en 8 classes en fonction du degré d'homologie de leurs séquences peptidiques. Suivant le lieu d'expression au sein du système nerveux central, elles fournissent aux neurites des signaux d'attraction ou de répulsion (Fiore et Puschel 2003).

II.1 – Expression de la sémaphorine 7A dans les odontoblastes humains

Parmi les molécules de la grande famille des sémaphorines, la sémaphorine 7A a été identifiée comme étant exprimée au cours de la différenciation odontoblastique (Buchaille et coll., 2000). Au cours du développement embryonnaire, la sémaphorine 7A est capable de stimuler la croissance axonale. Ce rôle a été démontré par des études réalisées *in vitro* et *in vivo* sur des souris dont le gène codant pour cette molécule a été invalidé (Pasterkamp et coll., 2003).

Pour la première fois, notre étude a permis l'identification de la sémaphorine 7A au niveau de la dent humaine (Maurin et coll., 2005). *In vitro*, l'expression de cette protéine a été observée dans notre modèle d'odontoblastes humains en culture. Ces résultats ont été confirmés *in vivo*, sur pulpes de germes de dent de sagesse humaine, par une expression restreinte à la couche odontoblastique. Cette expression est également corrélée à la mise en place de l'innervation au sein de cette zone. En effet, lorsqu'un petit nombre de fibres nerveuses est identifié au sein de la couche odontoblastique, l'expression de la sémaphorine 7A dans les odontoblastes humains est particulièrement importante. En revanche, lorsque l'innervation de cette zone est structurée, son expression odontoblastique tend à diminuer.

Afin de préciser le rôle de la sémaphorine 7A sur les fibres nerveuses pulpaire, nous avons transfecté des cellules COS (lignée cancéreuse de cellules rénales de singes) à l'aide d'un vecteur contenant le gène codant pour cette molécule. La mise en culture de ces cellules en présence de ganglion trigéminal de rat a montré que la sémaphorine 7A pouvait exercer une action attractive sur les fibres nerveuses trigéminales. Cette action s'exerce par l'intermédiaire d'un récepteur (l'intégrine $\beta 1$) également identifié sur les fibres nerveuses pulpaire. Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère que la sémaphorine 7A, d'origine odontoblastique, pourrait être l'une des molécules agissant sur les fibres nerveuses pulpaire pour permettre leur arrivée au sein de la couche odontoblastique (fig. 2).

Une fois le lieu de projection atteint, d'autres signaux sont nécessaires au maintien des fibres nerveuses au contact des odontoblastes. Ces signaux sont portés par des molécules de la matrice extracellulaire et fournissent des informations permettant de moduler l'adhésion du neurite à son substrat.

II.2 – Expression de la rééline dans les odontoblastes humains

La rééline est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, fortement exprimée au cours du développement embryonnaire et impliquée dans la mise en place de l'architecture cérébrale. Exprimée au stade adulte, elle interviendrait alors dans les phénomènes de plasticité et d'adhésion-reconnaissance entre les fibres nerveuses.

Tout comme la sémaphorine 7A, le gène de la rééline a été préalablement identifié comme étant exprimé au cours de la différenciation odontoblastique (Buchaille et coll., 2000). Notre étude a été de comprendre son rôle dans la dent humaine et en

particulier son implication possible dans la relation nerf / odontoblaste. Nos résultats ont montré une expression spécifique de la rééline dans les odontoblastes humains *in vivo* et *in vitro* (Maurin et coll., 2004). L'analyse génomique des acteurs impliqués dans la transduction du signal rééline (récepteurs VLDLR, ApoER-2 et CNR et l'adaptateur cytoplasmique Dab-1) indique une expression de ces éléments dans le ganglion trigéminal, montrant ainsi une possibilité de réponse des fibres nerveuses pulpaire au signal rééline. Une approche plus fonctionnelle de son rôle dans l'innervation du complexe pulpo-dentinaire a été abordée par la mise au point d'un système de co-cultures (entre ganglions trigéminaux et odontoblastes différenciés) permettant de suivre *in vitro* la mise en place de la relation fibre nerveuse / odontoblaste. Ce système de co-culture cellulaire a permis de mettre en évidence l'arrivée des fibres nerveuses au contact des odontoblastes avec une co-localisation des molécules de rééline entre fibre nerveuse et odontoblaste (fig. 2).

