

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2018

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 07 Décembre 2018

Par Justine LOISEL

Née le 13 Novembre 1993 à Montivilliers - France

L'ODONTOBLASTE : UNE CELLULE SENSORIELLE AU
SERVICE DE LA NOCICEPTION ?

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable du Département de Biologie Orale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Arrêté du 24 mai 2005 modifiant l'arrêté du 27 septembre 1994 relatif aux études en vue du diplôme d'Etat de docteur en chirurgie dentaire

Article 22.

- Les étudiants soutiennent à la fin de la sixième année d'études une thèse devant un jury désigné par le président de l'université sur proposition du directeur de l'unité de formation et de recherche de chirurgie dentaire dans laquelle ils sont inscrits. Le directeur de l'unité de formation et de recherche peut faire appel à un enseignant d'une autre unité de formation et de recherche pour compléter le jury.

Ce jury comprend au moins quatre membres, dont obligatoirement trois enseignants des unités de formation et de recherche d'odontologie se répartissant de la manière suivante :

Un professeur des universités, praticien hospitalier des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires, ou un professeur du premier grade de chirurgie dentaire, odontologiste des services de consultations et de traitements dentaires, président ;

Trois autres membres dont au moins deux personnels enseignants et hospitaliers titulaires des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires, toutefois l'un de ces membres peut être un assistant hospitalier universitaire des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

La thèse consiste en un mémoire dactylographié rédigé en français et préparé sous la conduite d'un directeur de thèse. Le sujet de la thèse doit être approuvé par le directeur de l'unité de formation et de recherche de chirurgie dentaire.

Je dédie cette thèse ...

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université René DESCARTES (PARIS V)

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Habilitation à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable du Département de Biologie Orale

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la
présidence de ce jury de thèse et je vous en
remercie.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de
ma plus haute considération et de mon plus
profond respect.*

Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation Orale

Département Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Master Recherche Biologie Santé – Spécialité Physiopathologie et
Neurosciences

Responsable du Département des Sciences Anatomiques

C'est avec gentillesse et spontanéité que vous avez accepté de faire partie de ce jury de thèse, et je vous en remercie. Soyez assurée de ma plus profonde estime à votre égard.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail ; pour tous vos pertinents conseils, toujours prodigués avec le sourire, votre gentillesse, votre pédagogie et votre disponibilité, je vous remercie.

Veillez trouvez ici l'expression de ma plus sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférence Associé

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous avez accepté de faire partie de ce jury de thèse, et j'en suis honorée. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, ainsi que toutes mes félicitations pour l'obtention de votre grade de Maître de Conférence Associé.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
1. LA NOCICEPTION DENTAIRE	20
1.1. Généralités	20
1.1.1. Sensibilité, <i>stimulus</i> et douleur	20
1.1.2. Les voies nociceptives	20
1.1.3. Les voies afférentes trigéminales	21
1.1.4. L'innervation dentino-pulpaire	22
1.1.5. Nocicepteurs ou Algoneurones ?	23
1.2. Les différentes théories	25
1.2.1. La théorie nerveuse de conduction directe ou neurophysiologique	25
1.2.2. La théorie hydrodynamique	26
1.2.2.1. Tubule et fluide dentinaire	26
1.2.2.2. Mécanisme de transduction	29
1.2.2.3. Limites de la théorie hydrodynamique	31
1.2.3. La théorie du transducteur odontoplastique	33
1.2.3.1. L'expression de récepteurs spécifiques	34
1.2.3.2. Le rôle du cil primaire	34
1.2.3.3. L'excitabilité potentielle des odontoblastes	35
1.2.3.4. Fibres nerveuses et odontoblastes : quels échanges ?	36
1.2.3.5. Limites de la théorie odontoplastique	36
2. LES RECEPTEURS DE LA DOULEUR	38
2.1. La superfamille des canaux TRP	38
2.1.1. TRPV1	39
2.1.1.1. Expression	39
2.1.1.2. Aspects structurels	39
2.1.1.3. Modes d'activation	42
2.1.1.4. Mécanisme d'inactivation	44
2.1.2. TRPA1	44
2.1.2.1. Aspects structurels de TRPA1	45
2.1.2.2. Thermo-sensation	45
2.1.2.3. Perméabilité ionique	46
2.1.3. TRPM8	46
2.1.4. TRPV4	48
2.1.4.1. Aspects structurels	48
2.1.4.2. Modes d'activation	50
2.1.4.3. Mécano-activation	50
2.1.5. Polycystine-1 et TRPP2	52
2.1.5.1. Caractéristiques structurelles de TRPP2 et PC1	52
2.1.5.2. Hétéromérisation en complexe TRPP2/PC1	53

2.1.5.3. Mécanisme d'activation.....	54
2.2. La superfamille des canaux ENaC/DEG.....	55
2.2.1. Les récepteurs ASIC	56
2.2.1.1. Fonctions et expression	56
2.2.1.2. Aspects structurels.....	56
2.2.1.3. Mécano-activation des ASIC.....	58
2.2.2. Les récepteurs ENa C	58
2.2.2.1. Fonctions et expression	58
2.2.2.2. Modulation mécanique des canaux ENaC.....	59
2.2.2.3. Structure et limites	60
2.2.3. Sélectivité des canaux ASIC et ENaC.....	60
2.3. D'autres potentiels nocicepteurs ?.....	61
3. TRANSDUCTION ET TRANSMISSION ODONTOBLASTIQUES.....	62
3.1. L'odontoblaste : Un récepteur sensoriel ?	62
3.1.1. Récepteur sensoriel et potentiel récepteur.....	62
3.1.2. Défis de la transduction sensorielle odontoblastique	63
3.1.3. Une dépolarisation odontoblastique ?.....	64
3.2. Transmission entre odontoblastes et fibres nerveuses	66
3.2.1. Synapses et neuromédiateurs.....	66
3.2.2. Glutamate, Odontoblastes et Fibres nerveuses.....	66
3.2.3. Transmission purinergique	67
3.2.4. ATP, Odontoblastes et Fibres nerveuses.....	69
3.2.5. Vers une quatrième théorie ?	71
DISCUSSION	73
CONCLUSION.....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	83
INDEX DES TABLEAUX.....	84

TABLE DES ABREVIATIONS

ADP	= Adénosine Diphosphate
AMP	= Adénosine Monophosphate
ARD	= Ankyrin Repeat Domain
ARS-L	= Arachidonate-Like Recognition Sequence
ASIC	= Acid-Sensing Ion Channel
ATP	= Adénosine Triphosphate
BASIC	= Bile Acid-Sensing Channel
CaM	= Calmoduline
Ca _v	= Canal calciques voltage-dépendant
CTD	= C-Terminal Domain
Cx43	= Connexine 43
DEG	= Dégénérines
EET	= Epoxyeicosatrienoic Acid
ENaC	= Epithelial Na Channel
E-NTPDase	= Ecto-Nucléotide Pyrophosphatases /phosphodiesterase
FaNaC	= FMRFamide-activated sodium channel protein
GCPR	= Récepteur Couplé à une Protéine G
GPS	= Site Protéolytique pour récepteurs couplés aux protéines G
G1/2	= Gate 1/2
ICD	= Intracellular Domain
IP3	= Inositol-1,4,5-triphosphate
KCa	= Calcium-activated Potassium Channel
K _v	= Canal potassique voltage-dépendant
LH2/PLAT	= Lipoygenase Homology/Polycystin, Lipoygenase, α -Toxin
LTM _s	= Low-Threshold Mechanoreceptors
mGluR	= Metabotropic Glutamate Receptor
MHR	= Melastatin Homology Region
Na _v	= Canal sodique voltage-dépendant
OTRPC4	= Osmosensitive Transient Receptor Potential Channel 4
PANX	= Pannexine
PCR	= Réaction en Chaîne par Polymérase
PC1	= Polycystine-1
PDZ	= Post-synaptic density, Disks-large and Zonula occludens-1

PIBS	= Phosphoinositide-Binding Site
PIP2	= Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PKD	= Polycystic Kidney Disease
PLA2	= Phospholipase A2
PP2B	= Protéine Phosphatase 2B
PPK	= Pickpocket Protein
PRD	= Prolin-Rich Domain
P1	= Récepteur purinergique 1
P2 (X/Y)	= Récepteur purinergique 2
REJ	= Receptor for Egg Jelly
SCNN1	= Sodium Channel epithelial subunit 1
TMD	= Transmembrane Domain
TREK	= TWIK1-Related K ⁺ channel
TRN	= Récepteur Neuronal du Toucher
TRP	= Transient Potential Receptor
TRPA	= Transient Potential Receptor Ankyrin
TRPC	= Transient Potential Receptor Canonical
TRPM	= Transient Potential Receptor Melastatin
TRPML	= Transient Potential Receptor Mucolipin
TRPP	= Transient Potential Receptor Polycystin
TRPV	= Transient Potential Receptor Vanilloïd
TRP12	= Transient Potential Receptor 12
V _m	= Potentiel membranaire
VNUT	= Vesicular Nucleotide Transporter
VRL2	= Vanilloïd Receptor-Like 2
VR-OAC	= Receptor-Related Osmotically Activated Channel
VR1	= Vanilloïd Receptor Subtype 1
VSOR	= Volume-Sensitive Outwardly Rectifying anion channel

INTRODUCTION

L'odontoblaste apparaît lors de l'odontogénèse et assure différents rôles tout au long de la vie de l'organe dentaire. Contribuant d'abord à la formation et à la minéralisation de la dent, cette cellule assurera ensuite sa protection par la production de dentine réactionnelle. Sa morphologie particulière, faite d'un long prolongement odontoplastique baignant dans les tubules dentinaires en compagnie de fibres nerveuses, et sa localisation à la frontière de la dentine et du tissu pulpaire, font de cette cellule une cible toute particulière pour tout agent pathogène ou *stimulus* extérieur.

En effet, la dentine est un tissu sensible : chaque praticien peut constater la survenue de douleurs plus importantes une fois la jonction amélo-dentinaire franchie, lors d'un fraisage dentaire. On parle de sensibilité dentinaire. Les chirurgiens-dentistes y sont confrontés chaque jour, que ce soit *via* les vibrations produites par nos instruments rotatifs, *via* des réactions exothermiques telles que la polymérisation, le séchage d'une dent, l'application d'un produit chimique ou en situation post-opératoire. Mais cette situation est également bien connue des patients : 30% de la population adulte est affectée d'hyperesthésie dentinaire, survenant lorsque la dentine est exposée dans le milieu buccal, généralement suite à des lésions d'érosions ou d'abrasions.

Cette sensibilité s'expliquerait facilement, si toutefois les fibres nerveuses s'étendaient du tissu pulpaire à la jonction amélo-dentinaire ; hors elles ne s'étendent qu'au premier tiers interne des tubules dentinaires. L'odontoblaste, de par son étroite proximité avec les terminaisons nerveuses, pourrait donc jouer un rôle essentiel dans la transduction sensorielle des *stimuli* appliqués sur la dentine.

Cette thèse se propose donc d'étudier la potentielle sensorialité des odontoblastes, par l'analyse de l'expression de récepteurs sensoriels et des mécanismes moléculaires sous-jacents, permettant la perception et la transmission des signaux nociceptifs de la douleur dentinaire.

1. LA NOCICEPTION DENTAIRE

1.1. Généralités

1.1.1. Sensibilité, *stimulus* et douleur

La dent subit tout au long de sa vie de grandes variations environnementales. De par l'alimentation, la mastication, l'organe dentaire est confronté quotidiennement à des *stimuli* normalement bénins ; qu'ils soient thermiques (le froid, le chaud), chimiques (l'acide, le sucré), tactiles ou mécaniques (le brossage, le passage de la sonde dentaire). Toutefois, lorsque l'émail est dégradé, abrasé, carié, et que la dentine est exposée dans la cavité buccale, ces *stimuli* peuvent être à l'origine de douleurs vives, même en dehors de toute inflammation pulpaire.

Cette sensibilité, dite pulpo-dentinaire, résulte de la stimulation directe ou indirecte des terminaisons nerveuses présentes dans les tubules dentinaires ou au sein de la pulpe. C'est par un processus sensoriel particulier que ces *stimuli* deviendront sensibles, voire douloureux : on parle de **nociception**.

1.1.2. Les voies nociceptives

La nociception définit l'ensemble des mécanismes mis en place par l'organisme pour ressentir, diagnostiquer et réagir à des stimulations nocives, internes ou externes. Le message nerveux ainsi envoyé provoquera donc la douleur, par l'activation de récepteurs sensoriels : les nocicepteurs. C'est un système d'alarme qui a pour finalité la conservation de l'intégrité corporelle. Ce système nociceptif implique différentes voies nerveuses, qui se succèdent, pour l'intégration de l'information nociceptive dans le cortex cérébral :

- Les afférences sensibles primaires (qui constituent le protoneurone) possèdent un corps cellulaire au sein du ganglion spinal, situé dans la racine dorsale de la moelle épinière.
- A ce niveau, elles vont faire relai avec le deutoneurone, neurone spino-thalamique qui chemine jusqu'au thalamus.
- Enfin, l'information est transmise au neurone thalamo-cortical, pour être analysée au sein des aires corticales somesthésiques (1).

1.1.4. L'innervation dentino-pulpaire

La dent est un organe densément innervé *via* son tissu pulpaire. Elle reçoit des fibres sensibles primaires issues du nerf trigéminal (par les ramifications alvéolaires des nerfs maxillaire et mandibulaire).

On note également la présence de fibres sympathiques provenant du ganglion cervical supérieur, et innervant les vaisseaux sanguins pulpaire.

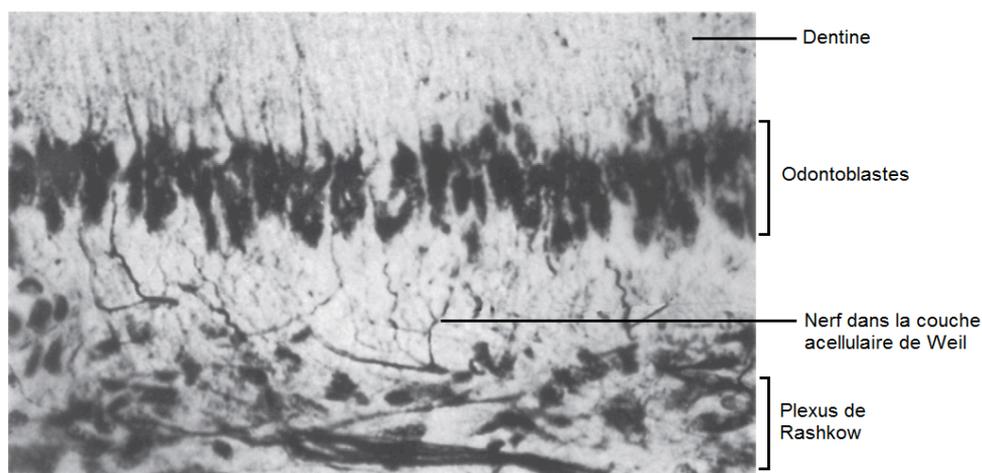


Figure 2: Photographie en microscopie électronique de terminaisons nerveuses cheminant du plexus de Rashkow aux odontoblastes (3).

Ces fibres pénètrent la dent par les *foramina* apicaux et accessoires, et cheminent dans les canaux pulpaire. Elles commencent à se diviser au niveau des cornes pulpaire, et à l'approche de la zone sous-odontoblastique, elles se ramifient dans un réseau dense appelé **plexus de Rashkow** (4). Les fibres myélinisées perdent peu à peu leur gaine de myéline, traversent la zone acellulaire de Weil et vont venir se terminer à proximité des odontoblastes (Figure 2). D'autres vont pénétrer la dentine pour cheminer dans les *tubuli*, jusque 100 à 150µm (soit jusqu'au premier tiers des tubules) (5).

Sous les cuspidés, 50% des tubules dentinaires renferment une terminaison nerveuse. Ce chiffre décroît en direction des régions cervicales et radiculaires, où moins de 5% des tubules sont innervés (6).

On distingue plusieurs types de fibres nerveuses (7):

Tableau 1: Caractéristiques des différentes fibres nerveuses dentino-pulpaire

Fibres	Myélinisées	Diamètre	Vitesse de conduction
A δ	Oui	Moyen (1 à 4 μm)	Moyenne (4 à 30 m/s)
A β	Oui	Gros (6 à 10 μm)	Rapide (30 à 80 m/s)
Polymodales C	Non	Petit (0,1 à 1 μm)	Lente (0,5 à 2 m/s)

- Les fibres **A δ** répondent à des stimulations mécaniques (tel le déplacement du fluide intratubulaire). Leur seuil d'excitabilité est faible, faisant de ces fibres les premières à réagir, et sont donc à l'origine des sensations aiguës, rapides et précises.
- Les fibres **A β** sont peu représentées au sein de la pulpe dentaire.
- Les **fibres polymodales C** répondent à des *stimuli* thermiques, mécaniques et chimiques. Leur seuil d'excitabilité est élevé, et sont donc activées après l'intensification du *stimulus*. Elles représentent 70 à 90% du contingent nerveux pulpaire et provoquent une douleur retardée, mal localisée et sourde.

1.1.5. Nocicepteurs ou Algoneurones ?

Historiquement, les fibres nerveuses innervant l'organe dentaire sont considérées comme des nocicepteurs, à l'exception de rares fibres A β qui seraient des mécanorécepteurs à bas seuil (*Low-Threshold Mechanoreceptors* LTMs). Ces dernières seraient à l'origine de la « pré-douleur », sensation de picotements non douloureux ressentie, par exemple, lorsqu'une couronne dentaire est stimulée électriquement.

Toutefois, la nature même des afférences dentaires est remise en question. Il a été proposé que les afférences dentaires ne soient pas des nocicepteurs mais plutôt des LTMs, pouvant provoquer la sensation de douleur (plutôt que du toucher) grâce à leurs connexions avec le système nerveux central (8).

En effet, les afférences dentaires peuvent répondre à des *stimuli* faibles par la sensation de douleur : ces fibres pourraient être qualifiées de nocicepteurs à bas seuil. Mais une fibre nociceptive, par définition, ne répond pas à des *stimuli* faibles (comme un spray d'air) et possède un seuil d'activation élevé. Le terme d'algoneurone a donc été proposé ; notamment pour insister sur les effets sensoriels des signaux produits. Ainsi, une majorité des afférences dentaires innervant la pulpe (et notamment les fibres A ainsi que quelques fibres C) seraient des mécano-algoneurones à bas seuils (9).

Points essentiels

L'application d'un stimulus sur une dentine à nu peut être à l'origine de sensibilités dentino-pulpaire, voire de douleurs. L'intégration de ce signal au sein du cortex constitue la dernière étape de la transmission du message, qui empruntera d'abord des voies nerveuses dites nociceptives.

Issues du ganglion trigéminal, les fibres dentaires nociceptives vont venir se ramifier au niveau de la couche odontoblastique, tandis que d'autres vont cheminer jusqu'au premier tiers interne des tubules dentinaires. Classées en trois types, A δ , A β et C (majoritaires dans le tissu pulpaire), ces fibres se distinguent notamment par leur vitesse de conduction ou leur seuil d'excitabilité, différenciant ainsi les douleurs aiguës et retardées.

1.2. Les différentes théories

Pour activer ces fibres, le message nociceptif doit tout d'abord être détecté et transduit en influx électrique. Trois théories ont été envisagées pour expliquer ce phénomène : la théorie nerveuse de la **conduction directe**, la théorie **hydrodynamique**, et la théorie de la **transduction odontoblastique** (Figure 3).

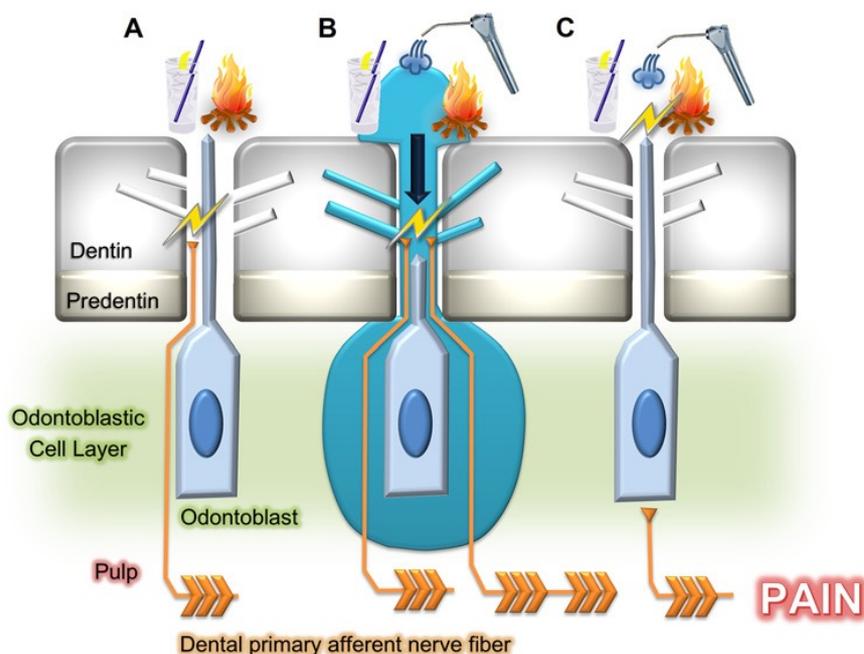


Figure 3: Schéma des théories de la conduction directe (A), hydrodynamique (B) et de la transduction odontoblastique (C) (10).

1.2.1. La théorie nerveuse de conduction directe ou neurophysiologique

Selon cette théorie, les terminaisons nerveuses sont directement activées par les *stimuli* externes ; leur transduction en influx électrique se fait par des nocicepteurs exprimés dans les fibres afférentes primaires.

Plusieurs études ont ainsi démontré que les afférences dentaires expriment des canaux ioniques spécifiques, dont une majorité de canaux TRP (*Transient Receptor Potential*) tels que : TRPA1 (TRP Ankyrine), TRPV1 (TRP Vanilloïde), TRPM8 (TRP Mélastatine), TRPM3, TRPV2 et TRPV4 (11)(12).

Ainsi, le froid, le chaud, les *stimuli* mécaniques seraient transduits par des récepteurs nociceptifs différents.

Ce mécanisme nécessite que le *stimulus* soit appliqué au contact des fibres nerveuses, ce qui est possible lorsque la pulpe ou la portion la plus interne de la dentine sont exposées (les fibres nerveuses étant situées dans le premier tiers interne des tubules). Toutefois, il ne saurait expliquer la sensibilité de la dentine périphérique parfois rencontrée en situation clinique ; ce qui implique une stimulation indirecte des fibres, *via* une structure relai.

1.2.2. La théorie hydrodynamique

En 1900, Gysi émet une hypothèse : le mouvement de fluide dentinaire, sous l'effet d'un *stimulus*, pourrait être augmenté et activer secondairement les fibres nerveuses dentaires. C'est la théorie hydrodynamique, décrite en 1963 et démontrée *in vivo* en 1968 par **Brännstrom** (13).

Actuellement, c'est la théorie la plus largement reconnue et acceptée pour expliquer la sensibilité dentino-pulpaire dans le domaine scientifique.

1.2.2.1. Tubule et fluide dentinaire

Les tubules dentinaires sont des structures cylindriques, s'étendant de l'émail ou du cément à la barrière odontoblastique (les jonctions serrées entre les odontoblastes constituant une barrière perméable et sélective).

De diamètre variable, les tubules dentinaires présentent un rétrécissement progressif vers la surface externe de la dent. Ils présentent également un rétrécissement rétrograde de leur espace fonctionnel disponible pour le mouvement de fluide, pouvant être inférieur à $0,1\mu\text{m}$ (14). Cette diminution est la conséquence de la présence de composants cellulaires, tels les prolongements odontoblastiques, ce qui pourrait augmenter la pression dans ce tiers interne.

Ils constituent une importante ramification :

- Des *tubuli* dits principaux sont retrouvés à la périphérie jusqu'à environ 250µm de la surface externe de la dentine coronaire et radiculaire. Leur diamètre peut aller de 0,5 à 1µm.
- Des *tubuli* fins, de 0,3 à 0,7µm de diamètre, sont retrouvés dans la dentine radiculaire. Ils se ramifient aux principaux avec un angle de 45°.
- Des plus fins tubules, de 0,1µm de diamètre sont retrouvés dans toute la dentine, et se ramifient aux précédents par un angle de 90° (15).

Le nombre de ces tubules, d'une densité de 46 000mm² en moyenne, varie selon leur localisation : on dénombre davantage de tubules à l'approche du tissu pulpaire que dans les couches superficielles dentinaires (Figure 4) (16).

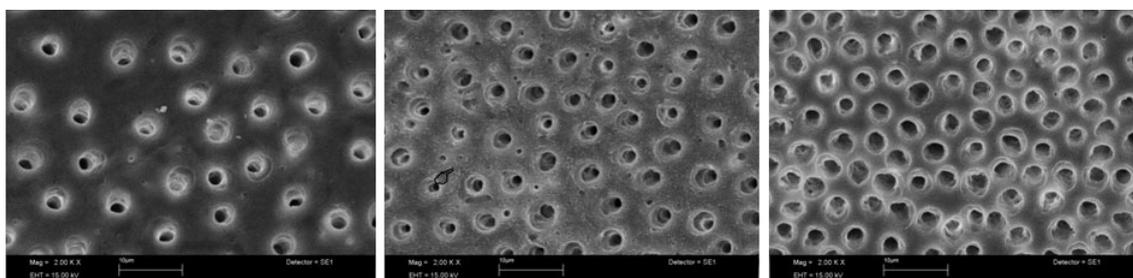


Figure 4: Photographies de dentine superficielle, moyenne et profonde (de gauche à droite) issues de microscopie électronique à balayage (16).

Toutes ces différences de dispositions, de nombre et de diamètres tubulaires confèrent à la dentine une plus grande perméabilité dans ses couches internes, ainsi qu'à la dentine coronaire en comparaison à la dentine radiculaire.

En temps normal, il n'y a aucun flux de fluide dentinaire au sein des tubules : ces derniers étant recouverts à leur extrémité par l'émail ou le ciment. Il est également possible qu'ils soient oblitérés par la dentine péri-tubulaire (chez les patients âgés), par des matériaux de restauration, ou par la présence de *smear-layer*.

Cette dernière est un enduit amorphe, créé par notre instrumentation, dont les portions organique (formée de débris salivaires, de prolongements odontoblastiques, de cellules sanguines, de micro-organismes, de protéines coagulées, de débris nécrotiques ou de pulpe vitale) et inorganique (faite de

cristaux d'hydroxyapatite et de minéraux dentinaires) varient en proportion selon leur profondeur (17).

En effet, la *smear-layer* est constituée de deux couches : la couche superficielle d'une épaisseur de 1 à 5µm, et la couche profonde où les débris dentinaires peuvent pénétrer les tubules de quelques microns à 40µm, conférant ainsi 86% de la résistance dentinaire au mouvement de fluide et prévenant les patient de toute sensibilité (17). Toutefois, elle est rapidement colonisée par les bactéries, et les acides organiques produits solubiliseront cette *smear-layer* en 7 à 10 jours, à l'origine d'hypersensibilités (18).

Cependant, il arrive également que les tubules soient ouverts dans le milieu buccal, suite par exemple, à la présence de lésions d'érosion ou d'abrasion, au fraisage dentaire ou suite à l'élimination/la modification de la *smear-layer*. Cette modification/élimination est souvent nécessaire dans la pratique quotidienne du chirurgien-dentiste, dans le but d'éviter toute colonisation bactérienne, d'augmenter la perméabilité des irrigants endodontiques ou d'augmenter l'adhésion d'une restauration par le principe de la « couche hybride ». Dans le cadre de l'éclaircissement dentaire, l'utilisation de produits peroxydés pourrait également altérer la *smear-layer* (19), bien que les sensibilités postopératoires seraient plutôt dues à la déshydratation du tissu (20).

Suite à l'ouverture des tubules dans le milieu buccal, on constate un mouvement de fluide vers l'extérieur de la pulpe, à la vitesse de 1 à 2µm/s, suffisante pour s'opposer à la diffusion interne d'éléments buccaux et protéger la pulpe (6). Ce flux dentinaire sortant est le résultat de la différence de pression entre la pression externe de la dent et la pression hydrostatique positive du tissu pulpaire (30mmHg). Ce flux dentinaire est continu et serait, théoriquement, capable de vider le contenu du tubule dix fois en une journée (20).

Il est à noter que, en dehors de toute stimulation, ce flux n'a pas la vitesse requise pour activer une réponse nociceptive.

1.2.2.2. Mécanisme de transduction

La direction du flux dentinaire dépendra du stimulus appliqué :

- Une stimulation osmotique, par spray d'air, ou thermique par le froid, entraînera un mouvement **centrifuge**, vers l'extérieur de la pulpe.
- Une stimulation mécanique ou thermique par le chaud entraînera un mouvement **centripète**, en direction de la pulpe (21).

Ces mouvements de fluide déformeraient les membranes odontoblastiques et les terminaisons nerveuses, ce qui pourrait activer des mécano-récepteurs.

Ce mécanisme de transduction du message mécanique en information sensitive reste controversé. Les canaux TRPV1, TRPV2 et TRPA1, ASIC3 (*Acid-Sensing Ion Channel*), TREK1 et TREK2 (*TWIK1-Related K⁺ channel*) sont susceptibles de tenir ce rôle, étant exprimés au sein des afférences dentaires du rat (22)(23). TRPM5, TRPV4, ENaC- α et ENaC- γ (*Epithelial Na Channel*) pourraient également contribuer à la mécano-sensation (12).

✓ Stimulation mécanique

Une stimulation mécanique, comme l'utilisation d'une sonde dentaire ou les vibrations de nos instruments rotatifs, induit une pression sur la surface dentinaire, à l'origine d'un flux entrant du fluide dentinaire. Ce flux pourrait être d'une amplitude suffisante pour activer les terminaisons nerveuses. Une fois la pression retirée, on observe un « retour élastique » de la surface et une augmentation du mouvement de fluide sortant, ce qui est hautement excitateur pour les fibres nerveuses (20) (24).

✓ Stimulation par évaporation

L'application d'un spray d'air *via* la seringue air/eau est un test diagnostic très couramment utilisé dans la pratique quotidienne, car il induit un changement très rapide du flux dentinaire. En effet, le souffle d'air provoque une évaporation du liquide *via* les forces capillaires, et donc, un flux sortant amplifié ; générant ainsi une sensation douloureuse indépendamment de toute variation thermique (20).

✓ Stimulation osmotique

Un stimulus osmotique (le sucré, l'acide, les substances inertes comme les monomères libres) provoque un mouvement de fluide vers l'extérieur de la pulpe. C'est par leur pression osmotique élevée, plutôt que par leur composition chimique, que les solutions hypertoniques sont capables d'extraire le fluide dentinaire hors des tubules et d'activer les terminaisons nerveuses (25).

✓ Stimulation thermique

➤ Comportement thermomécanique de la dent saine

L'émail confère à la dent une résistance à l'usure et à la chaleur, tandis que la dentine permet la dissipation de la chaleur et des contraintes. Ces microstructures jouent un rôle protecteur. Les stimulations thermiques appliquées à la surface de la dent affecteront donc d'abord la structure dentaire, avant le mouvement du fluide dentinaire (26).

Un *stimulus* thermique crée un gradient de température important à la surface de l'émail. Ce dernier ne ferait pas que transmettre le changement de température à la dentine sous-jacente : il subirait une déformation rapide de sa surface, avant que la température ne soit transférée plus profondément et ne soit détectée au niveau de la jonction amélo-dentinaire. Cette déformation, se traduisant par des contraintes de compression ou de traction, initierait le mouvement de fluide dans les tubules dentinaires.

On observe un comportement biphasique (27–29) :

- Lors d'une stimulation par le froid, on remarque une contrainte de compression de l'émail, et un mouvement de fluide dentinaire vers l'intérieur de la pulpe. Ceci provoque une contrainte de traction des tissus internes. Lorsque le changement de température parvient (une seconde après l'exposition) au niveau de la jonction amélo-dentinaire, la contrainte de traction des tissus internes devient compression, et le fluide est dirigé vers l'extérieur de la pulpe.

- Réciproquement, lors d'une stimulation par le chaud, on observe dans la première seconde après l'application du stimulus, une expansion des couches externes de l'émail (par dilatation thermique) ainsi qu'un mouvement de fluide initial vers l'extérieur de la pulpe. Cette expansion provoque une contrainte de compression sur la dentine. Une fois la chaleur transférée à la jonction amélo-dentinaire, le phénomène s'inverse : la dilatation thermique contrecarre la compression initiale subie par la paroi pulpaire et devient traction. Le flux dentinaire est poussé mécaniquement vers l'intérieur en direction de la pulpe.

➤ Mécanisme lors de l'exposition dentinaire

Lors de l'exposition dentinaire, le mécanisme d'initiation du mouvement de flux dentinaire serait sensiblement le même. Toutefois, l'odontoblaste jouerait un rôle dans l'accélération du mouvement de fluide.

Par compression des tissus internes, un *stimulus* par le froid entraîne un mouvement de fluide centrifuge, ce qui « aspire » le procès odontoplastique au sein du tubule. L'espace disponible pour l'écoulement de fluide est diminué, ce qui augmenterait considérablement la vitesse du fluide.

Inversement, un *stimulus* par le chaud (dû à une réaction de prise exothermique par exemple) provoque un mouvement de fluide vers la pulpe, où le procès va se rétracter ; augmentant pas ou peu la vitesse de déplacement du fluide (30).

1.2.2.3. Limites de la théorie hydrodynamique

Toutefois, ceci n'explique pas pourquoi la réponse nerveuse survient plus tardivement dans le cadre d'un *stimulus* par le chaud (après 10 secondes) que par le froid (moins d'1 seconde), alors que le flux dentinaire intervient tout aussi rapidement dans les deux cas. Il a été alors suggéré que les nocicepteurs seraient moins sensibles au flux entrant qu'au flux dentinaire sortant (31).

En réalité, le mouvement de fluide entrant produirait sur la terminaison nerveuse une contrainte de cisaillement plus faible, peu capable de dépasser le seuil de cisaillement des mécanorécepteurs des terminaisons nerveuses. Ainsi, un *stimulus* par le froid induirait une réponse nerveuse plus rapide (32).

Si les mécanorécepteurs ne peuvent être activés par un mouvement de fluide entrant, quel mécanisme est à l'origine de la douleur produite par le chaud ? Cette dernière pourrait être due, par exemple, à la dénaturation thermique de TRPV1, impliquant la mise en jeu d'autres mécanismes (33).

Points essentiels

Pour expliquer l'origine des sensibilités dentinaires, trois théories majeures ont été proposées.

La théorie nerveuse de la conduction directe suppose la stimulation directe des fibres nerveuses par le stimulus ; hors ces dernières ne s'étendent qu'au premier tiers interne des tubules dentinaires, ce qui constitue un frein majeur au développement de cette théorie.

La théorie hydrodynamique de Brännstrom est la théorie la plus universellement acceptée dans le domaine scientifique. Elle stipule que le mouvement de fluide dentinaire pourrait être augmenté et activer secondairement les fibres nerveuses (en activant différents nocicepteurs) sous l'effet d'un stimulus. Ainsi, un stimulus osmotique, par le froid, et/ou par spray d'air entraînera un mouvement de fluide centrifuge, vers l'extérieur de la pulpe. Ceci « aspirera » le prolongement odontoplastique, diminuant ainsi l'espace disponible au mouvement de fluide et augmentant considérablement sa vitesse. A l'inverse, une stimulation mécanique ou thermique par le chaud entraînera ce flux de façon centripète, en direction de la pulpe. Le prolongement odontoplastique va s'y rétracter, et la vitesse du fluide n'augmentera pas ou peu. Toutefois, cette théorie présente encore des limites, notamment dans la mise en jeu secondaire de mécanorécepteurs, et suppose l'implication d'autres mécanismes.

1.2.3. La théorie du transducteur odontoblastique

L'odontoblaste est une cellule mésenchymateuse dérivée des crêtes neurales à morphologie particulière : de forme oblongue et mince, chaque corps cellulaire se rétrécit dans sa partie apicale pour former un prolongement odontoblastique, qui va venir reposer dans les tubules dentinaires.

Ces cellules sont connectées à leur pôle apical par de nombreuses jonctions serrées, jonctions communicantes et hémi-desmosomes, constituant une barrière sélective aux échanges entre tissus minéralisés et tissu pulpaire. On parle de « terminal web » : elle contrôle les échanges entre la dentine et la pulpe, que ce soit dans des conditions physiologiques ou pathologiques. Les odontoblastes sont également capables de communiquer métaboliquement et électriquement entre eux et avec les cellules de Höhl, à travers des gap-jonctions et des canaux intercellulaires, comme la connexine 43 (Cx43) (Figure 5) (34).

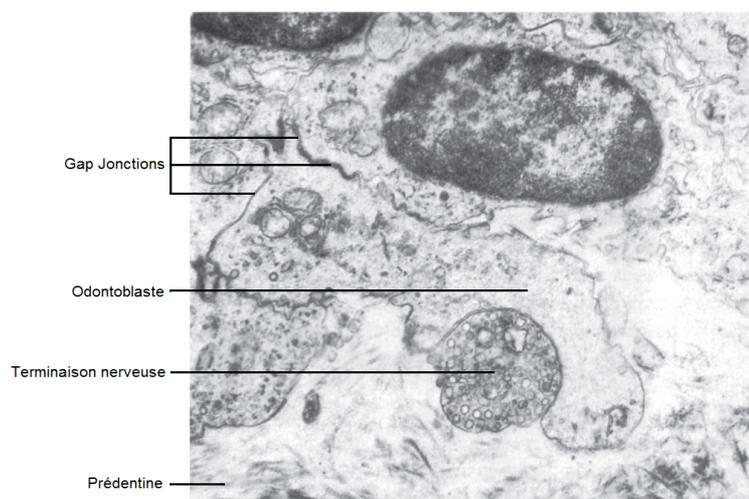


Figure 5: Photographie en microscopie électronique d'une terminaison nerveuse entourée d'un prolongement odontoblastique (3).

C'est cette situation particulière de l'odontoblaste, en proximité immédiate des fibres nerveuses, qui est à l'origine de la théorie odontoblastique : il a été suggéré que l'odontoblaste agirait à la fois comme récepteur et comme transducteur sensoriel. Les *stimuli* deviendraient signaux électriques et seraient transmis aux fibres nerveuses adjacentes.

Ceci suppose que (10) :

- L'odontoblaste exprime différents récepteurs spécifiques aux *stimuli* ;
- L'odontoblaste soit une cellule excitable ;
- Qu'il existe une structure de type synaptique entre odontoblastes et fibres nerveuses.

1.2.3.1. L'expression de récepteurs spécifiques

Il faut tout d'abord préciser qu'un canal ionique considéré comme spécifique à un *stimulus* n'est pas formellement associé à ce dernier ; il peut être activé par un autre type de stimulation. De même, certains canaux ioniques considérés spécifiques à un *stimulus* peuvent être exprimés dans des cellules sensorielles définies spécifiques pour d'autres types de stimulations.

De nombreuses études ont évalué l'expression de ces récepteurs spécifiques au sein des odontoblastes (35–40). Les résultats variant selon les espèces, nous ne citerons que les candidats exprimés au sein des odontoblastes humains :

- Parmi les nombreux **mécanorécepteurs** candidats à ce titre au sein des odontoblastes humains, seuls les récepteurs TRPV4, ASIC2, et les sous-unités β -ENaC et γ -ENaC agiraient en tant que tel (41).
- En tant que **thermorécepteurs**, seuls les canaux TRPM8, TRPA1 et TRPV1 ont été identifiés (42) (43).
- TRPM5 agirait potentiellement en tant que **chémorécepteur**, mais l'étude ayant été menée chez la souris, ceci reste à confirmer pour les odontoblastes humains (44).

1.2.3.2. Le rôle du cil primaire

L'odontoblaste est également une cellule ciliée. On observe à son pôle basal un cil primaire non-motile, émergeant hors de la cellule, proche du centriole et de l'appareil de Golgi, d'arrangement 9+0 : c'est une structure cylindrique formée de neufs doublets de microtubules, formant un axonème, lui-même entouré par la membrane ciliaire (Figure 6) (45).