L'ensemble de ces données montre que la rééline, spécifiquement exprimée par les odontoblastes, pourrait être l'une des molécules impliquées dans le maintien de l'adhésion des fibres nerveuses au contact des odontoblastes.

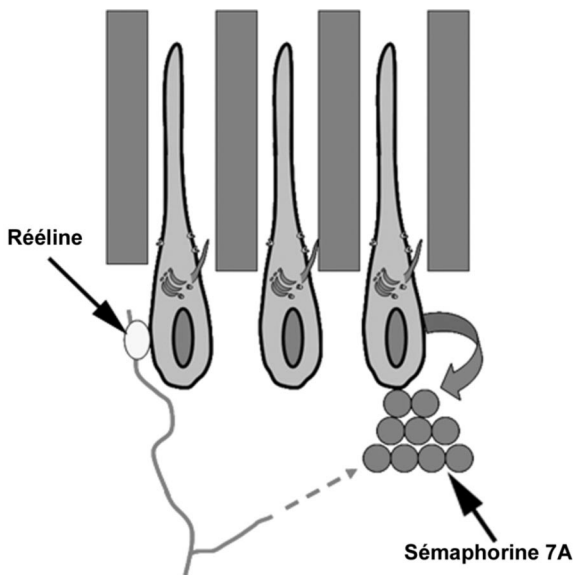


Fig. 2 – **Représentation schématique de l'hypothèse émise concernant le rôle de la sémaphorine 7A et de la rééline au cours de la mise en place du complexe dentino-pulpaire.** La sémaphorine 7A pourrait être impliquée dans le guidage des fibres nerveuses pulpaire au contact des odontoblastes. La rééline servirait ensuite à maintenir les terminaisons nerveuses à leur contact.

III – Canaux ioniques mécano-sensibles et odontoblaste

Les canaux ioniques mécano-sensibles sont des complexes protéiques impliqués dans la transduction de stimulations mécaniques en signaux électriques. Chez les invertébrés comme chez les vertébrés, ces canaux sont généralement activés par un étirement membranaire. Actuellement, deux types de canaux ioniques mécano-sensibles ont été identifiés dans l'odontoblaste : les canaux potassiques (permettant la diffusion passive et sélective des ions potassium) TREK-1, et les canaux potassiques activés par le calcium (K_{Ca}).

III.1 – Canaux ioniques de type TREK-1

Dans les conditions cellulaires physiologiques, les canaux ioniques TREK-1 sont ouverts. Ils sont activés par des stimulations physiques et chimiques comme l'étirement membranaire, l'acidose intracellulaire, la chaleur, les acides gras polyinsaturés. Cette activation entraîne une entrée d'ion K^+ dans la cellule (rectification entrante). Ces canaux ont été préalablement identifiés dans le système nerveux central. Dans la dent humaine, leur expression a été fortement observée sur la membrane des odontoblastes coronaires et est absente dans les odontoblastes radiculaires (Magloire et coll., 2003). Ainsi, ce schéma d'expression est corrélé avec la distribution des fibres nerveuses pulpaire (la pulpe coronaire étant plus innervée que la pulpe radiculaire). Ces résultats suggèrent un rôle des canaux TREK-1 dans la génération de signaux en direction des fibres nerveuses et en réponse à des stimulations thermiques ou mécaniques de l'odontoblaste.

III.2 – Canaux ioniques de type K_{Ca}

Les canaux de type K_{Ca} sont des canaux potassiques activés par l'augmentation intracellulaire de calcium. L'ouverture de ces canaux entraîne une sortie des ions potassium de la cellule (rectification sortante). Allard et coll. ont décrit et localisé ces canaux (Allard et coll., 2000). *In vitro*, par une technique d'électrophysiologie appelée *Patch Clamp*, ils ont montré l'aspect mécano-sensible de ces canaux. En effet, une pression négative ou un choc osmotique au saccharose appliqué sur la membrane odontoblastique, entraîne leur ouverture. Ainsi, sous l'effet d'une stimulation mécanique ou chimique l'activation de ces canaux provoquant une augmentation extracellulaire d'ions K^+ pourrait engendrer une dépolarisation des fibres nerveuses pulpaire environnantes à l'origine des sensations douloureuses perçues.

Conclusion et perspectives

Le rôle joué par l'odontoblaste dans la mise en place du complexe dentino-pulpaire et ses rapports étroits entretenus avec les fibres nerveuses conduisent à le considérer comme un acteur central de la transmission d'évènements sensoriels aux fibres nerveuses pulpaire. Cette hypothèse est renforcée par l'identification de canaux ioniques mécano-sensibles à la surface de sa membrane. L'hypothèse de l'odonto-

blaste, cellule sensorielle, pose la question de la nature précise des informations échangées avec les cellules nerveuses. Une étude très récente a montré l'expression de canaux sodiques voltage dépendant fonctionnels sur la membrane d'odontoblastes humains (Allard et coll., 2006). Cette étude démontre également la possibilité des odontoblastes à générer des potentiels d'action sous l'influence de courants dépolarisants. Ainsi, pour la première fois, l'odontoblaste peut être décrit comme cellule excitable pouvant intégrer des signaux sensoriels provenant du milieu extérieur et susceptibles d'être transduits en signaux électriques. Cependant, la nature précise des signaux échangés entre odontoblastes et fibres nerveuses reste encore à déterminer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allard B, Couble ML, Magloire H, Bleicher F. (2000). Characterization and gene expression of high conductance calcium-activated potassium channels displaying mechanosensitivity in human odontoblasts. *J Biol Chem.* 275 : 25556-25561.
2. Allard B, Magloire H, Couble ML, Maurin JC, Bleicher F. (2006). Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts : possible rôle in tooth pain transmission. *J Biol Chem.* 281 : 29002-29010.
3. Brannström M. (1966). Sensitivity of dentine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 21 : 517-526.
4. Buchaille R, Couble ML, Magloire H, Bleicher F. (2000). A subtractive PCR-based cDNA library from human odontoblast cells : identification of novel genes expressed in tooth forming cells. *Matrix Biol.* 19 : 421-430.
5. Byers MR. (1984). Dental sensory receptors. *Int Rev Neurobiol.* 25 : 39-94.
6. Fiore R, Puschel AW. (2003). The function of semaphorins during nervous system development. *Front Biosci.* 8 : 484-499.
7. Ibuki T, Kido MA, Kiyoshima T, Terada Y, Tanaka T. (1996). An ultrastructural study of the relationship between sensory trigeminal nerves and odontoblasts in rat dentin/pulp as demonstrated by the anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP). *J Dent Res.* 75 : 1963-1970.
8. Luukko K, Arumäe U, Karavanov A, Moshnyakov M, Sainio K, Sariola H, Saarma M, Thesleff I. (1997). Neurotrophin m RNA expression in the developing tooth suggests multiple rôles in innervation and organogenesis. *Dev. Dyn.* 210 : 117-129.
9. Magloire H, Lesage F, Couble ML, Lazdunski M, Bleicher F. (2003). Expression and localization of TREK-1 K⁺ channels in human odontoblasts. *J Dent Res.* 82 : 542-545.
10. Maurin JC, Couble ML, Didier-Bazes M, Brisson C, Magloire H, Bleicher F. (2004). Expression and localization of reelin in human odontoblasts. *Matrix Biol.* 23 : 277-285.
11. Maurin JC, Delorme G, Machuca-Gayet I, Couble ML, Magloire H, Jurdic P, Bleicher F. (2005). Odontoblast expression of semaphorin 7A during innervation of human dentin. *Matrix Biol.* 24 : 232-238.

12. Maurin JC, Jasmin JR. (2004). L'hypersensibilité dentinaire chez l'enfant et l'adolescent : concepts anciens pour un nouveau problème. *Journal d'odonto-stomatologie pédiatrique*. 11 : 11-20.
13. Nosrat C A, Fried K, Ebendal T, Olson L. (1998). NGF, BDNF, NT3, NT4 and GDNF in tooth development. *Eur J Oral Sci*. 106 Suppl 1 : 94-99.
14. Pasterkamp RJ, Peschon JJ, Spriggs MK, Kolodkin AL. (2003). Semaphorin 7A promotes axon outgrowth through integrins and MAPKs. *Nature*. 424 : 398-405.