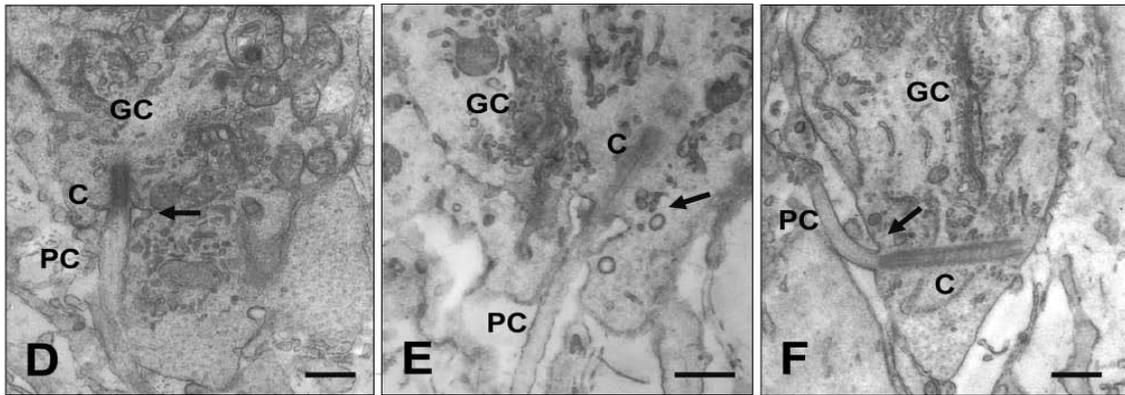


Figure 6: Photographies en microscopie électronique en transmission du cil primaire odontoblastique (PC), près du centrosome (C) et de l'appareil de Golgi (GC) (46).

Le cil primaire est un organelle présent dans presque toutes les cellules des mammifères, et il est maintenant reconnu comme fondamental pour la détection et la transmission d'informations mécaniques et/ou chimiques du microenvironnement cellulaire. Ainsi dans les cellules rénales, le cil primaire est un capteur de mouvement de fluide : sa flexion ouvre les canaux calciques, ce qui initie la transduction du signal. On pourrait donc supposer un rôle similaire du cil primaire odontoblastique, qui pourrait détecter les mouvements de fluide dentinaire. Hypothèse rendue plus intéressante du fait de l'expression des mécanorécepteurs TRPP1 et TRPP2 (TRP Polycystine), localisés à la base du cil et activés par une large gamme de stimuli (47).

1.2.3.3. L'excitabilité potentielle des odontoblastes

Pour transduire le stimulus en influx électrique, l'odontoblaste doit être capable de générer un potentiel d'action, en réponse à une dépolarisation initiale de la membrane odontoblastique. Il a été montré la présence de canaux voltage-dépendant au sodium (Na^+), au potassium (K^+), de canaux potassiques activés par le calcium (Ca^{2+}), d'échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ainsi que des canaux TREK-1 au sein des odontoblastes (10). Il a été également montré que les odontoblastes étaient capables *in vitro*, de produire des potentiels d'action en réponse à des stimulations électriques (48). Toutefois, comment cette décharge au sein des odontoblastes est transmise aux fibres nerveuses adjacentes ?

1.2.3.4. Fibres nerveuses et odontoblastes : quels échanges ?

La génération d'un potentiel nécessite sa transmission aux fibres nerveuses adjacentes. Entre cellules neuronales, celle-ci s'effectue à travers une structure particulière, qui va convertir le message électrique en message chimique, par la libération de neurotransmetteurs : c'est la synapse. A côté des neurotransmetteurs classiques comme l'acétylcholine ou la noradrénaline, il existe une transmission toute particulière, mettant en jeu la principale source d'énergie des cellules vivantes, l'ATP (Adénosine-5'-Triphosphate) : c'est la transmission purinergique (49).

Toutefois, bien que proches au sein du tubule dentinaire, aucune structure de type synaptique n'a été mise en évidence entre les prolongements odontoblastiques et les terminaisons nerveuses.

Un échange est tout de même nécessaire, pour la transmission de l'influx nerveux : la libération de médiateurs dans l'espace entre odontoblastes et fibres nerveuses est donc un impératif pour soutenir l'hypothèse faisant de l'odontoblaste une cellule sensorielle.

Durant ces dernières années, différents médiateurs ont été proposés, comme l'oxyde nitrique (50), la galanine (51), le glutamate (52), mais surtout l'ATP et l'adénosine (53). En effet, l'odontoblaste exprimerait plusieurs récepteurs P2X, nécessaires à la transmission purinergique.

1.2.3.5. Limites de la théorie odontoblastique

Cependant, la théorie de la transduction odontoblastique reste dans le domaine de l'hypothèse : certains auteurs arguant le fait qu'aucun contact n'ait été retrouvé entre fibres nerveuses et odontoblastes, et rappelant que la dentine peut être sensibilisée même lorsque la couche odontoblastique a été détruite (25).

Points essentiels

L'étroite proximité entre fibres nerveuses et odontoblastes est à l'origine de la théorie de la transduction odontoblastique : l'odontoblaste agirait à la fois comme récepteur et transducteur sensoriel. Cette théorie repose sur plusieurs postulats. Premièrement, l'odontoblaste doit exprimer différents récepteurs spécifiques aux stimuli pour pouvoir les détecter. Deuxièmement, la membrane odontoblastique doit être capable de dépolarisation, pour la transduction du stimulus en signal électrique. Enfin, une structure de type synaptique est nécessaire entre ces cellules et les fibres nerveuses, pour initier la transmission du message douloureux jusqu'au système nerveux central.

2. LES RECEPTEURS DE LA DOULEUR

2.1. La superfamille des canaux TRP

Les **canaux TRP** (Transient Potential Receptor) sont des canaux perméables aux cations présents dans une grande variété de types cellulaires. Ils constituent une superfamille, dont le premier représentant a été découvert en 1969 par Cosens et Manning chez *Drosophila melanogaster*. Depuis, 28 membres ont été identifiés chez les mammifères et regroupés en 6 sous-familles : TRPC (canonique), TRPV (vanilloïde), TRPM (mélastatine), TRPP (polycystine), TRPML (mucopolipine) et TRPA (ankyrine) (Figure 7).

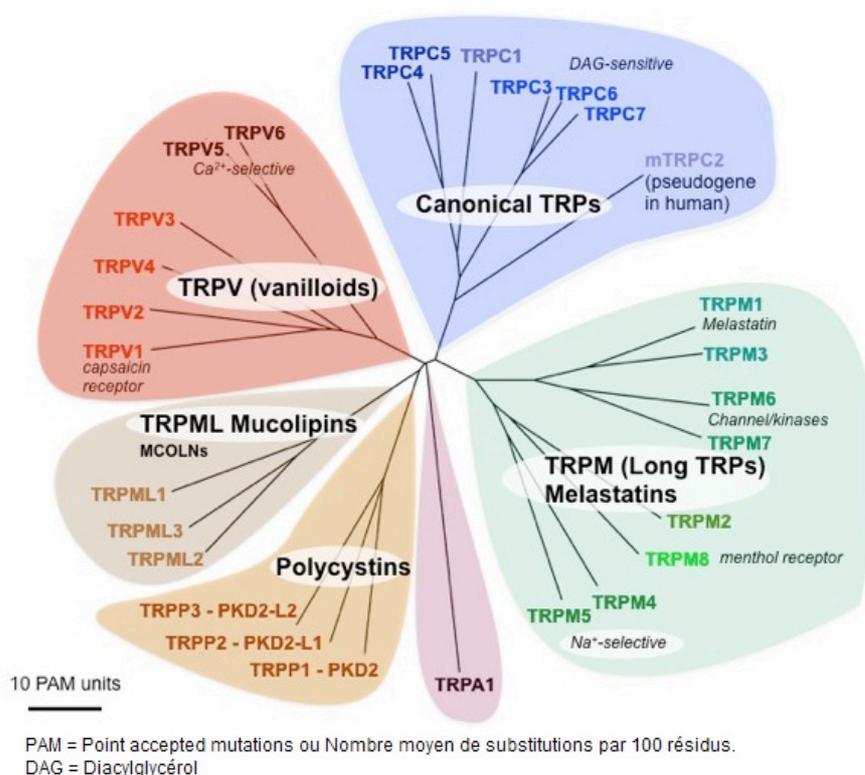


Figure 7: Arbre phylogénétique de la famille TRP chez les mammifères (54).

De manière générale, les récepteurs TRP sont les transducteurs de la plupart des systèmes sensoriels connus, comme la vision, l'ouïe, l'olfaction, le goût ou le toucher. Ils sont largement exprimés dans le corps humain, notamment dans les neurones sensoriels issus du ganglion trigéminal et du ganglion spinal. Mais seules trois sous-familles sont capables de détecter et de transduire des stimuli nociceptifs : les sous-familles TRPV, TRPA et TRPM.

2.1.1. TRPV1

La découverte du canal TRPV1 est hautement liée à un de ses agonistes le plus hautement sélectif, la capsaïcine. Composé extrait du piment, cette molécule était reconnue pour élever la perméabilité membranaires aux cations des neurones nociceptifs, les rendant plus excitable. L'existence d'un « récepteur capsaïcine » est suggérée, mais c'est en 1997 qu'il sera identifié pour la première fois. Cloné à partir d'un ganglion de la racine dorsale du rat par Caterina et al., ce récepteur a d'abord été nommé VR1 pour *Vanilloid Receptor Subtype 1* (55). Des similitudes de structure avec les récepteurs TRP sont d'ores et déjà soulignées, et c'est en 2002 qu'une nomenclature unifiée et commune aux canaux TRP est proposée : VR1 devient TRPV1 (56).

2.1.1.1. Expression

Largement exprimé dans le corps humain, principalement au sein des fibres nerveuses A δ et C, TRPV1 serait un thermorécepteur odontoblastique. Son expression a été confirmée *in vitro* par réaction en chaîne par polymérase (PCR), Western-blot et par immuno-histochimie, dans des pulpes de troisièmes molaires humaines extraites (42).

2.1.1.2. Aspects structurels

La détermination structurelle de TRPV1 a fait de nets progrès au cours de ces dernières années. En 2001, les premières études biochimiques l'identifient en tant que tétramère. En 2013, les structures de TRPV1 dans ses deux configurations, ouverte et fermée, sont déterminées par cryo-microscopie électronique d'une résolution de 3.4 Å (57,58), ce qui fait de ce récepteur le récepteur le plus étudié et le plus documenté de sa superfamille.

TRPV1 est une protéine de 838 acides aminés et d'un poids moléculaire de 95 kDa, formant un homo-tétramère (59). Ses quatre sous-unités sont symétriques et entourent un pore central, perméable aux ions à l'état activé (Figure 8).

Bien que TRPV1 est préférentiellement retrouvé sous forme d'homo-tétramère, il est à noter qu'il peut également s'oligomériser avec d'autres canaux TRP, tels que TRPA1 et TRPV3.

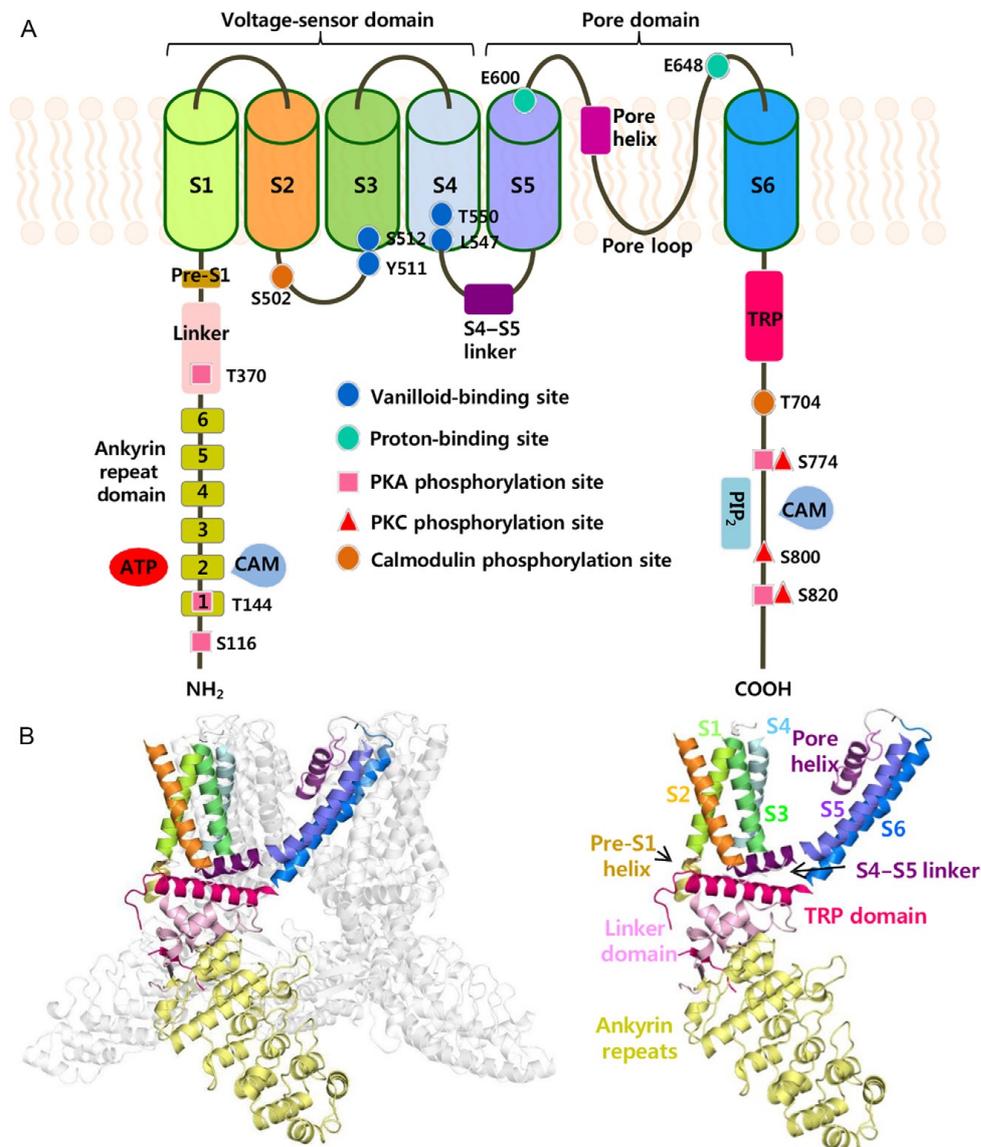


Figure 8: Schéma de l'architecture générale du récepteur TRPV1 (57).

Chacune des sous-unités est composée :

- D'un domaine transmembranaire TMD, formé de six hélices *alpha* transmembranaires (segments S1 à S6) et d'une boucle couplée à un pore hélicoïdal entre les segments S5 et S6 ;
- D'un domaine intracellulaire ICD, regroupant les extrémités intracellulaires N- et C- terminales.

✓ L'extrémité N-terminale

L'extrémité N-terminale de chacune des sous-unités est formée de 6 hélices *alpha* antiparallèles connectées entre elles par 5 boucles. Elle contient :

- 6 répétitions ankyrine (pour les interactions protéines/protéines) ;
- Des sites de liaison (P360-V415) intermédiaires ;
- Une hélice pré-S1.

Elle est retrouvée dans la littérature sous le nom de ARD (*Ankyrin Repeat Domain*). Elle régule l'activité du canal en étant capable de lier de l'ATP et/ou de la calmoduline (qui est un ligand inhibiteur).

✓ L'extrémité C-terminale

L'extrémité cytosolique, nommée CTD (*C-Terminal Domain*), est formée :

- D'un domaine TRP, essentiel pour l'assemblage des sous-unités et la modulation allostérique ;
- De sites de liaison à la calmoduline et au phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (ou PIP2) ;
- Plusieurs sites d'interactions pour les kinases et phosphatases.

✓ Le domaine transmembranaire ou TMD

Le domaine transmembranaire est composé de six segments S1 à S6, regroupés en deux modules différents :

- S1 à S4 forment un capteur de différence de potentiel (*voltage sensor*) ;
- S5 à S6 forment un pore ionique sélectif ;
- Connectés par un site de liaison S4-S5, parallèle à la membrane.

Les hélices S3 et S4 sont riches en résidus aromatiques hydrophobes rendant le domaine S1-S4 « rigide », telle une ancre sur laquelle S4-S5 se déplace afin de faciliter l'activation de TRPV1. Cette stabilité du domaine S1-S4 durant l'activation du canal fournirait une surface pour la liaison de ligands lipophiles, comme la capsaïcine ou la résinifératoxine.

- ✓ Le pore ionique central

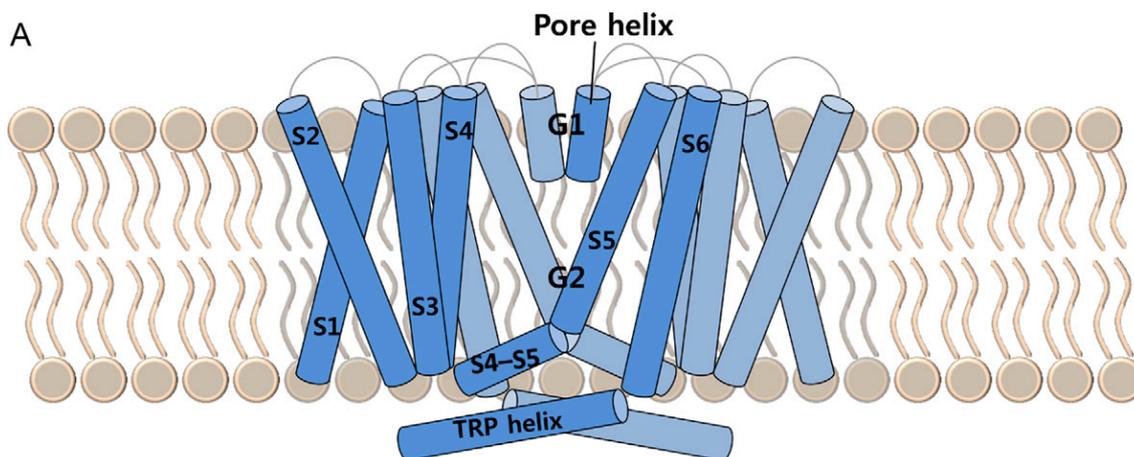


Figure 9: Schéma de la configuration fermée de TRPV1 (57).

Les dernières avancées en matière de résolution ont permis la découverte de deux portes d'entrées distinctes dans le pore ionique central de TRPV1 (Figure 9) :

- G1 (*Gate 1*) constitue le point de constriction supérieur extracellulaire. C'est un filtre de sélectivité contrôlant le passage d'ions : il autorise le passage des cations (comme celui du calcium, auquel TRPV1 est hautement sélectif), mais prévient le passage d'anions. De 4.6Å à l'état inactif, le diamètre du filtre s'agrandit à l'activation du canal.
- Plus bas, G2 (*Gate 2*) constitue un deuxième point de constriction, intracellulaire, où les hélices S6 de chaque sous-unité s'assemblent pour former une barrière hydrophobe de 5.3 Å.

2.1.1.3. Modes d'activation

TRPV1 est un récepteur polymodal : outre son activation par des agents chimiques de la famille des vanilloïdes (provoquant des douleurs à type de brûlure), il est également activé par la chaleur, le pH acide extracellulaire, le pH basique intracellulaire, les lipides, les protons et cations, le voltage. Cette multitude de ligand module l'activité du récepteur, par des voies d'activations distinctes.

✓ Thermo-activation de TRPV1

Dès 1997, Caterina et al. constatent l'activation de TRPV1 par la chaleur, et suggèrent son rôle en tant que transducteur du stimulus thermique *in vivo*. Bien que sa température d'activation soit bien connue (au-delà de 40 degrés Celsius), les bases physiques et les mécanismes dynamiques à l'origine de la thermo-sensibilité de TRPV1 demeurent énigmatiques.

Dans un premier temps, l'existence d'un capteur sensoriel dédié à la détection des variations de température au sein du récepteur TRPV1 a été suggérée ; du fait de la similitude de structure entre les récepteurs TRP et les canaux potassiques voltage-dépendants. En effet, généralement, l'architecture des canaux ioniques comprend plusieurs sites distincts et spécifiques destinés à assurer une fonction particulière (tels les pores ioniques par exemple).

Ainsi, au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont tenté d'identifier un tel domaine au sein de TRPV1 ; par délétion d'acides aminés, constructions chimériques, analyses d'isoformes ou mutagenèse.

Quelques domaines clés ont été proposés, dont un segment de l'extrémité N-terminale, l'extrémité C-terminale, ou le canal ionique ; sans savoir s'ils contribueraient directement à la détection thermique ou s'ils joueraient un rôle dans le couplage allostérique avec le pore central (60). Certains estiment donc qu'un tel capteur sensoriel n'existerait pas, ou du moins, ne serait pas localisé précisément dans un domaine précis mais plutôt disséminé tout au long de la protéine (61).

Depuis, de nouvelles hypothèses ont vu le jour (62). Il a été récemment suggéré que l'augmentation de la température déstabiliserait un cluster hydrophobe situé dans le pore, menant à la dilatation et à l'hydratation du filtre de sélectivité extracellulaire G1 (63). Ceci encouragerait la dilatation de la porte intracellulaire G2, *via* le déplacement de phosphatidylinositols (dans la poche de liaison aux vanilloïdes) (64), et la formation de nouvelles liaisons hydrogènes tirant le connecteur S4-S5 loin de l'axe central (65).

2.1.1.4. Mécanisme d'inactivation

L'activation de TRPV1 entraîne une augmentation de la perméabilité relative de TRPV1 aux cations, temps et ligand-dépendante (66) : bien que TRPV1 soit non sélectif, on observe surtout un influx de calcium dans la cellule.

Cet influx serait à l'origine de la désensibilisation de TRPV1 : le calcium, une fois entré dans la cellule, se lierait à la calmoduline pour former un complexe qui, à son tour, va activer la protéine phosphatase 2B (PP2B, aussi nommée calcineurine), à l'origine de la déphosphorylation du récepteur (67).

Il est à noter que l'activation répétée du récepteur TRPV1 par la chaleur entraînerait son inactivation de manière irréversible (68).

Points essentiels

TRPV1 est le récepteur le plus connu et le plus étudié de sa superfamille. Polymodal, il est notamment activé par des températures supérieures à 40°Celsius et serait un thermorécepteur odontoplastique. En effet, son expression dans l'odontoblaste humain a été étudiée et confirmée in vitro par PCR, Western-Blot et immuno-histochimie.

Récepteur cationique non sélectif, son activation (dont les mécanismes restent méconnus) entraîne majoritairement un influx calcique intracellulaire, qui serait également à l'origine de sa désensibilisation.

2.1.2. TRPA1

Le récepteur TRPA1 est un canal cationique non sélectif, exprimé dans les neurones sensoriels issus des ganglions trigéminal, spinal et inférieur du nerf vague, au sein des fibres nerveuses de type A δ et C. Il est majoritairement retrouvé dans les populations de neurones exprimant TRPV1. Son expression a été retrouvée ex vivo dans des odontoblastes natifs issus de tissu pulpaire de troisièmes molaires saines humaines, par immuno-histochimie (42).

2.1.2.1. Aspects structurels de TRPA1

A l'instar du récepteur TRPV1, TRPA1 est un tétramère où chacune de ses sous-unités est constituée de six segments transmembranaires (S1-S6) et de deux larges extrémités intracellulaires, comptant pour environ 80% de la masse du récepteur. Formé de 1119 acides aminés, il se distingue toutefois par la présence de 14 à 18 répétitions ankyrine (à l'origine de sa dénomination) dans sa portion N-terminale (pour les interactions protéine-protéine et l'insertion du récepteur au sein de la membrane plasmique) (Figure 10) (69).

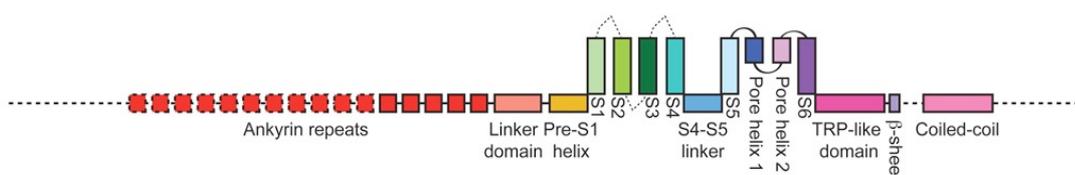


Figure 10: Diagramme linéaire des principaux domaines structurels de TRPA1 (70).

2.1.2.2. Thermo-sensation

Le récepteur TRPA1 est impliqué dans la mécano-transduction, et surtout dans la nociception chimique : il est particulièrement sensible aux irritants naturels et/ou industriels (à titre d'exemple, nous pouvons citer l'eugénol, le peroxyde d'hydrogène, la lidocaïne, le menthol etc.) (71).

TRPA1 est également supposé jouer le rôle de thermorécepteur (rôle supposé dans les odontoblastes), et serait activé par les températures inférieures à 17°C (72,73). Cependant, ce rôle demeure largement controversé, les résultats variant selon les espèces étudiées (74).

En réalité, TRPA1 pourrait contribuer au contrôle du seuil d'activation thermique physiologique et physiopathologique de la thermo-sensation. En effet, TRPA1 présente une sensibilité au calcium, et pourrait ainsi être activé par l'influx calcique intracellulaire découlant de l'activation de TRPV1. Il agirait alors comme un « amplificateur » du récepteur TRPV1 (75).

Enfin, chez l'Homme, la sensibilité thermique de TRPA1 serait influencée par les ligands et l'état redox de son environnement : différentes conformations du récepteur ayant été retrouvées lors des sensations de froid ou de chaud (76).

2.1.2.3. Perméabilité ionique

Le récepteur TRPA1 est un canal cationique non sélectif, perméable aux ions calcium, sodium et potassium. Tout comme TRPV1, le pore de TRPA1 présente deux sites de constriction. Une fois activé, il pourrait subir une dilatation, augmentant ainsi sa perméabilité au calcium et autorisant le passage de plus larges molécules cationiques (71).

Points essentiels

TRPA1, au sein des odontoblastes, serait un thermorécepteur, activé par des températures inférieures à 17°C. Toutefois, ce rôle reste controversé : en effet, selon les espèces, TRPA1 serait sensible à la chaleur et/ou au froid. Il semblerait également que TRPA1 agisse de concert avec le récepteur TRPV1 ; leurs expressions au sein des afférences sensorielles primaires étant généralement en corrélation.

Récepteur cationique non sélectif, il est perméable aux ions Ca^{2+} , Na^{2+} et K^{+} . Son expression dans les cellules odontoblastiques humaines a été montrée par immuno-histochimie, de manière ex vivo.

2.1.3. TRPM8

Le récepteur TRPM8, auparavant dénommé Trp-p8, fut d'abord cloné à partir d'un tissu prostatique, avant d'être identifié dans des neurones sensoriels périphériques sensibles au froid, issus des ganglions trigéminaux et spinaux.

Egalement activé par le menthol, sensible au voltage, TRPM8 est, chez l'homme, un thermorécepteur essentiel pour la détection des basses températures (inférieures à 27°C), rôle qu'il est supposé jouer dans les odontoblastes. Son expression y a d'ailleurs été montrée *in vitro*, dans des odontoblastes natifs humains issus de troisièmes molaires (43).

Chez l'homme, TRPM8 est une protéine de 1104 acides aminés, qui partage la même architecture structurale que les autres membres de sa superfamille. Toutefois, une nouvelle étude menée récemment par cryo-

microscopie électronique a révélé quelques singularités. En effet, cet homo-tétramère présente une configuration en trois couches (Figure 11) (77) :

- La couche supérieure est formée du domaine transmembranaire (similaire à TRPV1, avec entre autres, un capteur de différence de potentiel, un pore formé entre les hélices S5 et S6) ;
- Les deux couches inférieures constituent le domaine cytosolique, chaque protomère comprenant une large extrémité N-terminale faite de quatre domaines MHR (*Melastatin Homology Regions*).

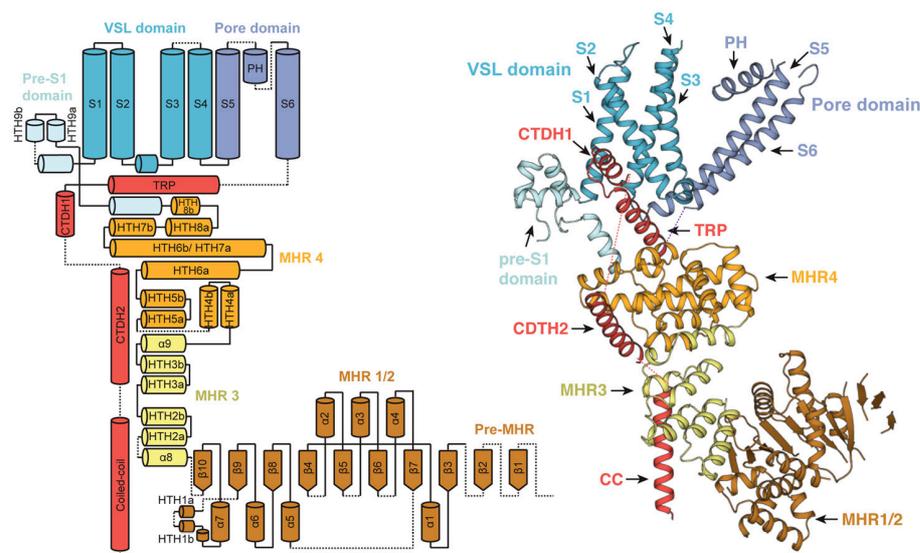


Figure 11: Schéma de la structure du récepteur TRPM8 (77).

Les mécanismes d'activation de TRPM8 restent méconnus, et différentes hypothèses restent à l'étude. Certaines suggèrent l'existence de trois mécanismes totalement distincts pour son activation par le froid, le voltage et le menthol ; d'autres suggèrent l'existence d'un capteur de chaleur, négativement couplé au canal, menant à l'ouverture de ce dernier lors du refroidissement. Récepteur cationique non sélectif, le récepteur TRPM8 présente, contrairement aux autres canaux TRP, une perméabilité calcique modeste (78).

Points essentiels

Activé par le voltage et/ou le menthol, le récepteur TRPM8 est surtout reconnu pour la détection des températures inférieures à 27°Celsius. C'est ce rôle qu'il est supposé jouer au sein des odontoblastes humains, dont l'expression a été montrée in vitro.

2.1.4. TRPV4

Auparavant nommé OTRPC4 (*Osmosensitive Transient Receptor Potential Channel*), VR-OAC (*Vanilloid Receptor-related Osmotically Activated Channel*), VRL-2 (*Vanilloid Receptor-Like*) et TRP12 (*Transient Receptor Potential channel 12*), le récepteur TRPV4 fut d'abord identifié comme osmo-récepteur.

En réalité, ce récepteur joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie, par la régulation de la concentration intracellulaire en calcium. En effet, il contribue à de nombreux mécanismes biologiques, comme la régulation du volume cellulaire, ou la thermorégulation; par la transduction de stimuli osmotiques, chimiques, mécaniques et/ou thermiques.

TRPV4 est très largement exprimé au sein du corps humain, que ce soit dans l'endothélium des vaisseaux sanguins cérébraux, la cornée, le système digestif, respiratoire, urinaire, reproducteur, les muscles lisses et squelettiques, la peau, les ostéoblastes et ostéoclastes etc. (79).

C'est en 2009 que son expression odontoblastique est montrée pour la première fois, chez la souris (35). Cette découverte sera confirmée chez l'homme en 2011 par immuno-histochimie (41).

2.1.4.1. Aspects structurels

La séquence protéique du récepteur TRPV4 comporte 871 acides aminés, dont 40% sont retrouvés au sein de la séquence de TRPV1 (80). En effet, TRPV4 partage les caractéristiques communes aux récepteurs TRP : c'est un homo-tétramère, constitué de six segments transmembranaires, d'un pore central entre S5 et S6 et deux extrémités cytosoliques, dont les différences de séquence en acides aminés expliqueraient la grande diversité des récepteurs TRP (Figure 12).

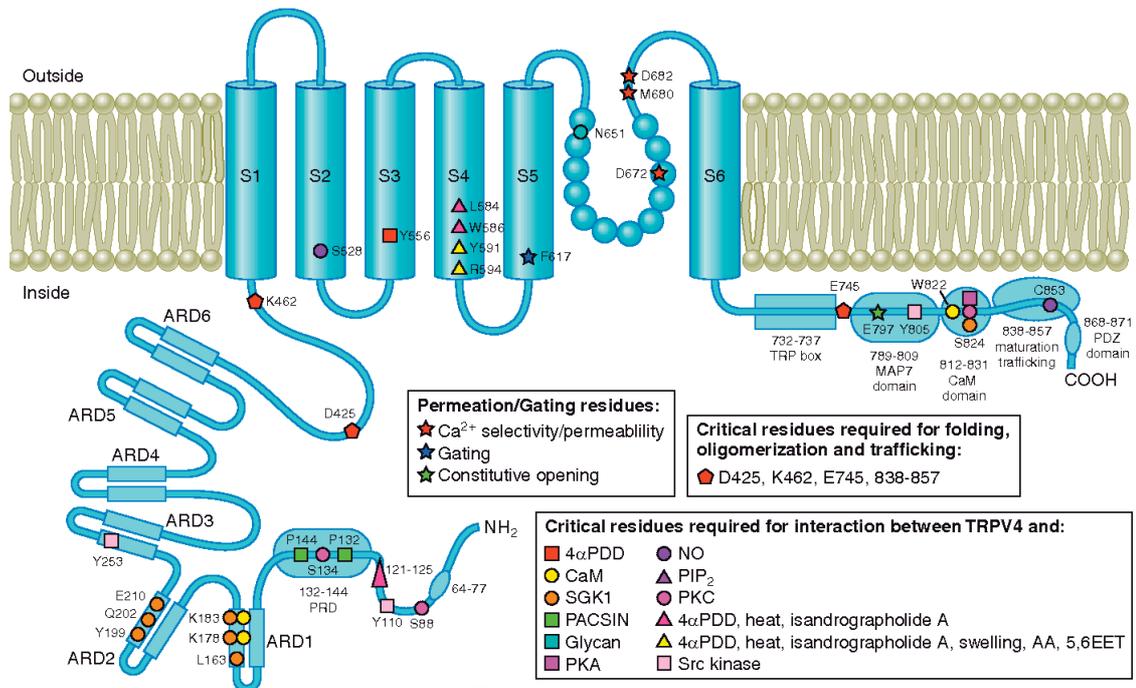


Figure 12: Schéma de la potentielle structure du récepteur TRPV4 (81).

La longue extrémité N-terminale du récepteur TRPV4 compte pour plus de 50% de sa longueur et comprend :

- Six répétitions Ankyrine, qui participent à l'oligomérisation du canal ;
- Un site de liaison aux phosphoinositides (*Phosphoinositide-Binding Site*, ou PIBS), nécessaire pour l'activation du récepteur par des *stimuli* physiologiques (la chaleur, l'hypotonie) et donc, pour sa régulation ;
- Un domaine riche en Proline (PRD), utile pour la liaison et l'interaction avec une kinase C ou une caséine kinase de la protéine PACSIN 3 ;
- Un domaine de reconnaissance aux acides arachidoniques (*Arachidonate-Like Recognition Sequence* ou ARS-L).

Son extrémité C-terminale est notamment constituée :

- D'un domaine TRP, essentiel à la tétramérisation du récepteur ;
- D'un domaine de liaison à la calmoduline (CaM) ;
- D'un domaine PDZ (*Post-synaptic density, Disks-large and Zonula occludens-1*).

2.1.4.2. Modes d'activation

TRPV4, à l'instar du récepteur TRPV1, est un récepteur polymodal : d'abord identifié comme osmo-récepteur, c'est-à-dire activé par l'hypotonie extracellulaire et le gonflement cellulaire, il est également activé par des agents chimiques comme le 4 α -Phorbol 12,13-Didecanoate, les températures modérées (de 24 à 38 degrés), le pH acide. Ces stimuli provoqueraient l'ouverture du canal par différents chemins d'activation (82).

2.1.4.3. Mécano-activation

Au sein des odontoblastes humains, les récepteurs TRPV4 sont supposés jouer le rôle de mécanorécepteurs, captant les déformations des prolongements odontoblastiques produits par les mouvements de fluide dentinaire, pour le transduire en signal électrique et le transmettre aux fibres nerveuses adjacentes. Effectivement, il a été montré chez la souris que l'étirement membranaire provoquait un influx de calcium dans les odontoblastes, suite à l'activation des récepteurs TRPV1, TRPV2 et notamment TRPV4 (36).

TRPV4 peut donc être qualifié de récepteur mécano-sensible, puisqu'il répond à l'application d'une force mécanique appliquée sur la membrane cellulaire, pour induire des réponses physiologiques. Toutefois, le mécanisme d'activation faisant suite à un étirement cellulaire, ou toute autre déformation membranaire, reste controversé. Plusieurs hypothèses ont été émises quant à cette activation (Figure 13) (81).

Premièrement, il a été envisagé que TRPV4 serait directement activé par la déformation membranaire, la force mécanique étant transmise soit *via* des protéines accessoires du cytosquelette ou de la matrice extracellulaire (Figure 10.A) ; soit *via* la bicouche lipidique, dont l'augmentation de la tension modifie ses interactions hydrophobes avec le canal ionique (Figure 10.B) ; à l'origine de changements conformationnels. Ces deux modèles sont respectivement nommés « modèle d'attache » (*tether model*) et « modèle de la bicouche » (*bilayer model*) (82).

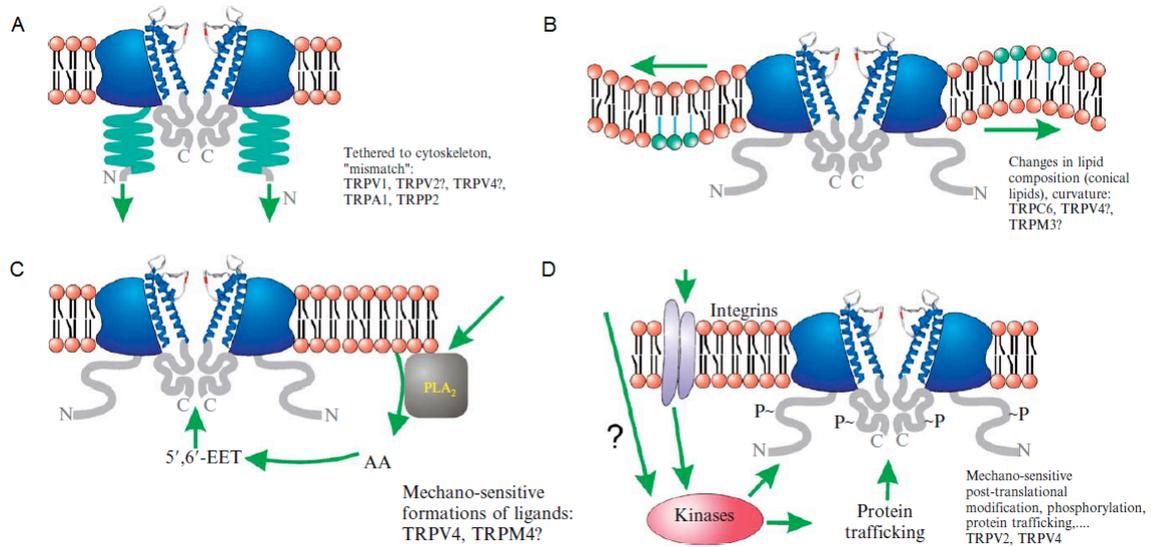


Figure 13: Schémas des hypothétiques mécanismes de mécano-activation de TRPV4 (83).

Il serait également possible que la déformation membranaire, provoquée par hypotonie ou gonflement cellulaire, aboutirait à la formation et la libération de divers produits membranaires. Ainsi, l'activation d'une phospholipase A2 (PLA₂) serait à l'origine de la formation d'acides arachidoniques, ensuite métabolisés en acides époxyicosatriénoïques (EET) par une époxygénase du cytochrome P450 (79). A ce jour, le rôle des EET dans l'ouverture du canal est inconnu, bien que la liaison d'un phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) au domaine PIBS de l'extrémité N-terminale serait apparemment nécessaire (Figure 10.C) (84).

Enfin, un changement de la tonicité extracellulaire pourrait également activer des protéines intracellulaires, indépendamment de toute altération membranaire, menant à une cascade de signalisation intracellulaire de phosphorylation/déphosphorylation (Figure 10.D.).

Points essentiels

TRPV4 est un osmo-récepteur largement exprimé dans le corps humain. Toutefois, au sein des odontoblastes, ces récepteurs joueraient le rôle de mécano-récepteurs : l'étirement membranaire activerait ces récepteurs et provoquerait un influx intracellulaire de calcium. Leur expression au sein des odontoblastes humains a été montrée en 2011 par immuno-histochimie.

2.1.5. Polycystine-1 et TRPP2

La nomenclature des récepteurs TRPP prête encore à confusion, et distingue deux groupes de récepteurs qui s'assemblent entre eux pour former des canaux complexes actifs (85) :

- La famille des canaux TRPP à proprement parler, qui comprend notamment la polycystine-2, maintenant renommée TRPP2. Elle dérive du gène PKD2 (*Polycystic Kidney Disease 2*).
- La famille des récepteurs polycystine-1-like, incluant, entre autres, la polycystine-1 (PC1), du gène PKD1 (*Polycystic Kidney Disease 1*).

La sous-famille des récepteurs TRPP serait la plus ancienne des canaux TRP, ces derniers étant retrouvés de la levure au mammifère. Ils sont omniprésents au sein des cellules ciliées humaines, où l'on pense qu'ils traduisent des signaux extracellulaires en événements intracellulaires, fonction qu'ils auraient conservé tout au long de l'évolution.

Au sein du cil primaire odontoblastique, TRPP2 et PC1 forment un complexe hétéromérique pour former un canal actif (86). Ainsi, PC1 agirait comme récepteur mécanique, détectant les contraintes de cisaillement produites par les mouvements de liquide sur le cil primaire ; tandis que TRPP2 constitue un canal cationique non sélectif à l'origine de l'influx de calcium (47).

Ces complexes TRPP-Polycystine seraient également impliqués dans d'autres fonctions biologiques, dans la régulation de la morphogénèse tubulaire, la maintenance des structures tubulaires, la détermination de l'asymétrie gauche-droite chez les vertébrés etc.

2.1.5.1. Caractéristiques structurales de TRPP2 et PC1

TRPP2, tout comme les autres membres de sa famille, est constituée de 6 domaines transmembranaires et de deux extrémités cytosoliques (Figure 14).

Elle se distingue par la présence d'une large boucle extracellulaire de 245 acides aminés entre S1 et S2, nommée domaine polycystine ou domaine TOP (87) ; et par quelques particularités au sein de son extrémité C-terminale, dont :

- Une main EF, impliquée dans l'ouverture du canal ionique ;
- Deux domaines dits « coiled-coil », requis pour son hétéromérisation.

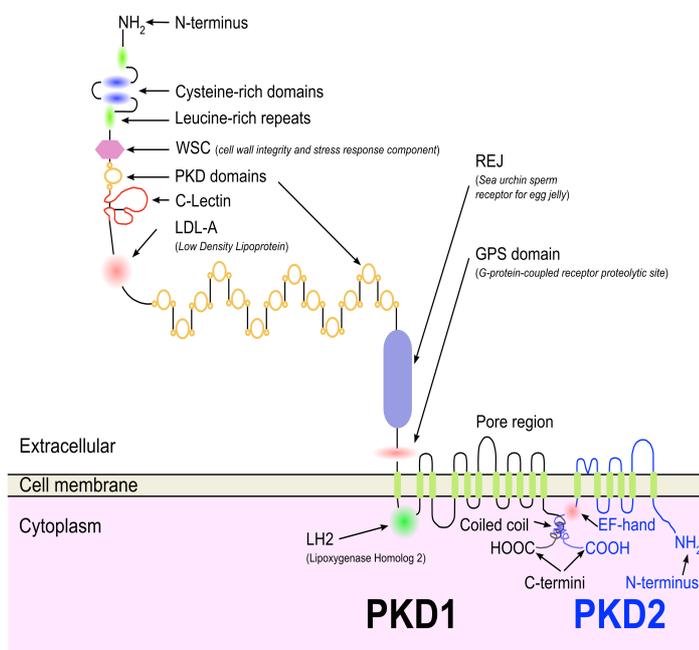


Figure 14: Schéma de la structure du complexe protéique TRPP2/PC1 (88).

Les protéines polycystine-1 sont caractérisées notamment par :

- Leurs onze domaines transmembranaires ;
- La présence, au sein de leur longue extrémité N-terminale extracellulaire, d'un site protéolytique pour les récepteurs couplés aux protéines G (GPS) et d'un récepteur REJ (*Receptor for Egg Jelly*) ;
- La présence d'un domaine LH2/PLAT (*Lipoxygenase Homology/Polycystin, Lipoxygenase, α -Toxin*) ;
- D'une courte extrémité C-terminale incluant un domaine « *coiled-coil* ».

2.1.5.2. Hétéromérisation en complexe TRPP2/PC1

Seul, le récepteur TRPP2 n'est pas fonctionnel : il a été montré que sa co-expression avec la polycystine-1 promouvait sa translocation du réticulum endoplasmique à la membrane plasmique et aboutissait à la formation d'un canal cationique perméable au calcium (85).

TRPP2 forme un tétramère de stœchiométrie 3 :1 avec PC1. En effet, il a été montré que l'homo-trimérisation des récepteurs TRPP2, par trois sites distincts, serait un pré-requis à la formation de ce complexe ; PC1 n'interagissant pas avec des monomères de TRPP2 (89).

Les trois sous-unités TRPP2 s'associeraient donc *via* leurs deux domaines « *coiled-coil* », des domaines d'oligomérisation présents dans leurs extrémités N-terminales et des ponts disulfures, médiés par un résidu clé, Cys632 (90).

L'association entre ce tétramère TRPP2 et la sous-unité PC1 passerait ensuite par leurs domaines « *coiled-coil* », par leurs boucles extracellulaires, et notamment le domaine TOP de TRPP2 et la boucle S6-S7 de PC1 (91) ; mais également par des interactions électrostatiques entre des résidus situés sous les domaines polycystines (92).

2.1.5.3. Mécanisme d'activation

Comment un stimulus mécanique affecte-t-il le cil primaire, comment ce dernier répond-t-il et quels mécanismes sont à l'origine de l'activation du complexe TRPP/PC1 ? Ces questions demeurent pour l'instant sans réponses.

Il a été récemment montré que, dans les tubules rénaux, l'écoulement d'un fluide autour d'un cil primaire engendrerait une traînée hydrodynamique qui courbe le cil. Cette contrainte de flexion sur l'axonème générerait une force de traction sur la protéine transmembranaire, c'est-à-dire sur la protéine PC1, suffisante pour initier des changements conformationnels. Des études supplémentaires restent toutefois nécessaires pour établir un lien de causalité entre flexion ciliaire et activation d'un chemin de signalisation (93).

Points essentiels

Au sein du cil primaire odontoblastique, TRPP2 et PC1 s'assemblent en complexe hétéromérique pour former un canal actif, contribuant ainsi à la détection du fluide dentinaire. Le récepteur mécanique PC1 détecterait les contraintes de cisaillements produites par les mouvements de fluide sur le cil. TRPP2 est un canal cationique non sélectif, dont l'activation consécutive à celle de PC1 (par flexion ciliaire) serait à l'origine d'un influx calcique intracellulaire.

2.2. La superfamille des canaux ENaC/DEG

Les canaux sodium sensibles à l'amiloride et des dégénérines (ENaC/DEG) constituent une large famille de canaux indépendants du voltage, sélectifs au sodium, inhibés par l'amiloride et spécifiques aux espèces animales. Différents membres ont été clonés dans différentes espèces, et regroupés par homologie de séquence pour former plusieurs sous-familles (**Figure 15**) (94) :

- Les canaux sodium sensibles à l'amiloride, ou **ENaC** ;
- Les canaux sensibles à l'acide, ou **ASIC** (*Acid-Sensing Ion Channel*) ;
- Les dégénérines, ou **DEG**, impliqués dans la mécano-transduction chez le nématode *C.elegans* ;
- Les canaux activés par le sodium, sensibles au peptide FMRHamide, ou **FaNaC**, retrouvés dans l'escargot ;
- Les canaux sensibles aux acides biliaires des mammifères, ou **BASIC** (anciennement appelé ASIC5) ;
- Les canaux ENaC/DEG de *Drosophila*, dont pickpocket ou **PPK**.

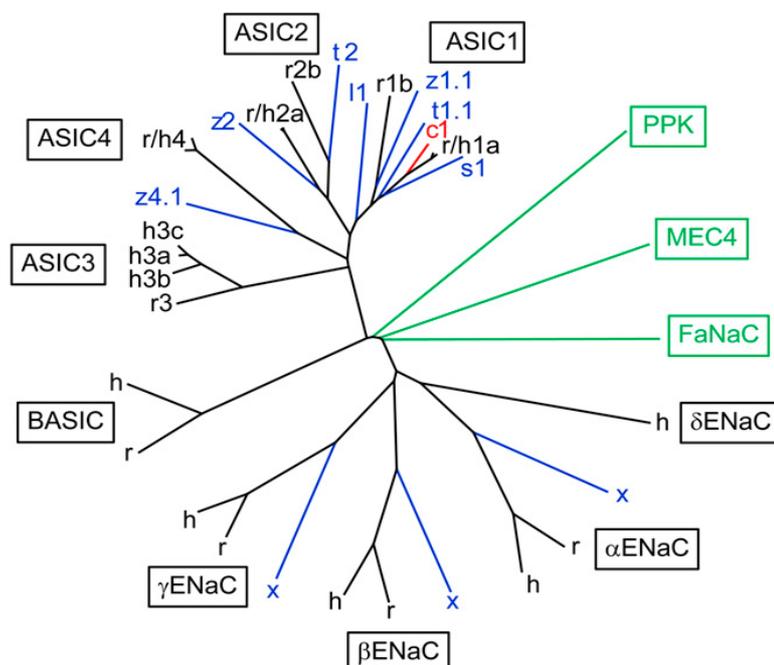


Figure 15: Arbre phylogénétique de la famille des canaux ENaC/DEG (95).

2.2.1. Les récepteurs ASIC

2.2.1.1. Fonctions et expression

Identifiés en 1997, les canaux ASIC sont des acteurs majeurs dans la perception de la douleur générée par acidose tissulaire. En effet, ils sont largement exprimés au sein du système nerveux central et périphérique (mais aussi dans des tissus non neuronaux), et plus particulièrement dans les fibres nociceptives qui sont activées par une acidification extracellulaire, même modérée (leurs pH de demi-activation étant compris entre 4 et 6,9) (96).

Les récepteurs ASICs constituent, chez les mammifères, une famille de sept isoformes (ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3, ASIC4 et ASIC5 aussi appelé BASIC) encodées par cinq gènes, qui s'associent en homo- ou hétéro-trimère pour former un canal ionique fonctionnel. Certaines isoformes, comme ASIC2 et ASIC3, ont été retrouvées dans les afférences de mécanorécepteurs, et semblent être donc plutôt impliquées dans la mécano-transduction : c'est ce rôle que semble tenir les récepteurs ASIC3 retrouvés par immuno-histochimie au sein des fibres nerveuses trigéminales du tissu pulpaire (97).

Au sein des odontoblastes humains, l'expression des récepteurs ASIC a été étudiée par immuno-histochimie en 2011. Les canaux ASIC y ont montré une immunoréactivité moindre et cytosolique pour les récepteurs ASIC1 et ASIC3, forte et membranaire pour les récepteurs ASIC2 (41).

2.2.1.2. Aspects structurels

La première cristallographie d'un récepteur ASIC est réalisée pour la première fois en 2007 sur l'isoforme ASIC1 du poulet (dont environ 90% de la séquence est partagée avec l'isoforme ASIC1a humain).

Depuis, sa structure a été étudiée sous ses différentes conformations, à l'état fermé (au pH physiologique), ouvert (initié par la liaison aux protons), ou désensibilisé (par la présence continue de protons).

C'est cette étude qui nous a permis d'entrevoir l'architecture générale des ASIC ; aucune structure cristalline n'ayant été déterminée pour les autres isoformes de cette famille (98).

Tout comme les membres de leur superfamille, les récepteurs ASIC possèdent deux domaines transmembranaires hydrophobes de type hélices- α , un large segment extracellulaire (constituant environ 70% de la séquence et plus de la moitié de sa masse protéique) et deux petites extrémités N- et C-terminales cytoplasmiques. Le domaine extracellulaire serait essentiel dans la régulation des récepteurs ASIC : en effet, il contiendrait des résidus sensibles aux protons, mis en jeu lors de l'activation des ASIC.

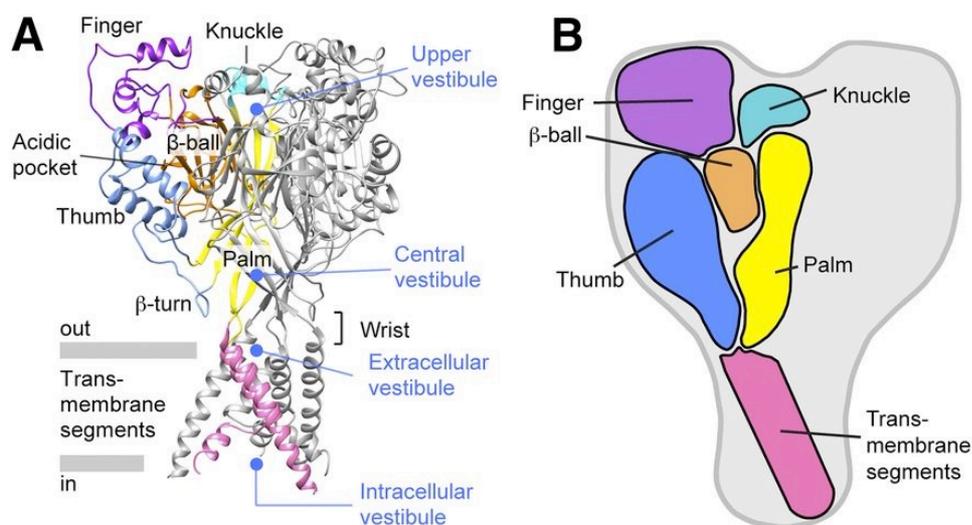


Figure 16: Schéma de la structure générale des récepteurs ASICs (95).

ASIC1 fonctionne en tant que trimère, constitué de trois sous-unités identiques entourant un pore ionique central. L'arrangement de ses sous-unités ressemble à une main serrant une balle (Figure 16).

Ainsi, les différents domaines extracellulaires furent nommés : domaine de la paume (*palm domain*), des articulations (*knuckle domain*), du doigt (*finger domain*), du pouce (*thumb domain*) et de la balle (*β -ball domain*). Les boucles reliant le domaine de la paume aux hélices transmembranaires constituent le domaine du poignet (*wrist domain*). Ces domaines sont formés de segments α hélicoïdaux, sauf les domaines de la paume et de la balle, constitués d'un feuillet β .

Le pore ionique central, délimité par les trois sous-unités, est formé de zones étroites et de larges cavités, nommés vestibules, dont la forme varie selon la conformation du récepteur. On en distingue quatre : le vestibule supérieur, le vestibule central, le vestibule extracellulaire et l'intracellulaire.

Les surfaces des vestibules central et extracellulaire sont électronégatives, attirant ainsi les cations (95). Le filtre de sélectivité est situé au niveau de la partie la plus restreinte, sous le vestibule extracellulaire : il est sélectif aux cations, et plus particulièrement au sodium.

2.2.1.3. Mécano-activation des ASIC

Les récepteurs ASIC, majoritairement activés par les protons extracellulaires, seraient également des mécanorécepteurs à bas seuils. Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette mécano-sensation et mécano-activation demeurent toutefois inconnus. Cependant, il serait possible qu'une association des récepteurs ASIC avec d'autres protéines soit nécessaire pour qu'ils puissent assurer cette fonction (95).

En effet, il a été suggéré que les canaux ASIC suivraient le modèle d'attache (*bilayer model*) décrit par Martin Chalfie, co-lauréat du prix Nobel de Chimie de 2008, dans le cadre des récepteurs neuronaux du toucher (TRN) du nématode *Caenorhabditis elegans* : la force mécanique du stimulus serait transmise au canal ionique par des filaments extracellulaires (de la matrice extracellulaire) et/ou intracellulaires (du cytosquelette), qui constituent les « attaches » (*tether*) (99).

2.2.2. Les récepteurs ENaC

2.2.2.1. Fonctions et expression

La sous-famille des récepteurs ENaC est constituée de quatre sous-unités, nommées α -ENaC, β -ENaC, γ -ENaC et δ -ENaC, encodées par quatre gènes respectifs (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G et SCNN1D, de Sodium Channel Epithelial 1 subunit). Ces canaux sodiques épithéliaux présentent une similitude de séquence de 23 à 34% entre eux, et moins de 20% avec les récepteurs ASIC (98).

Chez l'homme, les sous-unités ENaC sont principalement exprimées dans les tissus épithéliaux réabsorbant le sel, c'est-à-dire dans les reins, le côlon, les poumons, les canaux des glandes salivaires et sudoripares. En effet, les canaux sodiques épithéliaux permettent l'entrée d'un flux d'ions sodium

dans les cellules afin de maintenir l'homéostasie sel/eau, et de réguler le volume du liquide extracellulaire et/ou de la pression artérielle.

Il est à noter que certaines sous-unités ont également été retrouvées dans des tissus et/ou organes non impliqués dans cette homéostasie, tels que la peau ou la langue. Ils y joueraient d'autres rôles qui restent à déterminer (94).

Au sein des odontoblastes humains, une étude menée par immunohistochimie a révélé la présence de sous-unités β -ENaC et γ -ENaC (aucune immunoréactivité de la sous-unité α -ENaC n'a été détectée) ; leur proposant un rôle dans la mécano-transduction odontoblastique (41).

En effet, il a été proposé à la fin du vingtième siècle que ces canaux seraient mécano-sensibles et activés par un étirement membranaire : cependant, cette théorie reste largement controversée et discutée (100).

En vérité, les canaux ENaC ne présentent que deux états : ouvert (état constitutif ne requérant donc pas de facteur d'activation) et fermé. Leur activité nécessite alors d'être régulée par différents facteurs extracellulaires tels que les protons, le sodium (par auto-inhibition ou inhibition rétroactive), les protéases, ou des contraintes mécaniques de cisaillement (forces appliquées parallèlement à la surface) (101).

2.2.2.2. Modulation mécanique des canaux ENaC

Effectivement, les canaux ENaC sont exposés en permanence à des contraintes de cisaillement provoquées par l'écoulement de fluide circulant à la surface des cellules ; que ce soit dans les cellules épithéliales du rein ou les cellules endothéliales des artères. Les ENaC sont donc capables de ressentir et de transduire ces contraintes pour maintenir des fonctions physiologiques (telles que la régulation de la pression sanguine).

Il a été suggéré que la modulation mécanique des canaux sodiques épithéliaux respecterait, à l'instar des récepteurs ASIC, le modèle d'attache vu précédemment ; aussi nommé « principe de la force du filament » (*force-from filament principle*).

La force de cisaillement produite par un écoulement de fluide serait donc transmise de la matrice extracellulaire au canal ionique, via des attaches extracellulaires (qui pourraient être constituées de protéoglycanes) ; entraînant par la suite des changements conformationnels du canal et modifiant son activité (100).

2.2.2.3. Structure et limites

Après la publication de la structure tridimensionnelle du récepteur ASIC1, il a été consensuellement établi que les récepteurs de la famille DEG/ENaC seraient des trimères, donnée qui reste à confirmer par des preuves expérimentales. Ces trimères seraient constitués des trois sous-unités α -ENaC, β -ENaC et γ -ENaC pour former un canal fonctionnel.

L'absence de sous-unité α -ENaC au sein des odontoblastes humains pose donc problème pour étayer la théorie faisant de ces récepteurs des acteurs de la mécano-transduction odontoblastique : davantage de preuves expérimentales sont donc requises.

2.2.3. Sélectivité des canaux ASIC et ENaC

Les canaux ASIC et ENaC sont des canaux cationiques largement perméables aux ions sodium. Tandis que les canaux ENaC sont constitutivement ouverts pour permettre une homéostasie du système ; l'activation des ASIC permettrait quant à elle une dépolarisation du potentiel membranaire. Ces canaux montrent aussi une perméabilité relative au calcium, qui reste limitée dans des conditions physiologiques de concentration calcique et sodique extracellulaire. Toutefois, l'activation des ASIC peut être liée à l'augmentation intracellulaire du calcium, du fait de leur effet dépolarisant et de l'activation ultérieure de canaux calciques voltage-dépendants (102).

Points essentiels

Les canaux de la famille des ENaC/DEG sont indépendants du voltage et sélectifs au sodium. Parmi eux, seuls les canaux ASIC2 et les sous-unités β -ENaC et γ -ENaC seraient exprimés dans la membrane odontoblastique humaine. Ils y seraient des mécano-récepteurs, bien que ce rôle reste controversé pour les canaux ENaC qui sont constitutivement ouverts. En réalité, leur activité serait modulée par des contraintes mécaniques de cisaillement, telles par exemple le mouvement de fluide dentinaire.

2.3. D'autres potentiels nocicepteurs ?

De nombreux récepteurs seraient impliqués dans la nociception odontoblastique, que ce soit des mécanorécepteurs ou des thermorécepteurs.

Toutefois, d'autres récepteurs pourraient également être impliqués, étant exprimés dans d'autres espèces : ainsi, TRPM5 jouerait le rôle de chémorécepteur chez le rat ; Piezo2 serait un mécanorécepteur dans les odontoblastes murins. Cependant, ceci reste à confirmer chez l'Homme.

3. TRANSDUCTION ET TRANSMISSION ODONTOBLASTIQUES

3.1. L'odontoblaste : Un récepteur sensoriel ?

De par l'expression bien prouvée des canaux TRP (que ce soit TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1, TRPP2 et PC1) et ASIC2, l'odontoblaste est capable de détecter des *stimuli* externes.

L'ouverture de ces récepteurs initie un influx intracellulaire cationique, qui dépend de la perméabilité de chaque récepteur. Pour les canaux TRP, il serait majoritairement calcique. Pour les canaux ASIC et ENaC, il serait sodique. Cette réponse cellulaire constitue la première étape de la transduction sensorielle du *stimulus*.

Cette transduction pourrait être exclusivement odontoblastique, comme le suggère la théorie du transducteur odontoblastique : l'odontoblaste pourrait alors être qualifié de récepteur sensoriel.

3.1.1. Récepteur sensoriel et potentiel récepteur

Un récepteur sensoriel est généralement une extrémité périphérique d'une terminaison nerveuse afférente, mais peut également être une cellule spécialisée étroitement associée à cette terminaison.

Il se définit notamment par la capacité de son potentiel membranaire (V_m) à changer sous l'effet d'un *stimulus*, à l'origine d'une augmentation de sa perméabilité ionique, et notamment au sodium. Ceci entraîne logiquement une dépolarisation locale, appelée « potentiel de récepteur », car générée au niveau du site transducteur. Il arrive cependant que ce potentiel de récepteur soit une hyperpolarisation, comme c'est le cas pour la photo-transduction. Les changements de perméabilité induisant un potentiel de récepteur sont donc tous différents, selon le type de récepteur sensoriel.

Le potentiel de récepteur est graduable : plus le *stimulus* est intense, plus grande sera l'amplitude du potentiel récepteur. Il ne présente pas de période réfractaire, la sommation des dépolarisations suite à la répétition rapide du stimulus est donc possible. Lorsque le récepteur sensoriel est une cellule spécialisée proche de la terminaison nerveuse, il pourra déclencher un potentiel d'action dans la membrane de la terminaison nerveuse adjacente que s'il possède une amplitude suffisante.

De manière générale, la conversion de ce potentiel récepteur en potentiel d'action implique une transmission chimique intercellulaire, et la participation de canaux ioniques (Figure 17) :

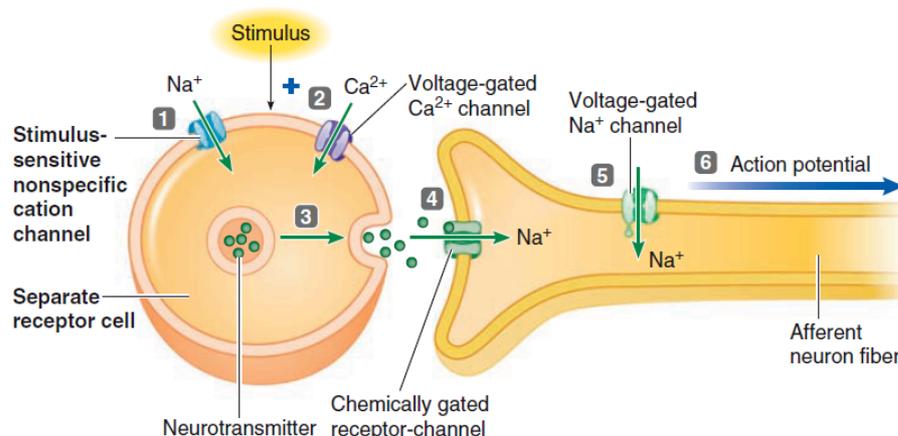


Figure 17: Schéma de la conversion d'un potentiel récepteur en potentiel d'action, à partir d'une cellule spécialisée proche d'une terminaison nerveuse (103).

1. Le *stimulus* entraîne l'ouverture de canaux spécifiques à celui-ci, occasionnant (généralement) l'entrée de sodium dans la cellule, à l'origine de la dépolarisation locale.
2. Ceci promeut l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants.
3. Il y a exocytose de neurotransmetteurs, diffusant dans une fente synaptique.
4. Ces neurotransmetteurs vont se lier avec des récepteurs protéiques spécifiques de la membrane du neurone afférent.
5. Cette liaison entraîne l'ouverture de canaux sodiques et un influx d'ions sodiums dépolarisant le neurone afférent.
6. Un potentiel d'action est généré, pour la transmission d'un train de potentiels d'actions jusqu'au système nerveux central (103).

3.1.2. Défis de la transduction sensorielle odontoblastique

Ce mécanisme de transduction sensorielle, appliqué à l'odontoblaste, soulève plusieurs défis. Premièrement, aucune structure synaptique n'a été retrouvée entre cellules odontoblastiques et fibres nerveuses. Deuxièmement, les mécanismes moléculaires odontoblastiques menant à la dépolarisation de sa membrane restent mystérieux ; la dépolarisation odontoblastique n'ayant été montrée que par des études *in vitro* (104). Toutefois, un certain nombre de canaux ioniques ont été identifiés et sembleraient participer à cette potentielle excitabilité des odontoblastes.

3.1.3. Une dépolarisation odontoblastique ?

Pour qualifier l'odontoblaste de récepteur sensoriel et soutenir la théorie de la transduction odontoblastique, l'odontoblaste doit donc être capable de dépolarisation membranaire.

L'activation des récepteurs ASIC ou ENaC mène à l'entrée intracellulaire d'ions sodiums, ce qui pourrait initier cette dépolarisation odontoblastique (102). Toutefois, ce phénomène s'explique moins aisément lorsqu'il met en jeu les récepteurs TRP, dont l'activation engendre un flux entrant calcique. En réalité, ces derniers possèderaient une fonction dépolarisante, mettant en jeu des canaux voltage-dépendants, généralement exprimés dans les cellules excitables (105).

Effectivement, un certain nombre de canaux ioniques, dépendants du voltage ou non, ont été retrouvés au sein des membranes odontoblastiques. Ils présentent d'ailleurs une expression toute particulière : en effet, ils sont tous exprimés et concentrés au pôle apical des odontoblastes, en relation étroite avec les terminaisons nerveuses trigéminales.

Ils pourraient donc constituer un réseau unique, faisant de la *terminal web* un pôle essentiel dans la perception et la transduction des *stimuli* externes (34).

Ont notamment été retrouvés au sein des odontoblastes :

- Des canaux sodiques voltage-dépendants (Na_v) (104) ;
- Des canaux potassiques voltage-dépendants (K_v) (106) ;
- Des canaux calciques voltage-dépendants (Ca_v) (48) ;
- Des canaux potassiques activés par le calcium (KCa) (107) ;
- Des échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (108) ;
- Le récepteur TREK-1 (109).

Ces différents canaux ioniques, accompagnés des récepteurs TRP, ASIC, et ENaC, seraient ainsi à l'origine de nombreux courants ioniques, pouvant initier et participer au phénomène de dépolarisation membranaire (Figure 18).

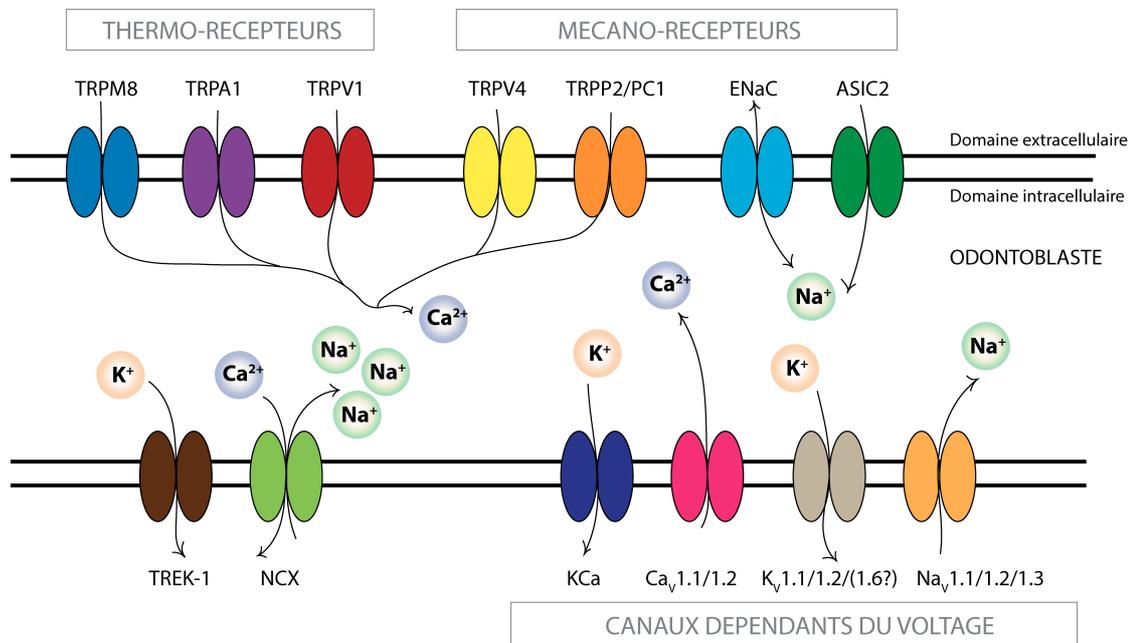


Figure 18: Schéma résumant les principaux courants et canaux impliqués dans la potentielle excitabilité de la membrane odontoblastique. Iconographie personnelle, adaptée de (73).

En effet, un courant calcique voltage-dépendant, accompagné d'un courant calcique non voltage-dépendant, a été retrouvé *in vitro* dans les odontoblastes du rat (110). De plus, les canaux Na_v seraient à l'origine de la production de courants sodiques voltage-dépendants, et à la génération de potentiels d'actions dans les odontoblastes humains en culture, en réponse à une dépolarisation par la technique du *voltage-clamp* (104).

Toutefois, ce mécanisme reste encore largement à prouver et nécessite des preuves scientifiques supplémentaires, notamment *in vivo*.

Points essentiels

Selon la théorie de la transduction odontoblastique, l'odontoblaste serait un récepteur sensoriel, c'est-à-dire capable de dépolarisation membranaire. Malgré l'expression de plusieurs canaux ioniques dépendants du voltage (ou non) à leur pôle apical, la potentielle dépolarisation odontoblastique reste encore à prouver par des études supplémentaires. Ceci constitue un frein au développement de la théorie du transducteur odontoblastique, les mécanismes d'intégration des stimuli perçus par l'odontoblaste restant à ce jour inconnus.

3.2. Transmission entre odontoblastes et fibres nerveuses

3.2.1. Synapses et neuromédiateurs

La génération d'un potentiel de récepteur nécessite sa transmission aux fibres nerveuses adjacentes, où un train de potentiel d'action sera créé. Ce mécanisme sensoriel, précédemment expliqué (voir Figure 17, page 63) implique une structure synaptique à travers de laquelle des neurotransmetteurs sont libérés pour la conversion du message électrique en message chimique.

Ce mécanisme de transmission pose problème lorsqu'il est appliqué à la communication entre cellules odontoblastiques et fibres nerveuses. En effet, bien qu'elles soient proches, elles sont séparées par une fente d'environ 20nm : aucune structure de type synaptique n'a été mise en évidence entre ces deux types cellulaires (111). De plus, la dépolarisation membranaire de l'odontoblaste n'est, à ce jour, pas encore prouvée.

Toutefois la libération de médiateurs odontoblastiques à proximité des fibres nerveuses peut tout de même être envisagée, afin de soutenir l'hypothèse faisant de l'odontoblaste une cellule sensorielle, capable de détecter les *stimuli* externes mais également de communiquer avec les fibres nerveuses adjacentes (34).

Au cours des dernières années, différents médiateurs ont été proposés pour jouer ce rôle, tels que l'oxyde nitrique (50), ou la galanine (51), mais surtout le glutamate (52) et les purines (ATP, adénosine) (112). Ces derniers sont de plus en plus mentionnés dans la littérature, c'est pourquoi nous nous intéresserons tout particulièrement aux médiateurs glutamiques et purinergiques.

3.2.2. Glutamate, Odontoblastes et Fibres nerveuses

En 2009, l'expression du récepteur mGluR5 (*Metabotropic Glutamate Receptor*) est montrée au sein des terminaisons nerveuses trigéminales innervant la pulpe de prémolaires humaines ; mais également au sein des odontoblastes. Cette expression suggère alors pour la première fois que les odontoblastes seraient capables de recevoir le glutamate extracellulaire ; pour

participer à la fois à la communication entre odontoblastes et fibres nerveuses et à la communication intercellulaire odontoblastique (113).

En effet, le récepteur mGluR5 est un récepteur métabotrope au glutamate de groupe I, faisant plus particulièrement partie de la famille des récepteurs couplés à une protéine G (GCPR). Il participe à la modulation de la transmission synaptique et de l'excitabilité neuronale du système nerveux central. Son activation déclenche une séquence d'évènements intracellulaires menant à la mobilisation du calcium et à l'activation d'une protéine kinase C, *via* l'activation d'une phospholipase C β , l'hydrolyse de phosphoinositides et la génération d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) (114).

La possibilité que l'odontoblaste communique *via* le glutamate est rendue d'autant plus intéressante qu'en 2016, une étude révèle que la concentration glutamique des odontoblastes augmente lorsque la dentine est lésée, et que sa libération, des odontoblastes en culture, est entraînée par l'augmentation calcique intracellulaire (115).

La libération de glutamate par l'odontoblaste mettrait en jeu des canaux anioniques nommés VSOR (*Volume-Sensitive Outwardly Rectifying anion channel*), dont l'activation serait dépendante de l'influx calcique intracellulaire induit par la stimulation mécanique de l'odontoblaste (52).

Ce mécanisme participerait, si ce n'est à la génération, à la modulation du mécanisme de signalisation sensoriel de la sensibilité dentinaire.

3.2.3. Transmission purinergique

L'ATP étant la principale source d'énergie intracellulaire des cellules, il fut difficile de convenir, lors de la proposition du concept de transmission purinergique dans les années 70, que cette molécule soit également un neuromédiateur spécifique. Cette transmission, largement acceptée à présent, met en jeu l'ATP ainsi que ses produits de dégradation, l'ADP (Adénosine Diphosphate), l'AMP (Adénosine Monophosphate) et l'adénosine.

Ces médiateurs vont venir se fixer sur une multitude de récepteurs exprimés à la surface des cellules neuronales, après leur libération dans la fente synaptique (116).

Cette libération peut être déclenchée par différents *stimuli*, bien qu'elle soit fréquemment activée par des *stimuli* mécaniques, et peut s'effectuer de différentes façons. En effet, chaque cellule dispose d'une réserve d'ATP cytoplasmique, qui, physiologiquement, peut être libérée par la fusion de vésicules d'ATP avec la membrane plasmique. L'ATP peut également diffuser passivement à travers des pores ou des canaux membranaires. Enfin, il peut également être libéré par un mécanisme hybride, dans lequel les vésicules d'ATP fusionnent avec des canaux perméables de la membrane plasmique, sous la dépendance du calcium (117).

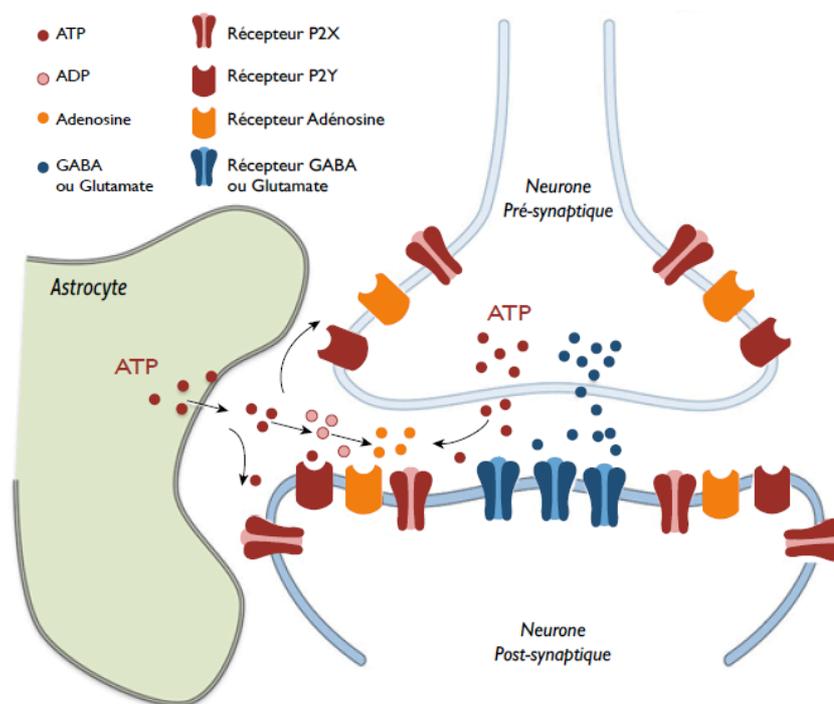


Figure 19: Schéma résumant la transmission purinergique synaptique (116).

Les récepteurs purinergiques sont nécessaires à cette transmission (Figure 19). Ils sont classés en deux catégories, différenciant les récepteurs P1 pour l'adénosine et les récepteurs P2 pour l'ATP/ADP. Les récepteurs P2 sont distingués en deux familles : la famille des P2X, récepteur ionique ligand-dépendant, et la famille des canaux P2Y, récepteurs couplés à une protéine G (tout comme les récepteurs P1) (118). A ce jour, sept récepteurs P2X (P2X1-7) et huit récepteurs P2Y ont été identifiés chez les mammifères.

3.2.4. ATP, Odontoblastes et Fibres nerveuses

Au début des années 2000, la présence de récepteurs purinergiques au sein des fibres nerveuses myélinisées et non myélinisées du tissu pulpaire humain suggère la participation de l'ATP extracellulaire dans les mécanismes nociceptifs dentaires (112). En 2014, l'expression des récepteurs TRPV4 et TRPA1 au sein des odontoblastes humains est montrée ; ainsi que la libération d'ATP suite à leur activation mécanique (119). Il devient dès lors de plus en évident que l'ATP jouerait le rôle de médiateur, pour la communication entre odontoblastes et fibres nerveuses, mais également pour la communication odontoblaste-odontoblaste (Figure 20).

Des récepteurs P2X et P2XR ont ainsi été détectés au sein de la couche sous-odontoblastique, en proche association avec les odontoblastes, mais également au sein même des odontoblastes. Des récepteurs P2Y sont quant à eux exprimés dans les cellules pulpaires, les afférences trigéminales ainsi que dans les odontoblastes (117). Le récepteur P2X₃ serait tout particulièrement exprimé au sein des afférences trigéminales, tandis que les récepteurs P2Y₁ et P2Y₁₂ participent à la communication inter-odontoblastes (120).

Il semblerait que l'ATP intracellulaire soit transporté au sein des odontoblastes par un transporteur vésiculaire des nucléotides VNUT ; leur expression ayant été montrée *in vitro* et *in vivo* dans des odontoblastes issus du rat, suite à leur stimulation thermique (121).

La libération de l'ATP intracellulaire odontoblastique mettrait ensuite en jeu des protéines de la famille des pannexines, et notamment la protéine PANX-1 exprimée dans l'intégralité du corps cellulaire de l'odontoblaste. Une autre pannexine, PANX-3 y aurait été également retrouvée. Ces protéines sont perméables aux petites molécules, d'une taille d'1 kDa maximum ; et sont sensibles à la dépolarisation et la stimulation mécanique des membranes plasmiques, autorisant ainsi le passage de l'ATP (122).

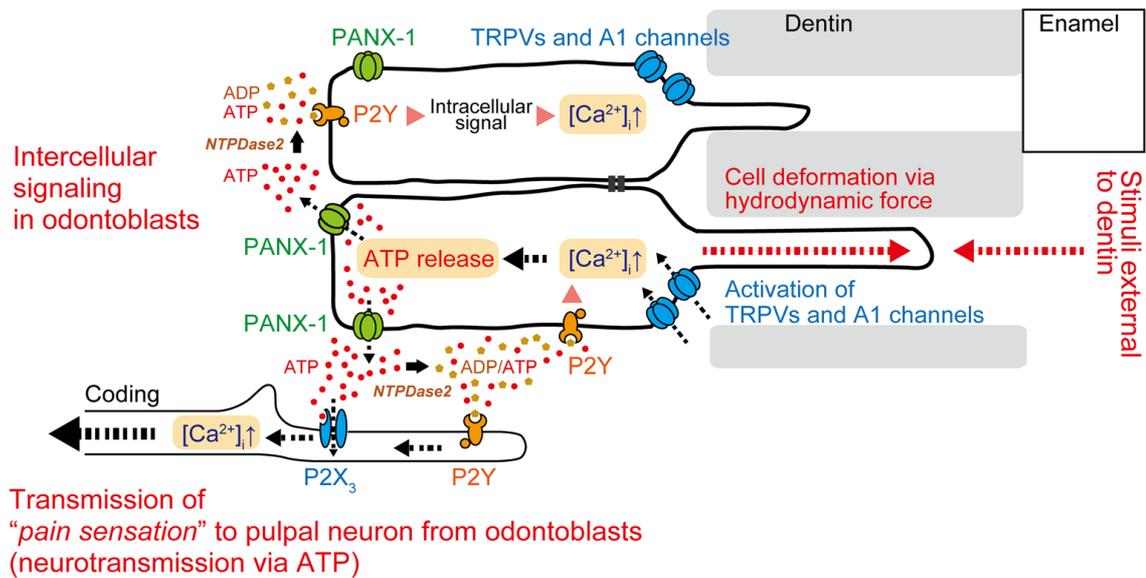


Figure 20: Schéma de la communication chimique purinergique entre odontoblastes et entre fibres nerveuses et odontoblastes (123).

Des enzymes participeraient également à cette machinerie purinergique, modulant par leur action la magnitude et la durée des signaux douloureux. De la famille des E-NTPDaseS (Ecto-Nucléotide Pyrophosphatases /phosphodiesterases), les enzymes NTPDase-2 et NTPDase-3 hydrolysent l'ATP extracellulaire en ADP (agoniste endogène des récepteurs P2Y₁, P2Y₁₂), en AMP et adénosine, respectivement. Elles contribuent ainsi à la diminution de la concentration en ATP extracellulaire.

L'enzyme NTPDase-2 a montré une immunoréactivité positive au sein des faisceaux nerveux de la pulpe dentaire, du plexus de Raschkow et dans la couche odontoblastique ; tandis que l'enzyme NTPDase-3 aurait été retrouvée dans la couche sous-odontoblastique (122).

Les métabolites issus de la déphosphorylation de l'ATP (l'ADP, l'AMP et l'adénosine) réguleraient ce mécanisme purinergique, leur concentration augmentant suite à l'action des ATPases. L'adénosine se lierait aux récepteurs P1, l'ADP aux récepteurs P2Y, par un mécanisme paracrine, déclenchant ainsi des signaux calciques intracellulaires. Ceci promouvrait la libération d'ATP et régulerait l'expression des connexines, des pannexines, des récepteurs purinergiques et des ecto-ATPases (122).

Dans la littérature, un autre type protéique de la famille des connexines, fut envisagé pour participer à cette transmission purinergique: la connexine 43 (Cx43). Cet hémi-canal forme des jonctions communicantes entre odontoblastes pour participer à la communication électrique intercellulaire. Cette protéine est connue pour être capable de contribuer à la libération extracellulaire d'ATP. Ce rôle impose toutefois un environnement pathologique, tel qu'une concentration calcique extracellulaire faible ou un potentiel de membrane élevé (+60mV). Les connexines 43 semblent donc peu susceptibles de contribuer à la libération d'ATP suite à l'activation mécanique des odontoblastes ; d'autant que la présence de Gap19, antagoniste spécifique des Cx43 n'inhibe en aucune façon l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire (123).

3.2.5. Vers une quatrième théorie ?

A ce jour, la théorie de la transduction odontoblastique ne peut être démontrée complètement, notamment par le fait que la capacité de cette cellule à être excitable n'est pas encore prouvée. La théorie hydrodynamique demeure donc la théorie la plus acceptée dans le domaine scientifique, bien qu'elle ne réponde pas à toutes les situations.

En réalité, ces deux théories ne doivent pas nécessairement être considérées séparément. Il devient de plus en plus évident que l'odontoblaste serait à la frontière entre ces deux théories, au centre d'un système mécano-sensoriel récemment nommé « *The Odontoblast Hydrodynamic Receptor Theory* » (123).

Selon cette théorie hybride, l'odontoblaste serait bien une cellule sensorielle, détectant les forces hydrodynamiques exercées au sein des tubules dentinaires par le fluide dentinaire (en réponse aux *stimuli*), grâce notamment aux canaux TRP. Les odontoblastes ainsi « activés » relâcheraient du glutamate et/ou de l'ATP, pour communiquer avec les fibres nerveuses adjacentes et donc pour transmettre le message sensoriel jusqu'aux aires corticales (Figure 20).

Le cil primaire odontoblastique pourrait par ailleurs jouer un rôle majeur dans ce système, cet organite étant reconnu pour être un capteur de mouvement de fluide au sein d'autres systèmes.

Points essentiels

A défaut d'être un transducteur sensoriel, il est de plus en plus probant que l'odontoblaste participerait à la perception et la transmission des stimuli externes, parallèlement au fluide dentinaire, selon une théorie hybride nommée « Odontoblast Hydrodynamic Receptor ».

Ce nouveau concept intègre les forces hydrodynamiques du mouvement de fluide dentinaire, généré par les stimuli appliqués sur la dentine à nu.

Ces forces stimuleraient mécaniquement les odontoblastes, par déformation membranaire, via l'activation de mécano-récepteurs.

L'ouverture de ces derniers, et notamment des canaux de la famille des TRP, déclencherait une arrivée massive d'ions calcium dans le cytoplasme odontoblastique. En retour, une libération de médiateurs, de l'ATP et/ou du glutamate, est observée. Par leur fixation sur leurs récepteurs spécifiques exprimés dans les membranes des fibres nerveuses adjacentes, ces médiateurs permettraient alors la transmission nerveuse des stimuli externes ; jusqu'à leur intégration corticale, où ils deviendront douleur.

DISCUSSION

A ce jour, les modalités sensorielles de la sensibilité dentinaire restent controversées. En effet, le mode de transmission des *stimuli* externes appliqués sur une dentine nue, menant à la génération d'influx nerveux pulpaire et donc, à la génération de douleurs dentinaires, font encore l'objet de nombreux débats. Bien que trois théories aient été proposées, aucune ne satisfait entièrement les différentes modalités sensorielles de la dent.

Ainsi, depuis quelques années, de plus en plus d'études insistent sur le rôle central de l'odontoblaste dans ce mécanisme sensoriel. Elles ont conduit à la proposition d'une quatrième théorie, mêlant la théorie hydrodynamique et la théorie de la transduction odontoblastique. Mais bien qu'il existe de plus en plus de preuves soutenant cette théorie hybride, des études complémentaires sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur ce concept novateur.

Des études approfondies devront analyser les mécanismes d'activation, les rôles précis ainsi que les possibles interactions entre canaux ioniques mécanosensibles et thermosensibles de l'odontoblaste. Les mécanismes d'intégration des signaux détectés par l'odontoblaste restent à préciser. Les études futures devront également s'efforcer de clarifier le rôle du cil primaire comme capteur de mouvement de fluide. Enfin, l'identification des protéines impliquées dans la transmission chimique intercellulaire demeure un impératif.

En effet, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine des sensibilités dentinaires permettra la mise en œuvre de nouvelles approches thérapeutiques, ou préventives. De ce fait, l'utilisation d'antagonistes appropriés aux canaux TRP, ASIC ou aux protéines impliquées dans la transmission chimique intercellulaire odontoblastes-fibres nerveuses constituerait une piste potentielle pour traiter les sensibilités dentinaires.

CONCLUSION

Depuis sa proposition en 1968, la théorie hydrodynamique de Brännstrom constitue la théorie la plus largement acceptée et reconnue dans le domaine scientifique pour expliciter les mécanismes sensoriels à l'origine des sensibilités, voire des douleurs, dentinaires. Cependant, depuis quelques années, l'odontoblaste semble devenir la cellule clé d'un mécanisme mécano-sensoriel, justifiant l'apparition d'une nouvelle théorie nommée « *Odontoblast Hydrodynamic Receptor Theory* ».

Par l'expression de canaux ioniques mécanosensibles et thermosensibles au sein de la membrane odontoplastique, l'odontoblaste serait capable de percevoir les stimulations appliquées sur la dentine. Par l'existence d'une transmission purinergique et/ou glutamique entre odontoblastes et fibres nerveuses, ces cellules seraient capables de communiquer pour la transmission des *stimuli* jusqu'aux aires corticales. Ces données soutiennent le rôle sensoriel des odontoblastes.

Cette nouvelle théorie pourrait constituer une piste thérapeutique encore inexplorée pour le traitement des sensibilités dentinaires, par l'utilisation d'antagonistes ciblés, aux canaux TRP par exemple.

Auparavant, il faudra étudier les effets de l'inflammation sur ce mécanisme. Les cytokines inflammatoires modèleraient les canaux TRP fonctionnels, notamment lors d'une inflammation induite par lésion carieuse. De plus, la pulpe dentaire étant encapsulée dans une chambre inextensible, l'arrivée de médiateurs inflammatoires et de facteurs de croissance pourrait entraîner une augmentation de la sensibilité à la douleur : à titre d'exemple, une pulpite irréversible entraîne une hyperexcitabilité dentaire aux *stimuli* externes, notamment thermiques. Quel rôle l'odontoblaste pourrait-il jouer dans ces douleurs, à la frontière entre douleurs dentinaires et douleurs inflammatoires ?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dehen H, Broucker TD. Troubles de la sensibilité. 1996;EMC-Neurologie 1996;11(1):1-0 [Article 17-013-A-10].
2. Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin D. Neurobiologie de la douleur trigéminal. MS Médecine Sci ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2003 Vol 19 N° 5 P 567-574. mai 2003;
3. Kumar GS. Orban's Oral Histology & Embryology - 14th Edition. Elsevier; 2015. 458 p.
4. Goldberg M. Histologie du complexe dentinopulpaire. In: EMC (Elsevier-Masson SAS, Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-007-B-10. 2008.
5. Jain N, Gupta A, N M. An insight into neurophysiology of pulpal pain: facts and hypotheses. Korean J Pain. oct 2013;26(4):347-55.
6. Orchardson R, Cadden SW. An update on the physiology of the dentine-pulp complex. Dent Update. mai 2001;28(4):200-6, 208-9.
7. Simon S, Pertot PM Willy. Endodontie - Editions CdP. Initiatives Sante; 2015. 1347 p.
8. Fried K, Sessle BJ, Devor M. The paradox of pain from tooth pulp: low-threshold « algoneurons »? Pain. déc 2011;152(12):2685-9.
9. Fried K, Gibbs JL. Dental pulp innervation. Dent Pulp Biol Pathol Regen Ther. 1 mars 2014;75-95.
10. Chung G, Jung SJ, Oh SB. Cellular and molecular mechanisms of dental nociception. J Dent Res. nov 2013;92(11):948-55.
11. Kim HY, Chung G, Jo HJ, Kim YS, Bae YC, Jung SJ, et al. Characterization of dental nociceptive neurons. J Dent Res. juin 2011;90(6):771-6.
12. Vandewauw I, Owsianik G, Voets T. Systematic and quantitative mRNA expression analysis of TRP channel genes at the single trigeminal and dorsal root ganglion level in mouse. BMC Neurosci. 14 févr 2013;14:21.
13. Brännström M, Lindén LA, Aström A. The hydrodynamics of the dental tubule and of pulp fluid. A discussion of its significance in relation to dentinal sensitivity. Caries Res. 1967;1(4):310-7.
14. Li Y, Ikeda H, Suda H. Determination of the functional space for fluid movement in the rat dentinal tubules using fluorescent microsphere. Arch Oral Biol. juill 2013;58(7):780-7.
15. Mjör IA. Dentin permeability: the basis for understanding pulp reactions and adhesive technology. Braz Dent J. 2009;20(1):3-16.
16. Lenzi TL, Guglielmi C de AB, Arana-Chavez VE, Raggio DP. Tubule density and diameter in coronal dentin from primary and permanent human teeth. Microsc Microanal Off J Microsc Soc Am Microbeam Anal Soc Microsc Soc Can. déc 2013;19(6):1445-9.

17. Bhagwat S, Heredia A, M L, Mumbai N. The Smear Layer Revisited. *Indian J Med Res Pharm Sci.* 30 janv 2016;3(1).
18. Pashley DH. How can sensitive dentine become hypersensitive and can it be reversed? *J Dent.* juill 2013;41(0 4):S49-55.
19. W. Aschheim K. Bleaching and related agents. In 2015. p. 252-80.
20. Gillam D. *Dentine Hypersensitivity: Advances in Diagnosis, Management, and Treatment.* 2015.
21. Brännström M. The hydrodynamic theory of dentinal pain: Sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome. *J Endod.* 1 janv 1986;12(10):453-7.
22. Gibbs JL, Melnyk JL, Basbaum AI. Differential TRPV1 and TRPV2 channel expression in dental pulp. *J Dent Res.* juin 2011;90(6):765-70.
23. Hermansteyne TO, Markowitz K, Fan L, Gold MS. Mechanotransducers in rat pulpal afferents. *J Dent Res.* sept 2008;87(9):834-8.
24. Su K-C, Chang C-H, Chuang S-F, Ng EY-K. The effect of dentinal fluid flow during loading in various directions--simulation of fluid-structure interaction. *Arch Oral Biol.* juin 2013;58(6):575-82.
25. Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C. *Textbook of Endodontology.* John Wiley & Sons; 2013. 812 p.
26. Niu L, Dong S-J, Kong T-T, Wang R, Zou R, Liu Q-D. Heat Transfer Behavior across the Dentino-Enamel Junction in the Human Tooth. *PloS One.* 2016;11(9):e0158233.
27. Oskui IZ, Ashtiani MN, Hashemi A, Jafarzadeh H. Effect of thermal stresses on the mechanism of tooth pain. *J Endod.* nov 2014;40(11):1835-9.
28. Linsuwanont P, Palamara JEA, Messer HH. An investigation of thermal stimulation in intact teeth. *Arch Oral Biol.* mars 2007;52(3):218-27.
29. Linsuwanont P, Versluis A, Palamara JE, Messer HH. Thermal stimulation causes tooth deformation: a possible alternative to the hydrodynamic theory? *Arch Oral Biol.* mars 2008;53(3):261-72.
30. Lin M, Luo ZY, Bai BF, Xu F, Lu TJ. Fluid Mechanics in Dentinal Microtubules Provides Mechanistic Insights into the Difference between Hot and Cold Dental Pain. *PLoS ONE.* 23 mars 2011;6(3).
31. Lin M, Xu F, Lu TJ, Bai BF. A review of heat transfer in human tooth--experimental characterization and mathematical modeling. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* juin 2010;26(6):501-13.
32. Lin M, Genin GM, Xu F, Lu T. Thermal Pain in Teeth: Electrophysiology Governed by Thermomechanics. *Appl Mech Rev.* mai 2014;66(3):0308011-3080114.
33. Chidchuangchai W, Vongsavan N, Matthews B. Sensory transduction mechanisms responsible for pain caused by cold stimulation of dentine in man. *Arch Oral Biol.* févr 2007;52(2):154-60.

34. Maurin J-C, Couble M-L, Thivichon-Prince B, Magloire H. [Odontoblast: a key cell involved in the perception of dentinal pain]. *Med Sci MS. mars* 2013;29(3):293-9.
35. Son AR, Yang YM, Hong JH, Lee SI, Shibukawa Y, Shin DM. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission. *J Dent Res. nov* 2009;88(11):1014-9.
36. Sato M, Sobhan U, Tsumura M, Kuroda H, Soya M, Masamura A, et al. Hypotonic-induced stretching of plasma membrane activates transient receptor potential vanilloid channels and sodium-calcium exchangers in mouse odontoblasts. *J Endod. juin* 2013;39(6):779-87.
37. Yeon KY, Chung G, Shin MS, Jung SJ, Kim JS, Oh SB. Adult rat odontoblasts lack noxious thermal sensitivity. *J Dent Res. avr* 2009;88(4):328-32.
38. Tsumura M, Sobhan U, Sato M, Shimada M, Nishiyama A, Kawaguchi A, et al. Functional expression of TRPM8 and TRPA1 channels in rat odontoblasts. *PloS One. 2013;8(12):e82233.*
39. Kwon M, Baek SH, Park C-K, Chung G, Oh SB. Single-cell RT-PCR and immunocytochemical detection of mechanosensitive transient receptor potential channels in acutely isolated rat odontoblasts. *Arch Oral Biol. déc* 2014;59(12):1266-71.
40. Kim YS, Jung HK, Kwon TK, Kim CS, Cho JH, Ahn DK, et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 in human dental pulp. *J Endod. août* 2012;38(8):1087-92.
41. Solé-Magdalena A, Revuelta EG, Menéñez-Díaz I, Calavia MG, Cobo T, García-Suárez O, et al. Human odontoblasts express transient receptor protein and acid-sensing ion channel mechanosensor proteins. *Microsc Res Tech. mai* 2011;74(5):457-63.
42. El Karim IA, Linden GJ, Curtis TM, About I, McGahon MK, Irwin CR, et al. Human odontoblasts express functional thermo-sensitive TRP channels: Implications for dentin sensitivity. *PAIN®. 1 oct* 2011;152(10):2211-23.
43. Tazawa K, Ikeda H, Kawashima N, Okiji T. Transient receptor potential melastatin (TRPM) 8 is expressed in freshly isolated native human odontoblasts. *Arch Oral Biol. 1 mars* 2017;75:55-61.
44. Khatibi Shahidi M, Krivanek J, Kaukua N, Ernfors P, Hladik L, Kostal V, et al. Three-dimensional Imaging Reveals New Compartments and Structural Adaptations in Odontoblasts. *J Dent Res. juill* 2015;94(7):945-54.
45. Venkatesh D. Primary cilia. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP. avr* 2017;21(1):8-10.
46. Couve E, Osorio R, Schmachtenberg O. The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging. *J Dent Res. sept* 2013;92(9):765-72.
47. Thivichon-Prince B, Couble ML, Giamarchi A, Delmas P, Franco B, Romio L, et al. Primary cilia of odontoblasts: possible role in molar morphogenesis. *J Dent Res. oct* 2009;88(10):910-5.
48. Magloire H, Maurin JC, Couble ML, Shibukawa Y, Tsumura M, Thivichon-Prince B, et al. Topical review. Dental pain and odontoblasts: facts and hypotheses. *J Orofac Pain. 2010;24(4):335-49.*

49. Südhof TC. The molecular machinery of neurotransmitter release (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl.* 17 nov 2014;53(47):12696-717.
50. Korkmaz Y, Baumann MA, Steinritz D, Schröder H, Behrends S, Addicks K, et al. NO-cGMP signaling molecules in cells of the rat molar dentin-pulp complex. *J Dent Res.* juill 2005;84(7):618-23.
51. Suzuki H, Iwanaga T, Yoshie H, Li J, Yamabe K, Yanaihara N, et al. Expression of galanin receptor-1 (GALR1) in the rat trigeminal ganglia and molar teeth. *Neurosci Res.* mars 2002;42(3):197-207.
52. Nishiyama A, Sato M, Kimura M, Katakura A, Tazaki M, Shibukawa Y. Intercellular signal communication among odontoblasts and trigeminal ganglion neurons via glutamate. *Cell Calcium.* 1 nov 2016;60(5):341-55.
53. Lee BM, Jo H, Park G, Kim YH, Park CK, Jung SJ, et al. Extracellular ATP Induces Calcium Signaling in Odontoblasts. *J Dent Res.* févr 2017;96(2):200-7.
54. Julia F Doerner, David E. Clapham. Transient Receptor Potential channels | Introduction | BPS/IUPHAR Guide to PHARMACOLOGY. 2018.
55. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 23 oct 1997;389(6653):816-24.
56. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol Cell.* févr 2002;9(2):229-31.
57. Cui M, Gosu V, Basith S, Hong S, Choi S. Polymodal Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Nocisensor: Structure, Modulators, and Therapeutic Applications. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2016;104:81-125.
58. Liao M, Cao E, Julius D, Cheng Y. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature.* 5 déc 2013;504(7478):107-12.
59. Devesa I, Planells-Cases R, Fernández-Ballester G, González-Ros JM, Ferrer-Montiel A, Fernández-Carvajal A. Role of the transient receptor potential vanilloid 1 in inflammation and sepsis. *J Inflamm Res.* 24 mai 2011;4:67-81.
60. Zhang F, Jara-Oseguera A, Chang T-H, Bae C, Hanson SM, Swartz KJ. Heat activation is intrinsic to the pore domain of TRPV1. *Proc Natl Acad Sci.* 9 janv 2018;115(2):E317-24.
61. Sánchez-Moreno A, Guevara-Hernández E, Contreras-Cervera R, Rangel-Yescas G, Ladrón-de-Guevara E, Rosenbaum T, et al. Irreversible temperature gating in trpv1 sheds light on channel activation. *eLife.* 5 juin 2018;7.
62. Melnick C, Kaviany M. Thermal actuation in TRPV1: Role of embedded lipids and intracellular domains. *J Theor Biol.* 7 mai 2018;444:38-49.
63. Sosa-Pagán JO, Iversen ES, Grandl J. TRPV1 temperature activation is specifically sensitive to strong decreases in amino acid hydrophobicity. *Sci Rep.* 3 avr 2017;7(1):549.
64. Gao Y, Cao E, Julius D, Cheng Y. TRPV1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action. *Nature.* 16 2016;534(7607):347-51.

65. Wen H, Zheng W. Decrypting the Heat Activation Mechanism of TRPV1 Channel by Molecular Dynamics Simulation. *Biophys J.* 9 janv 2018;114(1):40-52.
66. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:207-45.
67. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP Channels: The Key Transducers of Nociception and Pain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;131:73-118.
68. Sánchez-Moreno A, Guevara-Hernández E, Contreras-Cervera R, Rangel-Yescas G, Ladrón-de-Guevara E, Rosenbaum T, et al. Irreversible temperature gating in trpv1 sheds light on channel activation [Internet]. *eLife.* 2018 [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://elifesciences.org/articles/36372>
69. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol.* 1 août 2016;594(15):4151-69.
70. Paulsen CE, Armache J-P, Gao Y, Cheng Y, Julius D. Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms. *Nature.* 24 sept 2015;525(7570):552.
71. Zygmunt PM, Högestätt ED. TRPA1. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:583-630.
72. Castillo K, Diaz-Franulic I, Canan J, Gonzalez-Nilo F, Latorre R. Thermally activated TRP channels: molecular sensors for temperature detection. *Phys Biol.* 2018;15(2):021001.
73. Hoffstaetter LJ, Bagriantsev SN, Gracheva EO. TRPs et al.: a molecular toolkit for thermosensory adaptations. *Pflugers Arch.* mai 2018;470(5):745-59.
74. Chen J. The evolutionary divergence of TRPA1 channel: heat-sensitive, cold-sensitive and temperature-insensitive. *Temp Multidiscip Biomed J.* 11 févr 2015;2(2):158-9.
75. Hoffmann T, Kistner K, Miermeister F, Winkelmann R, Wittmann J, Fischer MJM, et al. TRPA1 and TRPV1 are differentially involved in heat nociception of mice. *Eur J Pain Lond Engl.* nov 2013;17(10):1472-82.
76. Moparathi L, Kichko TI, Eberhardt M, Högestätt ED, Kjellbom P, Johanson U, et al. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity. *Sci Rep.* 28 juin 2016;6:28763.
77. Yin Y, Wu M, Zubcevic L, Borschel WF, Lander GC, Lee S-Y. Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8. *Science.* 12 2018;359(6372):237-41.
78. Almaraz L, Manenschijn J-A, de la Peña E, Viana F. TRPM8. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:547-79.
79. Garcia-Elias A, Mrkonjić S, Jung C, Pardo-Pastor C, Vicente R, Valverde MA. The TRPV4 Channel. In: Nilius B, Flockerzi V, éditeurs. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels: Volume I* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cité 17 sept 2018]. p. 293-319. (*Handbook of Experimental Pharmacology*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_12
80. Gu Y, Gu C. Physiological and Pathological Functions of Mechanosensitive Ion Channels. *Mol Neurobiol.* oct 2014;50(2):339-47.

81. White JPM, Cibelli M, Urban L, Nilius B, McGeown JG, Nagy I. TRPV4: Molecular Conductor of a Diverse Orchestra. *Physiol Rev.* 2016;96(3):911-73.
82. Sharif-Naeini R. Chapter Three - Contribution of Mechanosensitive Ion Channels to Somatosensation. In: Price TJ, Dussor G, éditeurs. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Academic Press; 2015 [cité 15 févr 2018]. p. 53-71. (Molecular and Cell Biology of Pain; vol. 131). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187711731400026X>
83. Pedersen SF, Nilius B. Transient receptor potential channels in mechanosensing and cell volume regulation. *Methods Enzymol.* 2007;428:183-207.
84. Garcia-Elias A, Mrkonjic S, Pardo-Pastor C, Inada H, Hellmich UA, Rubio-Moscardó F, et al. Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate-dependent rearrangement of TRPV4 cytosolic tails enables channel activation by physiological stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 juin 2013;110(23):9553-8.
85. Semmo M, Köttgen M, Hofherr A. The TRPP subfamily and polycystin-1 proteins. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:675-711.
86. Jerman S, Ward HH, Lee R, Lopes CAM, Fry AM, MacDougall M, et al. OFD1 and flotillins are integral components of a ciliary signaling protein complex organized by polycystins in renal epithelia and odontoblasts. *PloS One.* 2014;9(9):e106330.
87. Shen PS, Yang X, DeCaen PG, Liu X, Bulkley D, Clapham DE, et al. The Structure of the Polycystic Kidney Disease Channel PKD2 in Lipid Nanodiscs. *Cell.* 20 oct 2016;167(3):763-773.e11.
88. Kübelbeck K= A. Deutsch: Schema der beiden Proteine PKD1 und PKD2. Nach einer Vorlage von <http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2003/MaloneyH/Polycystins.html> [Internet]. 2008 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PKD1PKD2_en.png
89. Zhu J, Yu Y, Ulbrich MH, Li M, Isacoff EY, Honig B, et al. Structural model of the TRPP2/PKD1 C-terminal coiled-coil complex produced by a combined computational and experimental approach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 juin 2011;108(25):10133-8.
90. Feng S, Rodat-Despoix L, Delmas P, Ong ACM. A Single Amino Acid Residue Constitutes the Third Dimerization Domain Essential for the Assembly and Function of the Tetrameric Polycystin-2 (TRPP2) Channel. *J Biol Chem.* 27 mai 2011;286(21):18994-9000.
91. Salehi-Najafabadi Z, Li B, Valentino V, Ng C, Martin H, Yu Y, et al. Extracellular Loops Are Essential for the Assembly and Function of Polycystin Receptor-Ion Channel Complexes. *J Biol Chem.* 10 2017;292(10):4210-21.
92. Su Q, Hu F, Ge X, Lei J, Yu S, Wang T, et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science.* 7 sept 2018;361(6406):eaat9819.
93. Nag S, Resnick A. Biophysics and biofluid dynamics of primary cilia: evidence for and against the flow-sensing function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 01 2017;313(3):F706-20.
94. Boscardin E, Alijevic O, Hummler E, Frateschi S, Kellenberger S. The function and regulation of acid-sensing ion channels (ASICs) and the epithelial Na(+) channel

(ENaC): IUPHAR Review 19. Br J Pharmacol. 2016;173(18):2671-701.

95. Kellenberger S, Schild L. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCI. Structure, Function, and Pharmacology of Acid-Sensing Ion Channels and the Epithelial Na⁺ Channel. Pharmacol Rev. 1 janv 2015;67(1):1-35.

96. Lingueglia E. [Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) in pain]. Biol Aujourdhui. 2014;208(1):13-20.

97. Chen C-C, Wong C-W. Neurosensory mechanotransduction through acid-sensing ion channels. J Cell Mol Med. mars 2013;17(3):337-49.

98. Hanukoglu I. ASIC and ENaC type sodium channels: conformational states and the structures of the ion selectivity filters. FEBS J. 2017;284(4):525-45.

99. Cheng Y-R, Jiang B-Y, Chen C-C. Acid-sensing ion channels: dual function proteins for chemo-sensing and mechano-sensing. J Biomed Sci. 24 mai 2018;25(1):46.

100. Knoepp F, Ashley Z, Barth D, Kazantseva M, Szczesniak PP, Clauss WG, et al. Mechanical activation of epithelial Na⁺ channel relies on an interdependent activity of the extracellular matrix and extracellular N-glycans of α ENaC. bioRxiv. 25 janv 2017;102756.

101. Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. Gene. 1 avr 2016;579(2):95-132.

102. Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, Trang T, Salter MW, Zamponi GW. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev. janv 2014;94(1):81-140.

103. Sherwood L. Human Physiology. Cengage Learning; 2014. 380 p.

104. Allard B, Magloire H, Couble ML, Maurin JC, Bleicher F. Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts: possible role in tooth pain transmission. J Biol Chem. 29 sept 2006;281(39):29002-10.

105. Gees M, Colsoul B, Nilius B. The role of transient receptor potential cation channels in Ca²⁺ signaling. Cold Spring Harb Perspect Biol. oct 2010;2(10):a003962.

106. Kojima Y, Kimura M, Higashikawa A, Kono K, Ando M, Tazaki M, et al. Potassium Currents Activated by Depolarization in Odontoblasts. Front Physiol. 2017;8:1078.

107. Ichikawa H, Kim H-J, Shuprisha A, Shikano T, Tsumura M, Shibukawa Y, et al. Voltage-dependent sodium channels and calcium-activated potassium channels in human odontoblasts in vitro. J Endod. oct 2012;38(10):1355-62.

108. Tsumura M, Okumura R, Tatsuyama S, Ichikawa H, Muramatsu T, Matsuda T, et al. Ca²⁺ Extrusion via Na⁺-Ca²⁺ Exchangers in Rat Odontoblasts. J Endod. 1 avr 2010;36:668-74.

109. Magloire H, Lesage F, Couble ML, Lazdunski M, Bleicher F. Expression and localization of TREK-1 K⁺ channels in human odontoblasts. J Dent Res. juill 2003;82(7):542-5.

110. Kojima Y, Higashikawa A, Kimura M, Sato M, Mochizuki H, Ogura K, et al. Depolarization-induced Intracellular Free Calcium Concentration Increases Show No Desensitizing Effect in Rat Odontoblasts. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2015;56(2):131-4.
111. Bleicher F, Richard B, Thivichon-Prince B, Farges J-C, Carrouel F. Chapter 30 - Odontoblasts and Dentin Formation. In: Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M, éditeurs. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences* [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cité 1 oct 2018]. p. 379-95. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971579000345>
112. Alavi AM, Dubyak GR, Burnstock G. Immunohistochemical evidence for ATP receptors in human dental pulp. *J Dent Res.* févr 2001;80(2):476-83.
113. Kim YS, Kim YJ, Paik SK, Cho YS, Kwon TG, Ahn DK, et al. Expression of Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 in Human Dental Pulp. *J Endod.* 1 mai 2009;35(5):690-4.
114. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010;50:295-322.
115. Cho YS, Ryu CH, Won JH, Vang H, Oh SB, Ro JY, et al. Rat odontoblasts may use glutamate to signal dentin injury. *Neuroscience.* 29 oct 2016;335:54-63.
116. Boué-Grabot E, Rebola N. Les purines : des acteurs clés de la neuromodulation synaptiques. *Lett Neurosci.* 1 janv 2014;N°47:12-4.
117. Solé-Magdalena A, Martínez-Alonso M, Coronado CA, Junquera LM, Cobo J, Vega JA. Molecular basis of dental sensitivity: The odontoblasts are multisensory cells and express multifunctional ion channels. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges.* janv 2018;215:20-9.
118. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci CMLS.* juin 2007;64(12):1471-83.
119. Egbuniwe O, Grover S, Duggal AK, Mavroudis A, Yazdi M, Renton T, et al. TRPA1 and TRPV4 Activation in Human Odontoblasts Stimulates ATP Release. *J Dent Res.* 1 sept 2014;93(9):911-7.
120. Sato M, Furuya T, Kimura M, Kojima Y, Tazaki M, Sato T, et al. Intercellular Odontoblast Communication via ATP Mediated by Pannexin-1 Channel and Phospholipase C-coupled Receptor Activation. *Front Physiol.* 10 nov 2015;6.
121. Ikeda E, Goto T, Gunjigake K, Kuroishi K, Ueda M, Kataoka S, et al. Expression of Vesicular Nucleotide Transporter in Rat Odontoblasts. *Acta Histochem Cytochem.* 27 févr 2016;49(1):21-8.
122. Liu X, Wang C, Fujita T, Malmstrom HS, Nedergaard M, Ren YF, et al. External Dentin Stimulation Induces ATP Release in Human Teeth. *J Dent Res.* sept 2015;94(9):1259-66.
123. Shibukawa Y, Sato M, Kimura M, Sobhan U, Shimada M, Nishiyama A, et al. Odontoblasts as sensory receptors: transient receptor potential channels, pannexin-1, and ionotropic ATP receptors mediate intercellular odontoblast-neuron signal transduction. *Pflugers Arch.* avr 2015;467(4):843-63.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1: SCHEMA DE L'ORGANISATION DU COMPLEXE SENSITIF DU TRIJUMEAU (2).....	21
FIGURE 2: PHOTOGRAPHIE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE DE TERMINAISONS NERVEUSES CHEMINANT DU PLEXUS DE RASHKOW AUX ODONTOBLASTES (3).....	22
FIGURE 3: SCHEMA DES THEORIES DE LA CONDUCTION DIRECTE (A), HYDRODYNAMIQUE (B) ET DE LA TRANSDUCTION ODONTOBLASTIQUE (C) (10).....	25
FIGURE 4: PHOTOGRAPHIES DE DENTINE SUPERFICIELLE, MOYENNE ET PROFONDE (DE GAUCHE A DROITE) ISSUES DE MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (16).....	27
FIGURE 5: PHOTOGRAPHIE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE D'UNE TERMINAISON NERVEUSE ENTOUREE D'UN PROLONGEMENT ODONTOBLASTIQUE (3).....	33
FIGURE 6: PHOTOGRAPHIES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE EN TRANSMISSION DU CIL PRIMAIRE ODONTOBLASTIQUE (PC), PRES DU CENTROSOME (C) ET DE L'APPAREIL DE GOLGI (GC) (46)...	35
FIGURE 7: ARBRE PHYLOGENETIQUE DE LA FAMILLE TRP CHEZ LES MAMMIFERES (54).....	38
FIGURE 8: SCHEMA DE L'ARCHITECTURE GENERALE DU RECEPTEUR TRPV1 (57).....	40
FIGURE 9: SCHEMA DE LA CONFIGURATION FERMEE DE TRPV1 (57).....	42
FIGURE 10: DIAGRAMME LINEAIRE DES PRINCIPAUX DOMAINES STRUCTURELS DE TRPA1 (70).....	45
FIGURE 11: SCHEMA DE LA STRUCTURE DU RECEPTEUR TRPM8 (77).....	47
FIGURE 12: SCHEMA DE LA POTENTIELLE STRUCTURE DU RECEPTEUR TRPV4 (81).....	49
FIGURE 13: SCHEMAS DES HYPOTHETIQUES MECANISMES DE MECANO-ACTIVATION DE TRPV4 (83)..	51
FIGURE 14: SCHEMA DE LA STRUCTURE DU COMPLEXE PROTEIQUE TRPP2/PC1 (88).....	53
FIGURE 15: ARBRE PHYLOGENETIQUE DE LA FAMILLE DES CANAUX ENAC/DEG (95).....	55
FIGURE 16: SCHEMA DE LA STRUCTURE GENERALE DES RECEPTEURS ASICs (95).....	57
FIGURE 17: SCHEMA DE LA CONVERSION D'UN POTENTIEL RECEPTEUR EN POTENTIEL D'ACTION, A PARTIR D'UNE CELLULE SPECIALISEE PROCHE D'UNE TERMINAISON NERVEUSE (103).....	63
FIGURE 18: SCHEMA RESUMANT LES PRINCIPAUX COURANTS ET CANAUX IMPLIQUES DANS LA POTENTIELLE EXCITABILITE DE LA MEMBRANE ODONTOBLASTIQUE. ICONOGRAPHIE PERSONNELLE, ADAPTEE DE (73).....	65
FIGURE 19: SCHEMA RESUMANT LA TRANSMISSION PURINERGIQUE SYNAPTIQUE (116).....	68
FIGURE 20: SCHEMA DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE PURINERGIQUE ENTRE ODONTOBLASTES ET ENTRE FIBRES NERVEUSES ET ODONTOBLASTES (123).....	70

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1: CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES FIBRES NERVEUSES DENTINO-PULPAIRES	23
--	----

Th. D. : Chir. Dent. : Lille : Année 2018 – N°:

L'Odontoblaste : Une cellule sensorielle au service de la nociception ? / **LOISEL Justine.**- p. 84 : ill. 20 ; réf. 123.

Domaine : Sciences fondamentales.

Mots clés Rameau: Hypersensibilité dentinaire ; Récepteurs sensoriels ; Nocicepteurs ; Cellules - - Interaction ; Transmission nerveuse.

Mots clés FMeSH: Odontoblastes ; Nociception ; Hypersensibilité dentinaire ; Canaux cationiques TRP ; Transduction du signal ; Communication cellulaire.

Résumé de la thèse :

L'odontoblaste assure différentes fonctions tout au long de la vie de l'organe dentaire. Cette cellule participe à l'odontogénèse, à la minéralisation de la dent mais aussi à sa protection par la production de dentine réactionnelle. A la frontière entre tissus inertes et vivant, elle constitue une cible privilégiée pour toutes stimulations externes. De manière intéressante, elle est récemment décrite comme une cellule sensorielle impliquée dans la perception et la transmission des *stimuli* externes, qui, après intégration neuronale, deviendront des messages nociceptifs. Ils seront à l'origine de sensibilités, voire de douleurs, dentinaires.

Par l'expression de récepteurs sensoriels spécifiques, tels que les canaux TRP, l'odontoblaste serait capable de détecter les *stimuli* appliqués sur la dentine ; par l'intermédiaire des forces hydrodynamiques générées par les mouvements de fluide dentinaire.

Par la libération de médiateurs, elle communiquerait avec les terminaisons nerveuses trigéminales situées à proximité, mais également avec les odontoblastes voisins.

Dans cette thèse, le lecteur trouvera un exposé de ces différentes caractéristiques odontoblastiques, soutenant la théorie faisant de l'odontoblaste la cellule clé d'un système mécano-sensoriel mêlant théorie hydrodynamique et théorie du transducteur odontoblastique.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Asseseurs : Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL